



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 030-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DE INDACATEROL EN COMBINACIÓN CON GLICOPIRRONIO EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE EPOC GRUPO B O GRUPO E CON FALLA AL TRATAMIENTO DE LAMA O LABA CON O SIN CORTICOIDES

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Howard Espinoza Holgado, médico especialista en Neumología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud–EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de indacaterol en combinación con glicopirronio en pacientes adultos con diagnóstico de EPOC Grupo B o Grupo E con falla al tratamiento de LAMA o LABA con o sin corticoides. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 030-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

De acuerdo con la metodología *ad hoc* aprobada para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias (ETS), establecida mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 “Eficacia y seguridad del uso de indacaterol en combinación con glicopirronio en el tratamiento de pacientes adultos con EPOC de los Grupos B, C y D y falla a tratamiento con LABA y LAMA” (IETSI-EsSalud, 2018), publicado en agosto del 2018.

En el Dictamen Preliminar N.º 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, se concluyó que, al momento de la evaluación, existía evidencia suficiente que respondía a la pregunta PICO planteada y que demostraba un beneficio clínico de la combinación indacaterol/glicopirronio sobre desenlaces de relevancia clínica, así como un perfil de seguridad favorable en comparación con placebo (IETSI-EsSalud, 2018). La evidencia considerada incluyó dos guías de práctica clínica (GPC) (GOLD, 2018; NICE, 2010), una evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) (CADTH, 2014) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (Bateman, 2013). Las GPC reportaron resultados consistentes que respaldaron el uso de combinaciones de broncodilatadores de acción prolongada como un agonista beta de acción prolongada con un antagonista muscarínico de acción prolongada (LABA/LAMA) o un agonista beta de acción prolongada con un antagonista muscarínico de acción prolongada y un corticoide inhalado (LABA/LAMA/ICS) sin especificar principios activos, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable moderada a severa que presentan síntomas persistentes a pesar del tratamiento estándar. Por su parte, la ETS de CADTH recomendó la inclusión de la combinación de maleato de indacaterol y bromuro de glicopirronio como terapia broncodilatadora de mantenimiento a largo plazo en pacientes con EPOC. Esta recomendación se sustentó en evidencia proveniente de ECA en pacientes con EPOC moderada a severa, incluyendo aquellos con respuesta inadecuada a LABA o LAMA. Asimismo, la decisión de reembolso en Canadá consideró que esta combinación presentaba un menor costo en comparación con otras alternativas de broncodilatadores de acción prolongada. Finalmente, el ECA incluido evaluó la eficacia y seguridad de la combinación indacaterol/glicopirronio en comparación con sus componentes individuales, tiotropio y placebo, en pacientes con EPOC estable moderada a severa (GOLD II y III, 2008). Los resultados evidenciaron un beneficio en la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George (SGRQ, por sus siglas en inglés), con una mayor proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente relevante (> 4 puntos) en comparación con placebo. Asimismo, se observó una menor proporción de pacientes con exacerbaciones.

En base a esta evidencia, el IETSI aprobó el uso de la combinación indacaterol/glicopirronio en pacientes adultos con EPOC de los Grupos B, C y D que presentan falla al tratamiento con LABA o LAMA.

Considerando que las guías internacionales de manejo de la EPOC, como las elaboradas por la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, han actualizado la estratificación de los pacientes, pasando del esquema tradicional de Grupos A, B, C y D a una nueva clasificación en Grupos A, B y E; resulta pertinente reevaluar la evidencia disponible sobre terapias broncodilatadoras combinadas, como indacaterol/glicopirronio, en pacientes con EPOC que presentan persistencia de síntomas o exacerbaciones a pesar del tratamiento previo (Grupos B y E).

En este sentido, y con el objetivo de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica entre el médico especialista en neumología, Dr. Howard Espinoza Holgado, y el equipo evaluador del IETSI. Como resultado de dicha reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con la especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de EPOC grupo B* o grupo E† con falla al tratamiento de LAMA o LABA con o sin corticoides
Intervención	Maleato de indacaterol + bromuro de glicopirronio‡
Comparador	Mejor terapia de soporte§
Outcome	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exacerbaciones moderadas o severas - Hospitalizaciones - Calidad de vida <p>Seguridad</p> <p>Eventos adversos</p>

* Grupo B: sin exacerbaciones en el año previo y con una puntuación ≥ 2 en la escala modificada del Medical Research Council (mMRC, por sus siglas en inglés) o ≥ 10 en el COPD Assessment Test (CAT, por sus siglas en inglés).

† Grupo E: ≥ 1 Exacerbación moderada o severa en el año anterior.

‡ Maleato de Indacaterol + Bromuro de Glicopirronio 110/50 mcg, una cápsula para inhalar una vez al día a dosis fija.

§ Brindar LABA + CI (salmeterol/fluticasona 25/250 mcg) o SABA + SAMA

II. ASPECTOS GENERALES

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo y la presencia de síntomas respiratorios (GOLD, 2025). Es la tercera causa de muerte a nivel mundial y se asocia con una elevada carga de morbilidad y mortalidad (Halpin et al., 2019), así como con importantes consecuencias socioeconómicas y sanitarias, especialmente en países de ingresos bajos y medianos (GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators, 2020). Se estima que, en 2020, la prevalencia global de EPOC en adultos de 40 años o más fue de 10,6 %, lo que corresponde aproximadamente a 480 millones de casos (Montes de

Oca et al., 2025). En Latinoamérica, la prevalencia en la población general mayor de 35 años fue de 8,9 %, siendo mayor en hombres (13,7 %) que en mujeres (6,7 %) (Olortegui-Rodriguez et al., 2022). En Perú, la prevalencia fue de 6,0 %, con variaciones según región: 3,6 % en Tumbes semiurbano, 6,1 % en Puno urbano, 6,2 % en Lima y 9,9 % en Puno rural (Jaganath et al., 2015).

La EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las vías respiratorias, el parénquima pulmonar y la vasculatura pulmonar. Su fisiopatología implica, entre otros mecanismos, el estrés oxidativo y el desequilibrio entre proteasas y antiproteasas, lo que contribuye al daño estructural pulmonar. El enfisema describe uno de los cambios estructurales que se observan en la EPOC, en el que se produce una destrucción de los alvéolos (superficies de intercambio gaseoso de los pulmones), lo que conduce a una limitación del flujo aéreo. Este proceso es desencadenado por la exposición a irritantes inhalados, como el humo del tabaco, que inducen una respuesta inflamatoria con reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, los cuales liberan mediadores inflamatorios, proteasas y especies reactivas de oxígeno. Como consecuencia, el exceso de proteasas y el estrés oxidativo generan destrucción del tejido alveolar y de la elastina, lo que produce pérdida de la elasticidad pulmonar y favorece el colapso de las vías respiratorias durante la espiración (Agarwal et al., 2023).

Como se ha descrito previamente, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 utilizó la clasificación GOLD vigente en ese momento, la cual consideraba la severidad de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones. La severidad de los síntomas se evaluaba mediante la escala modificada del Medical Research Council (mMRC, por sus siglas en inglés), que valora el grado de disnea, y el COPD Assessment Test (CAT, por sus siglas en inglés), un cuestionario que evalúa el impacto de la EPOC sobre el estado de salud del paciente. Dicha clasificación estratificaba a los pacientes en cuatro Grupos (A, B, C y D), cuyos criterios se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de la severidad de los síntomas y riesgo de exacerbaciones – GOLD 2018

Historial de exacerbaciones moderadas o severas		Síntomas	
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
≥ 2 o ≥ 1 exacerbación que requirió hospitalización	C	D	
0 o 1 exacerbación que no requirió hospitalización	A	B	

Fuente: Adaptado de Reporte 2018 de la Estrategia Global para el diagnóstico, manejo, y prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, 2018)

En 2023, GOLD propuso una actualización de esta herramienta de estratificación, reconociendo la relevancia clínica de las exacerbaciones independientemente del nivel de síntomas del paciente. En este nuevo esquema, los Grupos A y B incluyen a pacientes sin antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas en el año previo, diferenciándose entre sí por la carga sintomática. Mientras que los grupos C y D fueron fusionados en un único grupo denominado “E”, con el objetivo de resaltar la importancia pronóstica de las exacerbaciones (GOLD, 2025). Estudios observacionales han evidenciado que incluso una sola exacerbación moderada o severa previa se asocia con un mayor riesgo de exacerbaciones futuras, tanto moderadas como severas, incrementándose dicho riesgo conforme aumenta la frecuencia o gravedad de las exacerbaciones (Halpin et al., 2024). Por otro lado, el grupo E comprende a pacientes con antecedentes de exacerbaciones moderadas o severas en el año previo, independientemente de la carga sintomática, tal como se detalla en la Tabla 3.

Tabla 3. Clasificación de la severidad de los síntomas y riesgo de exacerbaciones -GOLD 2026

Historial de exacerbaciones (por año)			
1 o más (≥ 1) exacerbaciones moderadas o severas en el año anterior		E	
Cero (0) exacerbaciones moderadas o severas en el año anterior		A	B
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
		Síntomas	

Fuente: Adaptado de Reporte 2026 de la Estrategia Global para el diagnóstico, manejo, y prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, 2025)

Indacaterol es un LABA, administrado por vía inhalatoria una vez al día, mientras que glicopirronio es un LAMA, también de administración inhalatoria diaria, ambos utilizados como broncodilatadores de mantenimiento en la EPOC. La combinación de ambos fármacos produce un efecto broncodilatador aditivo, al actuar mediante mecanismos complementarios sobre diferentes vías de la regulación del tono bronquial. Por este motivo, favorecen la relajación del músculo liso de las vías respiratorias, lo que permite una broncodilatación sostenida tanto en las vías aéreas centrales como periféricas (DIGEMID, 2025).

A nivel internacional, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la comercialización de la combinación indacaterol/glicopirronio en 2015 para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la obstrucción del flujo aéreo en pacientes con EPOC. No obstante, su comercialización en Estados Unidos fue posteriormente discontinuada por decisión del fabricante (FDA, 2020). Por su parte, la Agencia Europea de

Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés) aprobó su comercialización en 2013 como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con EPOC (EMA, 2013).

En el Perú, la combinación indacaterol/glicopirronio cuenta con registro sanitario por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Ultibro Breezhaler® 110/50 mcg (DIGEMID, 2025). De acuerdo con su ficha técnica, está indicada como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para el alivio de los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El esquema posológico recomendado consiste en la inhalación del contenido de una cápsula una vez al día, utilizando el dispositivo inhalador proporcionado con el producto. Los detalles del registro sanitario de Ultibro Breezhaler® 110/50 mcg en DIGEMID se presentan en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Registro sanitario de indacaterol/glicopirronio en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario y vigencia	Titular de registro	Laboratorio/ Fabricante	Presentación	Costo unitario*	Costo anual
ULTIBRO BREEZHALER 110/50 mcg	EE08534 03-03-2030	NOVARTIS BIOSCIENCES PERU S.A.	SIEGFRIED BARBERA, S.L.	Por caja conteniendo 30 cápsulas con dispositivo inhalador	S/ 258.90	S/ 3106.8

Fuente: Consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el día 06 de marzo de 2026. Disponible: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>

* El costo unitario se obtuvo según la última adquisición registrada en el Sistema SAP y realizada por EsSalud por la Red Prestacional Rebagliati con la OC 4505316038 de fecha 02.02.2026. El producto adquirido fue ULTIBRO BREEZHALER 110/50 mcg (Fecha de consulta: 06 de marzo de 2026).

Según el Sistema SAP R/3, la última adquisición del producto farmacéutico indacaterol/glicopirronio 110/50 mcg – UN en EsSalud fue realizado por la Red Prestacional Rebagliati el 2 de febrero del 2026 (datos consultados el 06 de marzo de 2026). Según las indicaciones de uso establecidas por la DIGEMID, y considerando la administración de una cápsula inhalada una vez al día, el costo anual del tratamiento para un año calendario de 365 días sería de S/ 3106.80, equivalente al uso de 12 cajas (360 cápsulas). (**Tabla 4**).

Desde la publicación del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N.º 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018, la GOLD ha actualizado la clasificación de los pacientes con EPOC, modificando los criterios utilizados para estratificar el riesgo y orientar el tratamiento farmacológico. Al respecto, la versión más reciente agrupa a los pacientes en las categorías A, B y E, otorgando mayor relevancia al antecedente de exacerbaciones y simplificado la clasificación previa. En este contexto, se consideró pertinente actualizar el Dictamen Preliminar N.º 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 con el fin de evaluar la evidencia disponible en relación con la clasificación GOLD vigente.

Por lo tanto, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de indacaterol/glicopirronio 110/50 mcg en pacientes adultos con EPOC clasificados en los grupos B y E según la clasificación GOLD vigente.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de indacaterol/glicopirronio en pacientes adultos con diagnóstico de EPOC Grupo B o Grupo E con falla al tratamiento de LAMA o LABA con o sin corticoides. La búsqueda se realizó en las bases de datos de PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS.

Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), ETS y GPC. Entre estos grupos se incluyen a el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la *Trip Database*, la *Guidelines International Network* (G-I-N), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), la *Canadian Medical Association* (CMA), las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el repositorio institucional de la DIGEMID. Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual de GPC en los sitios web de sociedades especializadas en EPOC, como la *American Thoracic Society*, *European Respiratory Society* y la *Asociación de Pacientes con EPOC (APEPOC)*. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en los portales *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health* (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform* (ICTRP) de la OMS, con el objetivo de identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados. Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. La estrategia de búsqueda se diseñó de manera específica para cada base de datos utilizada. **(Tabla S1-S3, Estrategias de búsqueda, Material suplementario)**

Para la selección de estudios, de acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS con o sin metaanálisis (MA), y ECA de fase III desde la fecha

de publicación del Dictamen Preliminar N.º 028-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 (agosto 2018) hasta la fecha actual de búsqueda bibliográfica (24 de febrero 2026). Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas actualizadas durante dicho periodo que emplearan sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones. Por otro lado, se excluyeron las series y reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales, y los resúmenes de congresos y los análisis post hoc. No obstante, cuando los análisis de ciertos estudios derivaban de algún ECA que abordaban de manera directa la pregunta PICO del presente dictamen y no habían sido considerados en el dictamen previo, se evaluó la inclusión de los estudios originales correspondientes, independientemente de su fecha de publicación.

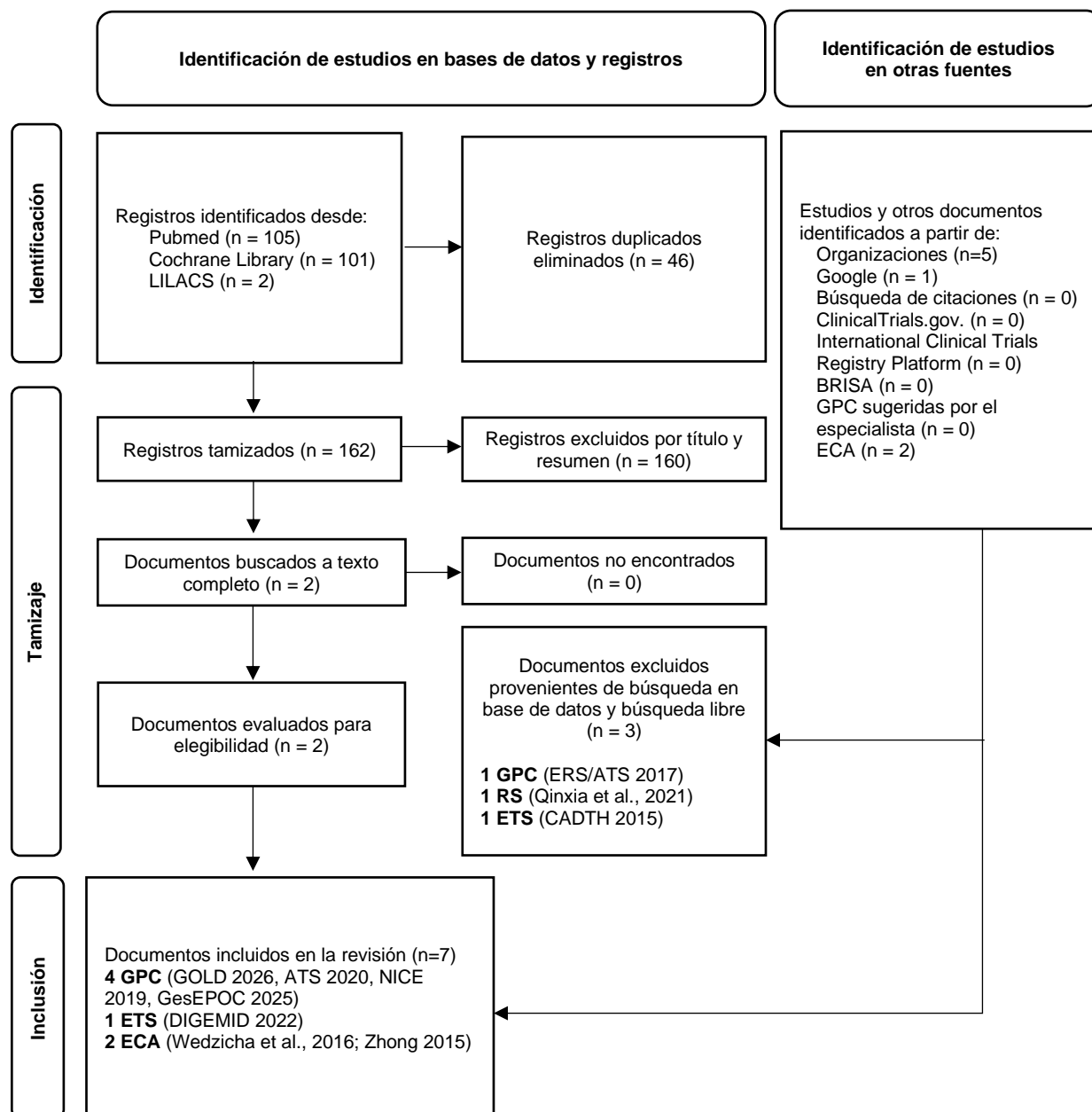
Los registros obtenidos se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.org/>).

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del Equipo Técnico de IETSI revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso entre ambos para resolver los conflictos. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros preseleccionados y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados (**Figura 1**).

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para los ECA. Además, se examinaron las limitaciones metodológicas principales de cada uno de estos documentos y se evaluó su aplicabilidad en el contexto específico de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; GOLD: Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD; ATS: American Thoracic Society; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; GesEPOC: Guía Española de la EPOC; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; ERS/ATS: European Respiratory Society/ American Thoracic Society; DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 24 de febrero de 2026. Luego del proceso de selección, se incluyeron cuatro GPC (GOLD 2026; Miravittles et al., 2025; NICE 2019; Nici 2020), una ETS (DIGEMID 2022) y dos ECA (Wedzicha et al. 2016; Zhong 2015). Si bien estos ECA fueron publicados antes del periodo establecido para la actualización de la búsqueda, fueron incluidos debido a que responden directamente a la pregunta PICO del presente dictamen. Cabe señalar que estos estudios habían sido excluidos del dictamen de 2018 debido al comparador empleado (salmeterol/fluticasona); sin embargo, fueron reconsiderados en la presente evaluación tras identificarse durante la búsqueda análisis *post hoc* derivados de estos estudios y verificarse su relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen. No se identificaron RS que respondan de manera directa a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2026 (GOLD 2026, por sus siglas en inglés) recomienda que el tratamiento debe ser escalado a la terapia dual LABA + LAMA (nivel de evidencia A¹) en pacientes con disnea persistente a pesar de tratamiento con monoterapia de broncodilatador de larga duración. Asimismo, para los pacientes del Grupo E, la combinación LABA + LAMA es el tratamiento mejor clasificado para reducir exacerbaciones.

Esta recomendación se sustentó en una RS con metaanálisis en red (MAR) realizada por Cochrane en el 2018 (ObaY, 2018), la cual tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de 4 grupos (LABA/LAMA, LABA/ICS, LAMA y LABA) en EPOC moderada o grave. Dentro de los grupos evaluados se consideró a indacaterol/glicopirronio, umeclidinium/vilanterol, aclidinium/formoterol, entre otros. El MAR incluyó más de 21,000 pacientes y mostró que la combinación LABA/LAMA presenta la mayor probabilidad de ser el tratamiento más eficaz para reducir exacerbaciones graves. Al comparar LABA/LAMA con LABA/ICS en pacientes con EPOC de alto riesgo, se observó una reducción estadísticamente significativa del *hazard* de exacerbaciones graves (*hazard ratio* [HR]: 0.78; IC 95 %: 0.64 a 0.93) a favor de LABA/LAMA. Sobre el desenlace de exacerbaciones moderadas a graves, el MAR también posicionó a la combinación LABA/LAMA como la estrategia más eficaz. Esto debido a que se observó una reducción estadísticamente significativa del *hazard* de exacerbaciones moderadas a graves a favor de LABA/LAMA en comparación con LABA/ICS (HR: 0.86; IC 95 %: 0.76 a 0.99) a favor de LAMA/LAMA.

Respecto al análisis crítico, esta GPC presenta algunas limitaciones metodológicas en los dominios 3 y 6 de la herramienta AGREE II (Tabla S5). En cuanto al rigor en la elaboración (dominio 3), el reporte de la GOLD 2026 describe de manera general la estrategia de búsqueda de evidencia, señalando el uso de PubMed con términos

¹ Nivel de evidencia A: Ensayos Clínicos Aleatorizados, gran cantidad de pacientes y muy poco sesgo (GOLD, 2026).

relacionados a EPOC y estudios clínicos, así como la inclusión de RS y artículos de revistas relevantes. No obstante, la estrategia no se presenta de forma completamente reproducible, ya que no se detallan los términos de búsqueda completos, los límites aplicados ni las fechas de la búsqueda. Asimismo, aunque se emplea una clasificación de niveles de evidencia (A – D), no se explicita completamente el vínculo sistemático entre la evidencia y todas las recomendaciones presentadas. Además, no describe una revisión externa previa a su publicación. Por otro lado, con respecto a la independencia editorial (dominio 6), el reporte de la GOLD 2026 no presenta una declaración explícita de financiamiento; sin embargo, los formularios de conflictos de interés de los miembros del comité (disponibles públicamente en el sitio web institucional) evidencian múltiples vínculos con la industria farmacéutica. Al respecto, la GOLD no precisa de manera detallada los mecanismos empleados para gestionar dichos conflictos durante la formulación de las recomendaciones.

La GPC de la American Thoracic Society (ATS), publicada en el 2020, recomienda el uso de terapia combinada LABA/LAMA en pacientes con EPOC que presentan disnea o intolerancia al ejercicio (recomendación fuerte, certeza moderada²). Para esta recomendación, la ATS consideró diversos desenlaces, de los cuales se presentan aquellos relevantes para la pregunta PICO del presente dictamen. En relación con las exacerbaciones, la ATS identificó 15 estudios, incluidos dos que evaluaron indacaterol/glicopirronio (Bateman, 2013; Ferguson et al., 2016). Estos estudios mostraron que la terapia dual LABA/LAMA reduce significativamente el riesgo de exacerbaciones en comparación con la monoterapia (RR: 0,80; IC 95 %: 0,69–0,92; $p = 0,002$), lo que corresponde a una reducción absoluta estimada de 88 exacerbaciones por cada 1000 pacientes. Respecto al desenlace de calidad de vida relacionada con la salud, medida principalmente mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George, la ATS incluyó 11 estudios, tres de los cuales evaluaron indacaterol/glicopirronio (Bateman, 2013; Vincken et al., 2014; Wedzicha et al., 2013)) Los resultados mostraron una mejoría estadísticamente significativa a favor de la terapia dual frente a la monoterapia (DME: $-0,13$; IC 95 %: $-0,16$ a $-0,10$; $p = 0,001$); sin embargo, este efecto no alcanzó la diferencia mínima importante (DMI). Cabe señalar que el comité empleó un DMI predeterminado de 0,50 para la DME con el fin de definir una diferencia clínicamente importante. Finalmente, para el desenlace de hospitalizaciones, la ATS incluyó tres estudios. Los resultados mostraron que la terapia dual LABA/LAMA reduce el riesgo de hospitalización en comparación con la monoterapia (RR: 0,89; IC 95 %: 0,82 a 0,97; $p = 0,01$) (Nici et al., 2020).

Es necesario precisar que la evidencia encontrada por la ATS excluyó pacientes mayores de 80 años y aquellos con múltiples condiciones crónicas. LA ATS precisó que se requieren de estudios con una población mayor o estudios observacionales de alta

² En GRADE, una recomendación fuerte implica que los beneficios de la intervención superan claramente sus riesgos, por lo que se recomienda su uso en la mayoría de los pacientes. Una certeza moderada indica que la estimación del efecto es probablemente cercana al efecto real, aunque podría diferir de manera importante (Guyatt et al., 2008; Balslem et al., 2011).

calidad para complementar la información. Asimismo, no se realizó una evaluación económica, a pesar de que se reconocen potenciales implicancias en términos de costos y equidad en el acceso.

Respecto al análisis crítico, esta GPC presenta algunas limitaciones en el dominio 3 de acuerdo con la herramienta AGREE II (Tabla S5). En el dominio 3, sobre el rigor en la elaboración, si bien la GPC fue revisada y aprobada por los miembros del comité, no se describe un proceso formal de revisión externa independiente. Además, en el documento se establece que la guía será reevaluada en un periodo de 4 a 5 años por la asamblea correspondiente, pero no precisa la metodología. En cuanto a la independencia editorial (dominio 6), en esta GPC al menos el 50 % del comité no presentó conflicto de intereses. Además, las personas con conflicto de intereses participaron en las discusiones de evidencia, pero no en la formulación de las recomendaciones.

La GPC de NICE, publicada en 2019, para pacientes mayores de 16 años con EPOC recomienda el tratamiento con LABA/LAMA en personas con EPOC confirmada mediante espirometría que no presenten características asmáticas o indicativas de respuesta a corticoides y que continúen con disnea o exacerbaciones pese a optimización del tratamiento no farmacológico (abandono del tabaco, vacunación y uso de broncodilatadores de acción corta). Esta recomendación se sustenta en una RS con MA. Para el desenlace de exacerbaciones moderadas o graves, NICE incluyó siete estudios, dos de los cuales evaluaron indacaterol/glicopirronio (Wedzicha et al., 2016; Zhong et al., 2015). Los resultados mostraron que la terapia LABA/LAMA se asoció con una reducción estadísticamente significativa en la tasa de exacerbaciones en comparación con LABA/ICS (RR: 0,91; IC 95 %: 0,85 a 0,98), con baja heterogeneidad entre estudios ($I^2 = 13\%$). No obstante, el efecto observado estuvo influenciado principalmente por el estudio de Wedzicha et al., 2016 que aportó la mayor proporción del peso en el MA (NICE, 2019).

Respecto al análisis crítico, la guía fue evaluada mediante la herramienta AGREE-II (Tabla S5). En el dominio 3, correspondiente al rigor metodológico, la guía obtuvo una valoración alta. Esta calificación se sustentó en la realización de RS de la evidencia, la descripción explícita del vínculo entre la evidencia y las recomendaciones, y la inclusión de secciones de justificación (“Rationale and Impact”) y documentos técnicos complementarios (“Evidence Reviews”). Sin embargo, el NICE no precisó una próxima actualización de la GPC. En relación con la independencia editorial (dominio 6), la guía fue desarrollada por un equipo interno del NICE, por lo que se detecta ausencia de financiamiento externo y bajo riesgo de influencia por parte de la industria farmacéutica. Asimismo, NICE declara que los conflictos de interés fueron registrados conforme a su política institucional (2014), evidenciando un manejo estructurado y transparente de estos.

La Guía Española de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica 2025 (GesEPOC, por sus siglas en inglés) (Miravittles et al., 2025) recomienda el tratamiento con broncodilatación dual (LABA/LAMA) en pacientes de bajo riesgo que siguen presentando síntomas con un broncodilatador de acción prolongada y en pacientes sintomáticos de alto riesgo (mMRC > 2) (Recomendación fuerte, certeza moderada³). Además, sugiere un tratamiento inicial con broncodilatación dual (LABA/LAMA) en pacientes con una exacerbación moderada en el año anterior (Recomendación débil, certeza baja⁴). Por último, sugiere el tratamiento inicial con LABA/LAMA en pacientes con exacerbaciones no eosinofílicas (Recomendación: débil, certeza: baja).

La primera recomendación se sustentó en que la evidencia disponible para el paso a terapia triple frente a LABA/LAMA es limitada y en parte indirecta. En particular, algunas comparaciones provienen de subanálisis de un único ensayo clínico (Halpin et al., 2020) realizado en pacientes con EPOC moderada a grave previamente tratados y con exacerbaciones persistentes, lo que limita su aplicabilidad como estrategia inicial de escalamiento. Aunque estos análisis sugieren una reducción modesta del riesgo de exacerbaciones (RR: 0,82; IC 95 %: 0,71 a 0,95), no se observaron diferencias en desenlaces clínicamente relevantes como exacerbaciones graves o tiempo a la primera exacerbación.

La segunda recomendación se basó en la mayor eficacia broncodilatadora de LABA/LAMA reportada en comparación con la monoterapia, acompañada de mejoras significativas en la disnea, la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo, así como de una reducción en el uso de medicación de rescate (Mammen et al., 2020). Asimismo, la GesEPOC no evidenció superioridad de la triple terapia sobre la doble terapia en pacientes con solo una exacerbación moderada al año.

Finalmente, para la tercera recomendación, el grupo elaborador de la GPC realizó una RS con MA, de acuerdo con la pregunta PICO correspondiente. Esta RS no mostró diferencias en la tasa de exacerbaciones ni en el tiempo hasta la primera exacerbación entre la terapia triple (LABA/LAMA/ICs) y la broncodilatación dual (LABA/LAMA) en pacientes con EPOC moderada a grave previamente tratados. No obstante, se observó un incremento del 16 % en eventos adversos con la terapia triple.

Respecto al análisis crítico, la guía GesEPOC 2025 presenta un adecuado rigor metodológico (dominio 3, AGREE II). Sin embargo, algunos aspectos del proceso, como la revisión externa o la próxima actualización no se describen en el documento principal. En relación con la independencia editorial (dominio 6, AGREE II), la GesEPOC declara

³ En GRADE, una recomendación fuerte implica que los beneficios de la intervención superan claramente sus riesgos, por lo que se recomienda su uso en la mayoría de los pacientes. Una certeza moderada indica que la estimación del efecto es probablemente cercana al efecto real, aunque podría diferir de manera importante (Guyatt et al., 2008; Balshem et al., 2011).

⁴ En GRADE, una recomendación débil indica que la intervención puede ser apropiada en determinadas circunstancias, dependiendo del contexto clínico y de las preferencias del paciente. Una certeza baja indica que existe confianza limitada en la estimación del efecto y que el efecto real podría diferir de manera importante del estimado (Guyatt et al., 2008; Balshem et al., 2011).

que la elaboración y redacción de su GPC se realizó sin financiamiento externo. Sin embargo, los autores reportaron múltiples relaciones con la industria farmacéutica en sus declaraciones de conflictos de interés. Para mitigar el posible impacto de estos conflictos, el comité metodológico realizó de manera independiente la evaluación de la evidencia y la formulación inicial de las recomendaciones, así como una revisión final orientada a garantizar la transparencia y reducir el sesgo interpretativo (Tabla S5).

La DIGEMID, en el marco de la actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), realizó una ETS que recomendó no incluir indacaterol/glicopirronio en el PNUME en pacientes adultos con EPOC de los Grupos B, C y D, y falla a tratamiento con LABA o LAMA. En este proceso, la DIGEMID toma como referencia a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la cual indacaterol no se encuentra incluido. Para sustentar esta decisión, la DIGEMID incluyó tres estudios realizados en pacientes adultos con EPOC moderada o grave (Grupos B, C y D según GOLD), en los que indacaterol/glicopirronio se comparó con placebo y con broncodilatadores de acción prolongada en monoterapia (LABA o LAMA) (DIGEMID,2022).

El primer estudio es una RS (Maqsood et al., 2019) que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las combinaciones de broncodilatadores de acción prolongada (LABA/LAMA) en comparación con el placebo en pacientes adultos con EPOC previamente tratados con LABA o LAMA. Los desenlaces evaluados fueron mortalidad por todas las causas, exacerbaciones, función pulmonar, disnea y calidad de vida. Esta RS incluyó 22 estudios, de los cuales seis evaluaron la combinación indacaterol/glicopirronio. Respecto al desenlace de mortalidad por todas las causas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar LABA/LAMA frente a placebo (OR: 1,88 IC 95 %: 0,81 a 4,36). Los autores de la RS señalaron que la certeza de la evidencia es baja para indacaterol/glicopirronio por la imprecisión del resultado (IC 95 % amplios debido a un número bajo de eventos). Con respecto al desenlace de calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario SGRQ, los pacientes que recibieron la combinación LABA/LAMA presentaron en promedio una reducción de 4,08 puntos en la puntuación total del SGRQ en comparación con quienes recibieron placebo (diferencia de medias [DM]: -4,08; IC 95 %: -4,80 a - 3,36 puntos). Sobre la función pulmonar, medida mediante el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) al final del tratamiento, los pacientes que recibieron LABA/LAMA presentaron en promedio un incremento de +0,20L en comparación con quienes recibieron placebo (DM: +0,20 IC 95 %: +0,19 a +0,21 L).

El segundo estudio fue un ECA (Chapman et al., 2018) que evaluó la eficacia y seguridad del desescalamiento directo de la triple terapia a largo plazo (salmeterol/propionato de fluticasona + tiotropio) a indacaterol/glicopirronio en pacientes con EPOC poco frecuentes (0 a 1 exacerbación durante el año anterior). Fue un estudio de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego y con triple simulación en pacientes con

EPOC moderada a grave y que no exacerban frecuentemente. Con respecto al desenlace del cambio desde el inicio de VEF1, los autores de la RS reportaron que la retirada de los corticosteroides inhalados condujo a una reducción del VEF1 valle -26 mL (IC 95 %: -53 a +1 mL), con un intervalo de confianza que se encontró por debajo del margen de no inferioridad de -50 mL. Por otro lado, ambos grupos de pacientes experimentaron tasas anuales similares de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC (0,52 vs. 0,48; RR: 1,08; IC 95 %: 0,83 a 1,40). Finalmente, sobre la calidad de vida, (cuestionario Respiratorio de St. George) el cambio desde el inicio del tratamiento fue de -1,0 y -2,5 puntos (para indacaterol/glicopirronio y salmeterol/propionato de fluticasona + tiotropio) con una DM de -1,4 puntos (IC 95 %: -0,2 a -2,6 puntos).

El último estudio considerado por DIGEMID fue un ECA (Frith et al., 2018), el cual evaluó si el cambio directo, sin periodo de lavado, de salmeterol/fluticasona a indacaterol/glicopirronio en pacientes con EPOC mejora la función pulmonar y era bien tolerado. Fue un estudio doble ciego, multicéntrico, de 12 semanas de seguimiento realizado en pacientes con EPOC moderada a grave y hasta una exacerbación en el año anterior que recibieron salmeterol/fluticasona durante al menos tres meses. Los autores del ECA reportaron superioridad de indacaterol/glicopirronio sobre salmeterol/fluticasona para mejorar el VEF1 (diferencia de tratamiento $[\Delta] = +45\text{mL}$, IC 95 %: +5 a +84; $p = 0,028$) a la semana 12. Asimismo, indacaterol/glicopirronio mejoró significativamente la capacidad vital forzada (CVF) mínima previa a dosis en la semana 12 ($\Delta = +102\text{ mL}$, IC 95 %: +37 a +162; $p = 0,002$). Además, hubo una mejora numérica en la puntuación focal del índice de disnea de transmisión (IDT) a favor de indacaterol/glicopirronio ($\Delta = +0,46$, IC 95 %: -0,03 a +0,94; $p = 0,063$). Sin embargo, no hubo una diferencia significativa entre indacaterol/glicopirronio y salmeterol/fluticasona en el porcentaje de pacientes que presentaban diferencias mínimas clínicamente importantes de al menos un punto focal de IDT en la semana 12 (OR: 1,27; IC < 95 %: 0,81 a 1,97).

El ECA FLAME (Wedzicha et al., 2016) tuvo como objetivo determinar si la combinación indacaterol/glicopirronio no era inferior a salmeterol/fluticasona en la reducción de la tasa anual de exacerbaciones en pacientes con EPOC. Una vez demostrada la no inferioridad, se evaluó como objetivo secundario si indacaterol/glicopirronio era superior a salmeterol/fluticasona en la reducción de este mismo desenlace. Se trató de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble *dummy*, de grupos paralelos, de no inferioridad y con una duración de 52 semanas, realizado entre julio de 2013 y septiembre de 2015 en 356 centros de 43 países de América del Norte, América del Sur, Europa Occidental, Europa Oriental y Asia. Los autores establecieron un margen de no inferioridad del 15 %, el cual equivale a una razón de tasas de 1,15 en la comparación de indacaterol/glicopirronio y salmeterol/fluticasona. Este margen se estableció en base a un estudio en el que salmeterol/fluticasona redujo la tasa de exacerbaciones moderadas o severas en comparación con placebo (razón de tasas de 0,75) (Caverley et al., 2007).

Los autores incluyeron pacientes de 40 años o más con EPOC sintomática, definida como una puntuación ≥ 2 en la escala mMRC, con un VEF1 posbroncodilatador entre el 25 % y < 60 % del valor predicho, y una relación VEF1/CVF posbroncodilatador $< 0,70$. Además, se requirió que los pacientes presentaran un historial documentado de al menos una exacerbación de la EPOC en el año previo que hubiera requerido tratamiento con glucocorticoides sistémicos, antibióticos o ambos.

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados mediante un sistema de respuesta interactiva a uno de los dos brazos de tratamiento. Un grupo recibió indacaterol/glicopirronio 110/50 μg una vez al día, mientras que el otro recibió salmeterol/fluticasona 50/500 μg dos veces al día. En total, se aleatorizaron 3362 pacientes: 1680 al grupo indacaterol/glicopirronio y 1682 al grupo salmeterol/fluticasona. Los autores realizaron los análisis de eficacia tanto en la población por intención a tratar (mITT, por sus siglas en inglés)⁵ como en la población por protocolo (PP, por sus siglas en inglés)⁶. La población mITT incluyó a 3354, mientras que la población PP incluyó a 3084 pacientes. La proporción de abandono fue similar entre los grupos de tratamiento (16,6 % en el grupo indacaterol/glicopirronio y 19,0 % en el grupo salmeterol/fluticasona) y los motivos de discontinuación (eventos adversos, retiro del consentimiento, falta de eficacia) fueron comparables entre ambos grupos.

El desenlace principal fue la tasa anual de exacerbaciones (leves, moderadas y graves). Los desenlaces secundarios evaluados fueron el tiempo hasta la primera exacerbación (moderada o grave) y la calidad de vida. Así también, se evaluó la seguridad de indacaterol/glicopirronio en comparación con salmeterol/fluticasona.

La tasa anual de todas las exacerbaciones fue evaluada tanto en la población por intención de tratar modificada (mITT) como en la población por protocolo. En la población por intención a tratar modificada, la tasa anual de exacerbaciones fue de 3,59 exacerbaciones por paciente-año (IC 95 %: 3,29 a 3,92) en el grupo de indacaterol/glicopirronio y de 4,09 (IC 95 %: 3,75 a 4,46) en el grupo de salmeterol/fluticasona, con una razón de tasas de 0,88 (IC 95 %: 0,82 a 0,94; $p < 0,001$). También se evaluó la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves (definidas como aquellas que requirieron el uso de servicios de salud), la cual fue un 17 % menor en el grupo de indacaterol/glicopirronio en comparación con salmeterol/fluticasona. La tasa fue de 0,98 y 1,19 exacerbaciones por paciente-año (IC 95 %: 0,88 a 1,10 y 1,07 a 1,32), respectivamente, con una razón de tasas de 0,83 (IC 95 %: 0,75 a 0,91; $p < 0,001$). Se observaron resultados consistentes en la población por protocolo, la tasa anual de exacerbaciones de la EPOC fue de 3,59 exacerbaciones por paciente-año (IC 95 %: 3,28 a 3,94) en el grupo de indacaterol/glicopirronio y de 4,03 (IC 95 %: 3,68 a 4,41) en el grupo de salmeterol/fluticasona, con una razón de tasas de 0,89 (IC 95 %:

⁵ La población mITT incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio, analizados según el grupo al que fueron asignados inicialmente

⁶ La población por protocolo incluyó a los pacientes de la población mITT que completaron el estudio sin desviaciones mayores del protocolo que pudieran afectar la evaluación de la eficacia

0,83 a 0,96; $p = 0,003$). El límite superior del IC 95 % para la razón de tasas fue inferior al margen de no inferioridad preespecificado (1,15), lo que sugiere que indacaterol/glicopirronio es no inferior a salmeterol/fluticasona.

El tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave fue mayor en el grupo de indacaterol/glicopirronio en comparación con salmeterol/fluticasona (127 días [IC 95 %: 107 a 149] frente a 87 días [IC 95 %: 81 a 103]; HR: 0,78 [IC 95 %: 0,70 a 0,86]; $p < 0,001$), lo que representa una reducción del 22 % en el *hazard* de presentar una primera exacerbación. Cabe señalar que, debido a que menos del 50 % de los pacientes del grupo de indacaterol/glicopirronio presentó una exacerbación durante el seguimiento, no fue posible estimar la mediana del tiempo al evento. Por ello, se reportó el tiempo hasta que el 25 % de los pacientes experimentó una primera exacerbación.

La mejoría en la calidad de vida, medida como la reducción en el puntaje total del SGRQ, fue mayor en el grupo de indacaterol/glicopirronio en comparación con salmeterol/fluticasona. A la semana 52, el cambio desde el valor basal (ambos brazos: 46,9 puntos) fue de -3,1 puntos en el grupo de indacaterol/glicopirronio y de -1,9 puntos en el grupo de salmeterol/fluticasona, lo que corresponde a una DM entre grupos de -1,2 puntos (IC 95 %: -2,1 a -0,4 puntos). Si bien ambos grupos mostraron mejoría, ni los cambios individuales ni la diferencia entre grupos alcanzaron la diferencia mínima importante (DMI = 4 puntos).

Por último, la incidencia de eventos adversos fue similar entre ambos grupos (86,9 % para indacaterol/glicopirronio y 89,2 % para fluticasona/salmeterol; RR: 0,97; IC 95 %: 0,95 a 1,0)⁷. La neumonía fue evaluada como un evento adverso de especial interés, debido a la asociación conocida entre el uso de corticosteroides inhalados y un mayor riesgo de infecciones pulmonares en pacientes con EPOC (Crim et al., 2009). En este contexto, la incidencia de neumonía fue menor en el grupo tratado con indacaterol/glicopirronio en comparación con salmeterol/fluticasona (53 [3,2 %] vs. 80 [4,8 %] pacientes). Esta diferencia se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de neumonía a favor de indacaterol/glicopirronio comparado con salmeterol/fluticasona (RR: 0,66; IC 95 %: 0,47 a 0,93)⁸. Finalmente, los autores reportaron 24 muertes en cada grupo durante el periodo de seguimiento.

En la evaluación crítica, el ECA FLAME fue considerado de bajo riesgo de sesgo según la herramienta RoB 1.0 (Tabla S6). Los autores describieron adecuadamente la generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación, así como el cegamiento de los participantes, del personal y de los evaluadores de los desenlaces, por lo que estos dominios fueron clasificados como de bajo riesgo de sesgo. Por otro lado, aunque aproximadamente el 18% de los participantes discontinuó el tratamiento

⁷ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 1459 1498 219 182` en el software Stata 14.0

⁸ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 53 80 1625 1600` en el software Stata 14.0

antes de completar el estudio, la proporción de pérdidas y los motivos de abandono fueron similares entre los grupos de tratamiento. Además, los participantes de ambos grupos tuvieron características basales similares. No obstante, es importante señalar que el estudio fue financiado por la industria farmacéutica, la cual participó en el diseño, análisis e interpretación de los resultados introduciendo un potencial sesgo de patrocinio.

El ECA LANTERN (Zhong et al., 2015) tuvo como objetivo evaluar la no inferioridad de indacaterol/glicopirronio frente a salmeterol/fluticasona en términos de función pulmonar. Se trató de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble *dummy*, de grupos paralelos y con una duración de 26 semanas, realizado entre noviembre de 2012 y febrero de 2014, principalmente en población china (84,07 %). Se incluyeron pacientes de 40 años o más con EPOC moderada o grave, sintomáticos, definidos como una puntuación ≥ 2 en la mMRC. Se excluyeron aquellos pacientes con más de una exacerbación en el año previo al tamizaje o durante la aleatorización que hubieran requerido tratamiento con antibióticos, corticosteroides sistémicos u hospitalización. Los autores establecieron el margen de no inferioridad en -60 mL, según estudios previos (Nannini et al., 2007).

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados mediante un sistema de respuesta interactiva a uno de los dos brazos de tratamiento. Un grupo recibió indacaterol/glicopirronio 110/50 μg una vez al día, mientras que el otro recibió salmeterol/fluticasona 50/500 μg dos veces al día. Un total de 744 pacientes fueron aleatorizados: 372 al grupo de indacaterol/glicopirronio y 372 al grupo de salmeterol/fluticasona. En total, 343 pacientes (92,2 %) del grupo indacaterol/glicopirronio y 333 pacientes (89,5 %) del grupo salmeterol/fluticasona completaron las 26 semanas de estudio. Cabe señalar que se identificó un desequilibrio basal en la proporción de pacientes con antecedentes de exacerbaciones, siendo menor en el grupo indacaterol/glicopirronio en comparación con el grupo salmeterol/fluticasona (16,4 % vs. 25,2 %, respectivamente).

Los desenlaces evaluados fueron el cambio de VEF1 mediante espirometría antes y después de la dosis administrada. El VEF1 pico se definió como el valor máximo observado entre los 5 minutos y las 4 horas posteriores a la dosis administrada. Los autores también evaluaron las exacerbaciones, las cuales fueron definidas como el empeoramiento de los síntomas y registradas en el diario electrónico de cada paciente. Se consideraron exacerbaciones moderadas aquellas tratadas con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, y exacerbaciones graves aquellas que requirieron hospitalización o una permanencia en emergencia mayor de 24 horas.

Con respecto al cambio de VEF1, hasta la semana 26 indacaterol/glicopirronio fue no inferior a salmeterol/fluticasona al cumplir con el margen predefinido de no inferioridad de -60 mL para el VEF1 ($\Delta = 72$ mL; IC 95 %: +40 a +104 mL). Además,

indacaterol/glicopirronio mostró superioridad frente a salmeterol/fluticasona en el análisis conjunto completo (FAS) ($\Delta = 75$ mL; IC 95 %: +44 a +107 mL; $p < 0,001$).

Con respecto a la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves, se observó que el grupo tratado con indacaterol/glicopirronio presentó una tasa de 0,30 exacerbaciones por paciente-año, en comparación con 0,46 en el grupo tratado con salmeterol/fluticasona. La razón de tasas fue de 0,69 (IC 95 %: 0,48 a 1,00; $p < 0,05$), lo que indica que, en pacientes con EPOC moderada o grave, el tratamiento con indacaterol/glicopirronio redujo en 31 % la tasa de exacerbaciones moderadas o graves en comparación con salmeterol/fluticasona. Este resultado fue marginalmente estadísticamente significativo, dado que el límite superior del IC 95 % alcanzó el valor de 1,00. Por otro lado, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con ≥ 1 exacerbación entre ambos grupos ($p = 0.012$). Por lo tanto, debido al desequilibrio basal entre grupos respecto al número de exacerbaciones previas, los autores realizaron un análisis por subgrupos de la tasa anual de exacerbaciones según antecedente de exacerbaciones. En pacientes sin exacerbaciones previas, la razón de tasas fue de 0,76 (IC 95 %: 0,46 a 1,24), mientras que en aquellos con exacerbaciones previas fue de 0,60 (IC 95 %: 0,33 a 1,08), sin evidenciarse diferencias en los resultados entre subgrupos.

En cuanto al tiempo (días) hasta la primera exacerbación grave, en pacientes con EPOC moderada o grave, el tratamiento con indacaterol/glicopirronio se asoció con una reducción del riesgo del 35 % en comparación con salmeterol/fluticasona (HR: 0,65; IC 95 %: 0,44 a 0,95 días).

La calidad de vida se evaluó mediante el cambio en el puntaje total del SGRQ. A la semana 26, ambos grupos mostraron mejoría respecto al basal (-7,5 puntos en el grupo indacaterol/glicopirronio y -6,4 puntos en el grupo salmeterol/fluticasona). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (DM: -0,69; IC 95 %: -2,38 a +1,00 puntos). Asimismo, la magnitud del efecto no alcanzó el DMI de 4 puntos.

Finalmente, se reportaron 20 eventos adversos serios en el grupo indacaterol/glicopirronio y 35 en el grupo salmeterol/fluticasona (5,4 % vs. 9,5 %). En pacientes con EPOC, el tratamiento con indacaterol/glicopirronio se asoció con una reducción del 43 % en el riesgo de presentar eventos adversos serios en comparación con salmeterol/fluticasona (RR: 0,57; IC 95 %: 0,33 a 0,96)⁹. Asimismo, las hospitalizaciones ocurrieron en 16 pacientes (4,3 %) del grupo intervención y en 31 pacientes (8,4 %) del grupo tratado con fluticasona/salmeterol. En pacientes con EPOC, el tratamiento con indacaterol/glicopirronio se asoció con una reducción del 49 % en el

⁹ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 20 35 352 334` en el software Stata 14.0

riesgo de hospitalización en comparación con salmeterol/fluticasona (RR: 0,51; IC 95 %: 0,28 a 0,92)¹⁰.

En la evaluación del riesgo de sesgo, el ensayo LANTERN fue clasificado como de bajo riesgo según la herramienta RoB 1.0 (Tabla S6). El estudio reportó de manera adecuada los métodos de generación de la secuencia aleatoria, el ocultamiento de la asignación y el cegamiento de participantes, personal y evaluadores de desenlaces. Es preciso señalar que, en la revisión de las características basales, se encontraron diferencias entre subgrupos con respecto al antecedente de exacerbaciones, con una mayor proporción de pacientes con al menos una exacerbación en el año previo en el grupo salmeterol/fluticasona (25,2 %) en comparación con el grupo indacaterol/glicopirronio (16,1 %). No obstante, el estudio realizó un análisis por subgrupos según antecedente de exacerbaciones, en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Finalmente, debe considerarse que el estudio contó con financiamiento de la industria farmacéutica, la cual estuvo involucrada en el diseño, así como en el análisis e interpretación de los resultados, lo que podría introducir potencial sesgo de patrocinio.

En resumen, las GPC revisadas recomendaron el uso de la combinación LABA/LAMA (incluyendo indacaterol/glicopirronio) como una de las estrategias terapéuticas en pacientes con EPOC sintomática (Grupo B) o con ≥ 1 exacerbación en el último año (Grupo E); mientras que la combinación LABA/corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona) se reserva principalmente para pacientes con exacerbaciones frecuentes y niveles elevados de eosinófilos (GOLD 2026; Miravittles et al., 2025; NICE 2019; Nici 2020).

Por otro lado, la ETS realizada por DIGEMID no recomendó la incorporación de la combinación indacaterol/glicopirronio en pacientes con EPOC, debido a la ausencia de diferencias significativas en mortalidad, a pesar de observarse beneficios en desenlaces importantes como la función pulmonar (DIGEMID, 2022).

Los ECA FLAME y LANTERN evidenciaron que la combinación indacaterol/glicopirronio redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves y prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación en comparación con salmeterol/fluticasona, con un perfil de seguridad comparable (Wedzicha et al., 2016; Zhong et al., 2015). Sin embargo, en el estudio LANTERN, los resultados del desenlace de exacerbaciones mostraron una significancia estadística marginal.

Asimismo, el IETSI previamente había aprobado la combinación indacaterol/glicopirronio de acuerdo al Dictamen Preliminar N.º 28-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 en base a las recomendaciones de las GPC y las ETS revisadas. Además,

¹⁰ El valor del RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 16 31 356 338` en el software Stata 14.0

los estudios primarios identificados mostraron un beneficio del uso de la combinación indacaterol/glicopirronio sobre la calidad de vida relacionada con la salud y una menor proporción de pacientes con exacerbaciones y un mejor perfil de seguridad en comparación con tiotropio y placebo en pacientes con EPOC moderada a grave.

En conclusión, se consideraron los siguientes argumentos para la toma de decisión respecto al uso de la tecnología sanitaria solicitada: i) Los pacientes adultos con diagnóstico de EPOC Grupo B o Grupo E con falla al tratamiento de LAMA o LABA con o sin corticoides atendidos en EsSalud reciben tratamiento farmacológico escalonado según gravedad de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones, incluyendo combinaciones de broncodilatadores de acción prolongada (LABA+LAMA, como indacaterol/glicopirronio) y LABA/corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona), además de medidas no farmacológicas y tratamiento de soporte; ii) Las GPC identificadas recomiendan la combinación LABA/LAMA (incluyendo indacaterol/glicopirronio) como una de las estrategias terapéuticas en pacientes con EPOC sintomática (Grupo B) o con ≥ 1 exacerbación en el último año (Grupo E); mientras que la combinación LABA/corticoide inhalado (salmeterol/fluticasona) se reserva principalmente para pacientes con exacerbaciones frecuentes y niveles elevados de eosinófilos; iii) La ETS incluida no recomendó la incorporación de la combinación indacaterol/glicopirronio en pacientes con EPOC debido a la ausencia de diferencias significativas en mortalidad, a pesar de observarse beneficios en desenlaces importantes como la función pulmonar; iv) El ECA FLAME, realizado en pacientes que tuvieron ≥ 1 exacerbación en el último año (Grupo E), evidenció que la combinación indacaterol/glicopirronio redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves y prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación en comparación con salmeterol/fluticasona, con un perfil de seguridad comparable; por su parte, el estudio LANTERN, realizado principalmente en pacientes con ≤ 1 exacerbación en el último año y sin hospitalización por exacerbación (Grupo B y E), sugirió una reducción de la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o grave con indacaterol/glicopirronio frente a salmeterol/fluticasona con una significancia estadística marginal; vi) En suma, el balance beneficio-riesgo para los pacientes con EPOC de los Grupos B y E fue considerado favorable, dado que la combinación indacaterol/glicopirronio evidenció mayor reducción de exacerbaciones y un perfil de seguridad comparable frente a salmeterol/fluticasona. Estos hallazgos complementan y ratifican la decisión brindada previamente por el IETSI en el 2018; vii) En este contexto, y considerando que la institución cuenta con experiencia de uso de indacaterol/glicopirronio, esta tecnología sanitaria podría considerarse como una alternativa terapéutica en pacientes adultos con EPOC Grupo B o E con falla al tratamiento de LAMA o LABA con o sin corticoides.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de indacaterol/glicopirronio en pacientes adultos con enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Grupo B o E con falla al tratamiento de LAMA o LABA con o sin corticoides, según lo establecido en el Anexo 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal, A. K., Raja, A., & Brown, B. D. (2023). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>
- Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S., & Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
- Bateman, E. D. (2013). Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: The SHINE study. *European Respiratory Journal*, 42(6), 1484–1494. <https://doi.org/10.1183/09031936.00200212>
- CADTH. (2014). Common Drug Review - CDEC FINAL RECOMMENDATION - INDACATEROL/GLYCOPYRRONIUM.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89
- Chapman, K. R., Hurst, J. R., Frent, S. M., Larbig, M., Fogel, R., Guerin, T., Banerji, D., Patalano, F., Goyal, P., Pfister, P., Kostikas, K., & Wedzicha, J. A. (2018). Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/ glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (sunset): A randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(3), 329–339. <https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0405OC>
- Crim, C., Calverley, P. M. A., Anderson, J. A., Celli, B., Ferguson, G. T., Jenkins, C., Jones, P. W., Willits, L. R., Yates, J. C., & Vestbo, J. (2009). Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *European Respiratory Journal*, 34(3), 641–647. <https://doi.org/10.1183/09031936.00193908>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2022). Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N.º 040-2022: Indacaterol + glicopirronio 110/50 mcg tabletas para el tratamiento de pacientes adultos con EPOC de los grupos B, C y D, y falla a tratamiento con LABA o LAMA (Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-PNUME). Ministerio de Salud del Perú. <https://api-repositorio-digemid.minsa.gob.pe/server/api/core/bitstreams/5944ef2e-689f-4a03-9e9b-0fd29cbb258b/content>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2025). Ultibro® Breezhaler® 110 µg/50 µg: Ficha técnica. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID.

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2025/EE08534_FT_V01.pdf

- EMA. (2013). Ultibro Breezhaler, INN-Indacaterol / glycopyrronium. www.ema.europa.eu
- FDA. (2020). FDA Drug Shortages -Indacaterol Maleate and Glycopyrrolate. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/dsp_ActiveIngredientDetails.cfm?AI=Indacaterol+Maleate+and+Glycopyrrolate+%28Utibron+Neohaler%29+Inhalation+Powder&st=d&tab=tabs-2
- Ferguson, G. T., Taylor, A. F., Thach, C., Wang, Q., Schubert-Tennigkeit, A. A., Patalano, F., & Banerji, D. (2016). Long-Term Maintenance Bronchodilation With Indacaterol/Glycopyrrolate Versus Indacaterol in Moderate-to-Severe COPD Patients: The FLIGHT 3 Study. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*, 3(4), 716–728. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.3.4.2016.0131>
- Frith, P. A., Ashmawi, S., Krishnamurthy, S., Gurgun, A., Hristoskova, S., Pilipovic, V., Hamann, A. M., Backer, A., Olsson, P., Kostikas, K., & Diaz, D. V. (2018). Efficacy and safety of the direct switch to indacaterol/glycopyrronium from salmeterol/fluticasone in non-frequently exacerbating COPD patients: The FLASH randomized controlled trial. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 23(12), 1152–1159. <https://doi.org/10.1111/resp.13374>
- GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. (2020). Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.
- GOLD. (2018). GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2018 REPORT). www.goldcopd.org
- GOLD. (2025). GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2026 REPORT) GOLD SCIENCE COMMITTEE * (2025). www.goldcopd.org
- GRADE Working Group. (s. f.). GRADE handbook. <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336(7650), 924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Halpin, D. M. G., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., López Varela, M. V., Salvi, S., Vogelmeier, C. F., Chen, R., Mortimer, K., Montes de Oca, M., Aisanov, Z., Obaseki, D., Decker, R., & Agustí, A. (2019). The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- And middle-income countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 23(11), 1131–1141. <https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0397>

- Halpin, D. M. G., Dransfield, M. T., Han, M. L. K., Elaine Jones, C., Kilbride, S., Lange, P., Lipson, D. A., Lomas, D. A., Martinez, F. J., Pascoe, S., Singh, D., Wise, R., & Criner, G. J. (2020). The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. *European Respiratory Journal*, 55(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01921-2019>
- Halpin, D. M. G., Healey, H., Skinner, D., Carter, V., Pullen, R., & Price, D. (2024). Exacerbation history and blood eosinophil count prior to diagnosis of COPD and risk of subsequent exacerbations. *The European respiratory journal*, 64(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.02240-2023>
- IETSI-EsSalud. (2018). EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE INDACATEROL EN COMBINACIÓN CON GLICOPIRRONIO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON EPOC DE LOS GRUPOS B, C Y D, Y FALLA A TRATAMIENTO CON LABA O LAMA.
- Jaganath, D., Miranda, J. J., Gilman, R. H., Wise, R. A., Diette, G. B., Miele, C. H., Bernabe-Ortiz, A., & Checkley, W. (2015). Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru. *Respiratory Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0198-2>
- Mammen, M. J., Pai, V., Aaron, S. D., Nici, L., Alhazzani, W., & Alexander, P. E. (2020). Dual LABA/LAMA Therapy versus LABA or LAMA Monotherapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Systematic Review and Meta-analysis in Support of the American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. En *Annals of the American Thoracic Society* (Vol. 17, Número 9, pp. 1133–1143). American Thoracic Society. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201912-915OC>
- Maqsood, U., Ho, T. N., Palmer, K., Eccles, F. J. R., Munavvar, M., Wang, R., Crossingham, I., & Evans, D. J. W. (2019). Once daily long-acting beta2-agonists and long-acting muscarinic antagonists in a combined inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. En *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2019, Número 3). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012930.pub2>
- Miravittles, M., Calle, M., Molina, J., Almagro, P., Gómez, J. T., Trigueros, J. A., Sánchez-Angarita, E., Cosío, B. G., Casanova, C., López-Campos, J. L., Riesco, J. A., Simonet, P., Rigau, D., Iskakova, A., Pastor Sanz, M., Sobradillo, P., Alcázar-Navarrete, B., Garin, N., & Soler-Cataluña, J. J. (2025). Update 2025 of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Archivos de Bronconeumología*, 61(12), 766–782. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.10.008>
- Montes de Oca, M., Perez-Padilla, R., Celli, B., Aaron, S. D., Wehrmeister, F. C., Amaral, A. F. S., Mannino, D., Zheng, J., Salvi, S., Obaseki, D., Buist, A. S., & Menezes, A. (2025). The global burden of COPD: epidemiology and effect of prevention strategies. En *The Lancet Respiratory Medicine* (Vol. 13, Número 8, pp. 709–724). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00339-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00339-4)
- Nannini, L. J., Cates, C. J., Lasserson, T. J., & Poole, P. (2007). Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. En *Cochrane Database of Systematic*

- Reviews. John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd003794.pub3>
- NICE. (2010). Acknowledgements for the original guideline Acknowledgements for the update guideline.
<http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/EnglishCOPD>
- NICE. (2019). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management NICE guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng115
- Nici, L., Aaron, S. D., Alexander, P. E., Au, D. H., Boyd, C. M., Charbek, E., Criner, G. J., Donaldson, G. C., Dreher, M., Fan, V. S., Gershon, A. S., Han, M. K., Krishnan, J. A., Mammen, M. J., Martinez, F. J., Meek, P. M., Morgan, M., Polkey, M. I., Puhan, M. A., ... Wedzicha, J. A. (2020). Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(9), E56–E69. <https://doi.org/10.1164/RCCM.202003-0625ST>
- ObaY, D. S. (2018). Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis (Review) Dual combination therapy v.... *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012620.pub2>
- Olortegui-Rodriguez, J. J., Soriano-Moreno, D. R., Benites-Bullón, A., Pelayo-Luis, P. P., & Huaranga-Marcelo, J. (2022). Prevalence and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02067-y>
- Vincken, W., Aumann, J., Chen, H., Henley, M., McBryan, D., & Goyal, P. (2014). Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: The GLOW6 study. *International Journal of COPD*, 9, 215–228. <https://doi.org/10.2147/COPD.S51592>
- Wedzicha, J. A., Banerji, D., Chapman, K. R., Vestbo, J., Roche, N., Ayers, R. T., Thach, C., Fogel, R., Patalano, F., & Vogelmeier, C. F. (2016). Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *New England Journal of Medicine*, 374(23), 2222–2234. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1516385>
- Wedzicha, J. A., Decramer, M., Ficker, J. H., Niewoehner, D. E., Sandström, T., Taylor, A. F., D'Andrea, P., Arrasate, C., Chen, H., & Banerji, D. (2013). 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*, 1(3), 199–209. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70052-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70052-3)
- Zhong, N., Wang, C., Zhou, X., Zhang, N., Humphries, M., Wang, L., Thach, C., Patalano, F., & Banerji, D. (2015). LANTERN: A randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *International Journal of COPD*, 10, 1015–1026. <https://doi.org/10.2147/COPD.S84436>

VIII. ANEXO

ANEXO 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir indacaterol/glicopirronio debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos con enfermedad pulmonar crónica EPOC grupo B [†] o grupo E [‡] con falla al tratamiento de LAMA o LABA con o sin corticoides
Grupo etario	Adultos (> 18 años)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	<p>I. Diagnóstico de EPOC:</p> <p>1. Espirometría post-broncodilatador que indique: VEF₁/CVF < 70 %</p> <p>II. Sintomatología a pesar de tratamiento:</p> <p>1. Grupo B: Sin exacerbaciones, sintomático (mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10)</p> <p>2. Grupo E: Con 1 o ≥ 1 exacerbaciones moderadas o severas en el año anterior</p> <p>III. Tratamiento previo con LABA o LAMA</p> <p>Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios:</p> <p>1. Espirometría</p> <p>2. Resultados de CAT y mMRC</p> <p>3. Reporte de exacerbaciones</p> <p>4. Reporte de farmacia de dispensación de LAMA o LABA o LABA/ICS, por lo menos por 1 año</p>
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término[§] de la administración del tratamiento utilizando el Anexo N.º 7	<ul style="list-style-type: none"> - CAT y mMRC - Reporte de exacerbaciones - Prueba de función pulmonar <p>Los profesionales que brindan servicios de salud al paciente deben identificar, notificar y registrar en la historia clínica todas las sospechas de reacciones adversas al medicamento, de presentarse, a fin de que el Comité de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la IPRESS pueda realizar la evaluación de causalidad correspondiente[◇], en concordancia con lo establecido en el apartado "Seguridad del producto farmacéutico" del Anexo N.º 7.</p>
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Negativa del uso por parte del paciente. - En caso de pasar al grupo A luego de 52 semanas de uso. - Desarrollo de eventos adversos serios relacionados al fármaco.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de Neumología.

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

† Grupo B: sin exacerbaciones en el año previo y con una puntuación ≥ 2 en la escala modificada del Medical Research Council (mMRC, por sus siglas en inglés) o ≥ 10 en el COPD Assessment Test (CAT, por sus siglas en inglés) (GOLD, 2026).

‡ Grupo E: ≥ 1 Exacerbación moderada o severa en el año anterior (GOLD, 2026).

◇ Según lo establecido en la Directiva N.º 006-GG-ESSALUD-2026 "Disposiciones para regular el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia en el Seguro Social de Salud - ESSALUD" aprobada por Resolución de Gerencia General N.º 556-GG-ESSALUD-2026.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla S1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 24 de febrero de 2026	Resultado
Estrategia	#1 (((("indacaterol-glycopyrronium combination"[Supplementary Concept] OR "indacaterol glycopyrronium"[Title/Abstract:~0] OR "QVA149"[Title/Abstract]) AND "Ultibro"[Title/Abstract]) OR "Utibron"[Title/Abstract] OR (("indacaterol"[Supplementary Concept] OR "indacaterol"[Title/Abstract] OR "QAB-149"[Title/Abstract]) AND ("Glycopyrrolate"[MeSH Terms] OR "glycopyrronium"[Title/Abstract] OR "Glycopyrrolate"[Title/Abstract] OR "NVA237"[Title/Abstract] OR "nva 237"[Title/Abstract]))) AND ("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR "chronic pulmonary"[Title/Abstract:~1] OR "chronic lung"[Title/Abstract:~1] OR "chronic airway"[Title/Abstract:~1] OR "COPD"[Title/Abstract] OR "COAD"[Title/Abstract] OR "chronic obstructive pulmonary disease*"[Title/Abstract] OR "chronic airflow obstruction*"[Title/Abstract])) AND (2018:2026[pdat])	105

Tabla S2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 24 de febrero de 2026	Resultado
Estrategia	#1 (indacaterol glycopyrronium):ti,ab,kw	428
	#2 (QVA149):ti,ab,kw	236
	#3 (Ultibro):ti,ab,kw	38
	#4 (Utibron):ti,ab,kw	1
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	518
	#6 (indacaterol):ti,ab,kw	861
	#7 (QAB-149):ti,ab,kw	1
	#8 #6 OR #7	861
	#9 MESH de glycopyrrolate	612
	#10 (Glycopyrrolate):ti,ab,kw	1376
	#11 (glycopyrronium):ti,ab,kw	1096
	#12 (NVA237):ti,ab,kw	161
	#13 (NVA 237):ti,ab,kw	0
	#14 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	2204
	#15 #5 OR (#8 AND #14)	539
	#16 [mh "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"]	8303
	#17 (chronic NEAR/1 pulmonary):ti,ab,kw	667
	#18 (chronic NEAR/1 lung):ti,ab,kw	2066
	#19 (chronic NEAR/1 airway):ti,ab,kw	256
	#20 (COPD):ti,ab,kw	20732
	#21 (COAD):ti,ab,kw	102
	#22 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease*):ti,ab,kw	18267
	#23 (Chronic airflow obstruction*):ti,ab,kw	687
	#24 #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	28090
	#25 #15 AND #24	459
	Intervalo de años 2018 - 2026	101

Tabla S3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 24 de febrero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	((qva149 OR ultibro OR utibron)) OR ((indacaterol AND (glycopyrrolate OR glycopyrronium))) AND (db:("LILACS" OR "BRISA")) AND (year_cluster:[2018 TO 2026]) AND instance:"lilacsplus"	2

ANEXO 3: MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE LOS DOCUMENTOS REVISADOS A TEXTO COMPLETO

Tabla S4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
Task Force ERS/ATS 2017	Guía de Práctica Clínica	Se excluyó por existir una versión más actualizada de la guía considerada en la revisión
Qinxia, 2021	Revisión Sistemática	No corresponde a la población de interés definida en la presente evaluación
Anzueto AR, 2018	Análisis post hoc	Análisis de subgrupo de un estudio previamente incluido, sin aporte de evidencia adicional relevante
Vogelmeier CF, 2018	Análisis secundario	Análisis de subgrupo de un estudio previamente incluido, sin aporte de evidencia adicional relevante
Wedzicha, 2019	Análisis secundario	Análisis de subgrupo de un estudio previamente incluido, sin aporte de evidencia adicional relevante
Mackay AJ, 2020	Análisis post hoc	Análisis de subgrupo de un estudio previamente incluido, sin aporte de evidencia adicional relevante
Wedzicha, 2018	Análisis secundario	Análisis de subgrupo de un estudio previamente incluido, sin aporte de evidencia adicional relevante
Halpin DMG, 2021	Análisis post hoc	Análisis de subgrupo de un estudio previamente incluido, sin aporte de evidencia adicional relevante


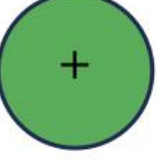
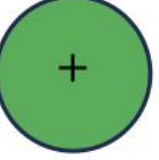

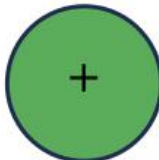
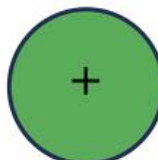


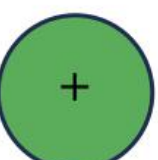
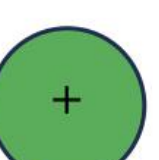
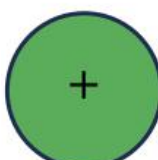


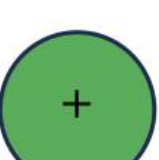
ANEXO 4: EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA DE GPC


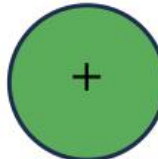




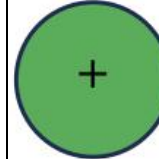




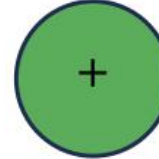
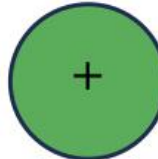
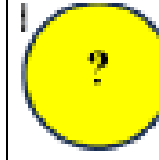
Tabla S5: Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	GOLD 2026	ATS 2020	NICE 2018	GesEPOC 2025
Dominio 3 -Rigor en la Elaboración				
P7. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	7	7	7
P8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	7	7	7
P9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	7	7	7
P10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	7	7	6
P11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	7	7	7
P12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	7	7	7
P13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	4	5	3
P14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6	5	7	4
Subdominio del dominio	42	51	54	48
	71%	90%	96%	83%
Dominio 6 - Independencia Editorial				
P22. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	4	7	7	7
P23. Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	7	7	7	7
Subdominio del dominio	11	14	14	14
	75%	100%	100%	100%
TOTAL	73%	95%	97%	92%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo)

Tabla S6: Evaluación metodológica del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados según el instrumento RoB 1.0 de Cochrane

		Sesgo de Selección		Sesgo de Realización	Sesgo de Detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros Sesgos
Autor año	Desenlaces	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros Sesgos
Jadwiga A. Wedzicha et al., 2016	Exacerbaciones (todas), Exacerbaciones moderadas o severas, tiempo hasta la primera exacerbación,							
	Eventos adversos							

		Sesgo de Selección		Sesgo de Realización	Sesgo de Detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros Sesgos
Autor año	Desenlaces	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros Sesgos
	Calidad de vida							
Nanshan Zhong et al., 2015	Exacerbaciones moderadas o severas, tiempo hasta la primera exacerbación							a 

		Sesgo de Selección		Sesgo de Realización	Sesgo de Detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros Sesgos
Autor año	Desenlaces	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros Sesgos
	Eventos adversos							a
	Calidad de vida							a

a. Riesgo de sesgo poco claro. Se observó un desequilibrio basal en la proporción de pacientes con historia de exacerbaciones al inicio del estudio entre los grupos de tratamiento (16.4% en indacaterol/glicopirronio vs 25.2% en salmeterol/fluticasona). Los autores realizaron estudios por subgrupos y encontraron resultados similares que no modificaron el efecto.