

COMBINACIONES A DOSIS FIJAS DE LABA/LAMA PARA EL MANEJO DE LA EPOC: ¿CUÁNDO? ¿CUÁLES?

*De la Hija MB¹, García MR¹, Arroyo V¹, Ortega A², Machado JM³, Marco E⁴
¹Sº Farmacia AP. ²Sº Neumología. ³CS La Algodonera. GAI Talavera de la Reina
⁴Sº Farmacia AP GAI Cuenca*

El enfoque actual del tratamiento farmacológico de la EPOC estable está basado en una broncodilatación escalonada según las características clínicas del paciente. La doble broncodilatación LAMA+LABA se perfila como tratamiento inicial en pacientes de alto riesgo y/o alta sintomatología, y como tratamiento alternativo en pacientes donde la broncodilatación en monoterapia no es efectiva, reservando el uso de LABA+CI a pacientes muy concretos. El objetivo del presente boletín es actualizar la evidencia disponible sobre las asociaciones LABA/LAMA, y clarificar qué aportan y cuál es su lugar en la terapéutica en base a la seguridad y a la diferencia mínima clínicamente relevante de las variables de eficacia clínica.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es actualmente la cuarta causa de muerte en el mundo, pero con la perspectiva de llegar a ser la tercera en 2.020. Más de 3 millones de personas murieron de EPOC en 2.012, lo que supone el 6% de todas las muertes. Se trata de una enfermedad prevenible y tratable. Muchas personas la sufren durante años y mueren prematuramente por sus complicaciones. En las próximas décadas la carga de la enfermedad se incrementará debido a la continua exposición a los factores de riesgo de la EPOC y al envejecimiento de la población¹.

El objetivo del tratamiento farmacológico de la EPOC estable se centra en aliviar los síntomas, fundamentalmente la disnea, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, y mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio. La elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada, en función de esos objetivos y de la gravedad de los síntomas, teniendo en cuenta la seguridad de los principios activos, la adecuación de los dispositivos a las características del paciente (flujo inspiratorio y coordinación) y el coste. El tratamiento es escalonado

y antes de pasar al siguiente escalón es preciso valorar la adherencia al tratamiento, la técnica de inhalación y la adecuación del dispositivo^{1,2}.

La base del tratamiento son los broncodilatadores inhalados de acción corta a demanda (agonistas beta-2 adrenérgicos o SABA y anticolinérgicos o SAMA) y los de larga duración, para pacientes con síntomas permanentes que requieren terapia de mantenimiento (agonistas beta-2 adrenérgicos o LABA y anticolinérgicos o LAMA). Se emplean de manera escalonada en monoterapia, o en combinación en caso de síntomas persistentes. La combinación de dos broncodilatadores o de uno con un corticoide inhalado (CI) son alternativas a considerar en función de las características clínicas del paciente, ya que permiten una mayor individualización del tratamiento.

CUÁNDO UTILIZAR LA DOBLE BRONCODILATACIÓN EN EPOC

La terapia combinada de dos broncodilatadores tiene, al menos desde un punto de vista teórico, un efecto beneficioso aditivo sobre la relajación del músculo liso, lo que induce mejoras en la función pulmonar superiores a las obtenidas con uno solo, y mejoras en

otros aspectos, como la capacidad inspiratoria, la disnea, los síntomas, el uso de medicación de rescate y el estado de salud^{3,4}.

Las dos guías de referencia en EPOC, la GOLD (*Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) a nivel internacional y la GesEPOC (Guía Española de la EPOC) a nivel nacional, han sido actualizadas en 2017 y ambas modifican sus algoritmos de tratamiento, **priorizando la doble broncodilatación frente a la combinación LABA/CI**.

GOLD 2017

La versión 2017 de la guía GOLD introduce algunas modificaciones relativas a la individualización del manejo de la enfermedad y a las características clínicas a considerar en la clasificación de los pacientes^{1,2}.

Esta guía establece la gravedad de la EPOC en función del grado de obstrucción, medido con el FEV₁ post-broncodilatador (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), expresado como porcentaje respecto al valor teórico en pacientes con un cociente FEV₁/FVC inferior a 0,7: leve ($\geq 80\%$); moderada (50%-79%); grave (30%-49%); y muy grave (< 30%).

Según este porcentaje los pacientes quedarán encuadrados en los grados GOLD de 1 a 4, respectivamente.

Además basa el tratamiento en cuatro grupos de pacientes (A, B, C y D), a los que clasifica en función de la sintomatología y la presencia de exacerbaciones. Para cada grupo se recomienda un tratamiento escalonado, estableciendo el uso de la doble broncodilatación como terapia de elección inicial en pacientes de alta sintomatología y exacerbadores, grupo D, y como primera alternativa en los grupos B y C (tabla 1).

Los **síntomas** se evalúan mediante el cuestionario CAT (*COPD Assessment Test*), disponible en www.catestonline.org, que se compone de 8 preguntas sobre actividades de la vida diaria, que puntúan al paciente entre cero y cuarenta (de menos a más nivel de síntomas). El grado de **disnea** se mide con la escala mMRC (*modified Medical Research Council*), que establece 5 grados, desde el cero (disnea sólo ante actividad física muy intensa) al cuatro (disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria o que impiden al paciente salir de casa).

Tabla 1. Clasificación de pacientes GOLD 2017 en función de nivel de síntomas y riesgo de exacerbaciones¹

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D
Exacerbaciones moderadas-graves	≤ 1 sin ingreso hospitalario		≥ 2 o ≥ 1 con ingreso hospitalario	
Nivel de síntomas	Bajo (CAT < 10; mMRC 0-1)	Alto (CAT ≥ 10 ; mMRC ≥ 2)	Bajo (CAT < 10; mMRC 0-1)	Alto (CAT ≥ 10 ; mMRC ≥ 2)
Tratamiento de elección	Un broncodilatador de acción corta o larga	LABA o LAMA	LAMA	LABA/LAMA (pref) LABA/CI (solapamiento asma-EPOC)
Tratamiento alternativo	Tras evaluar el efecto, continuar, suspender o probar una clase alternativa de broncodilatador	Si persisten los síntomas, LABA/LAMA	Si nuevas exacerbaciones, LABA/LAMA (pref) o LABA/CI	Si nuevas exacerbaciones, LABA/LAMA/CI Si persisten, Roflumilast y macrólidos

LABA: beta-adrenérgicos de larga duración; LAMA: antimuscarínicos de larga duración; CI: corticoide inhalado; CAT: COPD Assessment Test; mMRC: escala modificada del Medical Research Council; pref: tratamiento preferente.

GesEPOC 2017

En la versión más actualizada de esta guía⁵ se mantiene el diagnóstico mediante espirometría (cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador < 0,7 comparado con los valores normales de la edad) y se estratifica al paciente en “bajo” o “alto riesgo” en función del grado de obstrucción, nivel de disnea y exacerbaciones en el último año (tabla 2).

Tabla 2. Estratificación según el riesgo⁵

	BAJO Debe cumplir todos	ALTO Debe cumplir al menos 1
Obstrucción (FEV ₁ postbroncod)	$\geq 50\%$	< 50%
Disnea (mMRC)	0-2	≥ 2 con tratamiento
Exacerbaciones (último año)	0-1 sin ingreso	≥ 2 o 1 con ingreso

mMRC: escala modificada del Medical Research Council.

Los de alto riesgo se clasifican en 4 fenotipos con diferentes abordajes terapéuticos (**tabla 3 y gráfico 1**), de los que destacan los siguientes aspectos:

- La base del tratamiento son los broncodilatadores de larga duración, a diferencia de la guía GOLD, que contempla el uso de SAMA o SABA.
- En pacientes con *bajo riesgo* se recomienda un LAMA y pasar a la combinación LABA/LAMA cuando el paciente no esté controlado con el LAMA (mMRC=2).
- En los de *alto riesgo* la guía prioriza la doble broncodilatación, añadiendo un CI en los agudizadores.

- En pacientes del *fenotipo mixto* se debe utilizar siempre un CI, independientemente del nivel de gravedad, asociado a un LABA.

Tabla 3. Fenotipos según la guía GesEPOC⁵

≥ 2 reag./año o 1 ingreso	Fenotipo agudizador con enfisema	Fenotipo agudizador con bronquitis crónica	Fenotipo mixto (ACO asthma-COPD overlap)
	Fenotipo no agudizador		
$0-1$ reag./año sin ingreso	<i>Enfisema</i>	<i>Bronquitis crónica</i>	



Gráfico 1. Esquema de tratamiento según estratificación de riesgo y fenotipo⁵

VARIABLES DE EFICACIA: DIFERENCIA MÍNIMA CLÍNICAMENTE RELEVANTE

Las cuatro combinaciones LABA/LAMA han sido sometidas a programas de desarrollo clínico para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con EPOC. Según establece la directriz de la EMA sobre investigación clínica de medicamentos en el tratamiento de la EPOC⁶, las medidas de eficacia se deben centrar en variables dirigidas al paciente, como mejorar la disnea, la calidad de vida relacionada con la salud, la reducción del número de exacerbaciones, y no sólo con la medición de la función pulmonar (FEV₁). Una vez establecidos los objetivos de eficacia es importante destacar los límites que se consideran con relevancia clínica en cada uno de ellos (**tabla 4**).

Ante la escasez de estudios comparativos se han realizado cuatro meta-análisis cuyos resultados indican que *no hay diferencias entre las combinaciones con respecto a placebo y que la doble broncodilatación es superior a la monoterapia*⁷.

Función pulmonar. Es la variable principal de los estudios. La variable más utilizada es el FEV₁ valle (antes de la siguiente dosis) a las 24-26 semanas de iniciado el tratamiento, aunque en algunos estudios la variable principal es el área bajo la curva del FEV₁. Se considera que 100 ml es la mínima diferencia con relevancia clínica⁸. Al tratarse de una variable subrogada con pobre correlación con el estado de salud, el hecho de que las combinaciones LABA/LAMA muestren una eficacia superior frente a

la monoterapia en términos del FEV₁ no implica superioridad en cuanto a síntomas o exacerbaciones^{7,9}. Las variables con relevancia clínica son la disnea, la

calidad de vida relacionada con la salud y el número de exacerbaciones, que suelen ser variables secundarias en los ensayos clínicos.

Tabla 4. Relevancia clínica de las variables de eficacia en EPOC (modif. de 8)

	Variable	Mínima diferencia clínicamente relevante
<i>Función pulmonar</i>	FEV ₁ valle (volumen espiratorio forzado en el primer segundo)	Aumento de 100-120 ml
<i>Disnea</i>	TDI (Índice transicional de la disnea)	Aumento de 1 unidad (escala: -9 a +9)
<i>Calidad vida</i>	SGRQ (<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>)	Disminución de 4 puntos (escala: 0-100)
<i>Exacerbaciones</i>	Reducción del riesgo relativo	Disminución del 15-20%
	Nº agudizaciones/pac/año	Disminución de 1
<i>Hospitalizaciones</i>	Reducción del riesgo relativo	20%
<i>Mortalidad</i>	Reducción del riesgo relativo	15%

El índice transicional de disnea (ITD) mide el cambio en la gravedad de la disnea. Tiene un rango entre -9 y +9, de mayor a menor deterioro. La mínima diferencia de relevancia clínica es de 1.

La calidad de vida relacionada con la salud se mide con el cuestionario de St. George (SGRQ), cuya puntuación oscila entre 0 y 100, de menor a mayor calidad de vida. La mínima diferencia clínicamente relevante es de 4 puntos.

Se entiende por *exacerbación* el empeoramiento de los síntomas durante dos días consecutivos, siendo *moderada* si requiere tratamiento con corticoides sistémicos o antibióticos, y *grave* si precisa hospitalización o visita a las urgencias hospitalarias. La EMA establece que, debido a la estacionalidad de la EPOC, se requiere que los estudios tengan una duración mínima de un año para poder evaluar las exacerbaciones⁸.

COMBINACIONES LABA/LAMA

Mecanismo de acción. Los LABA son agonistas de los adrenorreceptores β₂ que actúan estimulando la adenilciclase intracelular, lo que incrementa los niveles de AMP cíclico, dando lugar a la relajación del músculo liso bronquial. Los LAMA son antagonistas de los receptores muscarínicos, que actúan bloqueando la acción broncoconstrictora de la acetilcolina en las células del músculo liso de las vías respiratorias, produciendo su dilatación.

El uso de un LABA y un LAMA en **un único dispositivo** a dosis fijas, frente a la administración de los monocomponentes en dos inhaladores distintos, podría asociarse a una mejora en el cumplimiento terapéutico, aunque no hay estudios que lo hayan evaluado¹⁰.

La **indicación** autorizada de las combinaciones LABA/LAMA es el tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC. No deben utilizarse como medicación de rescate en los síntomas agudos del broncoespasmo y **no están indicados en el asma**.

Los estudios de **eficacia** de las cuatro combinaciones LABA/LAMA, la población incluida y los principales resultados se muestran en la **tabla 5**.

En la **tabla 6** figura la **posología** recomendada de cada combinación. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada, insuficiencia hepática o renal leve-moderada. No se ha establecido su eficacia y seguridad en menores de 18 años.

1. Indacaterol/glicopirronio

Es la primera combinación a dosis fija autorizada de un LABA (indacaterol 85 µg) y un LAMA (glicopirronio 43 µg). La posología recomendada es una inhalación/24 h, mediante el dispositivo *Breezhaler*® de polvo seco en cápsulas unidosis. El programa de ensayos clínicos de fase III, que incluyó más de 5.000 pacientes, englobó 3 estudios pivotales, en los que se comparó con placebo, indacaterol, glicopirronio, tiotropio y salmeterol/fluticasona, y 2 estudios de soporte, uno para valorar la seguridad a largo plazo y otro la tolerancia al ejercicio. La eficacia se evaluó mediante pruebas de función pulmonar y variables sintomáticas, como disnea, cuestionarios de salud específicos para la EPOC, medicación de rescate y exacerbaciones. No se realizaron estudios comparativos frente a otras asociaciones LABA/LAMA¹⁰. Indacaterol/glicopirronio mostró cierta mejoría en la **función pulmonar** respecto a los principios activos por separado y frente a tiotropio. **Sólo alcanzó diferencias**

clínicamente relevantes frente a placebo.

Esta asociación produjo una reducción estadísticamente significativa en el **Índice Transicional de Disnea** (TDI) de 1,1 puntos frente a placebo. Cuando se comparó con tiotropio y con fluticasona/salmeterol las diferencias fueron estadísticamente significativas, pero sin relevancia clínica.

La combinación no mostró diferencias clínicamente relevantes vs placebo y tiotropio en **calidad de vida**, a través del cuestionario respiratorio de St. George, a pesar de alcanzar la significación estadística.

En lo que se refiere a la tasa de **exacerbaciones** los estudios SPARK y FLAME tenían una duración suficiente para evaluarlas. Las diferencias sólo alcanzaron significación estadística frente a glicopirronio y salmeterol/fluticasona, pero en datos absolutos no fueron clínicamente relevantes. La diferencia observada fue muy pequeña e insuficiente para reconocer que esta asociación presenta ventajas en la reducción de exacerbaciones, dado que además no había obtenido diferencias significativas frente a tiotropio en monoterapia⁸.

Tabla 5. Ensayos clínicos de los LABA/LAMA frente a distintos comparadores¹⁰⁻¹⁴

	Indacaterol/ glicopirronio	Olodaterol/ tiotropio	Vilanterol/ umeclidinio	Formoterol/ aclidinio
Estudios (semanas)	SHINE (26), QUANTIFY (26), SPARK (64), ILLUMINATE (26), LANTERN (26), FLAME (52)	TONADO 1 y 2 (52 y 24) OTEMTO 1 y 2 (12) ENERGITO (33/6)	DB2113373 (24), DB2113360 (24) DB2113374 (24), ZEP117115 (24) Siler 2016 (12), Kalberg 2016 (12), Sing 2015 (12), DB2114930 (12), DB2114951 (12)	ACLIFORM COPD (24) AUMENT COPD (24) LAC-MD-36 (52) AFFIRM COPD (24)
Población de estudio	EPOC: moderada 0-80%, grave 20-79%, muy grave 0-21% Reagudizaciones año anterior: 76,2% 1 exac. moderada-grave 23,2% 1 exac. con hospitalización	GOLD: 2 (50-72%), 3 (28-39%), 4 (0,5-11%)	GOLD: 2 (46-55%), 3 (43-50%), 4 (11%) Reagudizaciones año anterior: pacientes sin reagudizaciones	GOLD: 2 (59%), 3 (41%) Reagudizaciones año anterior: 0 (68-71%), 1 (20%), ≥ 2 (9%)
Población excluida	Enfermos cardiovasculares, asmáticos y pacientes con patología respiratoria			
Diferencia media FEV₁ valle	Placebo: 200 ml Glicopirronio: 90 ml Indacaterol: 70 ml Tiotropio: 80 ml Salmeterol/fluticasona: 140 ml	Placebo: 162-166 ml Tiotropio: 50-71 ml Olodaterol: 82-88 ml Salmeterol/fluticasona: 47-58 ml Vilanterol/umeclidinio: -52	Placebo: 167 ml Umeclidinio: 37-52 ml Vilanterol: 90-95 ml Tiotropio: 60-112 ml Salmeterol/flutic: 82-90 ml Olodaterol/tiotropio: 52 ml	Placebo: 130-143 ml Formoterol: 45-85 ml Aclidinio: 118 ml (FEV ₁ 1 h) Salmeterol/fluticasona: NS
Disminución de la disnea (TDI)	Placebo: 1,1 Glicopirronio, indacaterol: NS Tiotropio: 0,51 Salmeterol/fluticasona: 0,76	Placebo: 1,6 Tiotropio: 0,36-0,59 Olodaterol: 0,42	Placebo: 1,2 Umeclidinio, vilanterol: NS Tiotropio: NS Salmeterol/fluticasona: NS	Placebo: 1,4 Aclidinio, formoterol: NS Salmeterol/fluticasona: NS
Mejora en la calidad de vida (SGRQ)	Placebo: -3 Glicopirronio, indacaterol: NS Tiotropio: resultados discordantes Salmeterol/fluticasona: NS	Placebo: -4,67 Tiotropio: -1,23; -2,10 Olodaterol: -1,69	Placebo: -4,03 Tiotropio: -2,10 Salmeterol/fluticasona: NS	Placebo: -0,65 a -4,35 Aclidinio, formoterol: NS Salmeterol/fluticasona: NS
Reducción de la tasa de exacerbaciones moderadas-graves	Glicopirronio: 12% (0,11 exac/año) Tiotropio: NS Salmeterol/fluticasona: 17% (0,21 exac/año). Estudio FLAME	Tiotropio: NS	Ninguno de los estudios fue diseñado para ello, siendo evaluada como variable secundaria, para la que no pudo inferirse significación estadística.	Los estudios no estaban diseñados para encontrar diferencias en las exacerbaciones y estas fueron estudiadas como variables adicionales.

NS: no significativo estadísticamente; **Diferencias clínicamente relevantes.**

2. Olodaterol/tiotropio

Esta combinación se ha comercializado con el dispositivo *Respimat*®, cartucho presurizado de niebla fina. La dosis recomendada es de 5 µg de ambos principios activos administrados en dos pulsaciones, una vez al día y a la misma hora.

El programa de desarrollo clínico incluye 10 ensayos clínicos fase III (10.894 participantes). En la tabla 5 se reflejan los datos de 5 de ellos, que evalúan la combinación con cada uno de los monocomponentes por separado (estudios TOnado-1 y TOnado-2), con salmeterol/fluticasona (ENERGITO) y con tiotropio y placebo (OTEMTO 1 y 2)¹⁴.

En una revisión sistemática se incluyeron 10 ensayos en los que se comparaban cuatro LABA (salmeterol, formoterol, indacaterol y olodaterol) añadidos a tiotropio, frente al LABA y tiotropio por separado. La mayoría de los datos proceden de estudios con olodaterol. Los resultados mostraban una pequeña mejora media en la *calidad de vida relacionada con la salud* y en el *FEV₁*, frente a los monofármacos por separado. Aunque estas diferencias eran menores que las consideradas clínicamente importantes, se apreció un pequeño aumento en el número de respondedores en el grupo de pacientes tratados con la combinación.

Por otra parte, la adición de tiotropio a LABA redujo las *exacerbaciones*, aunque la adición de LABA a tiotropio no. Los resultados no se combinaron debido a la heterogeneidad de los estudios. No se apreciaron resultados beneficiosos en la reducción de los ingresos hospitalarios ni en la mortalidad. Aunque los resultados fueron comparables para los distintos LABA, no hubo datos suficientes para hacer comparaciones entre ellos cuando se usan en adición a tiotropio, ni para determinar la eficacia relativa y la seguridad del tiotropio más LABA en comparación con LABA solo¹⁵.

3. Vilanterol/umeclidinio

Esta combinación ha sido autorizada a dosis de 22/55 µg, en administración única diaria, con un nuevo dispositivo inhalador de polvo seco (*Ellipta*®). El programa de desarrollo clínico incluyó 7 ensayos: 4 estudios principales de eficacia, 2 de soporte y 1 de eficacia a largo plazo. No todos se realizaron con la dosis autorizada.

Frente a placebo esta combinación ha demostrado diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes, tanto en la función pulmonar como en la disnea.

Frente a los monocomponentes la relevancia clínica

de las diferencias observadas en función pulmonar fue cuestionable. Las diferencias frente a vilanterol hace cuestionable la contribución de este componente en la asociación desde el punto de vista clínico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el TDI.

Frente a tiotropio hubo variabilidad entre estudios en los resultados obtenidos en función pulmonar, siendo las diferencias estadísticamente significativas en dos de ellos y no significativas en uno. La combinación mostró una diferencia en la puntuación total del cuestionario respiratorio de St. George, aunque no fue clínicamente relevante.

Las desventajas de esta combinación son que no dispone de estudios adecuadamente diseñados que avalen su eficacia en la reducción de exacerbaciones (aspecto ya resuelto por indacaterol/glicopirronio), que no se han llevado a cabo estudios con la dosis autorizada de una duración superior a 24 semanas, y que es la única combinación LABA/LAMA con uno de los componentes, el vilanterol, no autorizado en monoterapia¹².

4. Formoterol/aclidinio.

Es la única asociación LABA/LAMA que se administra 2 veces al día. Ha sido autorizada a dosis de 11,8/340 µg en dispositivo de polvo seco (*Genuair*®, *Brimica*®).

El programa de desarrollo clínico incluyó dos estudios pivotales y dos de soporte, en los que ha mostrado diferencias estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en comparación con *placebo* tanto en la capacidad broncodilatadora, como en la disnea y en el estado de salud relacionado con la enfermedad.

Sin embargo, en comparación con los *monocomponentes*, la relevancia clínica de los beneficios obtenidos resulta cuestionable. En cuanto al FEV₁ 1 hora post-dosis ha mostrado diferencias clínicamente relevantes respecto a aclidinio. Para el FEV₁ valle las diferencias frente a formoterol no fueron clínicamente relevantes. Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a los monocomponentes en las variables TDI y SGRQ.

A pesar de que se observaron mejorías en la tasa de exacerbaciones moderadas-graves frente a placebo, los resultados no son valorables, dado que los estudios no habían sido diseñados para ello. En los estudios se excluyeron pacientes con EPOC muy grave (FEV₁ < 30%) en los que los LABA/LAMA son la terapia de elección, por lo que se desconoce la eficacia de la combinación en este subgrupo de pacientes¹³.

COMPARACIONES ENTRE LABA/LAMA

Sólo se dispone de dos estudios comparativos directos entre las combinaciones LABA/LAMA, un ensayo clínico en el que se compara vilanterol/umeclidinio con indacaterol/tiotropio (no comercializado en nuestro país) y otro que compara vilanterol/umeclidinio vs olodaterol/tiotropio¹⁶. Esta escasez de estudios comparativos directos dificulta el posicionamiento entre ellas.

En 2016 se publicó un metanálisis con revisión sistemática, que evaluaba la efectividad y seguridad cardiaca de las combinaciones LABA/LAMA frente a sus componentes en el tratamiento EPOC a partir de estudios de al menos tres meses de duración. Se incluyeron 14 artículos y una comunicación a congreso con 23.168 pacientes. Los resultados mostraron que todas las combinaciones LABA/LAMA eran más efectivas en la mejora del FEV₁, en el TDI y en la puntuación del cuestionario SGRQ que sus monocomponentes. No se apreciaron diferencias entre ellas, sin embargo, se observó el siguiente gradiente de efectividad en la mejora de la función pulmonar:

- Vilanterol/umeclidinio 25/62,5 µg (referencia) >
- Indacaterol/glicopirronio 27,5/15,6 µg (-3 ml) >
- Indacaterol/glicopirronio 110/50 µg (-12 ml) >
- Olodaterol/tiotropio 5/5 µg (-30 ml) >
- Formoterol/aclidinio 12/400 µg (-49 ml).

Este gradiente de efectividad podría ser indicativo de posibles diferencias entre ellos. No se observaron diferencias en el perfil de seguridad cardiaca entre las asociaciones a dosis fijas y los monocomponentes³.

El primer estudio comparativo entre LABA/LAMA, realizado con 236 pacientes, en su mayoría del grupo GOLD B, mostró superioridad (análisis por ITT) de vilanterol/umeclidinio vs olodaterol/triotropio en función pulmonar (cambios en el FEV₁ desde la situación basal de 180 ml vs 128 ml; diferencia 54 ml, no clínicamente relevante). Es un dato curioso que el 52% de los pacientes mostraron diferencias con relevancia clínica a favor de vilanterol/umeclidinio y el 19% a favor de olodaterol/tiotropio. La frecuencia de efectos adversos fue del 25% y 31% de los pacientes, respectivamente¹⁶.

COMPARACIONES LABA/LAMA VS LAMA

Como se observa en la tabla 5, las mejoras en eficacia broncodilatadora de las combinaciones LABA/LAMA vs LAMA carecen de relevancia clínica en la mayoría de los casos.

En *disnea* sólo indacaterol/glicopirronio y olodaterol/tiotropio han mostrado diferencias estadísticamente significativas vs tiotropio, y en

calidad de vida sólo olodaterol/tiotropio y vilanterol/umeclidinio. Las diferencias no son clínicamente relevantes en ninguno de los casos.

Indacaterol/glicopirronio dispone de un estudio diseñado para medir la reducción de *exacerbaciones*, en el que se observó una pequeña mejora frente al glicopirronio, que no pudo ser demostrada frente al tiotropio⁶.

COMPARACIONES LABA/LAMA VS LABA/CI

Los CI se utilizan de manera generalizada en cualquier paciente con EPOC, a pesar de que el componente inflamatorio de la enfermedad es resistente a ellos¹⁷. Se emplean en combinación con LABA tras demostrar en el estudio TORCH un perfil desfavorable para la monoterapia. Sin embargo, su uso conlleva efectos adversos, algunos graves, como la neumonía. En la actualidad hay evidencia suficiente de que dosis elevadas de CI (> 500 µg diarios de fluticasona propionato, o dosis equipotentes de otros corticoides) se asocian con un aumento del riesgo de neumonía en pacientes con EPOC⁴. Por eso y porque la eficacia es similar, en la última actualización de las guías se establece el uso de LABA/LAMA de elección en pacientes con mayor riesgo de exacerbaciones (GOLD C y D), y posicionan las combinaciones LABA/CI como alternativa, salvo en pacientes con solapamiento asma-EPOC/fenotipo mixto.

En relación con esto la Cochrane ha publicado recientemente un meta-análisis que compara la eficacia y seguridad de las combinaciones LABA/LAMA frente a las de LABA/CI, e incluye 11 estudios con 9.839 pacientes. Los resultados muestran para los LABA/LAMA mejoras en la función pulmonar (cambio en FEV₁ 80 ml), menor riesgo de exacerbaciones (OR 0,82), menor riesgo de neumonía (OR 0,57) y cambios clínicamente importantes en calidad de vida (cambio de \geq -4 puntos en la SGRQ OR 1,25). Los autores concluyen que estos datos apoyan la reciente actualización de la guía GOLD, en el sentido de dar prioridad a las combinaciones LABA/LAMA frente a las de LABA/CI, a pesar de que reconocen que la calidad de la evidencia es baja-moderada, procedente sobre todo de pacientes con EPOC moderada-grave y de estudios heterogéneos de menos de un año de duración¹⁸.

En este contexto es de destacar el estudio FLAME, de no inferioridad y superioridad, en el que se compara indacaterol/glicopirronio vs salmeterol/fluticasona durante 52 semanas, en 3.362 pacientes con EPOC que habían sufrido al menos una agudización en el año previo (75% GOLD D, 24% GOLD B y 19% con al menos 2 reagudizaciones moderadas-graves). Los resultados muestran una reducción significativa de indacaterol/glicopirronio del 11% en la tasa de

exacerbaciones globales (0,44 exacerbaciones/pac/año) y un 17% en las moderadas-graves (0,21 exacerbaciones/pac/año), aunque no reduce las graves. La incidencia de efectos adversos y muertes fue similar en los dos grupos. La incidencia de neumonía fue menor (3,2% vs 4,8%)¹¹. Se consideran limitaciones del estudio el que no incluya pacientes GOLD C y el periodo de lavado previo con tiotropio, que puede suponer una selección de pacientes con buena respuesta y tolerabilidad a los LAMA¹⁸.

SEGURIDAD





El perfil de seguridad de estas combinaciones se corresponde con los efectos adrenérgicos y anticolinérgicos de sus componentes, similares en todos los LAMA y LABA². Ambos pueden producir efectos adversos cardiovasculares, como arritmias, fibrilación auricular y taquicardia. Los LABA pueden afectar a la frecuencia del pulso y a la presión sanguínea, y pueden producir prolongación del intervalo QT e hipopotasemia⁸.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular no controlada o alteración de la conducción cardíaca

fueron excluidos de los ensayos clínicos, por ello, la EMA ha elaborado un plan de gestión de riesgos para monitorizar los posibles efectos cardiovasculares. En relación con esto, un estudio de casos y controles ha observado un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular grave (entendiendo como tal aquella que requirió hospitalización o visita a urgencias) del 50% en enfermos cardiovasculares con EPOC que inician el tratamiento con un LABA o un LAMA, riesgo que alcanzó su máximo a los 30 días y luego disminuyó, llegando a un nivel más bajo que el inicial a los 71-240 días. El riesgo en los primeros 30 días fue mayor con el nuevo uso de LABA/LAMA (OR=2,03; NNH=198)¹⁹.

Se desconoce su seguridad a largo plazo, dado que no se han realizado estudios superiores a 24 semanas. Se ha de tener precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, diabetes, convulsiones, tirotoxicosis, enfermedad cardiovascular grave o alteraciones en el electrocardiograma².

Tabla 6. Características de los dispositivos de inhalación de las combinaciones LABA/LAMA^{9,20}

	Indacaterol/glicopirronio (<i>Ulnar®</i> , <i>Ultibro®</i> , <i>Xoterna®</i>)	Olodaterol/tiotropio (<i>Spiolto®</i> , <i>Yanimo®</i>)	Vilanterol/umeclidino (<i>Anoro®</i>)	Formoterol/acclidinio (<i>Brimica®</i> , <i>Duaklir®</i>)
Dosis (µg)	85 µg/43 µg	2,5 µg /2,5 µg	22 µg /55 µg	11,8 µg /340 µg
Posología	1 puff / 24 h	2 puffs / 24 h	1 puff / 24 h	1 puff / 12 h
Dispositivo	 <i>Breezhaler®</i> . Polvo seco en cápsulas unidosis.	 <i>Respimat®</i> . Cartucho presurizado de niebla fina	 <i>Ellipta®</i> . Polvo seco, multi-dosis precargadas.	 <i>Genuair®</i> . Polvo seco, multi-dosis de depósito
Flujo inspiratorio	> 90 l/min	20-30 l/min	< 50 l/min	60-90 l/min
Tamaño de partícula	2.8µm	1-2 µm	2-4 µm	
Requiere coordinación	No. Se activa con la respiración	Sí	No. Se activa con la respiración	No
Preparación antes de la inhalación	Quitar el capuchón, abrir el inhalador, insertar la cápsula, cerrar el inhalador, presionar los botones laterales para agujerear la cápsula, liberar los botones e inhalar. Retirar la capsula tras inhalación	Insertar el cartucho y cebar antes del primer uso. Con cada puff, girar la base hasta oír un click, quitar el capuchón e inhalar presionando el botón.	Deslizar el capuchón e inhalar. Un posible inconveniente es que si se cierra el capuchón sin inhalar, se pierde la dosis.	Presionar y soltar el botón para cargar la dosis e inhalar.
Indicador de correcta administración	Zumbido durante la inhalación; la cápsula debe estar vacía al finalizar	Niebla visible.	Contador de dosis (cambia de 1 en 1 y es de buen tamaño).	La ventana cambia de verde a roja. Contador de dosis (cambia de 10 en 10 y es pequeño)
Compatibilidad con cámara de inhalación	No	Si	No	No
Coste/mes	86,02 €	81,49 €	70,25 €	70,25 €

COMPARACIÓN ENTRE DISPOSITIVOS

Las asociaciones LABA/LAMA se presentan en dispositivos distintos, con diferentes características que se deberán tener en cuenta a la hora de la selección (tabla 6). Un punto clave en el que coinciden todas las guías es la importancia de seleccionar el dispositivo más adecuado para cada paciente, teniendo en cuenta que no existe una familia de dispositivos mejor que otra, sino cual es el más adecuado para cada paciente concreto, con su patología pulmonar, sus comorbilidades, su habilidad física y psíquica, entre otros aspectos, porque si no conllevará el fracaso de la terapia inhalada. Habrá que valorar:

Factores que dependen del paciente:

- **Coordinación** entre pulsación e inspiración.
- **Flujo inspiratorio del paciente:** (tabla 7) lo ideal es que se sitúe entre 30-60 l/min. En el caso de los inhaladores en cartucho presurizado y el vapor suave, es el propio dispositivo quien propulsa el fármaco, mientras que en los de polvo seco, la fuerza proviene de la capacidad inhalatoria del paciente. Esto determina una de las reglas más importantes a la hora de prescribir un inhalador u otro: los inhaladores de polvo seco no serán adecuados en caso de obstrucción bronquial marcada o si padecen demencia avanzada, ya que estos pacientes no serán capaces de producir un flujo inspiratorio suficiente para mover el medicamento por sí mismos, de forma que lo que precisarán es un inhalador en cartucho presurizado, normalmente asociados a una cámara espaciadora, o un vapor suave.
- **Características del paciente:** calibre y anatomía de la vía, que puede verse disminuido en caso de patología respiratoria grave. La disminución del calibre de la vía aérea aumenta la velocidad del aire, produciendo turbulencia en lugares en los que el flujo es normalmente laminar. La obstrucción de la vía aérea también hace que el aire tienda a desplazarse a zonas sin obstruir, por lo que el fármaco inhalado también tenderá a depositarse mayoritariamente en las zonas sanas del pulmón.

Factores que dependen del dispositivo:

- **Tamaño de partícula.** Lo ideal es que se encuentre entre 0.5 y 5 μg , ya que más pequeñas se dispersan de manera errática y se exhalan (movimiento browniano) y mayores se depositan en zonas más altas del árbol respiratorio, por lo que no alcanzamos el objetivo que es alcanzar las zonas distales del árbol. Actualmente todos los

dispositivos emiten partículas en este rango, por lo que, en lo que se diferencian básicamente es en cuál es la fuerza que las mueve hasta el árbol bronquial

- **Velocidad de emisión:** cuanto mayor es la velocidad, más depósito en la vía superior.

Factores que dependen de la técnica:

- **Facilidad de la técnica de inhalación.** En la tabla 6 se muestran los pasos que hay que dar con cada dispositivo antes de la inhalación y cómo se puede comprobar si la dosis se ha administrado correctamente.
- **Apnea post-inhalación:** debe ser de unos 10 segundos, lo que favorece la sedimentación de partículas en la vía aérea inferior que favorece la sedimentación.

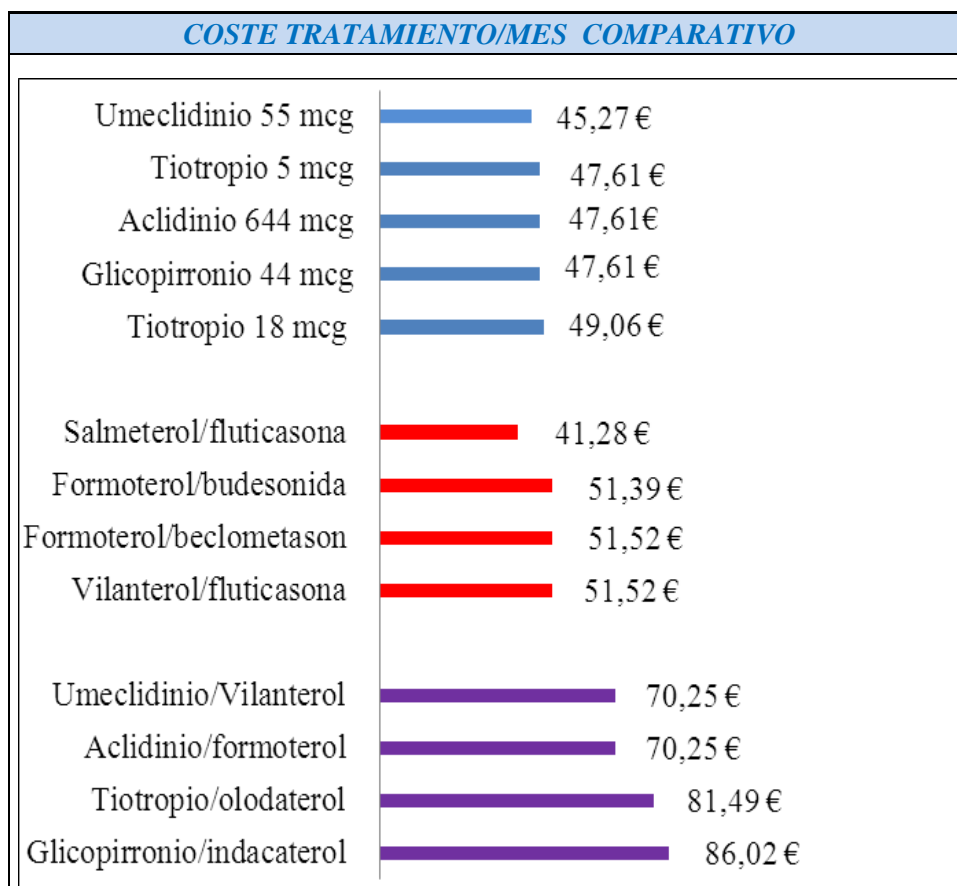
Más que la facilidad de uso, **la familiaridad con un determinado dispositivo** podría ser determinante a la hora de elegir entre una u otra combinación. En cualquier caso, debe evaluarse periódicamente, y sobre todo al inicio del tratamiento, si el paciente realiza de forma correcta la técnica de inhalación y el grado de respuesta clínica⁹.

Tabla 7. Características de los pacientes para la selección del dispositivo

Buena coordinación entre la inhalación y la activación del dispositivo	Flujo inspiratorio del paciente ≥ 30 l/min	Inhalador en cartucho presurizado
		Inhalador en polvo seco
		Inhalador en vapor suave
	Flujo inspiratorio del paciente < 30 l/min	Inhalador en cartucho presurizado
		Inhalador en vapor suave
Mala coordinación entre la inhalación y la activación del dispositivo	Flujo inspiratorio del paciente ≥ 30 l/min	Inhalador en cartucho presurizado con cámara
		Inhalador en polvo seco
		Inhalador de vapor suave
	Flujo inspiratorio del paciente < 30 l/min	Inhalador en cartucho presurizado con cámara
Inhalador de vapor suave		

CONCLUSIONES

1. En la actualidad se dispone de cuatro combinaciones LABA/LAMA como terapia de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC, que han mostrado cambios pequeños, aunque estadísticamente significativos, en la función pulmonar, escalas de síntomas y tasa de exacerbaciones frente a la monoterapia, aunque **las diferencias no son clínicamente relevantes**.
2. Sólo indacaterol/glicopirronio dispone de estudios para medir la prevención de exacerbaciones, aunque los resultados son muy discretos.
3. Las combinaciones LABA/LAMA producen ligeras mejoras en la función pulmonar frente a los LABA/CI, con menor riesgo de neumonía, por ello, las últimas versiones de las guías GOLD y GesEPOC priorizan la doble broncodilatación frente a las combinaciones con CI.
4. El uso de un LABA y un LAMA en un único dispositivo a dosis fijas, frente a la administración en dos inhaladores, podría asociarse a una mejora en el cumplimiento terapéutico, aunque no hay estudios que lo hayan evaluado.
5. Ante la falta de estudios comparativos entre LABA/LAMA, no pueden establecerse diferencias entre ellos, si bien, las comparaciones indirectas sugieren que son similares en eficacia y seguridad. Su principal diferencia está en los dispositivos de inhalación y en su coste. Por ello, la familiaridad con un determinado dispositivo debería ser uno de los factores más importantes a la hora de elegir una combinación LABA/LAMA.



Fuente: datos oficiales web del MSSSI . octubre 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org>.
2. Nuevos medicamentos inhalados en la EPOC: ¿Qué nos aportan? INFAC. 2015; 23 (9).
3. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual

- bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016; 149 (5): 1181-96.
4. Jenkins C. Drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Aust Presc*. 2017; 40:15-19.
 5. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324-335.
 6. Guideline on clinical investigation of medical products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). EMA/CHMP/483572/2012.
Disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.
 7. López-Campos JL, Calero-Acuña C, Márquez-Martín E, Quintana E, Carrasco-Hernández L, Abad M et al. Double bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease: a crude analysis from a systematic review. *International Journal of COPD*. 2017; 12: 1867-1876.
 8. Garjón J. Combinación de broncodilatadores ¿Qué aporta al tratamiento de la EPOC? *BIT Navarra*. 2016; 24 (5).
 9. An update on LAMA/LABA combinations for COPD. *DTB*. 2017; 55 (1):8-12.
 10. Informe de Posicionamiento Terapéutico de indacaterol/bromuro de glicopirronio (Ultibro Breezhaler®). PT/V1/25022015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.
 11. Wedzicha JA, Banerji D, Vestbo J, Roche N, Ayers T, Thach C et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *NEJM*. 2016; 374: 2222-34.
 12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de umeclidinio/vilanterol (Anoro® y Laventair®). IPT-UMECLIDINIO- VILANT/V1/14042015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.
 13. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bromuro de aclidinio/formoterol. PT-ACLIDINIO-FORMOTEROL/V1/1111 2015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>.
 14. Marcos A, Martín E, Gómez MT, Zamora E, Fraga MD. Olodaterol/tiotropio. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. 2016; XVIII (4).
 15. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta₂-agonists in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta₂-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. Disponible en: www.cochranelibrary.com.
 16. Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA, Tombs L, Barnes N, Riley JH, et al. Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study. *Adv Ther*. 2017; 34:2518-2533.
 17. Izquierdo JL, Rodríguez JM. Utilización excesiva de corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2012; 48 (6): 207-212.
 18. Horita N, Goto A, Shibata Y, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 2. Art. No.: CD012066.
 19. Wang MT, Liou JT, Lin CW, Tsai CL, Wang YH, Hsu YJ et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Inter Med*. Doi:10.1001/jamainernmed.2017.7720.
 20. Las cuatro reglas de la terapia inhalada. Romero de Avila G, González J, Mascarós E. Grupo de Trabajo de Enfermedades Respiratorias da Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria (Agamfec) y Sociedad de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP). Disponible en: <https://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2015/05/Las4reglasdelaterapiainhalada.pdf>

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Ibarra Lorente MI, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8920