International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dovepress

acceso abierto a la investigación científica y médica

Acceso abierto al texto completo del artículo

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Inicio de acción de indacaterol en pacientes con EPOC: comparación con salbutamol y con la asociación de salmeterol y fluticasona

Este artículo se publicó en la siguiente revista de Dove Press:
International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
4 de septiembre de 2010
Número de veces que se ha accedido al artículo

Beatrix Balint[1]
Henrik Watz[2]
Carolynn Amos[3]
Roger Owen[3]
Mark Higgins[3]
Benjamin Kramer[4]
En nombre de los investigadores del estudio INSURE*

[1]Csongrád Megyei Önkormányzat Mellkasi Betegségek Szakkórháza, Deszk, Hungría; [2]Instituto de Investigación Pulmonar, Hospital Grosshansdorf, Grosshansdorf, Alemania; [3]Novartis Horsham Research Centre, Horsham, West Sussex, RU; [4]Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, EEUU; *Indacaterol: starting quickly and remaining effective in COPD

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease downloaded from https://www.dovepress.com/
For personal use only.

Antecedentes: Indacaterol es un nuevo agonista de los receptores adrenérgicos beta-2 de acción muy prolongada y que se administra inhalado una vez al día para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Objetivos: En este estudio se comparó el inicio de acción de dosis únicas de 150 y 300 µg de indacaterol con los de 200 µg de salbutamol, 50/500 µg de la combinación salmeterol-fluticasona y placebo en pacientes con EPOC moderada o grave.

Métodos: Se trataba de un estudio cruzado, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La variable principal fue el volumen espiratorio máximo en un segundo (FEV_1) a los cinco minutos después de la administración.

Resultados: De 89 pacientes que participaron en la aleatorización (edad media 62 años), completaron el estudio 86. A los cinco minutos después de la administración las dos dosis de indacaterol eran estadística y clínicamente superiores a placebo ($P < 0,001$), con diferencias del FEV_1 de 100 ml (intervalo de confianza [IC] del 95%: 70-130) y de 120 ml (IC del 95%: 90-150) con 150 y 300 µg de indacaterol, respectivamente. El FEV_1 a los cinco minutos después de la administración con ambas dosis de indacaterol era numéricamente mayor que con salbutamol (10 y 30 ml con 150 y 300 µg de indacaterol, respectivamente) y significativamente mayor que con salmeterol-fluticasona (50 ml, $P = 0,003$; 70 ml, $P < 0,001$, respectivamente). Además, con ambas dosis de indacaterol se observaron FEV_1 significativamente mayores que con placebo ($P < 0,001$) en todas las evaluaciones temporales después de la administración. El número de pacientes con un aumento del FEV_1 por lo menos del 12% y de 200 ml a los cinco minutos después de la administración era de 16 (18,8%), 24 (27,6%), 20 (23,3%), 8 (9,1%) y 3 (3,4%) con 150 y 300 µg de indacaterol, 200 µg de salbutamol, 50/500 µg de salmeterol-fluticasona y placebo, respectivamente.

Conclusiones: Con dosis únicas de 150 y 300 µg de indacaterol se obtuvo un inicio de acción semejante al de salbutamol y más rápido que con salmeterol-fluticasona.

Palabras clave: *indacaterol, onset of action, chronic obstructive pulmonary disease*

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), al ser un trastorno asociado a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad, produce una carga sustancial y creciente para la sociedad en muchos países[1,2]. Las directrices de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* [Iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica] (GOLD)[3] recomienda el uso regular de broncodilatadores para el tratamiento sintomático de la EPOC, como los agonistas beta-2 inhalados y los anticolinérgicos[3]. Como en todas las enfermedades crónicas, el incumplimiento del tratamiento es frecuente en pacientes con EPOC, dando lugar potencialmente a consecuencias adversas para la salud y a una disminución de la calidad de vida[4]. Es posible que las características de los medicamentos y los regímenes para la EPOC contribuyan a menudo al incumplimiento

Correspondencia: Benjamin Kramer
Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, NJ 07936-1080, EEUU
Tfno. +1 862 778 9479
Fax +1 973 781 8265
Correo electrónico: benjamin.kramer@novartis.com

© 2010 Balint y cols., editor y titular del permiso Dove Medical Press Ltd. Se trata de un artículo de acceso abierto en el que se permite un uso no comercial sin restricciones siempre que se cite adecuadamente el trabajo original.

por lo que se debería tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento apropiado para un paciente. En general, los regímenes más complejos tienen como resultado un cumplimiento insuficiente[5], considerándose la frecuencia de administración como uno de los factores principales que afectan negativamente al cumplimiento terapéutico[6]. Además, el cumplimiento es menor con los medicamentos que no tienen un efecto inmediato en los síntomas[7].

Indacaterol es un nuevo agonista de los receptores beta-2 de acción muy prolongada (LABA)[8] que se administra inhalado una vez al día para el tratamiento de la EPOC. En estudios preclínicos, el comienzo de acción de indacaterol fue semejante al de salbutamol y formoterol, y significativamente más rápido que el de salmeterol[9]. En estudios clínicos previos se ha demostrado que indacaterol produce una broncodilatación durante 24 horas con una administración diaria, además de poseer un buen perfil de seguridad y tolerabilidad[10-12]. El presente estudio se llevó a cabo para evaluar el comienzo de acción de dosis únicas de 150 y 300 µg de indacaterol en comparación con el de 200 µg de salbutamol (el broncodilatador «de inicio rápido» convencional), la combinación de 50 µg de salmeterol y 500 µg de fluticasona (50/500 µg de salmeterol-fluticasona) y placebo en pacientes con EPOC moderada o grave.

Métodos

Se trataba de un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado y con dosis únicas. Se obtuvo la autorización del consejo de revisión institucional o del comité de ética independiente de cada uno de los centros participantes en el estudio. El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki (1989) y las leyes y normas locales. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la participación en el estudio.

Población del estudio

Se seleccionaron para participar en el estudio pacientes de ambos sexos con ≥ 40 años de edad y con EPOC moderada o grave (según las directrices GOLD 2005), antecedentes de hábito tabáquico de ≥ 20 paquetes/año, un volumen espiratorio máximo en un segundo (FEV_1) después de la administración del broncodilatador ≥ 30% pero < 80% del valor teórico normal y un cociente entre el FEV_1 y la capacidad vital máxima (FVC) después de la administración del broncodilatador < 70%.

Se excluyó a pacientes que tuvieran cualquier enfermedad pulmonar concomitante, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II no controlada, hipertensión no controlada, cardiopatía isquémica inestable o tumores malignos. También se excluyó a pacientes con antecedentes de asma, que hubieran sido hospitalizados por una exacerbación de la EPOC en las seis semanas anteriores a la selección o durante el periodo de preinclusión o que hubieran sufrido una infección respiratoria en las seis semanas anteriores a la selección.

En todo momento durante el estudio estuvieron prohibidos los siguientes medicamentos (el periodo de lavado mínimo aparece entre paréntesis): anticolinérgicos de acción prolongada (siete días), anticolinérgicos de acción corta (ocho horas) combinación a dosis fijas de un agonista beta-2 y de un corticosteroide inhalado (CI, 48 horas), combinación a dosis fijas de un agonista beta-2 de acción corta y un anticolinérgico de acción también corta (ocho horas), otros LABA (48 horas), agonistas beta-2 de acción corta (distintos a los prescritos en el estudio, seis horas), derivados de la xantina (una semana) y corticosteroides parenterales u orales (un mes). A los pacientes con combinaciones a dosis fijas de un agonista beta-2 y de un CI se les cambió el tratamiento por el CI equivalente antes del periodo de preinclusión, sin cambios de la dosis y del régimen de administración durante todo el estudio. Los pacientes con CI en la visita de selección tenían que continuar con el mismo corticosteroide durante todo el estudio, también sin cambios de la dosis y del régimen.

Diseño y tratamientos del estudio

El estudio estuvo constituido por una visita de preselección, un periodo de selección o de preinclusión de 14 días y cinco periodos de tratamiento con dosis únicas. Durante la visita de preselección se revisaron los medicamentos para la EPOC que estuvieran tomando los pacientes y, en caso necesario, se ajustó cualquier medicamento prohibido para que el tratamiento fuera permisible. Después de la visita de selección los pacientes entraron en un periodo de preinclusión de 14 días durante el que se evaluó la idoneidad. Al inicio del estudio, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporciones iguales (utilizando un sistema de automatización validado) a una de cinco secuencias de tratamiento para recibir 150 y 300 µg de indacaterol administrados mediante un inhalador de polvo seco de dosis únicas, 200 µg de salbutamol con el inhalador de polvo seco multidosis propiedad del fabricante, una combinación a dosis fijas de 50/500 µg de salmeterol-fluticasona mediante el inhalador de polvo seco multidosis propiedad del fabricante y placebo. Cada secuencia de tratamiento estaba formada por cinco periodos de tratamiento con dosis únicas doble ciego con una separación de periodos de lavado de 4 a 7 días. A los 4-7 días después de la última visita de tratamiento nos pusimos en contacto telefónico con los pacientes para completar el estudio.

Los pacientes hicieron las inhalaciones por medio de tres dispositivos diferentes en cada una de las visitas (una inhalación con un dispositivo de polvo seco de dosis única y una con cada uno de los dos inhaladores de polvo seco multidosis

utilizados en el estudio), con el orden de los dispositivos asignados al azar al comienzo del estudio. La asignación del tratamiento era desconocida para los pacientes, el personal investigador y el equipo del ensayo clínico ya que se usaron inhaladores de placebo equiparables con envases, etiquetas y pautas de administración idénticos. Un farmacéutico (o quien este designara) que conocía los tratamientos preparó los envases específicos para los pacientes individuales a partir del medicamento a granel suministrado. Salbutamol fue el único medicamento de rescate permitido durante el estudio, aunque se tenían que reprogramar las visitas en los casos en que se hubiera administrado salbutamol en las seis horas anteriores a la visita.

Evaluaciones y consecuencias

Eficacia

Todas las evaluaciones de eficacia se basaron en el estudio espirométrico de la función pulmonar, realizado a los 50 y a los 15 minutos antes de la administración y a los 5, 15 y 30 minutos y tras 1 y 2 horas después de la administración. El tiempo posterior a la administración se midió a partir del momento en que se utilizaba el primer dispositivo en cada visita del estudio (los tres dispositivos se usaron en un orden aleatorio, tal como se describió anteriormente). Todo el equipo y las pruebas de espirometría eran conformes a las normas de la *American Thoracic Society* y de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias.[13]

La variable de eficacia principal fue el FEV_1 a los cinco minutos después de la administración. El objetivo principal era comparar el uso de 150 y 300 µg de indacaterol con placebo en lo que respecta al FEV_1 a los cinco minutos después de la administración. Los objetivos secundarios eran comparar el uso de 150 y 300 µg de indacaterol con el de 200 µg de salbutamol y 50/500 µg de salmeterol-fluticasona, y comparar 50/500 µg de salmeterol-fluticasona con 200 µg de salbutamol en lo que respecta al FEV_1 a los cinco minutos después de la administración. Las otras variables de eficacia fueron el FEV_1 en otros plazos programados; la proporción de pacientes con un aumento del FEV_1 por lo menos del 10, 12 y 15% entre el periodo basal y cada una de las evaluaciones temporales programadas y la proporción de pacientes con un aumento del FEV_1 por lo menos del 12% y de 200 ml entre el periodo basal y cada una de las evaluaciones temporales programadas.

Seguridad

Las evaluaciones de seguridad incluían el registro de los acontecimientos adversos y de los acontecimientos adversos graves, junto con la valoración de su gravedad, duración y relación con el fármaco del estudio. Además, se recogieron muestras para estudios hematológicos y de bioquímica sanguínea (incluidos el potasio en suero y la glucemia) y se registraron las constantes vitales y los datos electrocardiográficos.

Cálculo del tamaño de la muestra y análisis estadístico

Se calculó que se necesitaban 53 pacientes para completar el estudio, suponiendo una diferencia de 120 ml entre cada dosis de indacaterol y placebo en lo que respecta al FEV_1 a los cinco minutos después de la administración, una desviación estándar de 240 ml, un grado de significación bilateral del 5% (ajustado al 2,5% utilizando una corrección de Bonferroni para las comparaciones de los dos tratamientos principales, es decir, indacaterol [150 y 300 µg] frente a placebo) y una potencia del 90%. Como había cinco secuencias de tratamiento y seis órdenes de los inhaladores para las secuencias de tratamientos individuales, se necesitaban 60 pacientes en total con mediciones evaluables con el fin de tener el mismo número de pacientes por orden de inhalador y por secuencia de tratamiento. Aceptando una tasa de abandonos del 15% y con el número aumentado para garantizar el equilibrio entre la secuencias de tratamiento, se calculó que era necesario que participaran en la aleatorización 75 pacientes.

El análisis de eficacia principal se realizó en una población con intención de tratar modificada que incluía a todos los pacientes aleatorizados que habían recibido por lo menos una dosis del fármaco del estudio (la modificación era que se analizó a los pacientes según el tratamiento recibido en cada uno de los periodos de tratamiento). La población de seguridad, que se utilizó en el análisis de todas las variables de seguridad, incluía a todos los pacientes que habían recibido por lo menos una dosis del fármaco del estudio.

La variable de eficacia principal, que fue el FEV_1 a los cinco minutos después de la administración, se analizó utilizando un modelo mixto, con el grupo de tratamiento y el periodo modelizado como efectos fijos, el paciente como efecto aleatorio y el FEV_1 basal como covariable. El FEV_1 basal se definió como el promedio de los valores de dicho volumen medidos 50 y 15 minutos antes de la administración del fármaco del estudio en cada uno de los periodos de tratamiento. Para la variable principal se presentan las medias de mínimos cuadrados estimadas y las diferencias por tratamientos con intervalos de confianza (IC) del 95% asociados. Se hizo un ajuste de multiplicidad para las comparaciones de los dos tratamientos principales del estudio utilizando una prueba de Dunnett de pasos descendentes implementada en un proceso cerrado. Para analizar el FEV_1 en las otras evaluaciones temporales se utilizaron modelos de efectos mixtos semejantes.

La proporción de pacientes con un aumento del FEV_1 por lo menos del 10, 12 y 15% entre el periodo basal y cada una de las evaluaciones temporales programadas y la proporción de

pacientes con un aumento del FEV_1 por lo menos del 12% y de 200 ml entre el periodo basal y cada una de las evaluaciones temporales programadas se resumieron mediante el uso de estadísticos descriptivos y se analizaron con una regresión logística para cada evaluación. El modelo de regresión logística incluía términos para el periodo, tratamiento y periodo basal como efectos fijos y paciente como efecto aleatorio. El cálculo de las *odds ratios* se presentan junto con los IC del 95% y los valores de *P* asociados. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SAS (versión 9.1.3 para Windows; SAS Institute Inc., Cary, NC).

Tabla 1 Resumen de los datos demográficos y características clínicas basales (población de seguridad)

Variable	Total, *n* = 89
Edad (años)	
Media ± DE	62,3 ± 8,37
Rango	43 – 79
Sexo, *n* (%)	
Varones	54 (60,7)
Mujeres	35 (39,3)
Raza, *n* (%)	
Blancos	88 (98,9)
Negros	1 (1,1)
Peso (kg)	
Media ± DE	80,1 ± 17,27
Rango	49,0 – 120,0
Duración de la EPOC (años)	
Media ± DE	6,8 ± 5,81
Rango	0,1 – 27,0
Uso de CI, *n* (%)	
Sí	49 (55,1)
No	40 (44,9)
Suspensión del tratamiento para la EPOC antes de empezar el tratamiento del estudio, *n* (%)	
Anticolinérgico de acción prolongada	31 (34,8)
Agonista beta-2 más esteroide	28 (31,5)
Agonista beta-2 de acción prolongada	23 (25,8)
Agonista beta-2 más anticolinérgico	14 (15,7)
Xantina	9 (10,1)
Anticolinérgico de acción corta	4 (4,5)
Antecedentes de tabaquismo, *n* (%)	
Ex fumador	40 (44,9)
Fumador	49 (55,1)
FEV_1 (l) tras el uso del broncodilatador en el momento de la selección	
Media ± DE	1,48 ± 0,420
Rango	0,77 – 2,60
FVC (l) tras el uso del broncodilatador en el momento de la selección	
Media ± DE	2,94 ± 0,851
Rango	1,21 – 5,24
FEV_1 (% del previsto) tras el uso del broncodilatador en el momento de la selección	
Media ± DE	53,5 ± 12,73
Rango	31,6 – 83,8
FEV_1/FVC tras el uso del broncodilatador en el momento de la selección (%)	
Media ± DE	51,4 ± 9,08
Rango	27,4 – 68,8
Reversibilidad del FEV_1 (aumento%) en el momento de la selección	
Media ± DE	9,1 ± 12,22
Mediana	6,1
Cuartil 25-75	0,9–16,5
Rango	-22,8 – 41,0

Nota: La reversibilidad del FEV_1 en el momento de la selección se midió 15-30 minutos después de la inhalación de 400 µg de salbutamol.

Abreviaturas: DE, desviación estándar; CI, corticosteroides inhalados; FEV_1, volumen espiratorio máximo en un segundo; FVC, capacidad vital máxima; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Resultados

Distribución y características demográficas y basales de los pacientes

De 114 pacientes que participaron en la selección, 89 se incluyeron para el estudio. Todos los pacientes incluidos se distribuyeron aleatoriamente a las secuencias de tratamiento y ningún paciente recibió el fármaco por error; por ello, la población de seguridad era idéntica a la población con intención de tratar modificada. Completaron el estudio 86 (96,6%) pacientes y hubo 3 (3,4%) que se retiraron (por retirada del consentimiento, pérdida en el seguimiento y transgresión del protocolo, respectivamente).

Las características demográficas y clínicas basales se resumen en la Tabla 1. Más de la mitad de los pacientes (61,8%) tenían una edad < 65 años, la mayoría eran raza blanca y más de la mitad eran varones. Todos los pacientes eran fumadores o lo habían sido.

Eficacia

En la variable de eficacia principal (FEV_1 a los cinco minutos después de la administración), las medias de mínimos cuadrados de los valores con 150 y 300 µg de indacaterol eran mayores que con placebo en 100 y 120 ml, respectivamente ($P < 0,001$, Figuras 1 y 2). Con ambas dosis de indacaterol se observaron FEV_1 mayores que con salbutamol a los cinco minutos después de la administración (diferencias de 10 y 30 ml con 150 y 300 µg de indacaterol, respectivamente, frente a salbutamol, Figura 2). Además, las dos dosis de indacaterol produjeron FEV_1 significativamente mayores que salmeterol-fluticasona a los cinco minutos después de la administración (50 ml, $P = 0,003$ y 70 ml, $P < 0,001$, Figura 2).

Las mediciones seriadas del FEV_1 en todas las evaluaciones temporales después de la administración se presentan en la Figura 3. Con ambas dosis de indacaterol se obtuvieron FEV_1 significativamente mayores que con placebo ($P < 0,001$) en todas las evaluaciones temporales después de la administración, significativamente mayores que con salmeterol-fluticasona ($P < 0,05$) a los 5 y a los 15 minutos después de la administración y numérica (150 µg) o estadísticamente (300 µg) mayores que con salmeterol-fluticasona a los 30 minutos después de la administración (Figura 4). La diferencia entre el uso de 300 µg de indacaterol y el de salbutamol era estadísticamente significativa a las dos horas después del administración ($P < 0,001$).

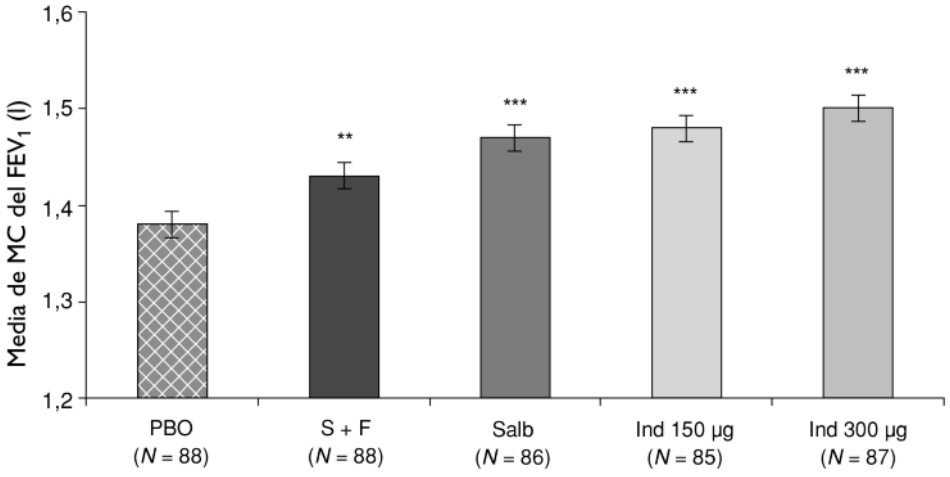

Figura 1 Media de mínimos cuadrados del FEV_1 ± error estándar de la media a los cinco minutos después de la administración.
Nota: Diferencias frente a placebo significativas con $^{**}P < 0{,}01$ y $^{***}P < 0{,}001$.
Abreviaturas: Ind, indacaterol; MC, mínimos cuadrados; PBO, placebo; salb, salbutamol; S + F, salmeterol-fluticasona.

La proporción de pacientes con un aumento del FEV_1 por lo menos del 10, 12 o 15% entre el periodo basal y cinco minutos después de la administración fue mayor en los dos grupos de indacaterol que en el de salmeterol-fluticasona ($P < 0{,}01$) y semejante al de salbutamol (Tabla 2). A los 30 minutos después de la administración, la proporción de pacientes con un aumento del FEV_1 por lo menos del 10, 12 o 15% fue mayor en los dos grupos de indacaterol que en el grupo placebo y las proporciones en el grupo de 300 µg de indacaterol mayores que en el grupo de salmeterol-fluticasona (Tabla 3). La proporción fue también mayor en ambos grupos de indacaterol que en el grupo placebo a los 5 y a los 15 minutos y tras 1 y 2 horas después de la administración ($P < 0{,}001$ en todos). Las proporciones de pacientes con un aumento del FEV_1 por lo menos del 12% y

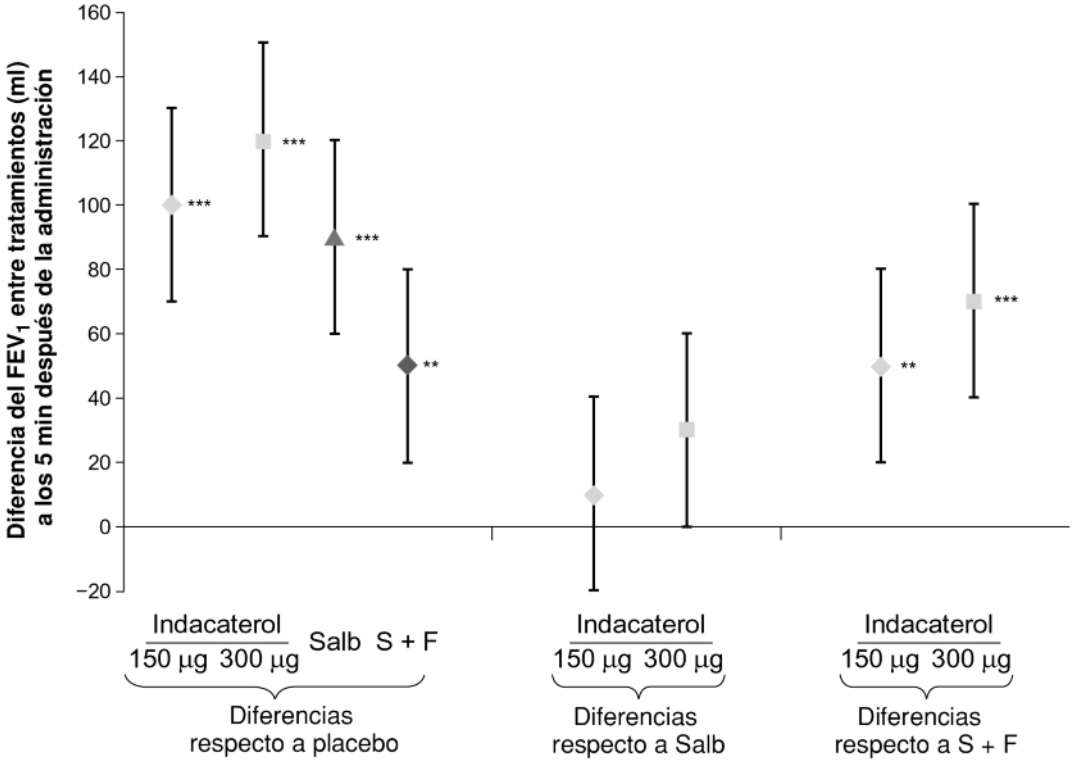

Figura 2 Medias de los mínimos cuadrados de las diferencias del FEV_1 (± intervalo de confianza del 95%) con el tratamiento a los cinco minutos después de la administración.
Nota: Diferencias significativas con $^{**}P < 0{,}01$ y $^{***}P < 0{,}001$.
Abreviaturas: FEV_1, volumen espiratorio máximo en un segundo; salb, salbutamol; S + F, salmeterol-fluticasona.

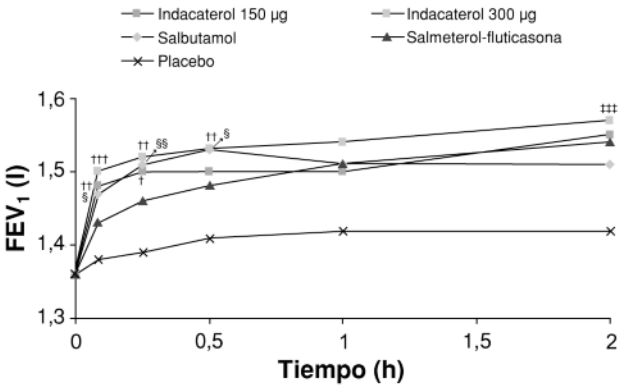

Figura 3 Medias de mínimos cuadrados seriadas del FEV_1 durante dos horas.
Notas: $P < 0,001$ con las dos dosis de indacaterol frente a placebo en todas las evaluaciones temporales; $P < 0,001$ con salbutamol frente a placebo en todas las evaluaciones temporales; $P < 0,01$ con salmeterol-fluticasona en todas las evaluaciones temporales; †$P < 0,05$; ††$P < 0,01$; †$P < 0,001$ con indacaterol frente a salmeterol-fluticasona; ‡‡‡$P < 0,001$ con indacaterol frente a salbutamol; §$P < 0,05$; §§$P < 0,01$ con salbutamol frente a salmeterol-fluticasona.
Abreviaturas: FEV_1, volumen espiratorio máximo en un segundo; h, horas.

de 200 ml entre el periodo basal y cinco minutos después de la administración en los grupos de 150 µg de indacaterol, 300 µg de indacaterol y 200 µg de salbutamol fueron mayores que en los grupos de 50/500 µg de salmeterol-fluticasona y placebo ($P < 0,05$ en todos, Figura 5).

Seguridad

En total, se notificaron acontecimientos adversos en 3/86 (3,5%), 3/87 (3,4%), 4/86 (4,7%), 6/88 (6,8%) y 4/87 (4,6%) pacientes que recibieron 150 µg de indacaterol, 300 µg de indacaterol, 200 µg de salbutamol, 50/500 µg de salmeterol-fluticasona y placebo, respectivamente. Todos los acontecimientos adversos registrados fueron leves o moderados y ninguno de ellos se consideró que estuviera relacionado con el fármaco del estudio. No hubo fallecimientos ni acontecimientos adversos graves durante este estudio. Ningún paciente se retiró por presentar acontecimientos adversos. Es notable el hecho de que una frecuencia cardiaca alta (> 90 latidos por minuto) y una presión sistólica también alta (> 140 mmHg) fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron indacaterol. Ningún paciente del estudio tuvo un valor absoluto del segmento QT corregido (de Fridericia) de > 500 ms ni una modificación con respecto al periodo basal de 60 ms. Además, durante el estudio no hubo ningún paciente que presentara como dato nuevo una alteración de los valores séricos de potasio o un empeoramiento clínicamente notable de dichos valores (valor posbasal mínimo < 3,0 mmol/l) y sólo hubo tres pacientes (uno de cada grupo de indacaterol y otro del grupo de 50/500 µg de salmeterol-fluticasona) con una alteración nueva de la glucemia o con un empeoramiento

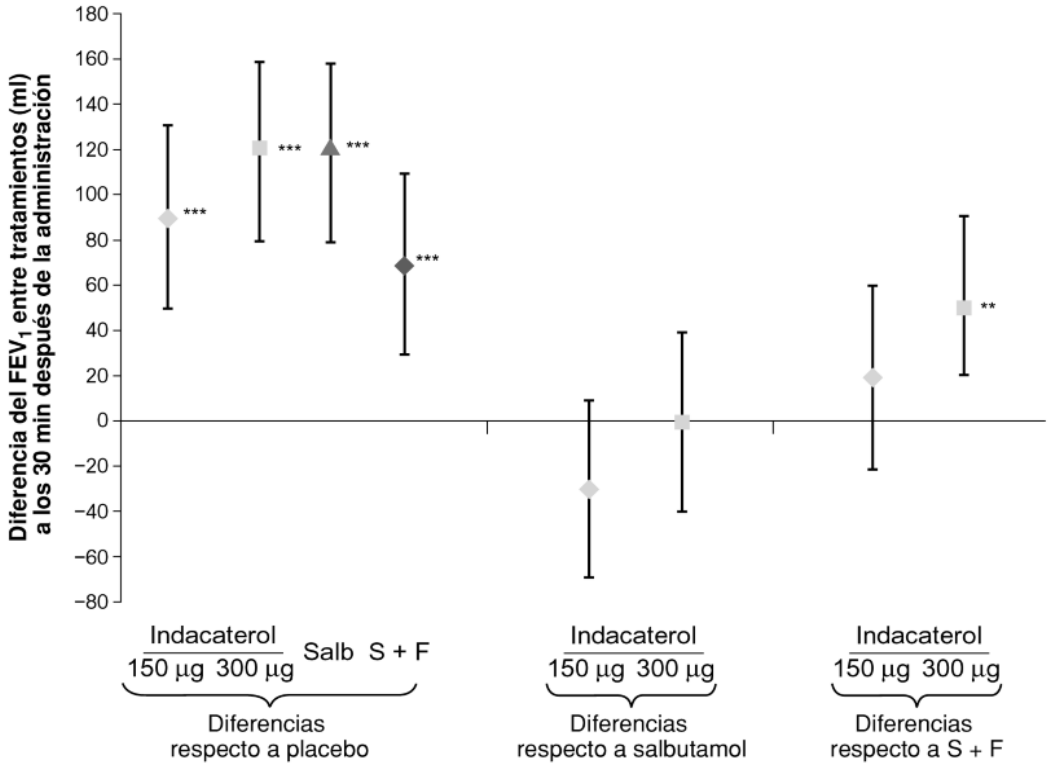

Figura 4 Medias de mínimos cuadrados de las diferencias entre tratamientos (± intervalo de confianza del 95%) del FEV_1 a los 30 minutos después de la administración.
Nota: Diferencias significativas con **$P < 0,01$ y ***$P < 0,001$.
Abreviaturas: FEV_1, volumen espiratorio máximo en un segundo; salb, salbutamol; S + F, salmeterol-fluticasona.

Tabla 2 Número y proporción de pacientes con un aumento del FEV_1 del 10, 12 o 15% por lo menos a los cinco minutos después de la administración

	Aumento porcentual del FEV_1 *n* (%)		
	10%	12%	15%
Indacaterol 150 µg	35 (41,2)***†††	24 (28,2)***††	17 (20,0)***††
Indacaterol 300 µg	49 (56,3)***‡‡††† ¶	40 (46,0)***†††¶¶	31 (35,6)***‡‡†††¶¶¶
Salbutamol	35 (40,7)***†††	31 (36,0)***†††	21 (24,4)***†††
Salmeterol-fluticasona	15 (17,0)*	12 (13,6)	8 (9,1)
Placebo	6 (6,8)	5 (5,7)	3 (3,4)

Notas: *P < 0,05; ***P < 0,001 frente a placebo; ‡P < 0,05; ‡‡P < 0,01 frente a salbutamol; ††P < 0,01; †††P < 0,001 frente a salmeterol-fluticasona; ¶P < 0,05; ¶¶P < 0,0l; ¶¶¶P < 0,001 frente a 150 µg de indacaterol.
Abreviaturas: n, número de pacientes que obtuvieron una mejoría; FEV_1, volumen espiratorio máximo en un segundo.

clínicamente notable de sus valores (valor posbasal máximo > 9,99 mmol/l).

Discusión

Como en muchas enfermedades crónicas, el cumplimiento del tratamiento es bajo en la EPOC, lo que constituye quizá un reflejo de la elevada tasa de trastornos comórbidos y de politerapia consiguiente. Aunque indacaterol se está desarrollando para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, y no como medicamento de rescate, el comienzo rápido del efecto de la primera dosis puede ayudar a que los pacientes perciban un efecto beneficioso sintomático inmediato. Esto, junto con la duración de la broncodilatación mantenida durante 24 horas[14] y un buen perfil de seguridad y tolerabilidad[12], que se han observado en otros estudios clínicos de indacaterol, puede dar lugar a una mejora del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente[15].

Tabla 3 Número y proporción de pacientes con un aumento del FEV_1 del 10, 12 o 15% por lo menos a los 30 minutos después de la administración

	Aumento porcentual del FEV_1 *n* (%)		
	10%	12%	15%
Indacaterol 150 µg	39 (45,9)***	33 (38,8)***	26 (30,6)***
Indacaterol 300 µg	51 (58,6)***†† ¶	46 (52,9)***††¶	38 (43,7)***†††¶
Salbutamol	48 (55,8)***†	43 (50,0)***†	33 (38,4)***†
Salmeterol-fluticasona	37 (42,0)***	32 (36,4)***	23 (26,1)***
Placebo	16 (18,4)	12 (13,8)	9 (10,3)

Notas: ***P < 0,001 frente a placebo; †P < 0,05; ††P < 0,01; †††P < 0,001 frente a salmeterol-fluticasona; ¶P < 0,05 frente a 150 µg de indacaterol.
Abreviaturas: n, número de pacientes que obtuvieron una mejoría; FEV_1, volumen espiratorio máximo en un segundo.

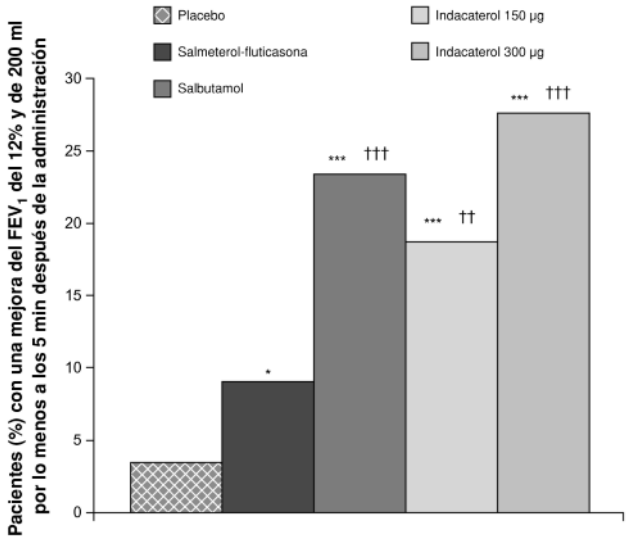

Figura 5 Proporción de pacientes con una mejora del FEV_1 ≤ 12% y de 200 ml a los cinco minutos después de la administración.
Notas: *P < 0,05; ***P < 0,001 frente a placebo; ††P ≤ 0,01; †††P ≤ 0,001 frente a salmeterol-fluticasona en la *odds ratio* (probabilidad de alcanzar esta mejoría).
Abreviatura: FEV_1, volumen espiratorio máximo en un segundo.

Este estudio se diseñó por tanto para comparar el comienzo de acción de dosis únicas de 150 y 300 µg de indacaterol con el de salbutamol, salmeterol-fluticasona y placebo. El estudio se realizó como estaba programado y el 96,6% de los pacientes aleatorizados completaron los tratamientos que les habían sido asignados. Este estudio consiguió todos los objetivos principales y secundarios. En la variable de eficacia principal (FEV_1 a los cinco minutos después del administración), las dos dosis de indacaterol fueron superiores a placebo, con diferencias de 100 y 120 ml con las dosis de 150 y 300 µg, respectivamente. Estas diferencias (es decir, ≥ 100 ml) se han descrito como las que pueden percibir los pacientes, por lo que se pueden considerar clínicamente relevantes[16]. Además, la eficacia broncodilatadora de las dos dosis de indacaterol en esta evaluación temporal fue semejante a la observada con salbutamol, que es el «patrón de referencia» del medicamento de rescate de acción rápida. Ambas dosis de indacaterol fueron estadísticamente superiores a placebo en las otras cuatro medidas del inicio de acción, es decir, la proporción de pacientes con un aumento por lo menos del 10, 12 o 15% con respecto al periodo basal, o por lo menos del 12% y de 200 ml también con respecto al periodo basal. La eficacia broncodilatadora fue al menos tan buena como la de salbutamol en todos estos criterios de valoración y la dosis mayor de indacaterol (300 µg) alcanzó la significación estadística frente a salbutamol en algunos criterios.

El segundo comparador activo elegido para este estudio fue la combinación a dosis fijas de salmeterol y fluticasona. Con ambas dosis de indacaterol se observó un inicio de acción más rápido que con salmeterol-fluticasona, con diferencias del

FEV_1 entre el tratamiento activo y placebo a los cinco minutos después de la administración de 50 ml con salmeterol-fluticasona, en comparación con los 100-120 ml observados con indacaterol. En otros estudios se ha demostrado que la combinación de salmeterol y fluticasona proporciona una mayor eficacia (incluso después de una sola dosis) que el uso de salmeterol solo[17]. Es destacable, por tanto, que en el estudio actual, además del inicio de acción más rápido, las dos dosis de indacaterol tenían una eficacia broncodilatadora que era tan buena por lo menos como la de salmeterol-fluticasona para el resto del periodo de evaluación de dos horas.

Hubo una incidencia baja de acontecimientos adversos, todos ellos leves o moderados y ninguno del que se considerara que estaba relacionado con el fármaco del estudio, como es previsible en un estudio con dosis únicas. No hubo fallecimientos ni suspensiones del tratamiento por acontecimientos adversos. Tampoco se notificaron acontecimientos adversos graves ni acontecimientos significativos y no hubo diferencias clínicamente significativas entre los tratamientos con respecto al número y al tipo de acontecimientos adversos observados. Los datos de seguridad global recogidos indican que las dosis únicas de 150 y 300 µg de indacaterol tienen un buen perfil de seguridad.

Conclusión

Se ha demostrado que dosis únicas de 150 y 300 µg de indacaterol tienen un inicio de acción rápido, semejante al de salbutamol y más rápido que el de salmeterol-fluticasona.

Agradecimientos

Los autores dan las gracias a los pacientes que tomaron parte en el estudio y al personal de los centros clínicos participantes. Muestran además su reconocimiento a Salil Bose, redactor médico profesional (Novartis) y a David Young (Novartis) por su colaboración en la preparación de este artículo.

Revelación

Este estudio fue financiado por Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza. Mark Higgins, Roger Owen, Carolynn Amos y Ben Kramer son empleados de Novartis. Beatrix Balint y Henrik Watz no tienen ningún conflicto de intereses real o potencial ni ninguna relación económica con la industria (por ejemplo, empleo, asesorías, propiedad de acciones, honorarios y testimonio como experto) ya sea directamente o por medio de un familiar próximo.

Bibliografía

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J.* 2006;27:397–412.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
3. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Available at: http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1 2&l2 1&intId 2003. Accessed Mar 2, 2010.
4. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42:200–209.
5. Rand CS. Non-adherence with asthma therapy: More than just forgetting. *J Pediatr.* 2005;146:157–159.
6. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: Policy for action. Meeting report 2001 Jun 4–5. Available at: http://www.who.int/chronic_conditions/adherence/en/. Accessed Jul 29, 2010.
7. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax.* 2008;63:831–838.
8. Cazzola M, Matera MG, Lotvall J. Ultra long-acting beta 2-agonists in development for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14:775–783.
9. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA, Advenier C, Molimard M. Effect of indacaterol, a novel long-acting beta2-agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J.* 2007;29:575–581.
10. Beeh KM, Derom E, Kanniess F, Cameron R, Higgins M, van As A. Indacaterol, a novel inhaled beta2-agonist, provides sustained 24-h bronchodilation in asthma. *Eur Respir J.* 2007;29:871–878.
11. Beier J, Chanez P, Martinot JB, et al. Safety, tolerability and efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta(2)-agonist, in patients with COPD: A 28-day randomised, placebo controlled clinical trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20:740–749.
12. Rennard S, Bantje T, Centanni S, et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med.* 2008;102:1033–1044.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319–338.
14. Bauwens O, Ninane V, van de Maele B, et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subjects with COPD: Comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:463–470.
15. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J.* 2007;14:25–29.
16. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD.* 2005;2:111–124.
17. Santus P, Matera MG, Carlucci P, et al. Onset of action of salmeterol/fluticasone (SFC) in single inhaler vs salmeterol (S) in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2003;22 Suppl:285.

International Journal of COPD Dovepress

Publique su trabajo en esta revista

International Journal of COPD es una revista internacional sobre terapéutica y farmacología, revisada por revisores independientes y centrada en la publicación concisa y rápida de estudios clínicos y de revisiones de la EPOC. Se presta un interés especial a los procesos fisiopatológicos subyacentes a la enfermedad, a los programas de intervención, a la formación centrada en el paciente y a los protocolos de autotratamiento.

Esta revista está indexada en PubMed Central, MedLine y CAS. El sistema de gestión de los artículos se hace totalmente *en línea* y en él se incluye un sistema de valoración por revisores independientes muy rápido y justo, que es fácil de usar. Acceda a http://www.dovepress.com/testimonials.php para leer las citas reales de los autores con publicaciones.

Remita su artículo a: http://www.dovepress.com/international-journal-of-copd-journal

1012008958