



RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

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

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con EPOC con exacerbaciones recurrentes ¿se debe usar triple terapia (LABA + LAMA + corticoides) en comparación a terapia dual (LABA + LAMA)?

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

Población: Personas con EPOC con exacerbaciones recurrentes.

Intervención: Usar triple terapia (LABA+LAMA+corticoides).

Comparación: Usar terapia dual (LABA+LAMA).

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, exacerbaciones, calidad de vida, hospitalizaciones, capacidad funcional, disnea, neumonía, efectos adversos.

B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

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

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas evaluando estudios en pacientes con EPOC con síntomas persistentes, en los cuales a un grupo se le adiciona corticoides inhalatorios a la terapia con

LABA/LAMA. Se identificaron 5 revisiones sistemáticas que incluyeron 18 estudios primarios, de los cuales 14 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”¹, en el siguiente enlace: [Combinación LAMA/LABA + corticoides comparado con LAMA/LABA para enfermedad pulmonar obstructiva crónica.](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

| | |
|-------------------------|--------------------------------|
| Revisiones sistemáticas | 6 [1-6] |
| Estudios primarios | 5 ensayos aleatorizados [7-11] |

Selección de la evidencia

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

Estimador del efecto

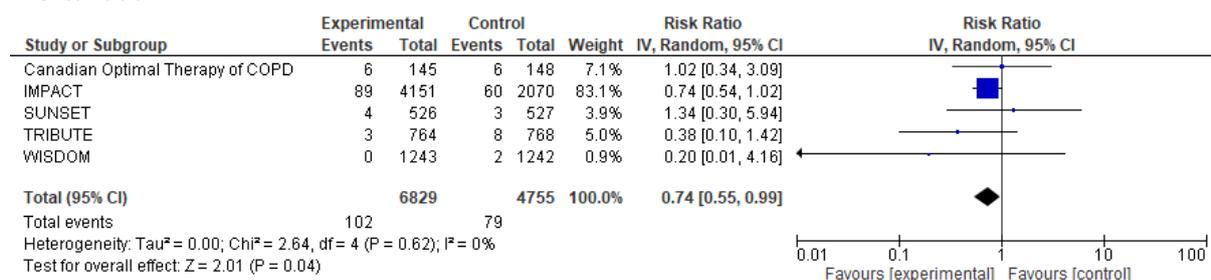
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [1] que:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [7-11].
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

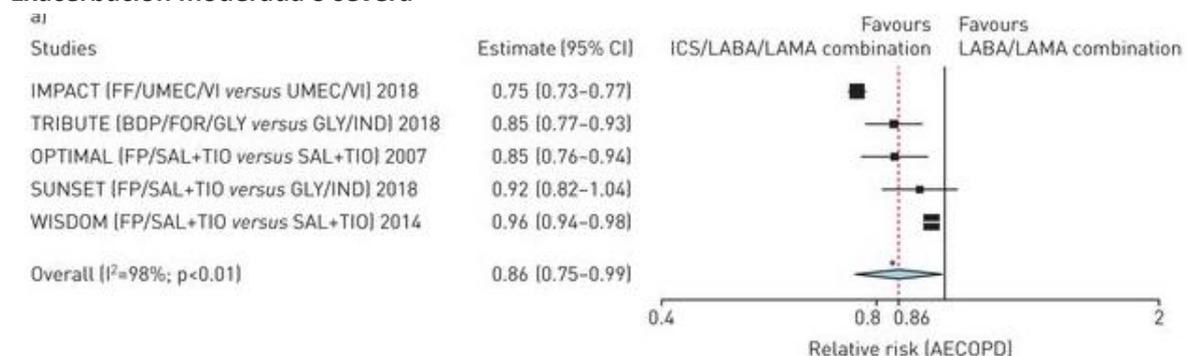
Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados.

Metanálisis

Mortalidad



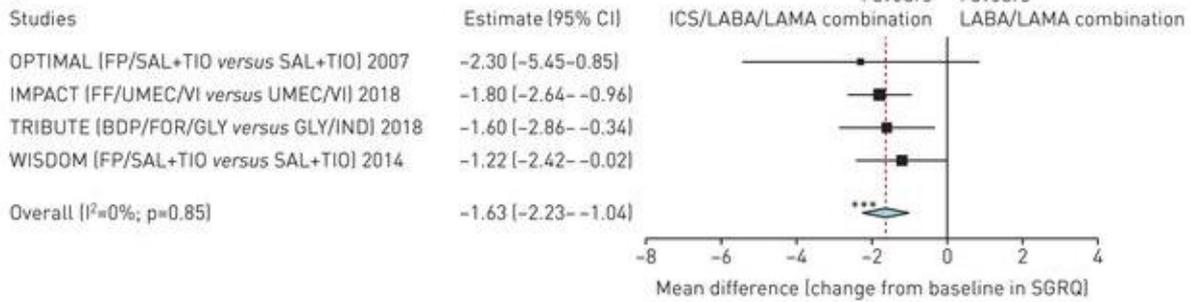
Exacerbación moderada o severa



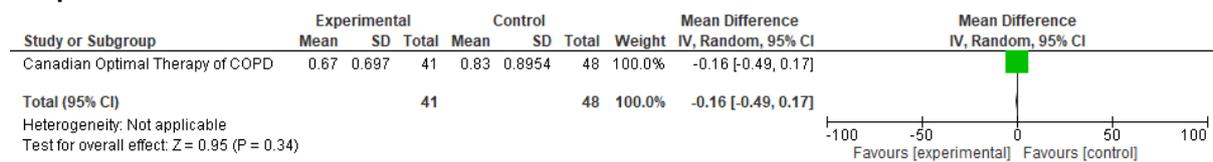
¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en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

Calidad de vida

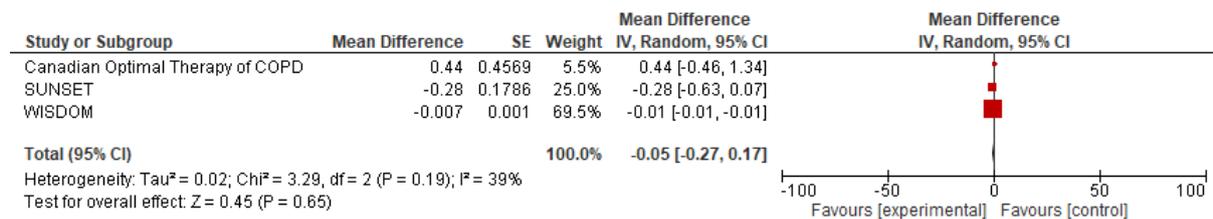
a)



Hospitalizaciones

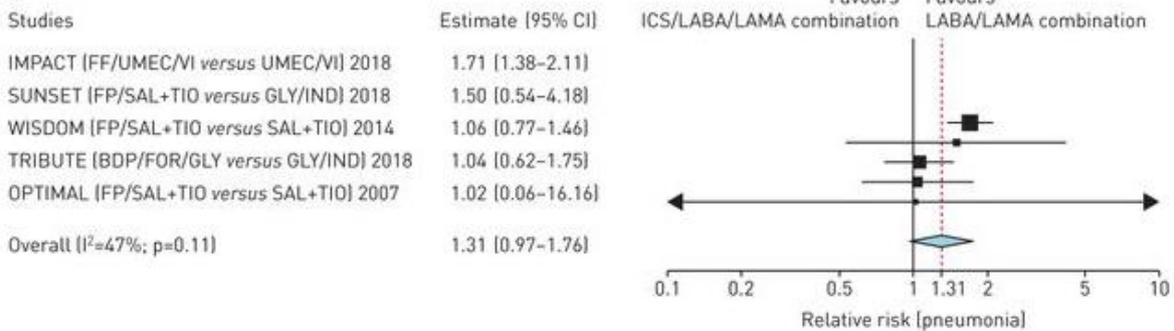


Disnea



Neumonía

e)



Efectos adversos

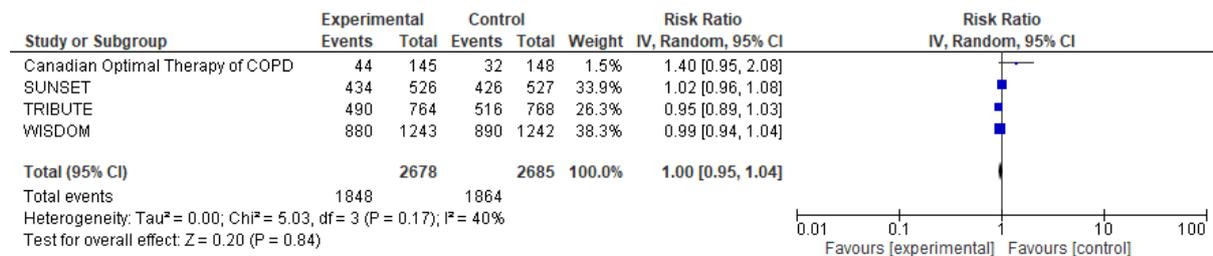


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

| USAR TRIPLE TERAPIA (LABA+LAMA+CORTICOIDES) COMPARADO CON TERAPIA DUAL EN EPOC CON EXACERBACIONES RECURRENTES. | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---------------------------------|---|
| Población | Personas con EPOC con exacerbaciones recurrentes. | | | | | |
| Intervención | Usar triple terapia (LABA+LAMA+corticoides). | | | | | |
| Comparación | Usar terapia dual (LABA+LAMA). | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) -- Personas/ estudios | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | terapia dual | terapia triple | Diferencia (IC 95%) | | |
| Mortalidad | RR 0,74 (0,55 a 0,99) -- 11584 personas/ 5 ensayos [7-11] | 17 por 1000 | 12 por 1000 | Diferencia: 5 menos (0 a 7 menos) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | Terapia triple comparado con terapia dual probablemente tiene poco impacto en mortalidad en personas con EPOC y exacerbaciones recurrentes. |
| Exacerbaciones | RR 0,86 (0,75 a 0,99) -- 11740 personas/ 5 ensayos [7-11] | 470 por 1000 | 404 por 1000 | Diferencia: 66 menos (5 a 118 menos) | ⊕⊕○○ ^{1,2} Baja | Terapia triple comparado con terapia dual probablemente disminuye las exacerbaciones en personas con EPOC y exacerbaciones recurrentes. |
| Calidad de vida** | -- 10 687 personas/ 4 ensayos [7, 8, 10, 11] | 47 puntos | 45,4 puntos | DM: 1,63 puntos menos (1,04 a 2,23 menos) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Terapia triple comparado con terapia dual tiene poco impacto en calidad de vida en personas con EPOC y exacerbaciones recurrentes. |
| Hospitalizaciones | -- 89 personas/ 1 ensayo [7] | 0,8 hospitalizaciones por paciente al año | 0,6 hospitalizaciones por paciente al año | DM: 0,16 menos (0,49 menos a 0,17 más) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | Terapia triple comparado con terapia dual probablemente tiene poco impacto en hospitalizaciones en personas con EPOC y exacerbaciones recurrentes. |
| Capacidad funcional | El desenlace capacidad funcional de realizar ejercicios no fue medido o reportado. | | | | -- | -- |
| Disnea*** | -- 3987 personas/ 3 ensayos [7, 9, 11] | DME***: 0,05 menos (0,27 menos a 0,17 más) | | | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Terapia triple comparado con terapia dual tiene poco impacto en disnea personas con EPOC y exacerbaciones recurrentes. |
| Neumonía | RR 1,31 (0,97 a 1,76) -- 11740 personas/ 5 ensayos [7-11] | 4 por 1000 | 5 por 1000 | Diferencia: 1 más (0 a 3 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | Terapia triple comparado con terapia dual tiene poco impacto en neumonía en personas con EPOC y exacerbaciones recurrentes. |
| Efectos adversos**** | RR 1,0 (0,95 a 1,04) -- 5363 personas/ 4 ensayos [7, 9, 10, 11] | 694 por 1000 | 694 por 1000 | Diferencia: 0 (35 menos a 28 más) | ⊕⊕⊕○ ¹ Moderada | Terapia triple comparado con terapia dual probablemente tiene pocos efectos adversos en personas con EPOC y exacerbaciones recurrentes, tales como candidiasis oral, disfonía, prurito, boca seca, entre otros. |

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

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

* El riesgo/promedio **CON terapia dual** está basado en el riesgo/promedio del grupo control de los ensayos en los desenlaces mortalidad, hospitalizaciones y efectos adversos. A su vez, para el resto de los desenlaces se basa en el ensayo de mayor peso (un ensayo [11] para el desenlace exacerbaciones y otro ensayo [9] para calidad de vida y neumonía. El **riesgo/promedio CON terapia triple** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo/diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

**Calidad de vida medido en escala SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire). Su puntaje varía de 0 a 100, donde menor puntaje, mejor calidad de vida. La diferencia clínicamente relevante varía entre 7 a 10 puntos según un estudio [12].

***Disnea medido en diversas escalas (principalmente TDI o Transition Dyspnea Index y MMRC o Modified Medical Research Council). A menores valores, menor disnea.

****La diferencia media estandarizada se utiliza cuando el desenlace ha sido medido en diferentes escalas, siendo difícil su interpretación clínica. Comúnmente se acepta que valores cercanos a 0,2 tendrían poca relevancia clínica, valores de 0,5 tendrían relevancia moderada (se reconoce clínicamente) y valores superiores a 0,8 tendrían relevancia alta.

*****Efectos adversos totales tales como candidiasis oral, disfonía, prurito, boca seca, entre otros

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

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, ya que algunos ensayos presentan conclusiones diferentes. Además, existe heterogeneidad estadística elevada (I²>90%)

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

1. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2018;52(6).
2. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;9(9):CD009039.
3. Kwak MS, Kim E, Jang EJ, Kim HJ, Lee CH. The efficacy and safety of triple inhaled treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis using Bayesian methods. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10(1):2365-76.
4. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clinical epidemiology*. 2011;3(1):107-29.
5. Zheng Y, Zhu J, Liu Y, Lai W, Lin C, Qiu K, Wu J, Yao W. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2018;363:k4388.
6. Zhu Y., Zhang T., Li H., Yang Y., Chen Q., Kong L., Tai B.. Discovering the relative efficacy of inhaled medications for chronic obstructive pulmonary disease: Multiple treatment comparisons. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;41(4):1532-1546.
7. Canadian Optimal Therapy of COPD Trial. Aaron SD, Vandemheen K, Fergusson D, Fitzgerald M, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, McIvor A, Balter M, O'donnell D. The Canadian Optimal Therapy of COPD Trial: design, organization and patient recruitment. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society*. 2004;11(8):581-5.
8. IMPACT. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martinez FJ, Singh D, Tabberer M, Wise RA, Pascoe SJ, IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *The New England journal of medicine*. 2018;378(18):1671-1680.
9. SUNSET. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, Banerji D, Patalano F, Goyal P, Pfister P, Kostikas K, Wedzicha JA. 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*. 2018;198(3):329-339.
10. TRIBUTE. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, Guasconi A, Montagna I, Vezzoli S, Petruzzelli S, Scuri M, Roche N, Singh D. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10125):1076-1084.
11. WISDOM. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, Towse L, Finnigan H, Dahl R, Decramer M, Chanez P, Wouters EF, Calverley PM, WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *The New England journal of medicine*. 2014;371(14):1285-94.

12. Welling JB, Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Slebos DJ. The minimal important difference for the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD. Eur Respir J. 2015 Dec;46(6):1598-604

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 ((chronic* AND obstructive* AND (pulmonary* OR lung* OR airway*) AND disease*) OR emphysema* OR "obstructive lung disease" OR (chronic* AND airflow* AND (obstruction* OR limitation*)) OR (hypercapni* AND respiratory* AND failure*) OR aecopd)
- #2 ((long* AND (((β 2* OR beta2* OR "beta 2" OR "beta-2") AND (agonist* OR stimulant*)) OR "beta 2-agonists" OR " β 2-agonists" OR "beta 2-agonist" OR " β 2-agonist"))) OR laba OR labas)
- #3 ((long* AND (muscarinic* OR anticholinergic* OR antimuscarinic*)) OR lama OR lamas)
- #4 ((inhal* AND (cortico* OR steroid* OR glucocortic*)) OR ICS)
- #3 #1 AND #2 AND #3 AND #4