



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 síntomas persistentes ¿se debe usar monoterapia con antimuscarínicos de acción larga (LAMA) en comparación a usar monoterapia con beta agonistas de acción larga (LABA)?

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

Población: Personas con EPOC con síntomas persistentes.

Intervención: Usar LAMA.

Comparación: Usar LABA.

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

B. MÉTODOS

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

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

C. RESULTADOS

Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas evaluando estudios en pacientes con EPOC con síntomas persistentes, en los cuales se compara la monoterapia LAMA contra la monoterapia con LABA. Se identificaron 26 revisiones sistemáticas que incluyeron 25 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Monoterapia con LAMA comparado con monoterapia con LABA para enfermedad pulmonar obstructiva crónica](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	26 [1-26]
Estudios primarios	25 ensayos aleatorizados [27-51]

Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que todas las revisiones sistemáticas y ensayos son relevantes, ya que abordan específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel. Fueron incluidos los estudios en los que se adicionan corticoides inhalatorios como parte del esquema o en los que se utiliza como tratamiento basal.

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existen tres revisiones sistemáticas [7,10,13] que en conjunto:

1. Incluyen la mayoría de los estudios posiblemente relevantes [27-51], considerando que según la metodología GRADE² los estudios observacionales no se deben incorporar al análisis cuando no incrementan la certeza de la evidencia ni aportan información adicional relevante.
2. Entregan un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

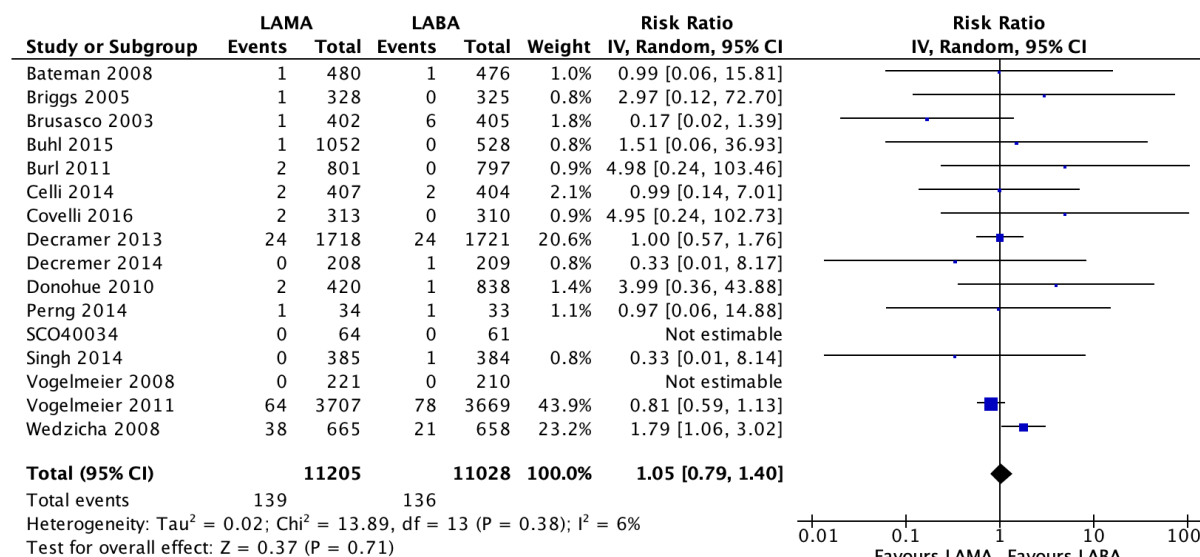
Por lo tanto, se decidió combinar la información proveniente de estas revisiones, agregando los datos de los estudios faltantes, para construir la tabla de resumen de resultados.

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.

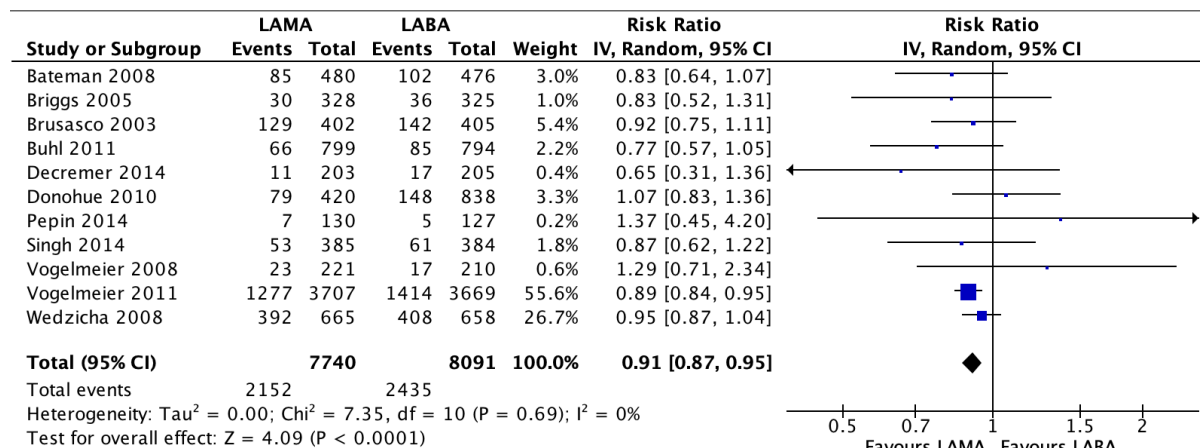
² Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):407-15. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017. Epub 2011 Jan 19. PubMed PMID: 21247734

Metanálisis

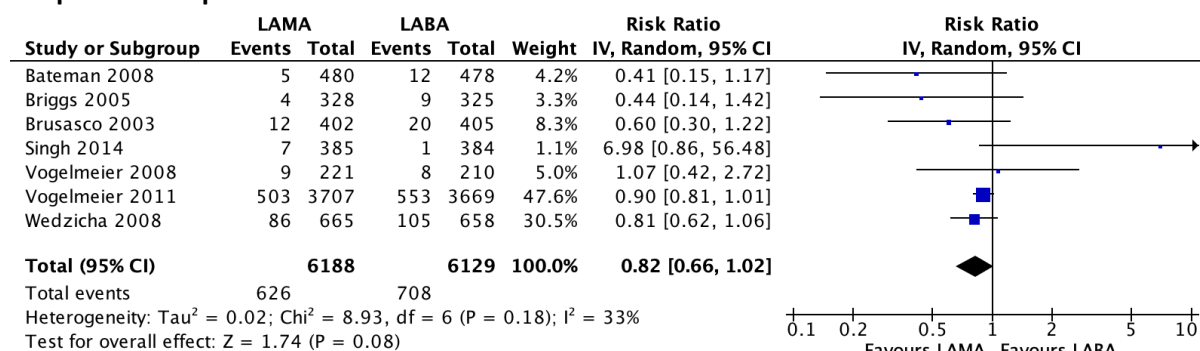
Mortalidad



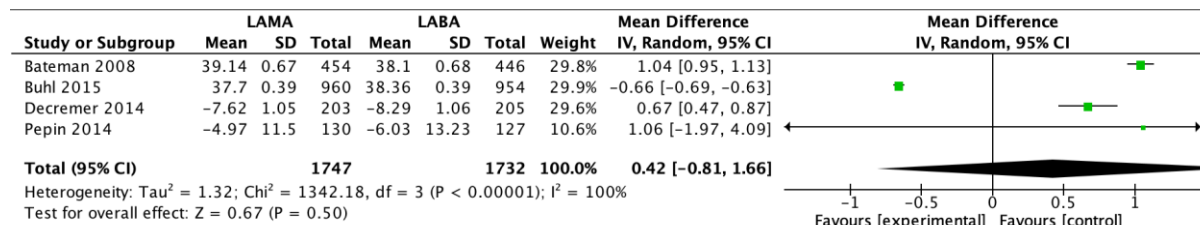
Exacerbación



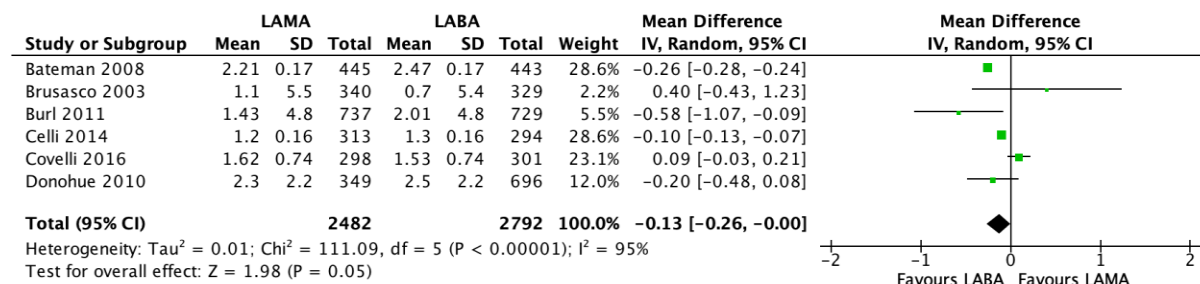
Hospitalización por exacerbaciones



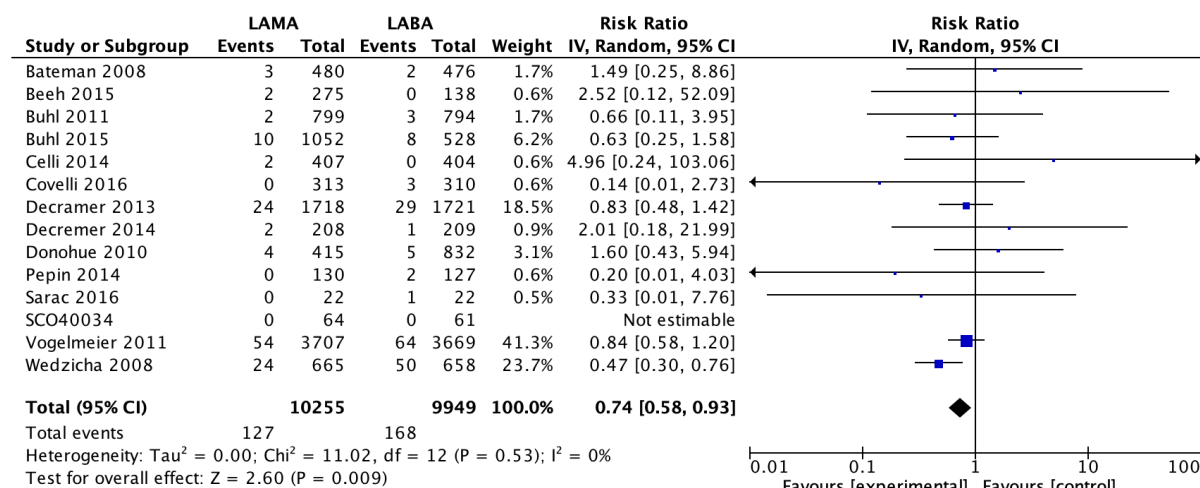
Calidad de vida



Disnea



Neumonía



Efectos adversos series

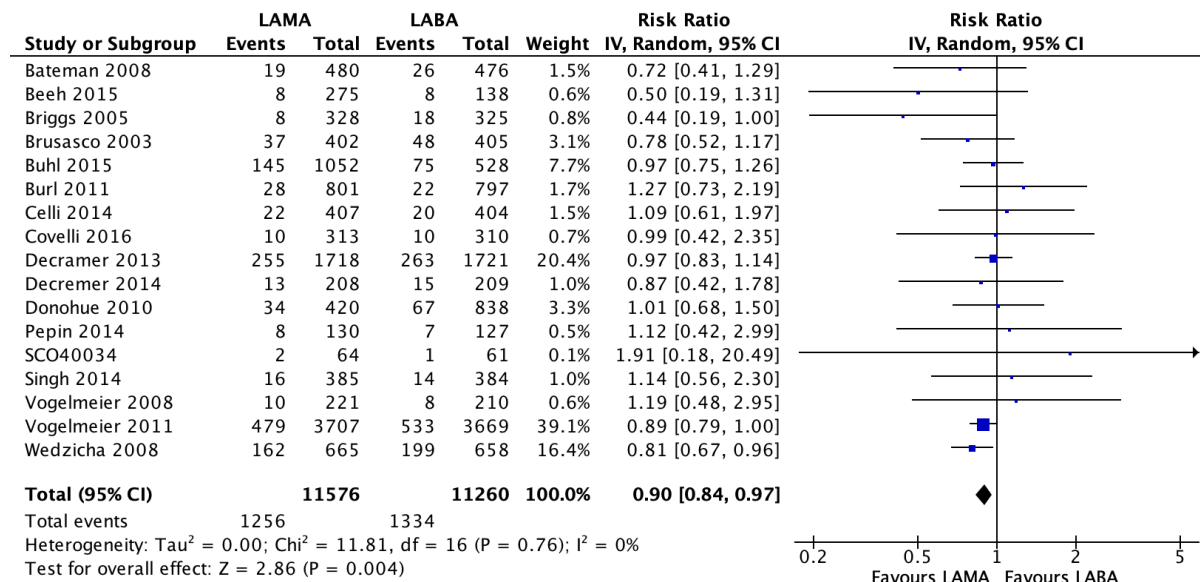


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

LAMA EN PERSONAS CON EPOC CON SÍNTOMAS PERSISTENTES						
Población	Personas con EPOC con síntomas persistentes					
Intervención	Usar LAMA					
Comparación	Usar LABA					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON LABA	CON LAMA	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,05 (0,79 a 1,40) -- 22.233 pacientes/ 16 ensayos [27-28,30-31,33,34,38-43,47,49-51]	12 por 1000	13 por 1000	Diferencia: 1 menos (3 menos a 5 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Usar LAMA comparado con usar LABA no tiene impacto en mortalidad
Exacerbaciones***	RR 0,91 (0,87 a 0,95) -- 15.831 pacientes/ 11 ensayos [27,28,30,31,34,37,41-43,50,51]	301 por 1000	274 por 1000	Diferencia: 27 menos (39 a 15 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Usar LAMA comparado con usar LABA disminuye las exacerbaciones.
Hospitalizaciones* ***	RR 0,82 (0,66 a 1,02) -- 12.317 pacientes/ 7 ensayos [27,28,30,31,41,50,51]	116 por 1000	95 por 1000	Diferencia: 21 menos (39 menos a 2 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Usar LAMA comparado con usar LABA probablemente disminuye las hospitalizaciones.
Calidad de vida *****	-- 3479 pacientes/ 4 ensayos [28,34,37,47]	38,1 puntos	37,68 puntos	DM: 0,42 menos (0,81 menos a 1,66 más)	⊕⊕⊕⊕ ² Moderada	Usar LAMA comparado con usar LABA probablemente no tiene impacto en calidad de vida.
Disnea *****	-- 5274 pacientes/ 6 ensayos [28,31,33,38,40,42]	2,47 puntos	2,34 puntos	DM: 0,13 menos (0,26 menos a 0)	⊕⊕⊕⊕ ² Moderada	Usar LAMA comparado con usar LABA probablemente no tiene impacto en disnea.
Neumonía	RR 0,74 (0,58 a 0,93) -- 20.204 pacientes/ 14 ensayos [28,29,33,34,37,38,43,39-42,45,47,50]	17 por 1000	12 por 1000	Diferencia: 4 menos (7 a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Usar LAMA comparado con usar LABA probablemente disminuye el riesgo de neumonía.
Eventos adversos serios*****	RR 0,90 (0,84 a 0,97) -- 22.836 pacientes/ 17 ensayos [27-31,33,34,36-43,47,50-51]	118 por 1000	107 por 1000	Diferencia: 12 menos (19 a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Moderada	Usar LAMA comparado con usar LABA probablemente disminuye el riesgo de efectos adversos serios tales como infarto cardiaco, arritmias, taquicardias, entre otros.

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

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

* El **riesgo CON LABA** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON LAMA** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza). En el caso de los desenlaces continuos, el promedio **CON LABA** está basado en el promedio basal del ensayo con mayor peso [28]. El promedio **CON LAMA** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir de la diferencia de medias (y su intervalo de confianza).

**Seguimiento varió entre 3 a 24 meses.

***Exacerbaciones medido como número de pacientes con al menos una exacerbación.

****Hospitalizaciones medido como exacerbaciones que requieren hospitalizaciones.

*****Calidad de vida medido en escala SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire). Su puntaje varía de 0 a 100, donde menor puntaje, mejor calidad de vida. La diferencia clínicamente relevante varía entre 7 a 10 puntos según un estudio [52].

*****Disnea medido en escala TDI (Transition Dyspnea Index). Su puntaje varía de -9 a +9 puntos, donde mayor puntaje, menor disnea. La diferencia clínicamente relevante sería 1 punto según una revisión sistemática [15].

*****Efectos adversos serios tales como infarto cardíaco, arritmias, taquicardias, entre otros.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva 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: Noviembre, 2019

REFERENCIAS

1. Aziz MIA, Tan LE, Wu DB, Pearce F, Chua GSW, Lin L, Tan PT, Ng K. Comparative efficacy of inhaled medications (ICS/LABA, LAMA, LAMA/LABA and SAMA) for COPD: a systematic review and network meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018;13:3203-3231.
2. Baker WL, Baker EL, Coleman CI. Pharmacologic treatments for chronic obstructive pulmonary disease: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2009;29(8):891-905.
3. Cho EY, Kim SY, Kim MJ, Kim S, Park DA, Yoo KH, Park YB, Hwang YI, Rhee CK, Jung JY, Lee H, Park HY. Comparison of clinical efficacy between ultra-LABAs and ultra-LAMAs in COPD: a systemic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(12):6522-6530.
4. Chung VC, Ma PH, Hui DS, Tam WW, Tang JL. Indacaterol for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(8):e70784.
5. Cope S, Zhang J, Williams J, Jansen JP. Efficacy of once-daily indacaterol 75 µg relative to alternative bronchodilators in COPD: a study level and a patient level network meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2012;12(no pagination):29.
6. Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2013;68(1):48-56.
7. Emma J Welsh, Christopher J Cates, Phillippa Poole. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;5(5):CD007891.
8. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC pulmonary medicine*. 2013;13(1):26.
9. Jiang FM, Liang ZA, Zheng QL, Wang RC, Luo J, Li CT. Safety and efficacy of 12-week or longer indacaterol treatment in moderate-to-severe COPD patients: a systematic review. *Lung*. 2013;191(2):135-46.
10. Jimmy Chong, Charlotta Karner, Phillippa Poole. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;9(9):CD009157.

11. Kim JS, Park J, Lim SY, Oh YM, Yoo KH, Park YB, Sheen SS, Kim MJ, Carriere KC, Jung JY, Park HY. Comparison of Clinical Efficacy and Safety between Indacaterol and Tiotropium in COPD: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one*. 2015;10(3):e0119948.
12. Kliber A, Lynd LD, Sin DD. The effects of long-acting bronchodilators on total mortality in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2010;11(no pagination):56.
13. Maia IS, Pincelli MP, Leite VF, Amadera J, Buehler AM. Long-acting muscarinic antagonists vs. long-acting β 2 agonists in COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia*. 2017;43(4):0.
14. 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.
15. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;12:CD012620.
16. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC medicine*. 2009;7(no pagination):2.
17. R Graham Barr, Jean Bourbeau , Carlos A Camargo. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;(2):CD002876.
18. Rodrigo GJ, Neffen H. Comparison of indacaterol with tiotropium or twice-daily long-acting [beta] -agonists for stable COPD: a systematic review. *Chest*. 2012;142(5):1104-10.
19. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β 2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2016;10(2):89-104.
20. Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(17):2301-12.
21. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;300(12):1439-50.
22. Sliwka A, Jankowski M, Gross-Sondej I, Storman M, Nowobilski R, Bala MM. Once-daily long-acting beta₂-agonists/inhaled corticosteroids combined inhalers versus inhaled long-acting muscarinic antagonists for people with chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;8:CD012355.
23. Van den Bruel A, Gailly J, Neyt M. Does tiotropium lower exacerbation and hospitalization frequency in COPD patients: results of a meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2010;10(no pagination):50.
24. Westwood M, Bourbeau J, Jones PW, Cerulli A, Capkun-Niggli G, Worthy G. Relationship between FEV1 change and patient-reported outcomes in randomised trials of inhaled bronchodilators for stable COPD: a systematic review. *Respiratory research*. 2011;12(no pagination):40.

25. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respiratory care*. 2011;56(4):477-87.
26. 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.
27. ACLIFORM-COPD. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, Caracta C, Gil EG, Leselbaum A. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:178.
28. Bateman ED, van Dyk M, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2008;21(1):20-5.
29. BI 1237.20. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hébert J, Grönke L, Hamilton A, Tetzlaff K, Derom E. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2015;32:53-9.
30. BI 205.264. Briggs DD, Covelli H, Lapidus R, Bhattycharya S, Kesten S, Cassino C. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2005;18(6):397-404.
31. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58(5):399-404.
32. Cazzola M, Andò F, Santus P, Ruggeri P, Di Marco F, Sanduzzi A, D'Amato M. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2007;20(5):556-61.
33. DB2113361. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, Church A. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest*. 2014;145(5):981-991.
34. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, Tabberer M, Harris S, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2014;2(6):472-86.
35. Fang LZ, Liang X, Zhang JQ, Liu L, Fu WP, Zhao ZH, Dai LM. [Combination of inhaled salmeterol/fluticasone and tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2008;31(11):811-4.
36. GSK 113374. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, Tabberer M, Harris S, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2014;2(6):472-86.

37. GSK 115247. Pepin JL, Cockcroft JR, Midwinter D, Sharma S, Rubin DB, Andreas S. Long-acting bronchodilators and arterial stiffness in patients with COPD: a comparison of fluticasone furoate/vilanterol with tiotropium. *Chest*. 2014;146(6):1521-1530.
38. GSK 115805. Covelli H, Pek B, Schenkenberger I, Scott-Wilson C, Emmett A, Crim C. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol or tiotropium in subjects with COPD at cardiovascular risk. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:1-12.
39. GSK SCO40034. A multicentre, randomised, double-blind, double dummy, parallel group 12-week exploratory study to compare the effect of the salmeterol/fluticasone propionate combination product (SERETIDE™) 50/500mcg bd via the DISKUS™/ACCUHALER™ inhaler with tiotropium bromide 18 mcg od via the Handihaler inhalation device on efficacy and safety in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). (Study ID SCO40034).
40. INHANCE Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, Iqbal A, Swales J, Owen R, Higgins M, Kramer B, INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182(2):155-62.
41. INSPIRE. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(1):19-26.
42. INTENSITY. Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, Kramer B, INTENSITY study investigators. Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *The European respiratory journal*. 2011;38(4):797-803.
43. INVIGORATE. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, Cameron R, Shoaib M, Lawrence D, Young D, McBryan D, INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2013;1(7):524-33.
44. Mahmud AM, Gupta DK, Khan AS, Hassan R, Hossain A, Rahman M, et al.. Comparison of once daily tiotropium with twice daily salmeterol in Bangladeshi patients with moderate COPD [Abstract]. *Respirology*. 2007;
45. Saraç P, Sayiner A. Compare the efficacy and safety of long-acting anticholinergic and a combination of inhaled steroids and long-acting beta-2 agonist in moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberkuloz ve toraks*. 2016;64(2):112-8.
46. SHINE. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *The European respiratory journal*. 2013;42(6):1484-94.
47. TONADO 1. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, Fležar M, Hébert J, McGarvey L, Pizzichini E, Reid J, Veale A, Grönke L, Hamilton A, Korducki L, Tetzlaff K, Waitere-Wijker S, Watz H, Bateman E. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *The European respiratory journal*. 2015;45(4):969-79.
48. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, Mueller A, Cornelissen PJ. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in

- patients with COPD. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. 2005;26(2):214-22.
49. VGHIRB 95-06-01. Perng DW, Tao CW, Su KC, Tsai CC, Liu LY, Lee YC. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone, tiotropium/fluticasone or tiotropium in COPD. The European respiratory journal. 2009;33(4):778-84.
 50. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM, POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. The New England journal of medicine. 2011;364(12):1093-1103.
 51. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. Respiratory medicine. 2008;102(11):1511-20.
 52. Welling JB, Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Slebos DJ. The minimal important difference for the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD. Eur Respir J. 2015 Dec;46(6):1598-604

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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