



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - 2019

A. PREGUNTA CLÍNICA

La pregunta originalmente planteada por el panel elaborador de la guía se fue precisando en conjunto con el equipo metodológico, con la intención de ir seleccionando la evidencia que más se ajustaba a la incertidumbre clínica del panel. Por lo mismo, se decidió dividir la pregunta original en una que compare contra beta agonistas de acción larga (LABA) y otra que compare contra antimuscarínicos de acción larga (LAMA). Este informe tiene por objetivo abordar la pregunta que compara contra antimuscarínicos de acción larga (LAMA).

Pregunta clínica original: En personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con síntomas persistentes ¿se debe usar beta agonistas de acción larga (LABA) junto con antimuscarínicos de acción larga (LAMA) en comparación a usar monoterapia?

Pregunta clínica reformulada: En personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con síntomas persistentes ¿se debe usar beta agonistas de acción larga (LABA) junto con antimuscarínicos de acción larga (LAMA) en comparación a usar antimuscarínicos de acción larga (LAMA)?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con síntomas persistentes.

Intervención: Beta agonistas de acción larga (LABA) junto con antimuscarínicos de acción larga (LAMA).

Comparación: Antimuscarínicos de acción larga (LAMA).

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, exacerbación, hospitalización, calidad de vida, disnea, neumonía, efectos adversos serios.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports.

No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas evaluando estudios en pacientes con EPOC con síntomas persistentes, en los cuales se compara la combinación LABA/LAMA contra la monoterapia con LAMA. Se excluyeron los estudios en los que se adicionan corticoides inhalatorios como parte del esquema o en los que se utiliza como tratamiento basal. Se identificaron 14 revisiones sistemáticas que incluyeron 39 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”¹, en el siguiente enlace: [Combinación de LAMA/LABA en comparación con monoterapia con LAMA para enfermedad pulmonar obstructiva crónica](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	14 [1-14]
Estudios primarios	39 Ensayos aleatorizados [15-53]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todos las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes para la pregunta, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [10] que:

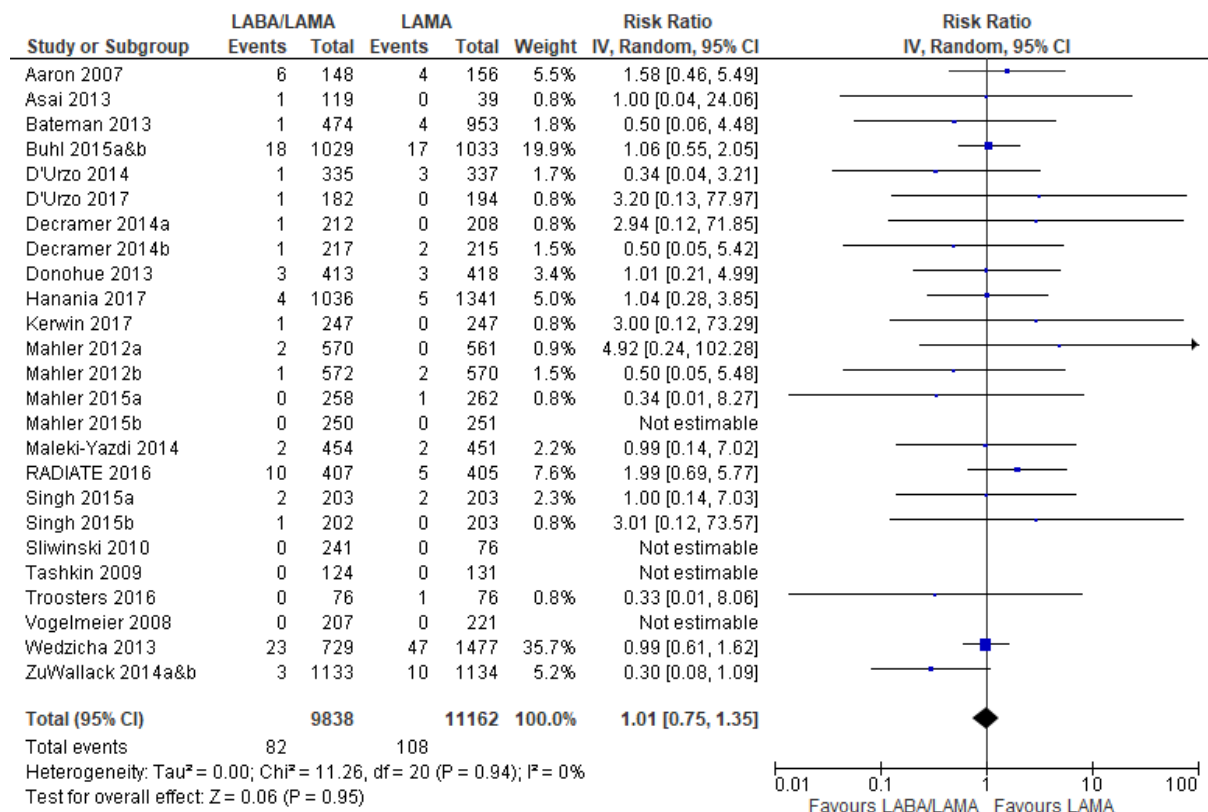
1. Incluye la mayoría de los estudios posiblemente relevantes [15-20, 24-25, 27-31, 34-35, 37-39, 42-50, 52-53].
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión, agregando los datos de los estudios faltantes [40, 51]. El resto de los ensayos [21, 22, 23, 26, 32, 33, 36, 41] fueron excluidos explícitamente en la revisión seleccionada, por razones justificadas.

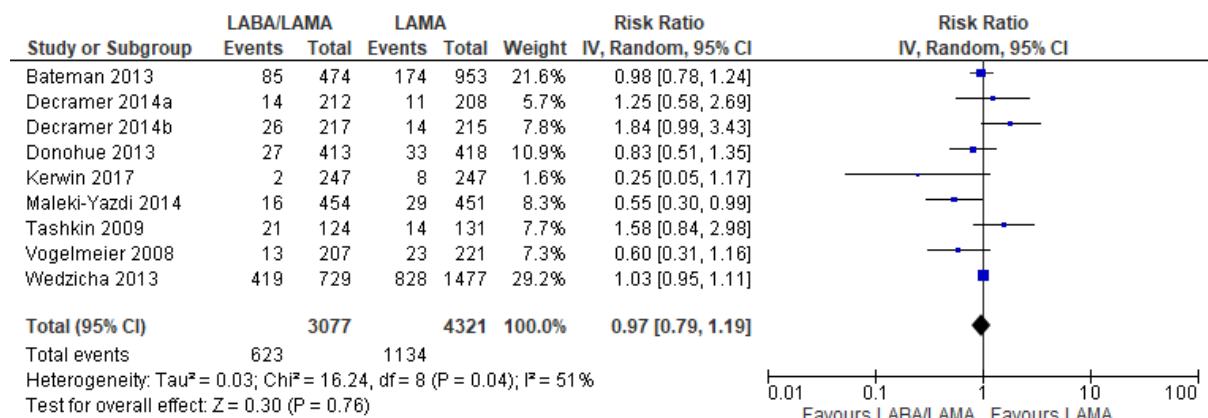
¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

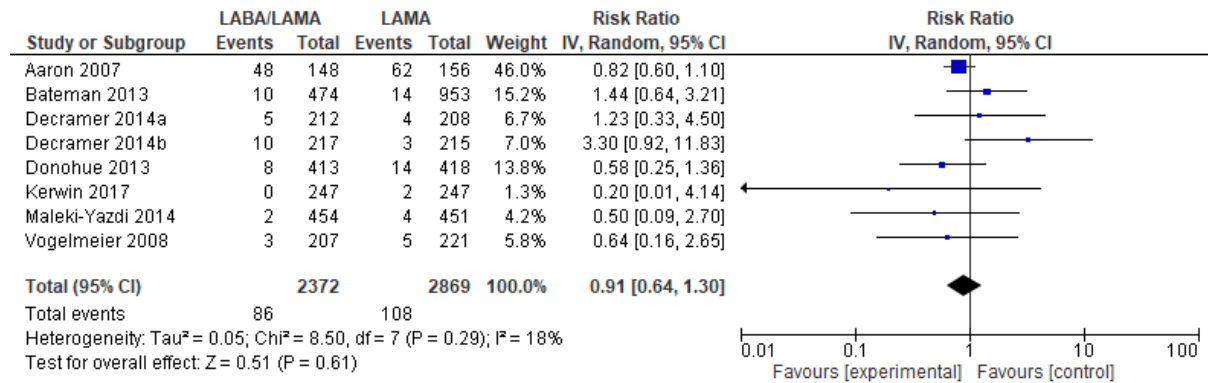
Mortalidad



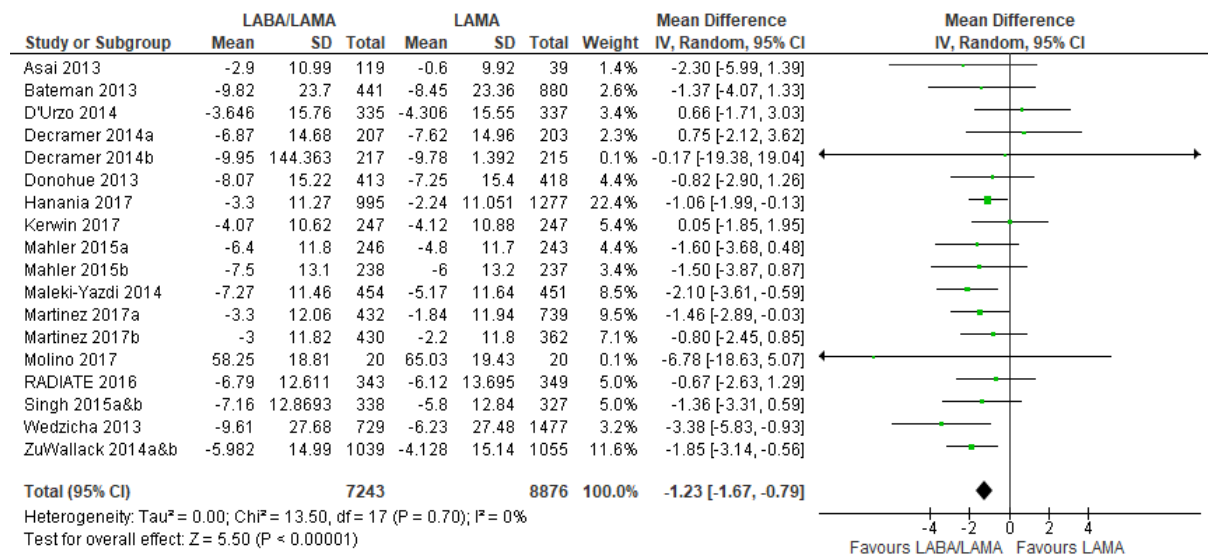
Exacerbación



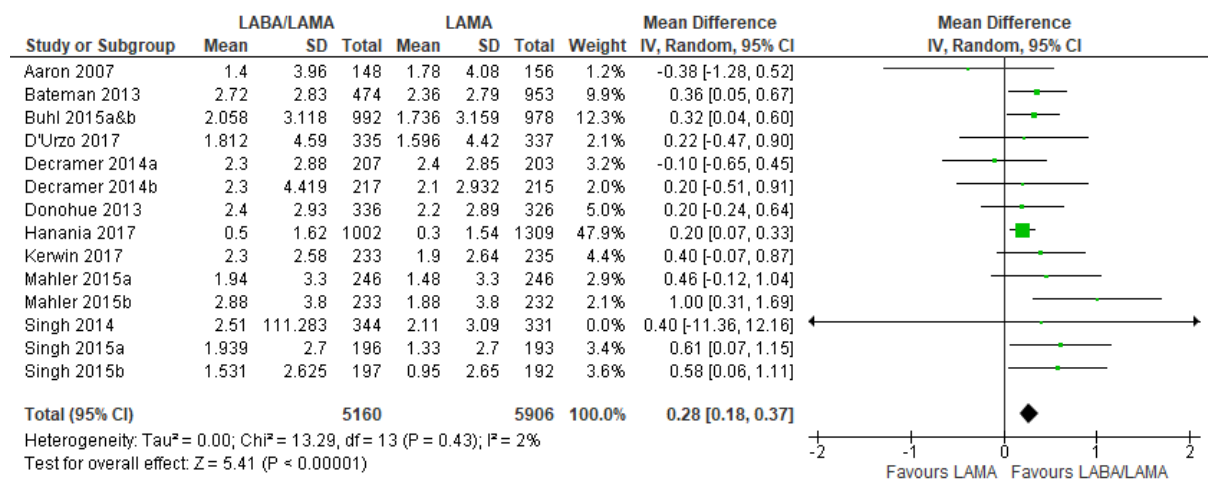
Hospitalizaciones



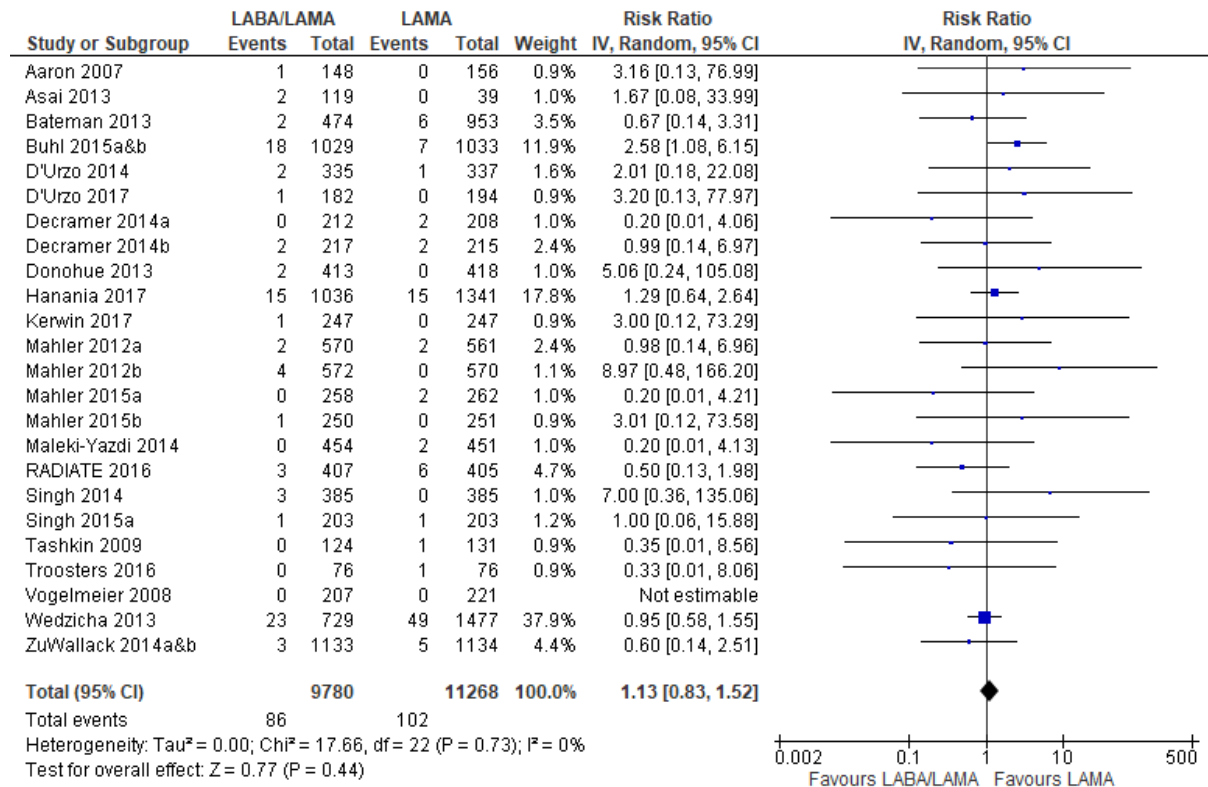
Calidad de vida



Disnea



Neumonía



Efectos adversos serios

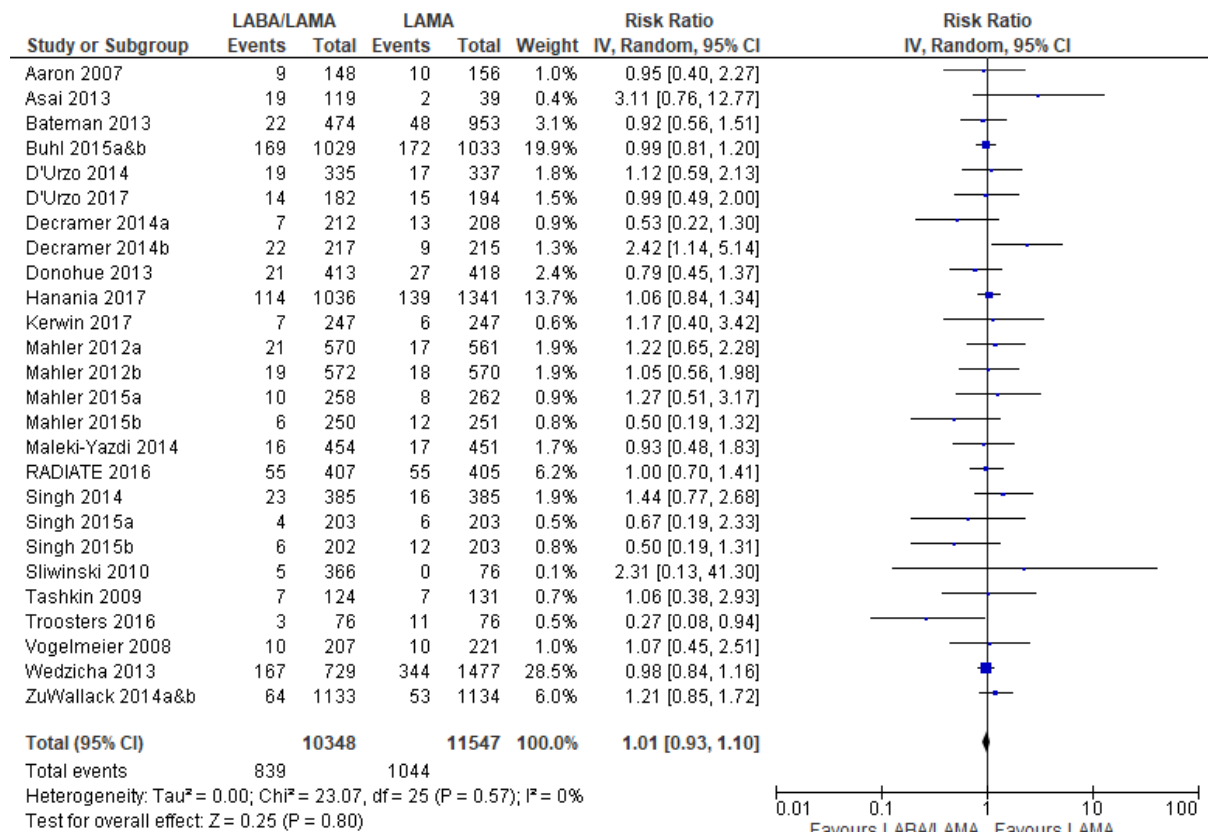


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

BETA AGONISTAS DE ACCIÓN LARGA (LABA) JUNTO CON ANTIMUSCARÍNICOS DE ACCIÓN LARGA (LAMA) EN PERSONAS CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) CON SÍNTOMAS PERSISTENTES.						
Población	Personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con síntomas persistentes.					
Intervención	Beta agonistas de acción larga (LABA) junto con antimuscarínicos de acción larga (LAMA).					
Comparación	Antimuscarínicos de acción larga (LAMA).					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Personas/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		LAMA	LABA + LAMA	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,01 (0,75 a 1,35) -- 21000 personas / 25 ensayos [15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 42, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53]	10 por 1000	10 por 1000	Diferencia: 0 (2 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Agregar LABA a LAMA no tiene impacto en mortalidad
Exacerbación	RR 0,97 (0,79 a 1,19) -- 7398 personas/ 9 ensayos [25, 29, 30, 31, 34, 35, 44, 50, 52]	262 por 1000	255 por 1000	Diferencia: 7 menos (55 menos a 50 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Agregar LABA a LAMA probablemente disminuye las exacerbaciones. En personas con un riesgo bajo de exacerbaciones, este efecto es de pequeña magnitud
Hospitalización***	RR 0,91 (0,64 a 1,30) -- 5241 personas/ 8 ensayos [24, 25, 29, 30, 31, 34, 35, 50]	38 por 1000	34 por 1000	Diferencia: 4 menos (14 menos a 11 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Agregar LABA a LAMA probablemente disminuye las hospitalizaciones. En personas con un riesgo bajo de hospitalizarse, este efecto es de pequeña magnitud
Calidad de vida****	-- 16119 personas/ 18 ensayos [15, 16, 17, 18, 20, 20, 27, 29, 30, 31, 34, 35, 39, 40, 46, 47, 48, 49, 50]	48 puntos	46,8 puntos	Diferencia: 1,23 puntos menos (0,79 a 1,67 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Agregar LABA a LAMA tiene poco impacto en calidad de vida.
Disnea*****	-- 11066 personas/ 14 ensayos [15, 20, 24, 29, 30, 31, 34, 38, 39, 42, 43, 48, 50, 53]	6 puntos	5,7 puntos	Diferencia: 0,28 puntos más (0,18 a 0,37 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Agregar LABA a LAMA tiene poco impacto en disnea.
Neumonía	RR 1,13 (0,83 a 1,52) -- 21048 personas/ 24 ensayos [15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 42, 44, 45, 48, 49, 50, 52, 53]	9 por 1000	10 por 1000	Diferencia: 1 más (2 menos a 5 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Agregar LABA a LAMA tiene poco impacto en el riesgo de neumonía.
Efectos adversos serios*****	RR 1,01 (0,93 a 1,10) -- 21895 personas/ 26 ensayos [15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53]	90 por 1000	91 por 1000	Diferencia: 1 más (6 menos a 9 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Agregar LABA a LAMA probablemente tiene poca diferencia en efectos adversos serios tales como infarto cardiaco, arritmias, taquicardias, entre otros.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo. // DM: Diferencia de medias.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

* El riesgo CON LAMA está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El riesgo CON LABA + LAMA (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza). En el caso de los desenlaces continuos, el promedio CON LAMA está basado en el promedio basal del ensayo con mayor peso [48]. El promedio CON LABA + LAMA (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

**Seguimiento varió entre 3 a 12 meses.

***Hospitalizaciones medido como exacerbaciones que requieren hospitalizaciones.

****Calidad de vida medido en escala SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire). Su puntaje varía de 0 a 100, donde menor puntaje, mejor calidad de vida. La diferencia clínicamente relevante varía entre 7 a 10 puntos según un estudio [54].

*****Disnea medido en escala TDI (Transition Dyspnea Index). Su puntaje varía de -9 a +9 puntos, donde mayor puntaje, menor disnea. La diferencia clínicamente relevante sería 1 punto según una revisión sistemática [10].

*****Efectos adversos serios tales como infarto cardíaco, arritmias, taquicardias, entre otros. Alrededor del 80% corresponden a eventos cardiovasculares.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva una decisión diferente.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, Tan PT, Ng K. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018;13:3203-3231.
2. Calzetta L., Rogliani P., Ora J., Puxeddu E., Cazzola M., Matera M.G.. LABA/LAMA combination in copd: A meta-analysis on the duration of treatment. *European Respiratory Review*. 2017;26(143).
3. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2018;52(6).
4. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;10(10):CD008989.
5. Han MK, Ray R, Foo J, Morel C, Hahn B. Systematic literature review and meta-analysis of US-approved LAMA/LABA therapies versus tiotropium in moderate-to-severe COPD. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2018;28(1):32.
6. Labor M, Braido F, Bikov A, Lahousse L, Rogliani P, Baiardini I. LABA/LAMA Fixed Dose Combination in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Impact on Health-Related Quality of Life. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2018;96(4):1-12.
7. Lopez-Campos JL, Calero-Acuña C, Márquez-Martín E, Quintana Gallego E, Carrasco-Hernández L, Abad Arranz M, Ortega Ruiz F. Double bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease: a crude analysis from a systematic review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:1867-1876.
8. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clinical epidemiology*. 2011;3(1):107-29.
9. Ni H, Moe S, Soe Z, Myint KT, Viswanathan KN. Combined aclidinium bromide and long-acting beta2-agonist for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;12:CD011594.
10. Oba Y, Keeney E, Ghathehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;12:CD012620.
11. Schlueter M, González-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β 2-agonists:

- a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2016;10(2):89-104.
12. Tricco AC, Striffler L, Veroniki AA, Yazdi F, Khan PA, Scott A, Ng C, Antony J, Mrklas K, D'Souza J, Cardoso R, Straus SE. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ open*. 2015;5(10):e009183.
 13. Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:331-8.
 14. Zhu Y., Zhang T., Li H., Yang Y., Chen Q., Kong L., Tai B.. Discovering the relative efficacy of inhaled medications for chronic obstructive pulmonary disease: Multiple treatment comparisons. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(4):1532-1546.
 15. ACLIFORM-COPD. Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, Gil EG. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:2041-53.
 16. ANHELTO 1. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat[®] and tiotropium HandiHaler[®] in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:1133-44.
 17. ANHELTO 2. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat[®] and tiotropium HandiHaler[®] in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:1133-44.
 18. ARISE. Asai, Kazuhisa, Minakata, Yoshiaki, Hirata, Kazuto, Fukuchi, Yoshinosuke, Kitawaki, Tetsuji, Ikeda, Kimitoshi, Banerji, Donald. QVA149 once-daily is safe and well tolerated and improves lung function and health status in Japanese patients with COPD: the ARISE study. Published in: *European Respiratory Journal*. 2013;42:P3392.
 19. AUGMENT COPD. Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, Gil EG. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:2041-53.
 20. AUGMENT extension. D'Urzo A, Rennard S, Kerwin E, Donohue JF, Lei A, Molins E, Leselbaum A. A randomised double-blind, placebo-controlled, long-term extension study of the efficacy, safety and tolerability of fixed-dose combinations of aclidinium/formoterol or monotherapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2017;125:39-48.
 21. BI 1237.20. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hébert J, Grönke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Derom E. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2015;32:53-9.
 22. BLAZE. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, Chen H, Gallagher N, Kulich K, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *The European respiratory journal*. 2014;43(6):1599-609.

23. BRIGHT. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, Banerji D. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respiratory medicine*. 2014;108(4):584-92.
24. Canadian Optimal Therapy of COPD. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, Fitzgerald M, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, McIvor A, Balter M, O'donnell D. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2004;11(8):581-5.
25. CFOR258F2402. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respiratory medicine*. 2008;102(11):1511-20.
26. DB2113361. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, Church A. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*. 2014;145(5):981-991.
27. FLIGHT 1. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, Lloyd M, Patalano F, Banerji D. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(9):1068-79.
28. FLIGHT 2. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, Fowler Taylor A, Maitra S, Thach C, Lloyd M, Patalano F, Banerji D. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(9):1068-79.
29. GSK 113360. Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, Tombs L, Fahy WA, Naya I. Assessing Short-term Deterioration in Maintenance-naïve Patients with COPD Receiving Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *Advances in therapy*. 2017;33(12):2188-2199.
30. GSK 113373. 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. *Respiratory medicine*. 2013;107(10):1538-46.
31. GSK 113374. Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, Tombs L, Fahy WA, Naya I. Assessing Short-term Deterioration in Maintenance-naïve Patients with COPD Receiving Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *Advances in therapy*. 2017;33(12):2188-2199.
32. GSK 114417. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, Riley JH. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2014;8(6):169-81.
33. GSK 114418. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, Riley JH. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2014;8(6):169-81.
34. GSK 116960. Kerwin EM, Kalberg CJ, Galkin DV, Zhu CQ, Church A, Riley JH, Fahy WA. Umeclidinium/vilanterol as step-up therapy from tiotropium in patients with moderate COPD:

- a randomized, parallel-group, 12-week study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:745-755.
35. GSK 117115. Maleki-Yazdi MR, Singh D, Anzueto A, Tombs L, Fahy WA, Naya I. Assessing Short-term Deterioration in Maintenance-naïve Patients with COPD Receiving Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. *Advances in therapy*. 2017;33(12):2188-2199.
 36. GSK study DB2113359. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respiratory research*. 2014;15:78.
 37. Hoshino M, Ohtawa J. Computed tomography assessment of airway dimensions with combined tiotropium and indacaterol therapy in COPD patients. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2014;19(3):403-10.
 38. INTRUST 1. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, Lassen C, Kramer B, INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012;67(9):781-8.
 39. INTRUST 2. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, Lassen C, Kramer B, INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012;67(9):781-8.
 40. Molino A, Simioli F, Stanziola AA, Mormile M, Martino M, D'Amato M. Effects of combination therapy indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium on moderate to severe COPD: evaluation of impulse oscillometry and exacerbation rate. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2017;12:25.
 41. MORACTO 2. O'Donnell, D, Casaburi, R, De Sousa, D, Xue, W, Frith, P, Hamilton, A, Kirsten, A, Maltais, F. 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 (TM) Studies. *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE*. 2015;191.
 42. OTEMTO 1. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, Abrahams R, Schmidt O, Bjermer L. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respiratory medicine*. 2015;109(10):1312-9.
 43. OTEMTO 2. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, Abrahams R, Schmidt O, Bjermer L. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respiratory medicine*. 2015;109(10):1312-9.
 44. P04272. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD*. 2009;6(1):17-25.
 45. PHYSACTO. Troosters T, Bourbeau J, Maltais F, Leidy N, Erzen D, De Sousa D, Korducki L, Hamilton A. Enhancing exercise tolerance and physical activity in COPD with combined pharmacological and non-pharmacological interventions: PHYSACTO randomised, placebo-controlled study design. *BMJ open*. 2016;6(4):e010106.
 46. PINNACLE 1. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Fabbri LM, Rennard S, Feldman GJ, Sethi S, Spangenthal S, Gottschlich GM, Rodriguez-Roisin R, Arora S, Siler TM, Siddiqui S, Darken P, Fischer T, Maes A, Golden M, Orevillo C, Reisner C. Efficacy and Safety of

- Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. *Chest*. 2017;151(2):340-357.
47. PINNACLE 2. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Fabbri LM, Rennard S, Feldman GJ, Sethi S, Spangenthal S, Gottschlich GM, Rodriguez-Roisin R, Arora S, Siler TM, Siddiqui S, Darken P, Fischer T, Maes A, Golden M, Orevillo C, Reisner C. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. *Chest*. 2017;151(2):340-357.
 48. PINNACLE 3. Hanania NA, Tashkin DP, Kerwin EM, Donohue JF, Denenberg M, O'Donnell DE, Quinn D, Siddiqui S, Orevillo C, Maes A, Reisner C. Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2017;126:105-115.
 49. RADIATE. Larbig M, Taylor AF, Maitra S, Schubert-Tennigkeit A, Banerji D. Efficacy and safety of IND/GLY (indacaterol/glycopyrronium) versus placebo and tiotropium in symptomatic patients with moderate-to-severe COPD: the 52-week RADIATE study. *Respirology*. 2015;20(suppl 3):A438.
 50. SHINE. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *The European respiratory journal*. 2013;42(6):1484-94.
 51. Sliwinski, P, Perng, D W, Chuchalin, A, Jones, P W. Efficacy and safety of once-daily acclidinium bromide 200 µg in combination with formoterol in patients with COPD. *Thorax*. 2010;65(4):A136/p137.
 52. SPARK. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2013;1(3):199-209.
 53. TONADO 1. Buhl R, Magder S, Bothner U, Tetzlaff K, Voß F, Loaiza L, Vogelmeier CF, McGarvey L. Long-term general and cardiovascular safety of tiotropium/olodaterol in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2017;122:58-66.
 54. Welling JB, Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Slebos DJ. The minimal important difference for the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1598-604

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (chronic* AND obstructive* AND (pulmonary* OR lung* OR airway*) AND disease*)
- #2 emphysema* OR "obstructive lung disease"
- #3 chronic* AND airflow* AND (obstruction* OR limitation*)
- #4 (hypercapni* AND respiratory* AND failure*)
- #5 aecopd
- #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
- #7 ((((((long* AND (((β2* OR beta2* OR "beta 2" OR "beta-2") AND (agonist* OR stimulant*)) OR "beta 2-agonists" OR "β2-agonists" OR "beta 2-agonist" OR "β2-agonist")) OR laba OR labas)
- #8 ((long* AND (muscarinic* OR anticholinergic* OR antimuscarinic*)) OR lama OR lamas))
- #9 #7 AND #8
- #10 ("LABA/LAMA" OR "LAMA/LABA")
- #11 #9 OR #10
- #12 #6 AND #11