

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### **Nuevas opciones farmacológicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica** **New pharmacological options in the chronic obstructive pulmonary disease**

Surama Martínez Chávez\*, Igber González de la Cruz\*, Alfredo E. Arredondo Bruce\*

\*Hospital Provincial Docente "Amalia Simoni". Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

Recibido: 13 de mayo de 2016

Aprobado: 7 de julio de 2016

#### **RESUMEN**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es un proceso morboso diseminado, con importantes implicaciones clínicas y económicas. Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos científicos publicados en PubMed, Scielo y MEDLINE, entre los años 2010 al 2015, acerca del tratamiento inhalatorio de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, principales tratamientos, reacciones adversas y los logros de la terapéutica moderna. Recientes ensayos clínicos han llevado a la aprobación de nuevas terapias inhalantes para esta enfermedad. Muchos de estos medicamentos son combinaciones de beta agonistas de larga acción y anti colinérgicos de larga acción, para la fase tardía de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se reconoce la necesidad de más investigaciones que establezcan comparaciones entre las opciones terapéuticas disponibles y la relevancia clínica de las nuevas opciones, para que éstas se traduzcan en una mejoría del volumen de espiración forzado.

**Palabras clave:** EPOC; EXACERBACIONES; LABA; LAMA; MACRÓLIDOS.

**Descriptores:** EPOC; EXACERBACIÓN; LAMA; MACRÓLIDOS.

#### **ABSTRACT**

Chronic obstructive pulmonary disease is a disseminated process with important clinical and economic implications. A bibliographic review of scientific articles published in PubMed, Scielo and MEDLINE between 2010 and 2015 was carried out concerning the inhalation treatment for the chronic obstructive pulmonary disease (COPD), its main indications, adverse reactions and achievements of modern therapy. Recent clinical trials have led to the approval of new inhalation therapies for the disease. Many of these medicaments are combinations of long-acting beta antagonists and long-acting anticholinergics for the late stage of the COPD. The necessity of more investigations capable to establish comparisons between the available treatment options and the clinical relevance of new alternatives to improve the forced expired vital capacity is acknowledged.

**Key words:** COPD; EXACERBATIONS; LABA; LAMA; MACROLIDES.

**Descriptors:** COPD; EXACERBATIONS; LAMA; MACROLIDES.

#### **INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) no es una simple enfermedad, sino un término que como una sombrilla engloba un amplio grupo de alteraciones crónicas del aparato respiratorio que causan limitaciones en el flujo de aire pulmonar. (1) La inflamación crónica de la vía aérea y el deterioro

de la superficie alveolar son simplemente dos de los procesos contribuyentes. La EPOC afecta a más de quince millones de norteamericanos y es la tercera causa de muerte en los Estados Unidos. Es más, la Asociación Mundial de la Salud estima que la EPOC es la cuarta causa de muerte a nivel internacional. (2)

Citar como: Martínez Chávez S, González de la Cruz I, Arredondo Bruce AE. Nuevas opciones farmacológicas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(8). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/819>.



Independiente de que el humo del cigarrillo es el principal culpable de la EPOC en los Estados Unidos y en otros países, existen otras exposiciones interiores y al aire libre como la combustión de la madera y el biogás, que pueden llevar a la EPOC, al igual que en las áreas con poco desarrollo donde se cocina con leña o carbón vegetal. (3, 4)

De acuerdo a los últimos estimados de la OMS, se estima que en la actualidad en el mundo, más de 64 millones de personas sufren de EPOC y tres millones de personas mueren anualmente, y se predice que será la tercera causa de muerte para el año 2030. (3)

En el año 2011, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica afectó a 32 millones de personas en los Estados Unidos y fue la tercera causa de muerte en este país. (4) En Cuba durante el año 2014 ocurrieron 3398 muertes por EPOC, con una relación hombre/mujer de 1:1, y ese mismo año se reportó una tasa de 58,3 por 100 000 habitantes de fallecidos por influenza y neumonía, donde la gran mayoría padecían de una EPOC de base. (5)

El concepto tradicional de la EPOC incluía una serie de entidades como la bronquitis crónica, el enfisema, el asma, las bronquiectasias, la bronquiolitis y cualquier otra entidad de causa poco definida y que cursara con obstrucción crónica al flujo aéreo. (1)

Las últimas normativas nacionales e internacionales excluyen las bronquiectasias y el asma del concepto de EPOC. En la actualidad definimos la EPOC como una entidad prevenible, que se caracteriza por un desarrollo progresivo de obstrucción al flujo aéreo, pudiendo ser ésta parcialmente reversible y que puede acompañarse de hiperreactividad bronquial, que presentan alteraciones del sistema respiratorio y otros sistemas. Se engloban dentro de la EPOC como producto terminal de sus lesiones fisiopatológicas, la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar. (6)

El diagnóstico y tratamiento de la EPOC están guiados principalmente por las guías creadas por la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD). El diagnóstico apropiado y clasificación de la severidad de la enfermedad dirigen a la población médica a través de un régimen escalonado de tratamiento. El más reciente sistema organizando no sólo tiene en cuenta la severidad de la limitación de la corriente aérea, sino también agrega la incidencia de síntomas, mediante la investigación del Concilio de Investigación Médica y la escala de disnea de la EPOC junto a las exacerbaciones del último año. (1, 4)

Acorde a la categoría donde se ubique cada paciente se recomiendan las diferentes terapias. El soporte principal del tratamiento no farmacológico se basa en la cesación del hábito de fumar, y se complementa con la oxigenoterapia y la rehabilitación pulmonar. La farmacoterapia incluye los broncodilatadores, esteroides inhalados (CCI),

inhaladores en combinación, inhibidores de la fosfodiesterasa y los macrólidos. (6)

## DESARROLLO

Se realizó una investigación sistemática de los artículos publicados en PubMed, Scielo y MEDLINE durante el periodo comprendido desde el año 2010 hasta el 2015, acerca del tratamiento de la EPOC, haciendo énfasis en los medicamentos inhalados de larga acción, sus principales indicaciones, reacciones adversas y logros en la terapéutica moderna. Se incluye en esta revisión también los beta agonistas de corta y larga acción, anticolinérgicos, corticoides inhalados, fosfodiesterasas y el uso de macrólidos. Las referencias de los artículos recuperados por la búsqueda electrónica fueron investigadas en otros artículos potencialmente elegibles.

El diagnóstico y el tratamiento de la EPOC son dictados internacionalmente por la GOLD. El diagnóstico apropiado y clasificación de la severidad de la enfermedad dirigen a los clínicos a través del tratamiento escalonado. Recientemente se dio a conocer las guías actualizadas sobre el manejo de la EPOC, las que tuvieron en cuenta la severidad del cuadro clínico, acorde al Consejo de Investigaciones Médicas (MRC), la limitación del flujo espiratorio, y se agregó las exacerbaciones sufridas por el paciente en el último año. (4)

Las diferentes categorías donde se ubique el paciente podrán usarse como medida del tratamiento. El soporte principal de tratamiento no farmacológico es la cesación del hábito de fumar, y se complementa por la oxigenoterapia y la rehabilitación pulmonar. Por otra parte el tratamiento farmacológico incluye los broncodilatadores, corticosteroides inhalado (CCI), inhaladores en combinación, inhibidores de la fosfodiesterasa, y los macrólidos. El propósito de esta revisión será la revisión de las más recientes publicaciones que discuten el manejo farmacológico de la EPOC, con énfasis en los broncodilatadores de larga acción. (2, 7)

## Broncodilatadores

Los broncodilatadores son los medicamentos más utilizados en los pacientes con EPOC, ya que pueden disminuir la bronco constricción y mejora la espiración. Los medicamentos inhalados pueden categorizarse en  $\beta$ - agonistas y anticolinérgicos, los cuales están disponibles en formulaciones de corta y larga acción. (4, 7)

$\beta$ -agonistas: en la actualidad son los broncodilatadores de corta acción (SABA) más utilizados en la práctica médica, dentro de ellos se encuentra el salbutamol, albuterol y levalbuterol. Ellos son conocidos por mejorar los síntomas y la función pulmonar por un promedio de siete días. (4) Sus efectos de ataque se alcanzan en los primeros 3-5 minutos, aunque la duración total es de sólo 4-6 horas. Esto lleva a la necesidad de su uso repetido

para poder mantener el alivio sintomático, los efectos adversos se asocian con el incremento de las dosis, entre los que incluyen arritmias cardíacas e hipo-potasemia, las que pueden crear limitaciones en la dosificación y el uso mantenido. Los SABAs se prescriben 'cuando sea necesario' para lograr un alivio urgente. Las dosis escalonadas no han mostrado ningún beneficio clínico. (7, 8)

En la actualidad se comercializan varios  $\beta$ -agonistas de larga acción para su uso como monoterapia, junto a otros en combinación con corticosteroides inhalados o con antagonistas muscarínicos de larga acción (LAMA). Ejemplos de agentes  $\beta$ -2 de larga acción incluyen formoterol, arformoterol, salmeterol, indacaterol, olodaterol, y vilanterol (VIL). El estudio TORCH (Hacia una Revolución en la Salud de la EPOC), (9) fue uno de los mayores estudios que mostró una mejoría significativa en la aparición de exacerbaciones, comparando el salmeterol con placebo. Incluso se observaron prolongadas mejorías con el uso de salmeterol/fluticasone. Los nuevos  $\beta$ -agonistas de larga acción que se encuentran en el mercado, incluyen el indacaterol, el olodaterol y el vilanterol; aunque este último aún no está disponible en el formulario norteamericano como monoterapia. (8, 9)

El Indacaterol es un  $\beta$ -2 agonista de larga acción, de uso diario, que ha sido aprobado en los Estados Unidos en dosis de 75  $\mu$ g, pero en Europa las dosis aceptadas son de 150-300  $\mu$ g. Estudios aleatorizados de un gran meta análisis que comparó el indacaterol con el salmeterol dos veces al día, el formoterol dos veces al día, y el tiotropium diario, encontró mejoría clínica y disminución de las exacerbaciones en un año con la aplicación de los LABAs. La evaluación de varios ensayos clínicos controlados que compararon el indacaterol con el salmeterol, formoterol, y arformoterol, con un total de 4133 pacientes en más de cinco estudios, encontró una diferencia significativa en el volumen de espiración forzada en un segundo (FEV1) que favorecen el uso del indacaterol. (8, 10)

Se observó además una mejora en la St George Encuesta de mejoría Respiratoria (SGRQ). (4, 12) Específicamente, cuando comparó el uso de salmeterol dos veces al día con el indacaterol donde se encontró una mejoría a los cinco minutos de 110 ml del FEV 1 comparado con solo 60 ml con el salmeterol. Además, a las 12 semanas, el grupo con indacaterol mostró una mejora del FEV1 de 150 ml comparados con 90 ml en el salmeterol, aunque ambos mostraron mejoría estadística por encima del placebo. (9) Al igual que en un estudio de 12 semanas el indacaterol mostro una mejoría del FEV1 de 170 ml con la dosis de 150 y 300  $\mu$ g comparado con formoterol dos veces al día que solo mostró un incremento diario de 100 ml ( $P < 0.001$ ). Estos cambios se sostuvieron a través de la semana 52. (2, 7) En un estudio aleatorizado que involucró a 1683 pacientes, se comparó el indacaterol con el tiotropium. A las 26 semanas, el grupo con

indacaterol mejoró el FEV1 en 180 ml, comparados con 140 ml. Esto fue estadísticamente significativo contra placebo pero no entre ellos. Además no hubo diferencias significativas en los eventos adversos, con la excepción de tos en una quinta parte de los pacientes que usaron indacaterol, lo que no está en relación a la biodisponibilidad del medicamento por vía inhalada. (7)

El olodaterol es otro  $\beta$ -agonista de acción rápida. En un estudio en fase II, mostró su eficacia a las cuatro semanas en la mejoría del FEV1. En un estudio aleatorizado a doble ciega, contra placebo en fase III, se comparó olodaterol a dos dosis, 5 y 10  $\mu$ g, con placebo, donde se encontró una mejoría significativa del FEV1 bajo la curva (AUC) 0-3 con ambas dosis. (10, 11)

Anti- colinérgicos: los anticolinérgicos o antagonistas muscarínicos, reducen la unión de la acetil colina a los receptores muscarínicos, lo que inhibe la contracción del músculo liso. Los antagonistas muscarínicos de corta acción (SAMA) presentan un comienzo rápido y una duración de al menos ocho horas. Los anticolinérgicos de larga acción LAMAs han sido diseñados para lograr un mayor tiempo de acción, entre 12 y 18 horas al menos. El bromuro de ipatropium es un SAMA que se conoce por ser tan eficaz como el albuterol en la mejora de FEV1, y cuando se usa en combinación, puede reducir la frecuencia de las exacerbaciones comparado con la monoterapia. (2, 13)

Hasta hace poco tiempo el tiotropium había sido el principal LAMA disponible en el mercado, el mismo tiene una selectividad alta para el receptor muscarínico 3, y proporciona un efecto broncodilatador eficaz. Desde el Entendimiento Potencia del Impacto a Largo Plazo de la función pulmonar con tiotropium (UPLIFT), el ensayo mostró reducción en las exacerbaciones, lo que lo convirtió en un medicamento de elección en el tratamiento del EPOC. (14)

Los más modernos agentes LAMA incluyen el aclidinium, umeclidinium (UMEC), y glicopirronium, el último aun no disponible como monoterapia. El aclidinium es un inhibidor de todos los receptores muscarínicos, pero es mediante la rápida disociación del receptor muscarínico 2 donde ejerce su acción. Además, el comienzo de su acción es más rápido que el tiotropium. (15) Cuando se comparó con placebo, varios estudios han mostrado la mejoría significativa de la FEV1. (16)

Específicamente, el ACCLAIM/COPD (aclidinium) y el ACCLAIM/COPD II, fueron estudiados en una investigación aleatorizada a doble ciega, que duró 52 semanas, los resultados mostraron mejoría del FEV1 a las 12 y 28 semanas por 61 y 67 ml, a una dosis de 200  $\mu$ g, junto con una disminución de las exacerbaciones. (18, 19) Como consecuencia, el estudio ATTAIN (16) comparó el aclidinium 200  $\mu$ g contra 400  $\mu$ g y además contra placebo, durante 24 semanas. Se obtuvo mejoría clínica y del

funcionamiento pulmonar en el grupo de dosis más altas contra el placebo. ( $P < 0.001$ ). (16-19)

El UMEC (Umeclidinium) es un LAMA de uso una vez por día que se encuentra disponible como monoterapia en los Estados Unidos y Europa y, además, en combinación con un LABA, el cual muestra selectividad para el receptor muscarínico 3, disocia a ambos, el 2 y el 3, y actúa más rápido que el tiotropium. (19) Sin embargo, un estudio aleatorizado que comparó UMEC 62,5 µg y 125 µg contra placebo, encontró que ambas dosificaciones tienen resultados similares en la mejoría del FEV1 (127 y 152 ml) en pacientes portadores de EPOC moderado y severo. (20)

### **Combinación de anti muscarínicos de larga acción y beta agonistas de larga acción.**

De acuerdo a la clasificación GOLD, son necesarios broncodilatadores adicionales para lograr el control de los síntomas en las fases tardías de la EPOC, sobre todo para los pacientes en la categoría C y D de la clasificación GOLD, (exacerbaciones frecuentes y necesidad de ingreso hospitalario). Hasta fecha reciente, los inhaladores de combinación con LAMA/LABA no estaban disponibles; sin embargo ya en los últimos años han aparecido cuatro combinaciones bajo ensayos clínicos. (21, 22)

La combinación en dosis fija (FDC) del tiotropium y olodaterol vía el inhalador de Respimat ha sido estudiada en dos ensayos clínicos en pacientes en estado 2-4 de la clasificación GOLD, (TONado 1 y 2). Estos estudios multi-céntricos a doble ciega, y aleatorizados evaluaron la combinación tiotropium/olodaterol 5/5 µg, tiotropium/olodaterol 2,5/5 µg, olodaterol 5 µg, tiotropium 5 µg, y tiotropium 2,5 µg, los pacientes continuaron con esteroides inhalados y SABA como tratamiento de rescate. De un total de 5162 pacientes aproximadamente un tercio fumaba. La función pulmonar mejoró FEV1 (145 y 125 ml) en los grupos de terapia combinada, con mejoría estadísticamente significativa a las 24 semanas. (22, 23)

Las manifestaciones clínicas mostraron una mejoría significativa con la administración de la combinación de tiotropium y olodaterol sobre altas dosis de tiotropium 5 µg. (22) Se encontraron resultados similares en OTEMTO 1 y 2 que comparó tiotropium/olodaterol 5/5 µg, 2,5/5 µg, tiotropium 5 µg, y placebo durante 12 semanas, (23) los ensayos continuados incluyeron 7800 pacientes para evaluar la terapia combinada contra el tiotropium, los que corroboraron el objetivo primario de alcanzar una reducción de las exacerbaciones en los pacientes portadores de EPOC severa y muy severa. (24)

Otra combinación de LAMA/LABA es el bromuro de aclidinium y el fumarato de formoterol en dosis fijas. El estudio AUMENTE COPD en fase III de doble ciego, aleatorizado y multi-céntrico en un total de 1692 pacientes durante 24 semanas en cinco grupos diferentes: aclidinium/formoterol 400/12 µg, aclidinium/formoterol 400/6 µg, aclidinium 400 µg,

formoterol 12 µg, y placebo, mostró mejorías significativamente estadísticas en los grupos de combinación con dosis fijas, cuando se comparó contra placebo y formoterol solo. El tiempo de comienzo de la acción era más rápido en el grupo de dosis fijas, contra formoterol y el grupo placebo. (25)

De forma similar el ACLIFORM-COPD 26 mostró que la combinación de dosis fija mejoró el FEV 1 y las manifestaciones clínicas después de la inhalación. Las mejorías de la FEV1 fueron estadísticas y clínicamente significativas cuando se comparó con el placebo para ambas combinaciones y para el aclidinium. (26) Un análisis de ambos estudios con medicamentos de dosis fijas 400/12 µg mostró la mejoría en la disnea, síntomas nocturnos, y al comienzo de síntomas respiratorios, incluyendo la expectoración matutina, y apareció una tendencia hacia menos exacerbaciones moderadas y severas. (26, 27)

De esta forma el UMEC/ VIL, el cual ya ha sido aceptado para su uso en los Estados Unidos, en un estudio aleatorizado a doble ciegas que incluyó a 1489 pacientes, que comparó el UMEC/VIL a la monoterapia y al placebo. En el día 169 de la evolución encontró una mejoría del FEV1 en 238 ml que eran clínica y estadísticamente significativos, sobre ambos grupos con el uso de monoterapia, también mostró mejorías significativas en el FEV1 cuando se comparó con el placebo. Cuando se comparó la monoterapia con los medicamentos combinados el grupo de drogas combinadas presentó resultados superiores. (28)

La combinación UMEC/VIL también se ha comparado con el tiotropium en dos estudios. En un ensayo aleatorizado, el UMEC/VIL mostró clínica y estadísticamente una mejoría significativa contra el tiotropium. Otro estudio aleatorizado a doble ciegas evaluó el UMEC/VIL a dos dosis, contra la monoterapia con tiotropium, en pacientes con EPOC moderado y severo, el UMEC/VIL fue encontrado superior al aumentar el número de pacientes que lograron mejoría significativa de más de 100 ml en el FEV1. Es más, se observaron mejorías clínicas entre los grupos de combinación sobre los del tiotropium. Finalmente, un análisis agrupado que compara UMEC/VIL con el fluticasone mostró mejora de FEV1 aunque no reunió la importancia clínica ni estadística. (29-31)

Por último, el glicopirrolate e indacaterol (QVA149) ha sido aceptado fuera de los Estados Unidos para el manejo de la EPOC moderada a severa. (32) Una reciente revisión sistemática agrupó los datos de cinco ensayos, que incluía a 4842 pacientes. Todos los estudios fueron aleatorios y patrocinados por una sola compañía. Cuando comparó con el tiotropium, se observó mejoría significativa en el FEV1 y en las manifestaciones clínicas a las 64 semanas. (31) Finalmente, los estudios FLIGHT 1 y FLIGHT 2, ambos multi-céntricos aleatorizados a doble ciegas

que incluyeron a 2038 pacientes, comparando QVA149 con monoterapia o placebo. El resultado final fue la mejoría del FEV 1 a las 12 semanas. La terapia combinada fue encontrada significativamente mejor que el grupo placebo y la monoterapia.

### **Corticosteroides inhalados**

Los corticosteroides inhalados se recomiendan para la fase tardía de la EPOC, o en aquellos con exacerbaciones frecuentes. En el estudio TORCH se mostró que el salmeterol/fluticasone disminuye las exacerbaciones de estos pacientes. (9) Los esteroides inhalados no son sin embargo una recomendación como monoterapia debido a la mayor aparición de neumonía asociada al uso de fluticasone. (2) Recientemente el ensayo WISDOM evaluó el tiempo de aparición de la primera exacerbación o una exacerbación severa al retirar los esteroides inhalados después de las 12 semanas, los 2485 pacientes padecían de EPOC moderado a severo y estaban en la terapia triple (el salmeterol, tiotropium, y fluticasone). La proporción de exacerbación se encontró en el margen inferior con una relación de 1,2 en el grupo donde se retiró el esteroide, sin embargo, FEV1 disminuyó en la semana 18 y 52 después del retiro de los esteroides inhalados, lo que si fue estadísticamente significativo. (33)

### **Inhibidores de la Fosfodiesterasa-4**

Roflumilast, el único inhibidor de la fosfodiesterasa aprobado por la FDA, (PDE-4) y los cilomilast proporcionan bronco dilación y efectos antiinflamatorios. (34)

En la actualidad se manejan muchos datos que llevan a la confusión sobre el equilibrio riesgo/beneficio de estos medicamentos, particularmente debido a los efectos gastrointestinales y neurológicos. Un reciente análisis basado en los datos obtenidos de una revisión de Cochrane, sugiere que los beneficios del roflumilast son muy aplicables a los pacientes con un elevado riesgo de exacerbaciones en un año. (2) El REACT fue un ensayo clínico de un año de duración a doble ciega multi-centro en 1935 pacientes. Todos los pacientes enrolados habían tenido más de dos exacerbaciones en el último año y se mantuvo la supervisión por 52 semanas. Los resultados mostraron en pacientes con EPOC de moderado a severo, una disminución de las exacerbaciones, especialmente en las que requerían

hospitalización. Todos los pacientes mantenían el régimen de terapia inhalatoria anterior y aproximadamente el 70 % de los pacientes mantuvieron el uso de un LAMA concomitante durante el estudio. (35)

### **Macrólidos**

Los macrólidos han sido utilizados como tratamiento de la EPOC debido a sus efectos antiinflamatorios. En un ensayo con más de 1100 pacientes, se utilizó azitromicina 250 mg/día por vía oral, el cual marcó una sustancial disminución de las exacerbaciones en el periodo de un año. El grupo con tratamiento también sufrió de pérdida de la audición y de colonización por gérmenes resistentes a los macrólidos. (36)

### **CONCLUSIONES**

El manejo de la EPOC incluye terapias no farmacológicas y farmacológicas. La terapia por inhaladores es el soporte principal de tratamiento, pero requiere un escalonamiento adecuado acorde a la sintomatología, aparición de exacerbaciones y severidad de la enfermedad siguiendo las guías GOLD. En los años recientes han aparecido nuevos LABAs y LAMAs, y la combinación de LAMA/LABA por inhalación, medicaciones éstas que han sido aprobadas después de múltiples ensayos clínicos. Los resultados iniciales son muy positivos en cuanto a la mejoría clínica y de las pruebas respiratorias para varias combinaciones de LAMA/LABA cuando se comparó con la monoterapia y placebo; sin embargo, la relevancia clínica acorde a la significación estadística aún permanece incierta.

Históricamente las metas de la terapia inhalatoria han sido la mejoría clínica y el alivio de los síntomas, que son datos de menor impacto que las pruebas funcionales. Los grandes ensayos clínicos contemporáneos en busca de reducción de las exacerbaciones no han sido todo lo positivos que se esperaba. Una ventaja clara de LAMA/LABA combinado, es su potencial para mejorar la adhesión a la medicación en la población. Además, múltiples estudios han mostrado un perfil de efectos adversos muy positivo en la terapia combinada. Una nueva era en la farmacología de la EPOC está frente a nosotros, aunque se necesitan más datos para poder comparar las medicaciones recientemente aceptadas contra las terapias bien establecidas.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) update. [en línea] 2016 [citado 1 de julio 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.
2. Patel HJ. An Update on Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Curr Opin Pulm Med* [revista en internet]. 2016 [citado 1 de julio 2016]; 22(2): 119-24. Disponible en: [http://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2016/03000/An\\_update\\_on\\_pharmacologic\\_management\\_of\\_chronic.7.aspx](http://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2016/03000/An_update_on_pharmacologic_management_of_chronic.7.aspx).

3. Quint JK. Are Clinical Risk Scores for COPD Useful? *BMJ Open Respir Res* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 2(1): Disponible en: <http://bmjopenrespres.bmj.com/content/2/1/e000072.extract>.
4. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD–2016 [en línea].2016 [citado 1 de Julio 2016]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
5. MINSAP. Anuario estadístico de salud. Cuba. 2014. [en línea] Ministerio de salud pública. Dirección de registros médicos y de estadísticas de salud. La Habana. Cuba; 2015. p. 31-4 [citado 1 de julio 2016]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
6. Jones RC, Price D, Ryan D. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 2(4): 267–76. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260014700086>.
7. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily b2-agonist, versus twice-daily b(2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 1:CD010139. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010139.pub2/abstract>.
8. Kornmann O, Dahl R, Centanni S. Once-daily indacaterol versus twice daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* [revista en internet]. 2011 [citado 1 de julio 2016]; 37(2):273–9. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/37/2/273.short>.
9. Vestbo J, Anderson JA, Calverley P. MA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins, C. et al. Bias due to withdrawal in long term randomised trials in COPD: Evidence from the TORCH study. *The clinical respiratory journal* [revista en internet]. 2011 [citado 1 de julio 2016]; 5(1): 44-9. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1752-699X.2010.00198.x/full>.
10. Maleki-Yazdi MR, Beck E, Hamilton AL. A randomised, placebo-controlled, Phase II, dose-ranging trial of once-daily treatment with olodaterol, a novel long-acting b2-agonist, for 4 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 109(5):596–605. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095461111500075X>.
11. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 9:629–45. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Paul\\_Sachs/publication/263433054\\_Efficacy\\_and\\_safety\\_of\\_olodaterol\\_once\\_daily\\_delivered\\_via\\_Respimat\\_in\\_patients\\_with\\_GOLD\\_2-4\\_COPD\\_Results\\_from\\_two\\_replicate\\_48-week\\_studies/links/54d791310cf25013d03a6891.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Paul_Sachs/publication/263433054_Efficacy_and_safety_of_olodaterol_once_daily_delivered_via_Respimat_in_patients_with_GOLD_2-4_COPD_Results_from_two_replicate_48-week_studies/links/54d791310cf25013d03a6891.pdf).
12. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)-Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* [revista en internet]. 2012, Jun [citado 1 de julio 2016]; 48(Supl 1). Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90141716&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=6&ty=92&accion=L&origen=bronco&web=www.archbronconeumol.org&lan=es&fichero=6v48nSupl.1a90141716pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90141716&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=6&ty=92&accion=L&origen=bronco&web=www.archbronconeumol.org&lan=es&fichero=6v48nSupl.1a90141716pdf001.pdf).
13. Reid DJ, Carlson AA. Clinical use of acclidinium in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 9:369–379. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4010633/>.
14. Tashkin DP, Leimer I, Metzendorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respresearch* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 16(1): 65. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-015-0216-4>.
15. Jones PW, Rennard SI, Agusti A. Efficacy and safety of once-daily acclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* [revista en internet]. 2011 [citado 1 de julio 2016]; 12(1):55.Disponible en: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-12-55>.
16. Jones PW, Singh D, Bateman ED. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIn study. *Eur Respir J* [revista en internet]. 2012 [citado 1 de julio 2016]; 40(4):830–6. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/40/4/830.short>.
17. Jones PW, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, Maroni J, et al. A phase III study evaluating acclidinium bromide, a novel long-acting antimuscarinic, in patients with COPD: ACCLAIM/COPD I. *Am J Respir Crit Care Med* [revista en internet]. 2009 [citado 1 de julio 2016]; 179: A6180. Disponible en: [http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1\\_MeetingAbstracts.A6180](http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A6180).

18. Rennard S, Donohue J, Bateman E, Gross N, Garcia Gil E, Caracta C. Efficacy and safety of the novel, long-acting antimuscarinic, aclidinium bromide, in COPD patients in a phase III study: ACCLAIM/COPD II. *Am J Respir Crit Care Med* [revista en internet]. 2009 [citado 1 de julio 2016]; 179: A6178. Disponible en: [http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1\\_MeetingAbstracts.A6178](http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1_MeetingAbstracts.A6178).
19. Segreti A, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Umeclidinium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Rev Respir Med* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 8(6): 665–71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25312239>.
20. Trivedi R, Richard N, Mehta R, Church A. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. *Eur Respir J* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 43(1):72–81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23949963>.
21. Buhl R, Maltais F, Abrahams R. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 45: 969–79. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/early/2015/01/08/09031936.00136014.short>.
22. Aalbers R, Maleki-Yazdi MR, Hamilton A. Randomized, double-blind, dose-finding study for tiotropium when added to olodaterol, administered via the Respimat inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 32(9): 809–22. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12325-015-0239-8>.
23. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J. Tiotropium/ olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 109(10): 1312–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611115300342>.
24. Ferguson G, Clerisme-Beaty E, Groenke L, Voss F, Karpel J. Lung Function Response with Tiotropium+ Olodaterol Maintenance Treatment in Patients with COPD in the TONADO and OTEMTO Studies: a Subgroup Analysis by Age. *CHEST Journal* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 148(4\_MeetingAbstracts): 740A-740A. Disponible en: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=2456997&resultClick=3>.
25. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterolfumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 15(1): 123. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-014-0123-0>.
26. Singh D, Jones PW, Bateman ED. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterolfumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulmon Med* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 14: 178. Disponible en: <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-14-178>.
27. Bateman ED, Chapman KR, Singh D. Aclidinium bromide and formoterolfumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 16(1): 92. Disponible en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-015-0250-2>.
28. Celli B, Crater G, Kilbride S. Once-daily umeclidinium/vilanterol (UMEC/VIL) 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *CHEST Journal* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 145(5): 981–91. Disponible en: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1809987&resultClick=3>.
29. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 2(6): 472–86. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260014700657>.
30. 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 Journal* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 148(2): 397–407. Disponible en: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=2203765>.
31. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of indacaterol and glycopyrronium in COPD: an update. *CHEST Journal* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 146(2): e75. Disponible en: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1891817>.

32. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T. FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 192(9): 1068–79. Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201505-1048OC>.
33. Magnussen H, Watz H, Kirsten A. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. *Respir Med* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 108(4): 593–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611114000225>.
34. Yu T, Fain K, Boyd CM. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD. *Thorax* [revista en internet]. 2014 [citado 1 de julio 2016]; 69: 616–22. Disponible en: <http://thorax.bmj.com/content/early/2013/12/17/thoraxjnl-2013-204155.short>.
35. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* [revista en internet]. 2015 [citado 1 de julio 2016]; 385(9971): 857–66. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614624107>.
36. Albert RK, Connett J, Bailey WC. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *New Engl J Med* [revista en internet]. 2011 [citado 1 de julio 2016]; 365(8): 689–98. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1104623>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.