Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GESEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable.

Suplemento 1. Preguntas PICO y evaluación de la evidencia.

Pregunta 1.

Pregunta para responder:
Para el tratamiento inicial en un paciente de bajo riesgo no agudizador ¿Es la doble broncodilatación superior a la monoterapia?

Se identificó una revisión sistemática (RS) reciente que evaluó directamente si la doble broncodilatación es superior a la monoterapia en los pacientes con EPOC. Esta revisión identifico 24 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en los que se comparó la administración de LABA/LAMA frente a LABA o LAMA.

La mayoría (96%) de los ECAs son multicéntricos y fueron publicados entre 2009 y 2018. En esta RS se incluyeron un total de 45.441 pacientes; el 65% fueron aleatorizados al grupo de intervención y el 35% al grupo control.

Se identificó un estudio adicional tras la publicación de la revisión sistemática, estudio EMAX (Maltais 2019). Este estudio incluyó 2431 pacientes con COPD que no recibían corticoides inhalados a recibir umeclidinium/vilanterol en combinación en comparación a umeclidinium o salmeterol en monoterapia.

Revisión sistemática:

1. Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. 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. Ann Am Thorac Soc. 2020 Sep;17(9):1133-1143.

Ensayos clínicos aleatorizados:

1. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(8):545-55.
2. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J. 2013;42(6):1484-94.
3. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J. 2015;45(4):969-79.
4. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Gronke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. The lancet Respiratory medicine. 2018;6(5):337-44.
5. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. Chest. 2014;145(5):981-91.
6. D'Urzo A, Rennard S, Kerwin E, Donohue JF, Lei A, Molins E, et al. A randomised doubleblind, placebo-controlled, long-term extension study of the efficacy, safety and tolerability of fixed-dose combinations of aclidinium/formoterol or monotherapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2017;125:39-48.
7. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, Kaelin T, Richard N, Crater G, et al. 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.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

8. Donohue JF, Maleki-Yazdi M, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. Respiratory medicine. 2013;107(10):1538-46.
9. Donohue JF, Soong W, Wu X, Shrestha P, Lei A. Long-term safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: Results of a randomized 1-year trial in patients with COPD. Respir Med. 2016;116:41-8.
10. Ferguson GT, Taylor AF, Thach C, Wang Q, Schubert-Tennigkeit AA, Patalano F, et al. Long-Term Maintenance Bronchodilation With Indacaterol/Glycopyrrolate Versus Indacaterol in Moderate-to-Severe COPD Patients: The FLIGHT 3 Study. Chronic Obstr Pulm Dis. 2016;3(4):716-28.
11. Hanania NA, Tashkin DP, Kerwin EM, Donohue JF, Denenberg M, O'Donnell DE, et al. Longterm safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2017;126:105-15.
12. Kerwin EM, Kalberg CJ, Galkin DV, Zhu CQ, Church A, Riley JH, et al. Umeclidinium/vilanterol as step-up therapy from tiotropium in patients with moderate COPD: a randomized, parallel-group, 12-week study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:745-55.
13. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. Thorax. 2012;67(9):781-8.
14. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, FowlerTaylor A, Maitra S, Thach C, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(9):1068-79.
15. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. Respir Med. 2014;108(12):1752-60.
16. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, Naya IP, Boucot IH, Lipson DA, Compton C, Vahdati-Bolouri M, Vogelmeier CF. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. Respir Res. 2019 Oct 30;20(1):238. doi: 10.1186/s12931-019-1193-9. PMID: 31666084; PMCID: PMC6821007.
17. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, et al. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. Ther Adv Respir Dis. 2014;8(6):169-81.
18. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Fabbri LM, Rennard S, Feldman GJ, et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. Chest. 2017;151(2):340-57.
19. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Gronke L, Hallmann C, Bennett N, et al. Tiotropium +olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. Respir Med. 2015;109(10):1312-9.
20. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. 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 Pulm Med. 2014;14:178.
21. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, Huang H, Goodwin E, Schaefer K, et al. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. Respir Med. 2009;103(4):516-24.
22. Vincken W, Aumann J, Chen H, Henley M, McBryan D, Goyal P. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:215-28.
23. 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. Respir Med. 2008;102(11):1511-20.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

24. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstrom T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, doubleblind, parallel-group study. The lancet Respiratory medicine. 2013;1(3):199-209.
25. ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat((R)) and tiotropium HandiHaler((R)) in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:1133-44.

Doble broncodilatación (LABA/LAMA) vs monoterapia (LABA o LAMA)	
Disnea	
En el análisis conjunto de los estudios (20.075 pacientes) mostró un incremento significativo en la puntuación de la escala TDI (indicando una disminución de la disnea) favorable a la doble broncodilatación: MD 0.42 puntos más; IC95% 0.31 a 0.52 más ***(Figura 1)***. La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados). El estudio EMAX, posterior a la publicación de la revisión mostró unos resultados en el mismo sentido, con una reducción significativa de la puntuación subjetiva de disnea (TDI): doble BD frente LAMA: 0,37 puntos IC95% 0,06 a 0,68; doble BD frente LABA: 0,45 puntos IC95% 0,15 a 0,76. Las diferencias clínicamente relevantes se consideran a partir de 1 punto en la escala TDI.	**Calidad alta**
Hospitalizaciones	
El análisis conjunto de los estudios (9.719 pacientes) mostró una reducción significativa: RR 0.89 (IC95% 0.82 a 0.97); 19 menos por 1000 (de 32 a 5 menos) ***(Figura 2)***. La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad alta**
Exacerbaciones agudas	
En el análisis conjunto de los estudios (25.730 pacientes) mostró una reducción significativa: RR 0.80 (IC95% 0.69 a 0.91); 88 menos por 1000 (de 136 a 35 menos) ***(Figura 3)***. La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados). El estudio EMAX, posterior a la publicación de la revisión mostró unos resultados en el mismo sentido, con una reducción de las exacerbaciones del 23% (RR 0,77; IC95% 0,62 a 0,95).	**Calidad moderada**
Calidad de vida	
En el análisis conjunto de los estudios (20.933 pacientes) mostró una reducción significativa en la puntuación de la escala SGRQ (indicando una mejor calidad de vida), favorable a la doble broncodilatación: MD 1.44 puntos menos; IC95% 1.80 a 1.07 menos ***(Figura 4)***. La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados). El estudio EMAX, posterior a la publicación de la revisión mostró unos resultados en el mismo sentido, con una reducción de la escala de calidad de vida (SGRQ) que fue significativa en la comparación de doble BD frente a LABA (-1,69 puntos IC95% -2,99 a -0,39). No se detectó diferencia en la comparación doble BD frente a LAMA (0,25 puntos IC95% -1,07 a 1,57) Las diferencias clínicamente relevantes se consideran a partir de los 4 puntos en la escala SGRQ.	**Calidad alta**
Efectos indeseados	

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

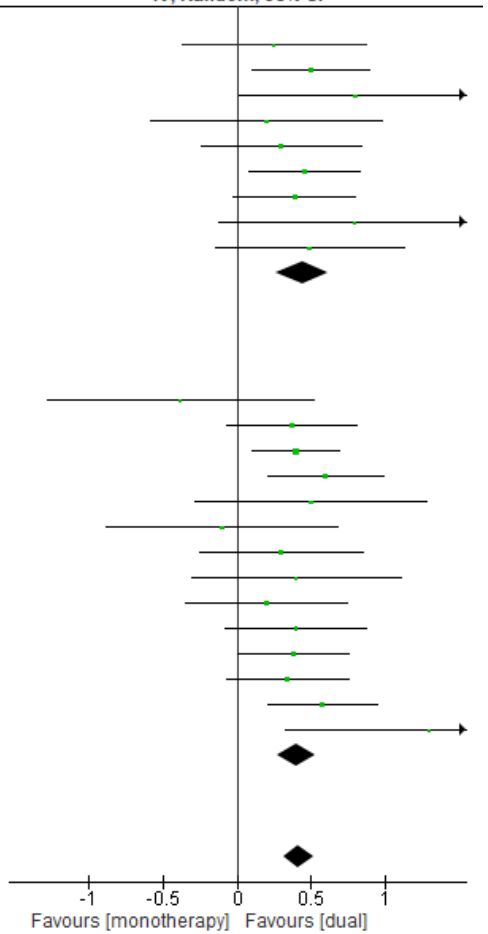
En el análisis conjunto de los estudios (41.183 pacientes) no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con LABA/LAMA y el tratamiento con LABA o LAMA: RR 0.99 (0.97 a 1.01); 4 menos por 1000 (de 12 menos a 4 más) ***(Figura 5)***. La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados). El estudio EMAX, posterior a la publicación de la revisión mostró unos resultados similares.	**Calidad moderada**
Incidencia de neumonía	
En el análisis conjunto de los estudios (31.154 pacientes) no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con LABA/LAMA y el tratamiento con LABA o LAMA: RR1.07 (0.93 a 1.23); 2 más por 1000 (de 2 menos a 6 más) ***(Figura 6)***. La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad moderada**
Mortalidad por cualquier causa	
En el análisis conjunto de los estudios (31.908 pacientes) no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con LABA/LAMA y el tratamiento con LABA o LAMA: RR 0.92 (0.75 a 1.12); 1 menos por 1000 (de 3 menos a 2 más) ***(Figura 7)***. La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad moderada**
FEV_1	
En el análisis conjunto de los estudios (19.740 pacientes) mostró un incremento significativo, aunque no clínicamente relevante: MD 82.64 mL más (72,25 a 93,03 más) ***(Figura 8)***. La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad moderada**
Balance entre beneficios y riesgos	
En pacientes con afectación espirométrica grave o muy grave, la terapia con doble broncodilatación de inicio es superior a la monoterapia por su mayor efecto sobre la función pulmonar y los síntomas.	
Calidad global de la evidencia	
El grupo elaborador de la guía consideró la función pulmonar y la disnea como desenlaces críticos para la toma de decisiones. Los otros desenlaces se consideraron importantes pero no críticos para la toma de decisiones. En base a esta consideración, la calidad global de la evidencia es moderada debido a una variabilidad significativa de los resultados.	
Valores y preferencias	
Uso de recursos y costes	
Recomendaciones	
En pacientes de bajo riesgo que permanecen sintomáticos con un broncodilatador de larga duración se recomienda la terapia con doble broncodilatación. En pacientes de alto riesgo sintomáticos (mMRC≥2) se recomienda la terapia con doble broncodilatación en comparación con el tratamiento con un solo broncodilatador.	

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figuras y meta-análisis

Figura 1. Disnea

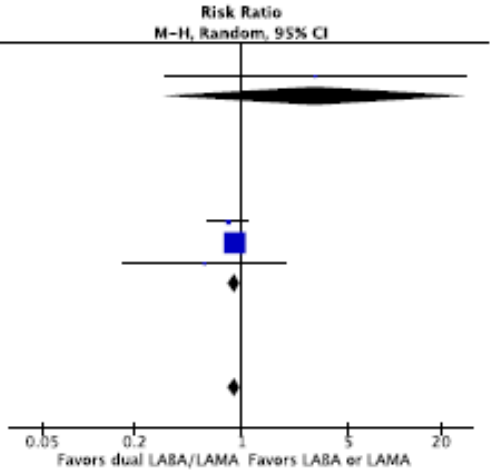
Study or Subgroup	LABA/LAMA Mean	LABA/LAMA SD	LABA/LAMA Total	LABA or LAMA Mean	LABA or LAMA SD	LABA or LAMA Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
2.22.1 DUAL vs LABA								
Bateman 2013	2.72	3.44	158	2.47	3.43	476	2.8%	0.25 [-0.37, 0.87]
Celli 2014	1.8	1.73	201	1.3	3.21	404	6.8%	0.50 [0.11, 0.89]
Decramer 2014a	2.9	2.88	104	2.1	2.86	103	1.7%	0.80 [0.02, 1.58]
Decramer 2014b	2.3	2.87	104	2.1	2.86	102	1.7%	0.20 [-0.58, 0.98]
Donohue 2013	2.4	3.25	207	2.1	3.28	421	3.6%	0.30 [-0.24, 0.84]
Maltais 2019 EMAX	1.68	3.12	406	1.22	3.19	809	7.6%	0.46 [0.09, 0.83]
Singh 2014	2.45	2.63	383	2.06	3.18	384	6.2%	0.39 [-0.02, 0.80]
Tashkin 2009	3.1	2.4	39	2.3	2.4	76	1.2%	0.80 [-0.13, 1.73]
Vincken 2014	2.5	3.31	207	2.01	3.33	209	2.6%	0.49 [-0.15, 1.13]
Subtotal (95% CI)			**1809**			**2984**	**34.3%**	**0.44 [0.26, 0.62]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.55, df = 8 (P = 0.96); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 4.90 (P < 0.00001)								
2.22.2 DUAL vs LAMA								
Aaron 2007	1.4	3.96	148	1.78	4.08	156	1.3%	-0.38 [-1.28, 0.52]
Bateman 2013	2.72	3.44	316	2.35	3.4	904	5.5%	0.37 [-0.07, 0.81]
Calverley 2018 (DYNAGITO)	1.4	6.65	3939	1	6.65	3941	12.3%	0.40 [0.11, 0.69]
Celli 2014	1.8	1.73	201	1.2	3.22	407	6.8%	0.60 [0.21, 0.99]
Decramer 2014a	2.9	2.88	104	2.4	2.84	102	1.7%	0.50 [-0.28, 1.28]
Decramer 2014b	2.3	2.87	103	2.4	2.84	101	1.7%	-0.10 [-0.88, 0.68]
Decramer 2014c	2.4	2.93	215	2.1	2.93	215	3.5%	0.30 [-0.25, 0.85]
Decramer 2014d	2.3	4.41	217	1.9	2.97	222	2.1%	0.40 [-0.30, 1.10]
Donohue 2013	2.4	3.25	206	2.2	3.27	418	3.6%	0.20 [-0.34, 0.74]
Kerwin 2017	2.3	2.58	226	1.9	2.64	233	4.7%	0.40 [-0.08, 0.88]
Maltais 2019 EMAX	1.68	3.12	406	1.3	3.25	804	7.4%	0.38 [0.00, 0.76]
Singh 2014	2.45	2.63	382	2.11	3.19	385	6.2%	0.34 [-0.07, 0.75]
Singh 2015a	1.72	2.61	405	1.14	2.82	407	7.6%	0.58 [0.21, 0.95]
Tashkin 2009	3.1	2.4	39	1.8	2.8	80	1.1%	1.30 [0.33, 2.27]
Subtotal (95% CI)			**6907**			**8375**	**65.7%**	**0.40 [0.28, 0.53]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 10.42, df = 13 (P = 0.66); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 6.23 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**8716**			**11359**	**100.0%**	**0.42 [0.31, 0.52]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 13.07, df = 22 (P = 0.93); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 7.93 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.10, df = 1 (P = 0.75), I² = 0%								



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figura 2. Hospitalizaciones

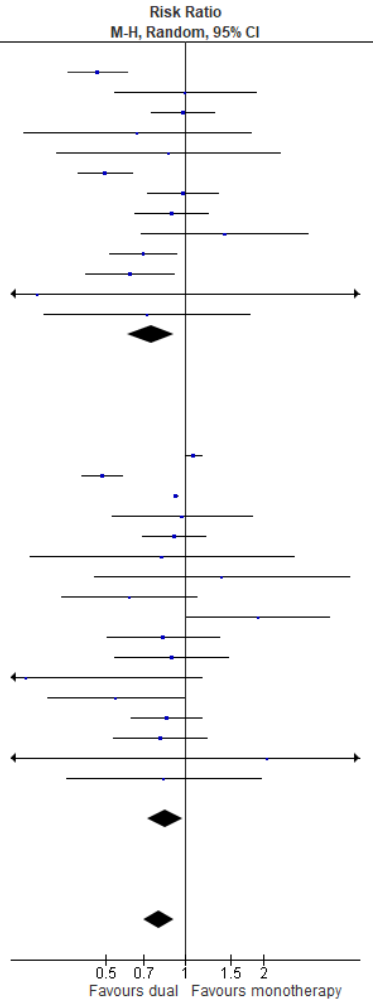
Study or Subgroup	Dual LABA/LAMA therapy Events	Total	LABA or LAMA monotherapy Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.4.1 DUAL vs LABA						
Singh 2014 (ACLIFORM group)	3	383	1	384	0.1%	3.01 [0.31, 28.79]
Subtotal (95% CI)		**383**		**384**	**0.1%**	**3.01 [0.31, 28.79]**
Total events	3		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)						
1.4.2 DUAL vs LAMA						
Aaron 2007	48	148	62	156	8.3%	0.82 [0.60, 1.10]
Calverley 2018 (DYNAGITO)	709	3939	788	3941	91.0%	0.90 [0.82, 0.99]
Singh 2014 (ACLIFORM group)	4	383	7	385	0.5%	0.57 [0.17, 1.95]
Subtotal (95% CI)		**4470**		**4482**	**99.9%**	**0.89 [0.82, 0.97]**
Total events	761		857			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.87$, df = 2 (P = 0.65); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 2.60 (P = 0.009)						
Total (95% CI)		**4853**		**4866**	**100.0%**	**0.89 [0.82, 0.97]**
Total events	764		858			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 1.99$, df = 3 (P = 0.58); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 1.11$, df = 1 (P = 0.29), $I^2 = 10.2\%$						



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figura 3. Exacerbaciones agudas

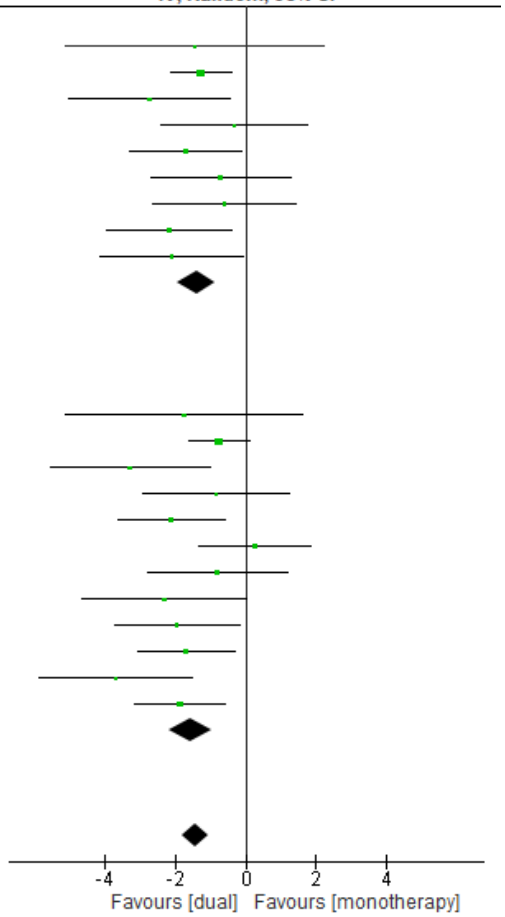
Study or Subgroup	LABA/LAMA Events	LABA/LAMA Total	LABA or LAMA Events	LABA or LAMA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
2.21.1 Dual vs LABA						
Bateman 2013	45	158	291	476	5.2%	0.47 [0.36, 0.60]
Celli 2014	14	201	28	404	2.8%	1.00 [0.54, 1.87]
D'Urzo 2017	75	334	77	337	5.0%	0.98 [0.74, 1.30]
Decramer 2014a	6	104	9	103	1.4%	0.66 [0.24, 1.79]
Decramer 2014b	7	104	8	103	1.5%	0.87 [0.33, 2.30]
Donohue 2016a	107	392	59	108	5.4%	0.50 [0.39, 0.63]
Ferguson 2016a	74	204	38	103	4.8%	0.98 [0.72, 1.34]
Ferguson 2017	67	204	38	103	4.7%	0.89 [0.65, 1.23]
Hanania 2017	11	345	20	890	2.3%	1.42 [0.69, 2.93]
Maltais 2019 EMAX	51	406	146	809	4.9%	0.70 [0.52, 0.94]
Singh 2014	37	383	60	384	4.2%	0.62 [0.42, 0.91]
Tashkin 2009	0	39	3	76	0.2%	0.28 [0.01, 5.19]
Vogelmeier 2008	6	103	17	210	1.7%	0.72 [0.29, 1.77]
Subtotal (95% CI)		**2977**		**4106**	**44.2%**	**0.74 [0.61, 0.92]**
Total events	500		794			
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 35.84, df = 12 (P = 0.0003); I² = 67%						
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)						
2.21.2 Dual vs LAMA						
Aaron 2007	132	138	114	129	6.3%	1.08 [1.01, 1.16]
Bateman 2013	91	316	565	953	5.8%	0.49 [0.41, 0.58]
Calverley 2018 (DYNAGITO)	3541	3939	3822	3941	6.4%	0.93 [0.92, 0.94]
Celli 2014	14	201	29	407	2.8%	0.98 [0.53, 1.81]
D'Urzo 2017	75	334	83	337	5.1%	0.91 [0.69, 1.20]
Decramer 2014a	5	104	6	102	1.1%	0.82 [0.26, 2.59]
Decramer 2014b	7	103	5	102	1.2%	1.39 [0.45, 4.23]
Decramer 2014c	16	215	26	215	2.9%	0.62 [0.34, 1.11]
Decramer 2014d	26	217	14	222	2.7%	1.90 [1.02, 3.54]
Donohue 2013	27	413	33	418	3.5%	0.83 [0.51, 1.35]
Hanania 2017	22	690	48	1341	3.5%	0.89 [0.54, 1.46]
Kerwin 2017	2	247	8	247	0.7%	0.25 [0.05, 1.17]
Maleki-Yazdi 2014	16	454	29	451	2.9%	0.55 [0.30, 0.99]
Maltais 2019 EMAX	50	406	116	804	4.8%	0.85 [0.63, 1.16]
Singh 2014	37	383	46	385	4.1%	0.81 [0.54, 1.22]
Tashkin 2009	1	39	1	80	0.2%	2.05 [0.13, 31.94]
Vogelmeier 2008	7	104	17	210	1.8%	0.83 [0.36, 1.94]
Wedzicha 2013	419	729	828	1477		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**8303**		**10344**	**55.8%**	**0.84 [0.72, 0.98]**
Total events	4069		4962			
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 110.71, df = 16 (P < 0.00001); I² = 86%						
Test for overall effect: Z = 2.20 (P = 0.03)						
Total (95% CI)		**11280**		**14450**	**100.0%**	**0.80 [0.69, 0.91]**
Total events	4569		5756			
Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 234.14, df = 29 (P < 0.00001); I² = 88%						
Test for overall effect: Z = 3.29 (P = 0.001)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.85, df = 1 (P = 0.36), I² = 0%						



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figura 4. Calidad de vida

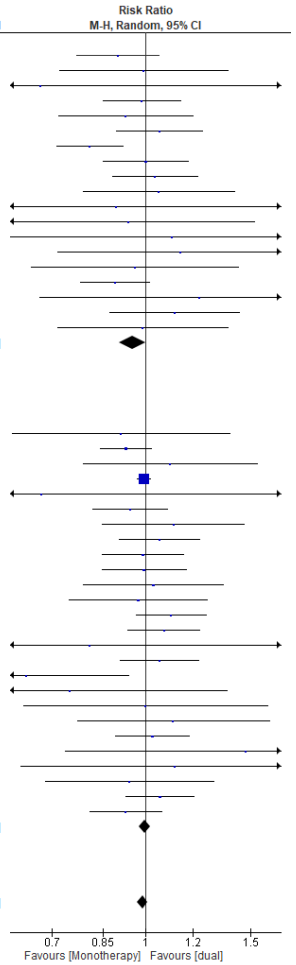
Study or Subgroup	LABA/LAMA Mean	LABA/LAMA SD	LABA/LAMA Total	LABA or LAMA Mean	LABA or LAMA SD	LABA or LAMA Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
2.23.1 DUAL vs LABA								
Bateman 2013	-10.03	23.7	237	-8.59	23	474	1.0%	-1.44 [-5.10, 2.22]
Buhl 2015a&b	37.1	6.18	1029	38.37	12.75	1038	15.1%	-1.27 [-2.13, -0.41]
Celli 2014	40.1	13.34	201	42.82	13.68	404	2.5%	-2.72 [-5.00, -0.44]
Donohue 2013	-8.07	10.77	207	-7.75	15.59	421	3.0%	-0.32 [-2.41, 1.77]
Maltais 2019 EMAX	-4.98	13.23	406	-3.29	13.49	809	5.1%	-1.69 [-3.28, -0.10]
Martinez 2017a	-3	11.81	215	-2.3	11.81	352	3.3%	-0.70 [-2.70, 1.30]
Martinez 2017b	-3.3	12.05	216	-2.7	11.94	371	3.2%	-0.60 [-2.61, 1.41]
Singh 2014	-7.75	11.14	383	-5.58	13.75	384	4.1%	-2.17 [-3.94, -0.40]
Vincken 2014	-6.22	11.47	226	-4.13	10.38	223	3.2%	-2.09 [-4.11, -0.07]
Subtotal (95% CI)			**3120**			**4476**	**40.5%**	**-1.40 [-1.95, -0.85]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.78, df = 8 (P = 0.78); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 4.97 (P < 0.00001)								
2.23.2 DUAL vs LAMA								
Bateman 2013	-10.03	23.7	237	-8.29	23	953	1.2%	-1.74 [-5.09, 1.61]
Buhl 2015a&b	37.1	6.18	1030	37.85	12.57	1032	15.3%	-0.75 [-1.60, 0.10]
Celli 2014	40.1	13.34	201	43.38	13.39	407	2.6%	-3.28 [-5.54, -1.02]
Donohue 2013	-8.07	10.75	206	-7.25	13.97	347	3.0%	-0.82 [-2.90, 1.26]
Maleki-Yazdi 2014	-7.27	11.46	454	-5.17	11.63	451	5.6%	-2.10 [-3.60, -0.60]
Maltais 2019 EMAX	-4.98	13.23	406	-5.23	13.74	804	5.0%	0.25 [-1.35, 1.85]
Martinez 2017a	-3	11.81	216	-2.2	11.79	362	3.3%	-0.80 [-2.79, 1.19]
Martinez 2017b	-3.3	12.05	144	-1	11.78	350	2.4%	-2.30 [-4.62, 0.02]
Singh 2014	-7.75	11.14	383	-5.8	13.87	385	4.1%	-1.95 [-3.73, -0.17]
Singh 2015a&b	38.01	9.84	404	39.69	10.08	407	6.7%	-1.68 [-3.05, -0.31]
Wedzicha 2013	-8.31	23.8	694	-4.63	23.1	1370	2.8%	-3.68 [-5.83, -1.53]
ZuWallack 2014a&b	-5.98	14.9	1039	-4.13	15.1	1055	7.5%	-1.85 [-3.13, -0.57]
Subtotal (95% CI)			**5414**			**7923**	**59.5%**	**-1.55 [-2.15, -0.96]**
Heterogeneity: Tau² = 0.34; Chi² = 16.37, df = 11 (P = 0.13); I² = 33%								
Test for overall effect: Z = 5.13 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**8534**			**12399**	**100.0%**	**-1.44 [-1.80, -1.07]**
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 21.15, df = 20 (P = 0.39); I² = 5%								
Test for overall effect: Z = 7.64 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 0.14, df = 1 (P = 0.71), I² = 0%								



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figura 5. Efectos indeseados

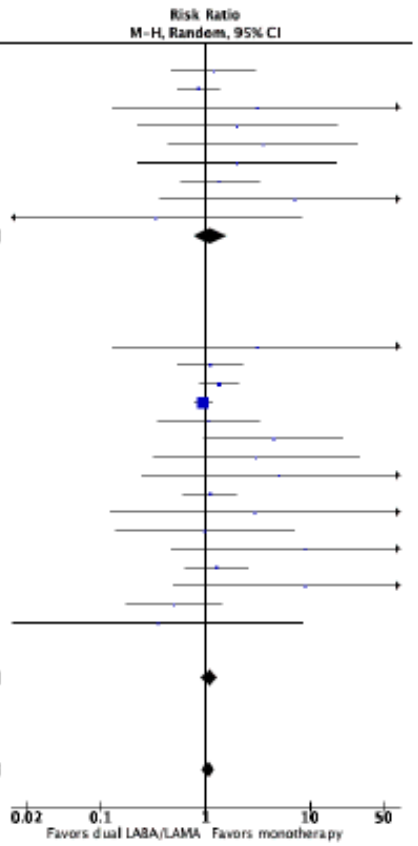
Study or Subgroup	LABA/LAMA Events	LABA/LAMA Total	LABA or LAMA Events	LABA or LAMA Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
2.24.1 DUAL vs LABA						
Bateman 2013	87	158	291	476	1.6%	0.90 [0.77, 1.05]
Buhl 2015a&b	68	1029	69	1038	0.4%	0.99 [0.72, 1.37]
Celli 2014	5	201	15	404	0.0%	0.67 [0.25, 1.82]
D'Urzo 2017	123	193	124	192	1.7%	0.99 [0.85, 1.15]
Decramer 2014a	47	107	99	209	0.6%	0.93 [0.72, 1.20]
Donohue 2013	106	207	204	421	1.4%	1.06 [0.90, 1.25]
Donohue 2016a	221	392	138	198	2.4%	0.81 [0.71, 0.92]
Ferguson 2016a	139	204	70	103	1.5%	1.00 [0.85, 1.18]
Ferguson 2016b	142	204	69	103	1.5%	1.04 [0.88, 1.22]
Hanania 2017	65	518	106	890	0.5%	1.05 [0.79, 1.41]
Mahler 2015a	8	254	18	511	0.1%	0.89 [0.39, 2.03]
Maltais 2014	35	227	23	140	0.2%	0.94 [0.58, 1.52]
Maltais 2019 EMAX	15	406	27	809	0.1%	1.11 [0.60, 2.06]
Martinez 2017a	26	255	39	438	0.2%	1.15 [0.71, 1.84]
Martinez 2017b	33	263	59	452	0.2%	0.96 [0.65, 1.43]
Singh 2014	193	383	217	384	2.2%	0.89 [0.78, 1.02]
Tashkin 2009	12	39	19	76	0.1%	1.23 [0.67, 2.27]
Vincken 2014	85	226	75	223	0.6%	1.12 [0.87, 1.44]
Vogelmeier 2008	35	103	72	210	0.4%	0.99 [0.71, 1.38]
Subtotal (95% CI)		**5369**		**7277**	**15.6%**	**0.95 [0.91, 1.00]**
Total events	1445		1734			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 15.45, df = 18 (P = 0.63); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)						
2.24.2 DUAL vs LAMA						
Aaron 2007	32	148	37	156	0.2%	0.91 [0.60, 1.38]
Bateman 2013	261	474	565	953	4.1%	0.93 [0.84, 1.02]
Buhl 2015a&b	68	1029	62	1032	0.4%	1.10 [0.79, 1.53]
Calverley 2018 (DYNAGITO)	2920	3939	2937	3941	57.8%	0.99 [0.97, 1.02]
Celli 2014	5	202	15	407	0.0%	0.67 [0.25, 1.82]
D'Urzo 2017	123	193	131	194	1.9%	0.94 [0.82, 1.09]
Decramer 2014a	47	107	82	208	0.5%	1.11 [0.85, 1.46]
Decramer 2014b	133	215	126	215	1.6%	1.06 [0.91, 1.23]
Decramer 2014c	127	217	131	222	1.6%	0.99 [0.85, 1.16]
Donohue 2013	106	206	216	418	1.5%	1.00 [0.85, 1.17]
Hanania 2017	65	518	163	1341	0.5%	1.03 [0.79, 1.35]
Kerwin 2017	75	247	77	247	0.6%	0.97 [0.75, 1.27]
Mahler 2012a	259	570	231	561	2.2%	1.10 [0.97, 1.26]
Mahler 2012b	246	572	228	570	2.0%	1.08 [0.94, 1.23]
Mahler 2015a	8	254	20	513	0.1%	0.81 [0.36, 1.81]
Maleki-Yazdi 2014	202	454	190	451	1.7%	1.06 [0.91, 1.23]
Maltais 2014	36	227	45	180	0.3%	0.63 [0.43, 0.94]
Maltais 2019 EMAX	14	406	37	804	0.1%	0.75 [0.41, 1.37]
Martinez 2017a	25	255	43	439	0.2%	1.00 [0.63, 1.60]
Martinez 2017b	33	262	102	902	0.3%	1.11 [0.77, 1.61]
Singh 2014	194	382	190	385	1.9%	1.03 [0.89, 1.19]
Singh 2015a&b	19	404	13	406	0.1%	1.47 [0.74, 2.93]
Tashkin 2009	12	39	22	80	0.1%	1.12 [0.62, 2.02]
Vogelmeier 2008	35	104	79	221	0.4%	0.94 [0.68, 1.30]
ZuWallack 2014a	257	567	242	565	2.3%	1.06 [0.93, 1.21]
ZuWallack 2014b	227	566	246	569	2.0%	0.93 [0.81, 1.06]
Subtotal (95% CI)		**12557**		**15980**	**84.4%**	**1.00 [0.98, 1.02]**
Total events	5529		6230			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 19.10, df = 25 (P = 0.79); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)						
Total (95% CI)		**17926**		**23257**	**100.0%**	**0.99 [0.97, 1.01]**
Total events	6974		7964			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 37.11, df = 44 (P = 0.76); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.97 (P = 0.33)						
Test for subgroup differences: Chi² = 2.77, df = 1 (P = 0.10), I² = 63.8%						



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figura 6. Incidencia de neumonía

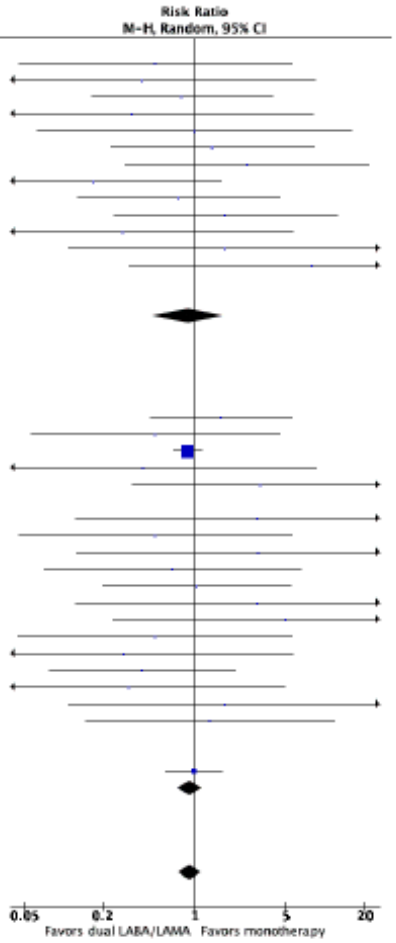
Study or Subgroup	Dual LABA/LAMA Events	Dual LABA/LAMA Total	LABA or LAMA monotherapy Events	LABA or LAMA monotherapy Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.6.1 LABA						
Bateman, 2013	6	158	15	476	2.3%	1.21 [0.48, 3.05]
Buhl, 2015 (NCT01431274 + NCT01431287)	31	1030	36	1038	8.9%	0.87 [0.54, 1.39]
D'Urzo, 2017 (AUGMENT data)	1	182	0	192	0.2%	3.16 [0.13, 77.17]
Donohue, 2016	4	392	1	198	0.4%	2.02 [0.23, 17.96]
Ferguson 2016 (FLIGHT 3) IND/GLY (27.5/15.6 ug)	7	204	1	103	0.5%	3.53 [0.44, 28.34]
Ferguson 2016 (FLIGHT 3) IND/GLY (27.5/31.2 ug)	4	204	1	103	0.4%	2.02 [0.23, 17.84]
Hanania, 2017	8	345	15	890	2.8%	1.38 [0.59, 3.22]
Singh 2014 (ACLIFORM group)	3	383	0	384	0.2%	7.02 [0.36, 135.41]
Vogelmeier, 2008	0	207	1	210	0.2%	0.34 [0.01, 8.25]
Subtotal (95% CI)		3105		3594	15.9%	1.11 [0.78, 1.58]
Total events	64		70			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.57, df = 8 (P = 0.70); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)						
1.6.2 LAMA						
Aaron 2007	1	148	0	156	0.2%	3.16 [0.13, 76.99]
Bateman, 2013	12	316	19	553	4.0%	1.11 [0.54, 2.25]
Buhl, 2015 (NCT01431274 + NCT01431287)	34	1029	50	2065	10.8%	1.36 [0.89, 2.10]
Calverley 2018 (DYNAGITO)	189	3939	199	3941	52.9%	0.95 [0.78, 1.15]
D'Urzo, 2017 (AUGMENT data)	6	182	6	194	1.6%	1.07 [0.35, 3.25]
Decramer 2014 study 2 (Umec 125/Vilanterol 25)	9	215	2	215	0.9%	4.50 [0.98, 20.58]
Decramer 2014 study 2 (Umec 62.5/Vilanterol 25)	3	217	1	222	0.4%	3.07 [0.32, 29.28]
Donohue 2013	2	413	0	418	0.2%	5.06 [0.24, 105.08]
Hanania, 2017	17	690	30	1341	5.8%	1.10 [0.61, 1.98]
Kerwin 2017	1	247	0	247	0.2%	3.00 [0.12, 73.29]
Mahler 2012 a	2	570	2	561	0.5%	0.98 [0.14, 6.96]
Mahler 2012 b	4	572	0	570	0.2%	8.97 [0.48, 166.20]
Maleki-Yazdi, 2014	18	454	14	451	4.2%	1.28 [0.64, 2.54]
Singh 2014 (ACLIFORM group)	4	383	0	385	0.2%	9.05 [0.49, 167.46]
Singh, 2015 (OTEMTO 1 and OTEMTO 2)	5	405	10	406	1.8%	0.50 [0.17, 1.45]
Tashkin, 2009	0	124	1	131	0.2%	0.35 [0.01, 8.56]
Vogelmeier, 2008	0	207	0	221		Not estimable
Zyltallack, 2014 (ANHELTO 1 & 2 COMBINED)	0	1133	0	1134		Not estimable
Subtotal (95% CI)		11244		13211	84.1%	1.09 [0.91, 1.31]
Total events	307		334			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 15.63, df = 15 (P = 0.41); I² = 4%						
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)						
Total (95% CI)		14349		16805	100.0%	1.07 [0.93, 1.23]
Total events	371		404			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 21.26, df = 24 (P = 0.62); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.91 (P = 0.36)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.94), I² = 0%						



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figura 7. Mortalidad por cualquier causa

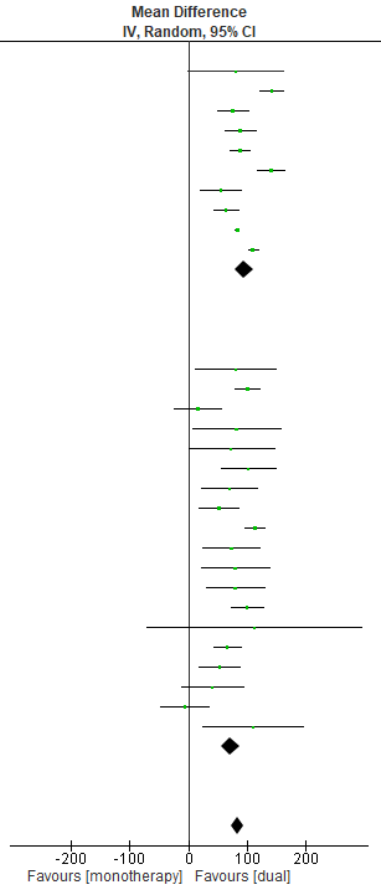
Study or Subgroup	Dual LABA/LAMA Events	Dual LABA/LAMA Total	LABA or LAMA monotherapy Events	LABA or LAMA monotherapy Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.7.1 vs LABA						
Bateman, 2013	1	474	2	476	0.7%	0.50 [0.05, 5.52]
Celli, 2014	0	202	2	404	0.4%	0.40 [0.02, 8.27]
D'Urzo, 2017 (AUGMENT data)	3	183	3	146	1.0%	0.80 [0.16, 3.89]
Decramer 2014 study 1 (Umec 125/Vilanterol 25)	0	104	1	103	0.4%	0.33 [0.01, 8.01]
Decramer 2014 study 1 (Umec 62.5/Vilanterol 25)	1	104	1	103	0.5%	0.99 [0.06, 15.62]
Donohue 2013	2	207	3	421	1.2%	1.36 [0.23, 8.05]
Donohue, 2016	5	392	1	198	0.9%	2.53 [0.30, 21.47]
Ferguson 2016 (FLIGHT 3) IND/GLY (27.5/15.6 ug)	1	204	3	103	0.8%	0.17 [0.02, 1.60]
Ferguson 2016 (FLIGHT 3) IND/GLY (27.5/31.2 ug)	3	204	2	103	1.3%	0.76 [0.13, 4.46]
Hanania, 2017	2	518	2	890	1.0%	1.72 [0.24, 12.16]
Mahler, 2015 (FLIGHT1 and FLIGHT2)	0	254	3	511	0.4%	0.29 [0.01, 5.53]
Martinez 2017, PINNACLE 2	1	255	1	438	0.5%	1.72 [0.11, 27.34]
Martinez, 2017 PINNACLE 1	1	175	0	452	0.4%	7.72 [0.32, 188.65]
Vincken 2014	0	226	0	221		Not estimable
Vogelmeier, 2008	0	104	0	210		Not estimable
Subtotal (95% CI)		3606		4779	10.1%	0.89 [0.48, 1.67]
Total events	20		24			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 7.12, df = 12 (P = 0.85); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)						
1.7.2 vs LAMA						
Aaron 2007	6	148	4	156	2.5%	1.58 [0.46, 5.49]
Bateman, 2013	1	474	4	953	0.8%	0.50 [0.06, 4.48]
Calverley 2018 (DYNAGITO)	107	3939	121	3941	60.0%	0.88 [0.68, 1.14]
Celli, 2014	0	201	2	407	0.4%	0.40 [0.02, 8.37]
D'Urzo, 2017 (AUGMENT data)	3	183	1	192	0.8%	3.15 [0.33, 29.98]
Decramer 2014 study 1 (Umec 125/Vilanterol 25)	0	104	0	102		Not estimable
Decramer 2014 study 1 (Umec 62.5/Vilanterol 25)	1	103	0	102	0.4%	2.97 [0.12, 72.09]
Decramer 2014 study 2 (Umec 125/Vilanterol 25)	1	215	2	215	0.7%	0.50 [0.05, 5.47]
Decramer 2014 study 2 (Umec 62.5/Vilanterol 25)	1	217	0	222	0.4%	3.07 [0.13, 74.92]
Donohue 2013	1	206	3	418	0.8%	0.68 [0.07, 6.46]
Hanania, 2017	2	518	5	1341	1.5%	1.04 [0.20, 5.32]
Kerwin 2017	1	247	0	247	0.4%	3.00 [0.12, 73.29]
Mahler 2012 a	2	570	0	561	0.4%	4.92 [0.24, 102.28]
Mahler 2012 b	1	572	2	570	0.7%	0.50 [0.05, 5.48]
Mahler, 2015 (FLIGHT1 and FLIGHT2)	0	254	3	513	0.4%	0.29 [0.01, 5.55]
Maleki-Yazdi, 2014	2	454	5	451	1.5%	0.40 [0.08, 2.04]
Maltais, 2014	1	130	1	41	0.5%	0.32 [0.02, 4.93]
Martinez 2017, PINNACLE 2	1	255	1	439	0.5%	1.72 [0.11, 27.41]
Martinez, 2017 PINNACLE 1	1	175	4	902	0.8%	1.29 [0.14, 11.46]
Tashkin, 2009	0	124	0	131		Not estimable
Vogelmeier, 2008	0	103	0	221		Not estimable
Wedzicha, 2013	23	729	47	1477	16.4%	0.99 [0.61, 1.62]
Subtotal (95% CI)		9921		13602	89.9%	0.92 [0.74, 1.13]
Total events	155		205			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 8.46, df = 18 (P = 0.97); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.80 (P = 0.42)						
Total (95% CI)		13527		18381	100.0%	0.92 [0.75, 1.12]
Total events	175		229			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 15.58, df = 31 (P = 0.99); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.93), I² = 0%						



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Figura 8. FEV1

Study or Subgroup	LABA/LAMA Mean	LABA/LAMA SD	LABA/LAMA Total	LABA or LAMA Mean	LABA or LAMA SD	LABA or LAMA Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
2.25.1 DUAL vs LABA								
Bateman 2013	160	544	237	80	490	476	1.3%	80.00 [-2.06, 162.06]
Celli 2014	341	120	201	199	120	404	5.0%	142.00 [121.70, 162.30]
Decramer 2014a	333	190	208	257	20	103	4.4%	76.00 [49.89, 102.11]
Decramer 2014b	345	190	207	257	20	102	4.4%	88.00 [61.83, 114.17]
Hanania 2017	363	138	517	275	196	884	5.2%	88.00 [70.44, 105.56]
Maltais 2019 EMAX	122	192.9429	406	-19	192.9429	809	4.7%	141.00 [118.00, 164.00]
Martinez 2017a	116	208	216	61	207	350	3.6%	55.00 [19.79, 90.21]
Martinez 2017b	126	20	215	62	203	367	4.9%	64.00 [43.06, 84.94]
Singh 2014	83	22	349	0	22	337	6.1%	83.00 [79.71, 86.29]
Tashkin 2009	380	22	39	270	21	76	5.9%	110.00 [101.64, 118.36]
Subtotal (95% CI)			**2595**			**3908**	**45.7%**	**94.99 [79.62, 110.36]**
Heterogeneity: Tau² = 455.85; Chi² = 92.27, df = 9 (P < 0.00001); I² = 90%								
Test for overall effect: Z = 12.11 (P < 0.00001)								
2.25.2 DUAL vs LAMA								
Bateman 2013	160	544	238	80	49	424	1.6%	80.00 [10.73, 149.27]
Celli 2014	341	123	202	241	123	407	4.9%	100.00 [79.25, 120.75]
D'Urzo 2017	86	219	334	70	220	168	3.2%	16.00 [-24.72, 56.72]
Decramer 2014a	263	274	104	181	272	102	1.5%	82.00 [7.44, 156.56]
Decramer 2014b	254	258	103	181	272	101	1.5%	73.00 [0.22, 145.78]
Decramer 2014c	282	249	215	180	249	215	2.7%	102.00 [54.93, 149.07]
Decramer 2014d	276	250	217	206	253	222	2.7%	70.00 [22.95, 117.05]
Donohue 2013	182	218	371	130	244	358	3.7%	52.00 [18.37, 85.63]
Hanania 2017	363	138	518	250	207	1338	5.4%	113.00 [96.74, 129.26]
Kerwin 2017	164	267	225	91	267	228	2.6%	73.00 [23.82, 122.18]
Mahler 2012a	230	497	561	150	492	549	2.1%	80.00 [21.82, 138.18]
Mahler 2012b	200	428	565	120	427	564	2.5%	80.00 [30.13, 129.87]
Mahler 2015a	200	220	508	100	220	513	4.4%	100.00 [73.01, 126.99]
Maleki-Yazdi 2014	205	242	454	93	1,970	451	0.3%	112.00 [-71.17, 295.17]
Maltais 2019 EMAX	122	192.7428	406	56	192.7428	804	4.7%	66.00 [43.00, 89.00]
Martinez 2017a	116	208	217	63	208	367	3.6%	53.00 [18.09, 87.91]
Martinez 2017b	126	200	214	85	440	344	2.3%	41.00 [-12.67, 94.67]
Singh 2014	60	218	345	66	220	166	3.2%	-6.00 [-46.61, 34.61]
Tashkin 2009	380	220	39	270	230	80	1.2%	110.00 [24.52, 195.48]
Subtotal (95% CI)			**5836**			**7401**	**54.3%**	**71.59 [55.04, 88.14]**
Heterogeneity: Tau² = 772.13; Chi² = 58.17, df = 18 (P < 0.00001); I² = 69%								
Test for overall effect: Z = 8.48 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)			**8431**			**11309**	**100.0%**	**82.64 [72.25, 93.03]**
Heterogeneity: Tau² = 456.11; Chi² = 152.36, df = 28 (P < 0.00001); I² = 82%								
Test for overall effect: Z = 15.58 (P < 0.00001)								
Test for subgroup differences: Chi² = 4.12, df = 1 (P = 0.04), I² = 75.7%								



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LABA/LAMA	LABA o LAMA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Disnea (seguimiento: rango 2 semanas a 52 semanas; evaluado con : TDI)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8716	11359	-	MD 0.42 SD más (0.31 más a 0.52 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
FEV1												
15	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno	8431	11309	-	MD 82.64 mL más (72.25 más a 93.03 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICA
Hospitalizaciones (seguimiento: rango 24 semanas a 52 semanas)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	764/4853 (15.7%)	858/4866 (17.6%)	RR 0.89 (0.82 a 0.97)	19 menos por 1000 (de 32 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Exacerbaciones agudas (seguimiento: rango 2 semanas a 64 semanas)												
17	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	no es serio	no es serio [b]	ninguno	4569/11280 (40.5%)	5756/14450 (39.8%)	RR 0.80 (0.69 a 0.91)	80 menos por 1000 (de 123 menos a 36 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Calidad de vida (seguimiento: rango 12 semanas a 52 semanas; evaluado con : SGRQ)												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8534	12399	-	MD 1.44 SD menos (1.8 menos a 1.07 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Efectos indeseados (seguimiento: rango 2 semanas a 52 semanas)												
24	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	6974/17926 (38.9%)	7964/23257 (34.2%)	RR 0.99 (0.97 a 1.01)	3 menos por 1000 (de 10 menos a 3 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Incidencia de neumonía												
18	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	371/14349 (2.6%)	404/16805 (2.4%)	RR 1.07 (0.93 a 1.23)	2 más por 1000 (de 2 menos a 6 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Mortalidad por cualquier causa												
19	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	177/13527 (1.3%)	234/18381 (1.3%)	RR 0.92 (0.75 a 1.12)	1 menos por 1000 (de 3 menos a 2 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Explicaciones

a. Heterogeneidad significativa.
b. Aunque el IC95% es amplio, se cumple con el tamaño de información óptimo (eventos > 300 y población total > 400).
c. Aunque el número de eventos es adecuado, el intervalo de confianza incluye el efecto y no efecto.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Pregunta 2.

Para el tratamiento inicial en un paciente agudizador no eosinofílico ¿Qué tratamiento es de elección LABA/LAMA o LABA/CI?
Se identificó una revisión sistemática (RS) que comparó la eficacia y la seguridad de cuatro grupos terapéuticos solos o en combinación (LABA/LAMA, LABA/ICS, LAMA y LABA) en pacientes con EPOC (de moderada a grave). Para el análisis se seleccionaron los 9 ECAs que compararon la administración de LABA/LAMA frente a LABA/ICS. Posterior a la publicación de esta revisión, se identificaron tres ensayos clínicos: ETHOS (Rabe 2020), IMPACT (Lipson 2018) y FLASH (Firth 2018) que se han incluido en el análisis conjunto de los resultados para la comparación de LABA/LAMA frente a LABA/ICS. **Revisión sistemática:** 1. 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. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 3;12(12):CD012620. **Ensayos clínicos aleatorizados:** 2. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. Respiratory Medicine 2015a;109(7):870–81. 3. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. Respiratory Medicine 2015b;109(7):870–81. 4. Frith PA, Ashmawi S, Krishnamurthy S, Gurgun A, Hristoskova S, Pilipovic V, et al. 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. 2018;23(12):1152-9. 5. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair in chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2015;30:128–33. 6. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. BMC Pulmonary Medicine 2015c;15:91. 7. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respiratory Medicine 2013a;1(1):51–60. 8. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. European Respiratory Journal 2016;48(4):1030–39. 9. Vogelmeier CF, Gaga M, Aalamian-Mattheis M, Greulich T, Marin JM5, Castellani W, et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. Respiratory Research 2017;18(1):140. 10. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. New England Journal of Medicine 2016;374(23):2222–34. 11. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015;10:1015–26. 12. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P; ETHOS

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020 Jul 2;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32579807.

13. 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. N Engl J Med. 2018;378(18):1671-1680.

LABA/LAMA vs LABA/ICS

Agudizaciones moderadas-graves

Calidad baja

Para el análisis de la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves se incluyeron aquellos estudios con al menos un año de seguimiento y que aportaran resultados de densidad de incidencia (número de eventos por paciente y año).

El análisis conjunto de los datos de 3 ECAs (13.798 pacientes) no mostró diferencias entre LABA/LAMA y LABA/ICS respecto a la frecuencia de exacerbaciones: rate ratio 1.03 (IC95% 0.98 a 1.07). La variabilidad de los resultados fue muy relevante debido a las diferencias en los criterios de inclusión de los estudios.

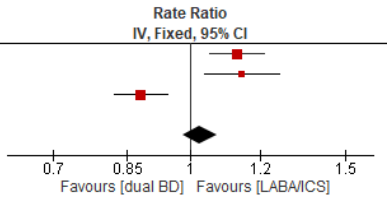
El estudio que incluyó un perfil de pacientes más similar al de la pregunta clínica, es decir con un menor número de exacerbaciones y que excluyó a pacientes con eosinófilos >600 mL, mostró que esta población se podría beneficiar en mayor medida de un tratamiento combinado (Wedzicha 2016) mostró un beneficio asociado a la doble broncodilatación (rate ratio 0,88; IC95% 0.82 a 0.94).

Por el contrario, los dos estudios que incluyeron una población con un mayor número de exacerbaciones, la mayoría con tratamientos previos (Lipson 2018 – IMPACT; Rabe 2020 - ETHOS) mostraron un beneficio significativo con el tratamiento combinado con corticoides inhalados (el grupo que recibió doble broncodilatación presentó entre un 13 y un 15% más exacerbaciones por paciente y año)

La confianza baja denota que la decisión no se debe basar en el estimador conjunto de los resultados de estos tres estudios. El grupo elaborador de la guía consideró que, aunque los tres estudios evaluaron la doble broncodilatación frente a tratamiento combinado, ninguno de los tres estudios evaluó esta comparación como tratamiento inicial en un paciente agudizador no eosinofílico (ver tabla de resumen de resultados).

Study or Subgroup	log[Rate Ratio]	SE	Weight	Rate Ratio IV, Fixed, 95% CI
Lipson 2018 IMPACT	0.123	0.0366	38.7%	1.13 [1.05, 1.21]
Rabe 2020 ETHOS	0.1355	0.0492	21.4%	1.15 [1.04, 1.26]
Wedzicha 2016	-0.1278	0.036	40.0%	0.88 [0.82, 0.94]
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.03 [0.98, 1.07]**

Heterogeneity: Chi² = 30.23, df = 2 (P < 0.00001); I² = 93%
Test for overall effect: Z = 1.12 (P = 0.26)



**Los IC 95% para la comparación entre doble broncodilatación y tratamiento combinado de los estudios Lipson 2018 – IMPACT y Rabe 2020 – ETHOS han sido extrapolados a partir de los errores estándar (SE) de las comparaciones entre triple terapia y doble broncodilatación de estos mismos estudios.*

Agudizaciones graves

Calidad baja

Para el análisis de la frecuencia de exacerbaciones graves se incluyeron aquellos estudios con al menos un año de seguimiento y que aportaran resultados de densidad de incidencia (número de eventos por paciente y año).

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

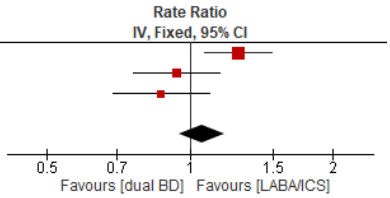
El análisis conjunto de los datos de 3 ECAs (13.798 pacientes) no mostró diferencias entre LABA/LAMA y LABA/ICS respecto a la frecuencia de exacerbaciones: rate ratio 1.06 (IC95% 0.95 a 1.19). La variabilidad de los resultados fue muy relevante que parece asociarse a la inclusión de poblaciones con mayor o menor riesgo de exacerbaciones.

Similar al efecto observado en el análisis de las exacerbaciones moderadas a graves, el estudio que incluyó un perfil de pacientes más similar al de la pregunta clínica, es decir con un menor número de exacerbaciones y que excluyó a pacientes con eosinófilos >600 mL, mostró que esta población se podría beneficiar en mayor medida de un tratamiento combinado (Wedzicha 2016) aunque las diferencias no fueron significativas (rate ratio 0,87; IC95% 0.69 a 1.10).

También para este desenlace, la confianza baja denota que la decisión no se debe basar en el estimador conjunto de los resultados de estos tres estudios. El grupo elaborador de la guía consideró que, aunque los tres estudios evaluaron la doble broncodilatación frente a tratamiento combinado, ninguno de los tres estudios evaluó esta comparación como tratamiento inicial en un paciente agudizador no eosinofílico (ver tabla de resumen de resultados).

Study or Subgroup	log[Rate Ratio]	SE	Weight	Rate Ratio IV, Fixed, 95% CI
Lipson 2018 IMPACT	0.2364	0.0838	47.0%	1.27 [1.07, 1.49]
Rabe 2020 ETHOS	-0.0645	0.1059	29.4%	0.94 [0.76, 1.15]
Wedzicha 2016	-0.1393	0.1183	23.6%	0.87 [0.69, 1.10]
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.06 [0.95, 1.19]**

Heterogeneity: Chi² = 8.65, df = 2 (P = 0.01); I² = 77%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)



**Los IC 95% para la comparación entre doble broncodilatación y tratamiento combinado de los estudios Lipson 2018 – IMPACT y Rabe 2020 – ETHOS han sido extrapolados a partir de los errores estándar (SE) de las comparaciones entre triple terapia y doble broncodilatación de estos mismos estudios.*

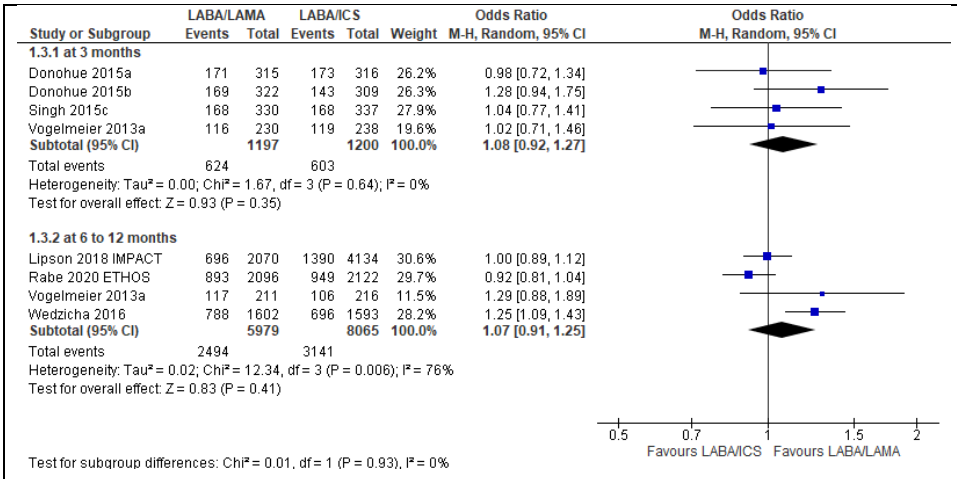
Calidad de vida (SGRQ, respondedores: disminución de 4 puntos o más)

A los 3 meses, el análisis conjunto de los datos (4 ECAs, 2397 pacientes) no mostró diferencias significativas entre LABA/LAMA y LABA/ICS respecto al porcentaje de respondedores al cuestionario SGRQ de calidad de vida: OR 1.08 (IC95% 0.92 a 1.27); 19 más por 1000 (de 21 menos a 59 más). La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados)

A los 6-12 meses, el análisis conjunto de los datos (4 ECAs, 14044 pacientes) no mostró diferencias respecto al porcentaje de respondedores al cuestionario SGRQ de calidad de vida: 1.07 (IC95% 0.91 a 1.25); 16 más por 1000 (de 22 menos a 54 más). La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



Study or Subgroup	LABA/LAMA Events	LABA/LAMA Total	LABA/ICS Events	LABA/ICS Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
1.3.1 at 3 months						
Donohue 2015a	171	315	173	316	26.2%	0.98 [0.72, 1.34]
Donohue 2015b	169	322	143	309	26.3%	1.28 [0.94, 1.75]
Singh 2015c	168	330	168	337	27.9%	1.04 [0.77, 1.41]
Vogelmeier 2013a	116	230	119	238	19.6%	1.02 [0.71, 1.46]
Subtotal (95% CI)		**1197**		**1200**	**100.0%**	**1.08 [0.92, 1.27]**
Total events	624		603			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.67, df = 3 (P = 0.64); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)						
1.3.2 at 6 to 12 months						
Lipson 2018 IMPACT	696	2070	1390	4134	30.6%	1.00 [0.89, 1.12]
Rabe 2020 ETHOS	893	2096	949	2122	29.7%	0.92 [0.81, 1.04]
Vogelmeier 2013a	117	211	106	216	11.5%	1.29 [0.88, 1.89]
Wedzicha 2016	788	1602	696	1593	28.2%	1.25 [1.09, 1.43]
Subtotal (95% CI)		**5979**		**8065**	**100.0%**	**1.07 [0.91, 1.25]**
Total events	2494		3141			
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 12.34, df = 3 (P = 0.006); I² = 76%						
Test for overall effect: Z = 0.83 (P = 0.41)						
Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.93), I² = 0%						

Calidad de vida (SGRQ, cambio respecto al basal)

A los 3 meses, el análisis conjunto de los datos (6 ECAs, 6342 pacientes) no mostró diferencias significativas entre los dos grupos respecto al cambio de puntuación en el cuestionario SGRQ de calidad de vida: MD 0.49 menos (1.41 menos a 0.43 más). La confianza con los resultados es alta.

A los 6 meses, el análisis conjunto de los datos (3 ECAs, 4360 pacientes) mostró una reducción significativa en la puntuación (indicando una mejor calidad de vida) favorable a la doble broncodilatación (LABA/LAMA): MD 1.18 menos (2.20 menos a 0.16 menos). La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).

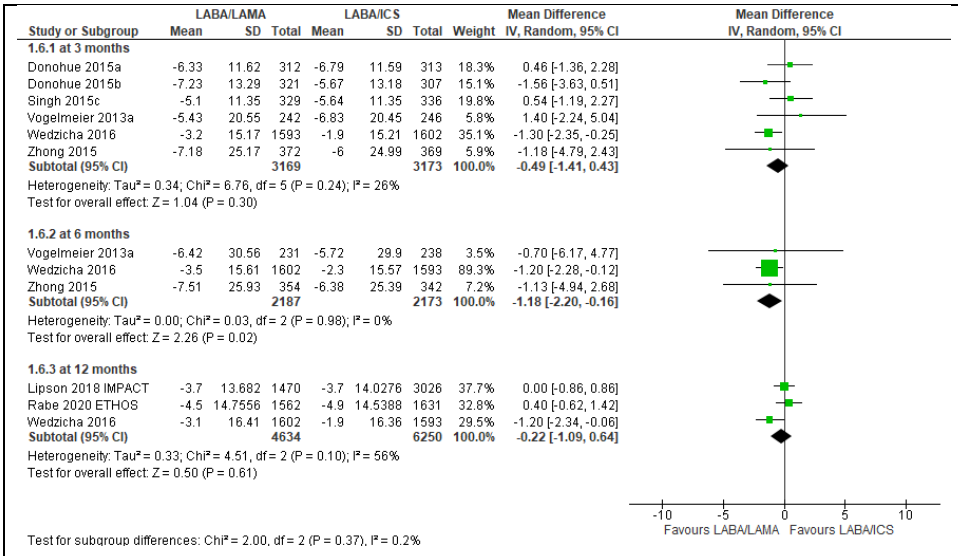
A los 12 meses, tres ECA (10.884 pacientes) no mostró diferencias significativas entre los dos grupos respecto al cambio de puntuación en el cuestionario SGRQ de calidad de vida: MD 0.22 menos (1.09 menos a 0.64 más). La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).

A pesar de que los resultados muestran una mejora en la puntuación de la calidad de vida favorable a la doble broncodilatación, los resultados en su conjunto no muestran diferencias clínicamente relevantes (considerando una variación de 4 puntos o más en el cuestionario SGRQ como relevante) (Jones 2005).

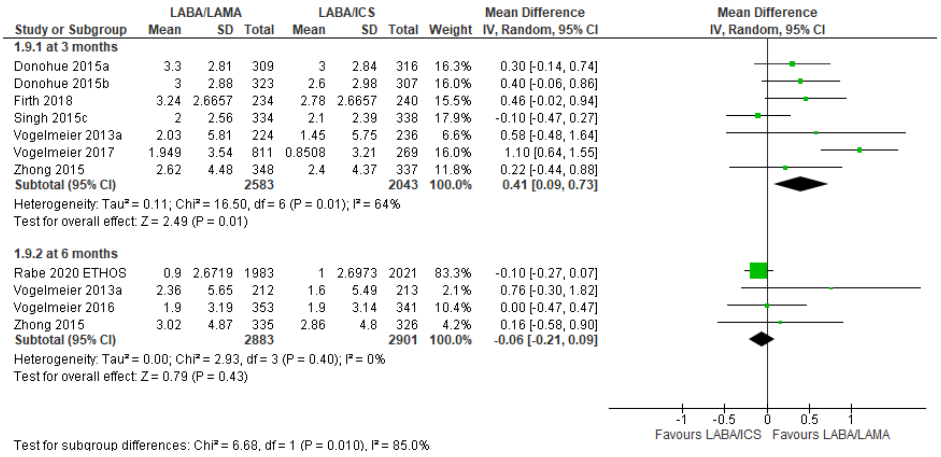
Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD 2005; 2: 75–79.

Calidad alta

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

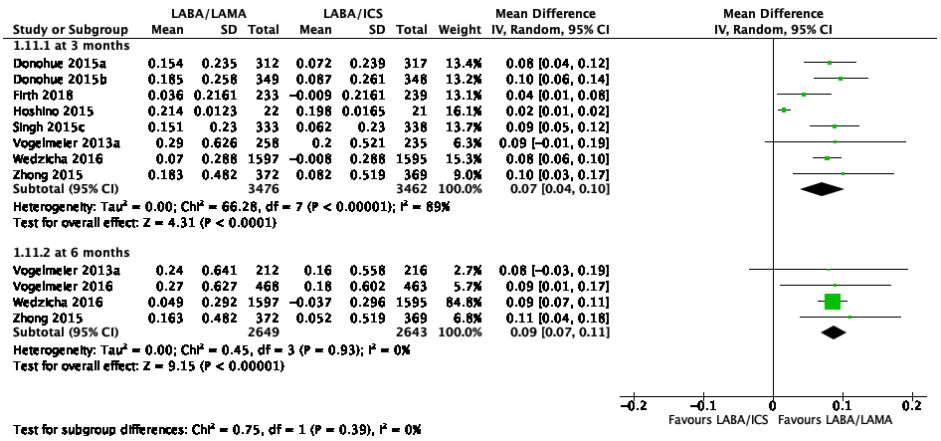


Índice transicional de disnea (TDI)	
A los 3 meses, el análisis conjunto de los datos (7 ECAs, 4626 pacientes) mostró un aumento significativo del índice TDI (mejora de la disnea) favorable a la doble broncodilatación: MD 0.41 más (0.09 más a 0.73 más). La confianza con los resultados es alta. A los 6 meses, el análisis conjunto de los datos (4 ECAs, 5784 pacientes) no mostró diferencias entre los dos tratamientos: MD 0.06 menos (0.21 menos a 0.09 más). La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados). Las diferencias detectadas en el índice TDI a los 3 y los 6 meses en su conjunto no muestran diferencias clínicamente relevantes (considerando una variación de 1 punto o más en el índice TDI como relevante) (Witek 2003). Witek TJ, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. ERJ 2003 21: 267-272;	**Calidad alta**



Función pulmonar - FEV_1 (cambio desde el inicio)	
A los 3 y 6 meses, el análisis conjunto de los datos (8 ECAs, 6938 pacientes y 4 ECAs, 5292 pacientes, respectivamente) mostró un aumento significativo, aunque no clínicamente relevante de la FEV1 favorable a la doble broncodilatación: MD 0.07 más (0.04 más a 0.10 más) y MD 0.09 más (0.07 más a 0.11 más), respectivamente. La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad alta**

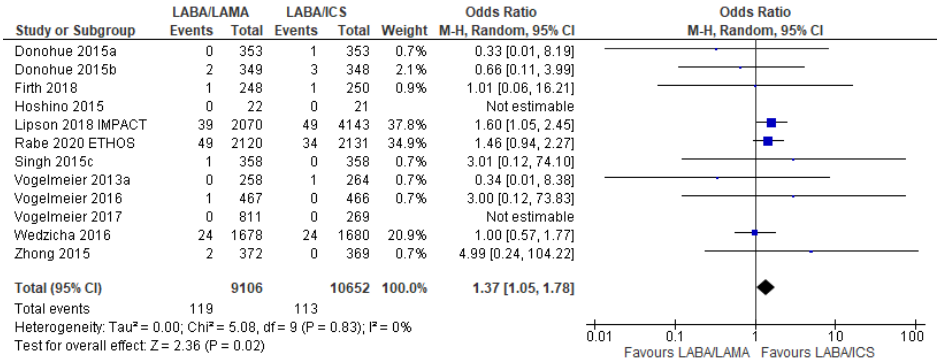
Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



Mortalidad

El análisis conjunto de los datos (12 ECAs, 19.758 pacientes) mostró un incremento significativo de la mortalidad asociado a la doble broncodilatación: OR 1.37 (de 1.05 a 1.78); 4 más por 1000 (de 1 a 8 más). La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada

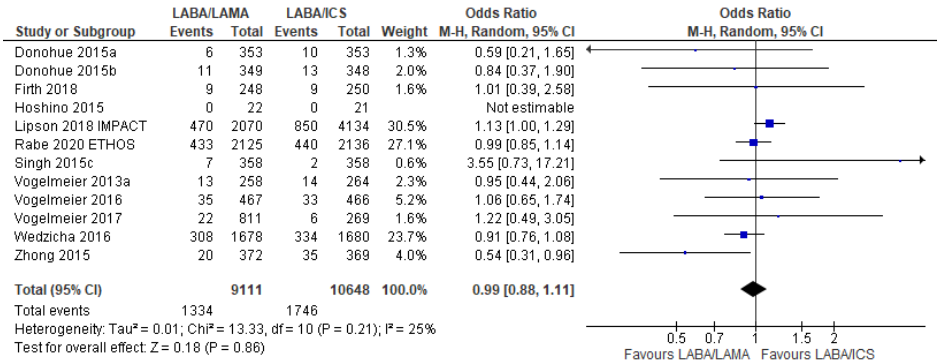


**Datos según población ITT del cuerpo de la publicación para el estudio ETHOS al ser la diferencia más conservadora.*

Efectos indeseados serios

En el análisis conjunto de los datos (12 ECAs, 19.759 pacientes) no mostró diferencias respecto el número de pacientes con efectos indeseados serios: OR 0.99 (0.88 a 1.11); 1 menos por 1000 (de 17 menos a 15 más). La confianza con estos resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada



Efectos indeseados graves (EPOC)

En el análisis conjunto de los datos (12 ECAs, 19.859 pacientes) no mostró diferencias respecto el número de pacientes con efectos indeseados graves

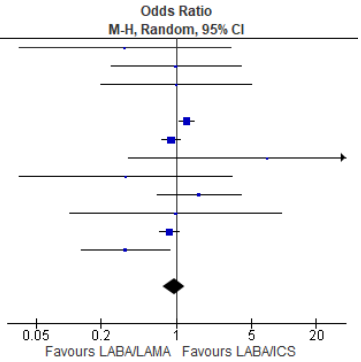
Calidad moderada

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

relacionados con EPOC: OR 0.96 (0.76 a 1.21); 3 menos por 1000 (de 20 menos a 16 más). La confianza con estos resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Study or Subgroup	LABA/LAMA Events	LABA/LAMA Total	LABA/ICS Events	LABA/ICS Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Donohue 2015a	1	353	3	353	1.0%	0.33 [0.03, 3.20]
Donohue 2015b	4	349	4	348	2.6%	1.00 [0.25, 4.02]
Firth 2018	3	248	3	250	2.0%	1.01 [0.20, 5.04]
Hoshino 2015	0	22	0	21		Not estimable
Lipson 2018 IMPACT	269	2070	450	4234	28.4%	1.26 [1.07, 1.48]
Rabe 2020 ETHOS	219	2125	242	2136	26.8%	0.90 [0.74, 1.09]
Singh 2015c	3	358	0	358	0.6%	7.06 [0.36, 137.16]
Vogelmeier 2013a	1	258	3	264	1.0%	0.34 [0.03, 3.28]
Vogelmeier 2016	13	467	8	466	5.6%	1.64 [0.67, 3.99]
Vogelmeier 2017	3	811	1	269	1.0%	1.00 [0.10, 9.61]
Wedzicha 2016	182	1678	207	1680	25.8%	0.87 [0.70, 1.07]
Zhong 2015	6	372	17	369	5.1%	0.34 [0.13, 0.87]
Total (95% CI)		**9111**		**10748**	**100.0%**	**0.96 [0.76, 1.21]**
Total events	704		938			

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 20.16, df = 10 (P = 0.03); I² = 50%
Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)



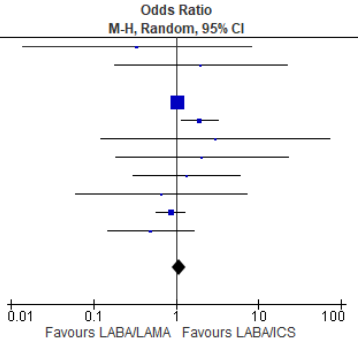
Eventos adversos graves (cardiovasculares)

En el análisis conjunto de los datos (11 ECAs, 19.261 pacientes) no mostró diferencias significativas respecto el número de pacientes con efectos indeseados graves de tipo cardiovascular: OR 1.08 (0.89 a 1.32); 4 más por 1000 (de 5 menos a 15 más). La confianza con estos resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada

Study or Subgroup	LABA/LAMA Events	LABA/LAMA Total	LABA/ICS Events	LABA/ICS Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Donohue 2015a	0	353	1	353	0.4%	0.33 [0.01, 8.19]
Donohue 2015b	2	349	1	348	0.7%	2.00 [0.18, 22.16]
Hoshino 2015	0	22	0	21		Not estimable
Lipson 2018 IMPACT	224	2070	430	4134	59.4%	1.05 [0.88, 1.24]
Rabe 2020 ETHOS	44	2125	23	2136	13.5%	1.94 [1.17, 3.23]
Singh 2015c	1	358	0	358	0.4%	3.01 [0.12, 74.10]
Vogelmeier 2013a	2	258	1	264	0.7%	2.05 [0.19, 22.80]
Vogelmeier 2016	4	467	3	466	1.7%	1.33 [0.30, 5.99]
Vogelmeier 2017	2	811	1	269	0.7%	0.66 [0.06, 7.34]
Wedzicha 2016	45	1678	52	1680	19.8%	0.86 [0.58, 1.29]
Zhong 2015	4	372	8	369	2.7%	0.49 [0.15, 1.64]
Total (95% CI)		**8863**		**10398**	**100.0%**	**1.08 [0.89, 1.32]**
Total events	328		520			

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 9.74, df = 9 (P = 0.37); I² = 8%
Test for overall effect: Z = 0.78 (P = 0.43)



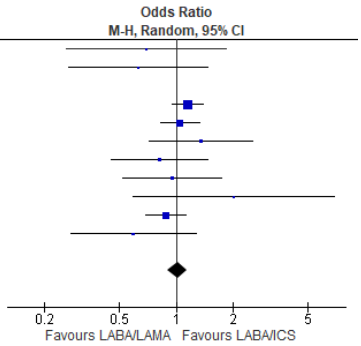
Abandonos debidos a los eventos adversos

En el análisis conjunto de los datos (11 ECAs, 19.261 pacientes) no mostró diferencias respecto el número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos indeseados: OR 1.02 (0.90 a 1.15); 1 más por 1000 (de 7 menos a 10 más). La confianza con estos resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada

Study or Subgroup	LABA/LAMA Events	LABA/LAMA Total	LABA/ICS Events	LABA/ICS Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Donohue 2015a	7	353	10	353	1.6%	0.69 [0.26, 1.84]
Donohue 2015b	9	349	14	348	2.1%	0.63 [0.27, 1.48]
Hoshino 2015	0	22	0	21		Not estimable
Lipson 2018 IMPACT	187	2070	327	4134	35.5%	1.16 [0.96, 1.40]
Rabe 2020 ETHOS	146	2125	140	2136	23.3%	1.05 [0.83, 1.34]
Singh 2015c	24	358	18	358	3.7%	1.36 [0.72, 2.55]
Vogelmeier 2013a	22	258	27	264	4.2%	0.82 [0.45, 1.48]
Vogelmeier 2016	22	467	23	466	4.1%	0.95 [0.52, 1.73]
Vogelmeier 2017	18	811	3	269	1.0%	2.01 [0.59, 6.89]
Wedzicha 2016	129	1678	145	1680	22.0%	0.88 [0.69, 1.13]
Zhong 2015	11	372	18	369	2.5%	0.59 [0.28, 1.28]
Total (95% CI)		**8863**		**10398**	**100.0%**	**1.02 [0.90, 1.15]**
Total events	575		725			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 9.39, df = 9 (P = 0.40); I² = 4%
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)



Neumonía

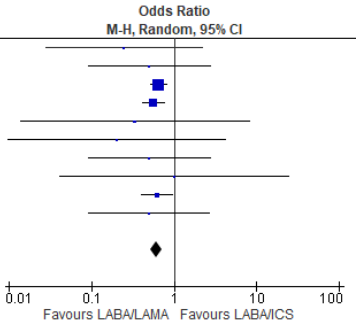
En el análisis conjunto de los datos (10 ECAs, 19.218 pacientes) mostró una reducción significativa del número de pacientes con neumonía favorable a la doble broncodilatación: OR 0.61 (0.51 a 0.72); 17 menos por 1000 (de 22 a 12 menos). La confianza con estos resultados es alta.

Calidad alta

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Study or Subgroup	LABA/LAMA Events	LABA/LAMA Total	LABA/ICS Events	LABA/ICS Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Donohue 2015a	1	353	4	353	0.6%	0.25 [0.03, 2.23]
Donohue 2015b	2	349	4	348	1.0%	0.50 [0.09, 2.72]
Lipson 2018 IMPACT	97	2070	292	4134	52.0%	0.65 [0.51, 0.82]
Rabe 2020 ETHOS	61	2125	107	2136	28.2%	0.56 [0.41, 0.77]
Singh 2015c	0	358	1	358	0.3%	0.33 [0.01, 8.19]
Vogelmeier 2013a	0	258	2	264	0.3%	0.20 [0.01, 4.25]
Vogelmeier 2016	2	467	4	466	1.0%	0.50 [0.09, 2.73]
Vogelmeier 2017	1	811	0	269	0.3%	1.00 [0.04, 24.56]
Wedzicha 2016	34	1678	54	1680	15.3%	0.62 [0.40, 0.96]
Zhong 2015	2	372	4	369	1.0%	0.49 [0.09, 2.71]
Total (95% CI)		**8841**		**10377**	**100.0%**	**0.61 [0.51, 0.72]**
Total events	200		472			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.06, df = 9 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.76 (P < 0.00001)



**Datos según población ITT del cuerpo de la publicación para el estudio ETHOS al ser la diferencia más conservadora.*

Calidad global de la evidencia

El grupo elaborador de la guía consideró las exacerbaciones como desenlaces críticos para la toma de decisiones. Los otros desenlaces se consideraron importantes pero no críticos para la toma de decisiones.

La confianza con los resultados de este desenlace es baja principalmente debido a la variabilidad de los resultados debido a las diferencias en los criterios de inclusión de los estudios. También debido a un posible sesgo de carácter indirecto, ya que la población incluida en los ensayos no estaba constituida por población sin tratamiento y GesEPOC establece está recomendación como tratamiento inicial.

Valores y preferencias

No se realizó una búsqueda formal de la literatura.

Uso de recursos y costes

No se realizó una búsqueda formal de la literatura.

Recomendación:

Se sugiere el tratamiento inicial con LABA/LAMA en un paciente agudizador no eosinofílico.

Especificaciones:

La comparación entre la eficacia de ambas alternativas en la prevención de agudizaciones no es concluyente, aunque la relación beneficio / riesgo parece favorecer al tratamiento LABA/LAMA en el perfil de pacientes que requieren tratamiento inicial.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Para el tratamiento inicial en un paciente agudizador no eosinofílico ¿Qué tratamiento es de elección LABA/LAMA o LABA/CI?

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LABA/LAMA	LABA/ICS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Frecuencia de agudizaciones moderadas-graves												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	serio [b]	no es serio	ninguno	5855	7943	Razón de tasas 1.03 (0.98 a 1.03)		⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA
Frecuencia de exacerbaciones graves												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	serio [b]	no es serio	ninguno	5855	7943	Razón de tasas 1.06 (0.95 a 1.19)		⊕⊕◯◯ BAJA	CRITICA
Calidad de vida (respondedores) (seguimiento: rango 1 meses a 3 meses ; evaluado con : SGRQ - disminución de 4 puntos o más)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	624/1197 (52.1%)	603/1200 (50.2%)	OR 1.08 (0.92 a 1.27)	19 más por 1000 (de 21 menos a 59 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Calidad de vida (respondedores) (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses ; evaluado con : SGRQ - disminución de 4 puntos o más)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	2494/5979 (41.7%)	3141/8065 (38.9%)	OR 1.07 (0.91 a 1.25)	16 más por 1000 (de 22 menos a 54 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Calidad de vida (cambio desde el inicio) (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : SGRQ)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	no es serio	ninguno	3169	3173	-	MD 0.49 menos (1.41 menos a 0.43 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Calidad de vida (cambio desde el inicio) (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : SGRQ)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	no es serio	ninguno	2187	2173	-	MD 1.18 menos (2.2 menos a 0.16 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Calidad de vida (cambio desde el inicio) (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : SGRQ)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	no es serio	ninguno	4634	6250	-	MD 0.22 menos (1.09 menos a 0.64 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Disnea (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : Índice transicional de disnea - TDI) IMPORTANTE												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	no es serio	ninguno	2583	2043	-	MD 0.41 más (0.09 más a 0.73 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Disnea (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : Índice transicional de disnea - TDI)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	no es serio	ninguno	2883	2901	-	MD 0.06 menos (0.21 menos a 0.09 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LABA/LAMA	LABA/ICS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Función pulmonar (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : FEV1 - cambio respecto al valor basal)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	no es serio	ninguno	3476	3462	-	MD 0.07 más (0.04 más a 0.1 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Función pulmonar (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : FEV1 - cambio respecto al valor basal)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	no es serio	ninguno	2649	2643	-	MD 0.09 más (0.07 más a 0.11 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Mortalidad												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	serio [e]	ninguno	119/9106 (1.3%)	113/10652 (1.1%)	OR 1.37 (1.05 a 1.78)	4 más por 1000 (de 1 más a 8 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Efectos indeseados serios												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	serio [c]	ninguno	1334/9111 (14.6%)	1746/10648 (16.4%)	OR 0.99 (0.88 a 1.11)	1 menos por 1000 (de 17 menos a 15 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Efectos indeseados serios relacionados con EPOC												
12	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	serio [c]	ninguno	704/9111 (7.7%)	938/10748 (8.7%)	OR 0.96 (0.76 a 1.21)	3 menos por 1000 (de 20 menos a 16 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Efectos indeseados serios cardiovasculares												
11	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	serio [c]	ninguno	328/8863 (3.7%)	520/10398 (5.0%)	OR 1.08 (0.89 a 1.32)	4 más por 1000 (de 5 menos a 15 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Abandono del tratamiento debido a efectos indesaeados												
11	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	serio [c]	ninguno	575/8863 (6.5%)	725/10398 (7.0%)	OR 1.02 (0.90 a 1.15)	1 más por 1000 (de 7 menos a 10 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Neumonía												
10	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio [d]	no es serio	ninguno	200/8841 (2.3%)	472/10377 (4.5%)	OR 0.61 (0.51 a 0.72)	17 menos por 1000 (de 22 menos a 12 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Explicaciones

a. Heterogeneidad marcada de los resultados entre los distintos estudios
b. Ninguno de los tres estudios evaluó específicamente la doble broncodilatación frente a tratamiento combinado como tratamiento inicial en un paciente agudizador no eosinofílico
c. IC 95% del efecto relativo amplio, incluye una reducción o un incremento relevante de los efectos absolutos.
d. Aunque ninguno de los estudios incluyó específicamente la población diana, es poco probable que este aspecto tuviera un impacto relevante en los resultados de estos desenlaces
e. El IC 95% de los efectos absolutos incluye una diferencia relevante i el no efecto.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Referencias

Revisión sistemática:

1. 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. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 3;12(12):CD012620.

Ensayos clínicos aleatorizados:

1. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. Respiratory Medicine 2015a;109(7):870–81.
2. Donohue JF, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Improvements in lung function with umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in patients with moderate-to-severe COPD and infrequent exacerbations. Respiratory Medicine 2015b;109(7):870–81.
3. Frith PA, Ashmawi S, Krishnamurthy S, Gurgun A, Hristoskova S, Pilipovic V, et al. 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. 2018;23(12):1152-9.
4. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Comparison of airway dimensions with once daily tiotropium plus indacaterol versus twice daily Advair in chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2015;30:128–33.
5. Singh D, Worsley S, Zhu CQ, Hardaker L, Church A. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. BMC Pulmonary Medicine 2015c;15:91.
6. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respiratory Medicine 2013a;1(1):51–60.
7. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. European Respiratory Journal 2016;48(4):1030–39.
8. Vogelmeier CF, Gaga M, Aalamian-Mattheis M, Greulich T, Marin JM5, Castellani W, et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. Respiratory Research 2017;18(1):140.
9. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. New England Journal of Medicine 2016;374(23):2222–34.
10. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015;10:1015–26.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Pregunta 3.

Pregunta para responder:
En pacientes con agudizaciones a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA ¿Es eficaz la triple terapia LABA/LAMA/CI?

Se identificó una revisión sistemática (RS) reciente que evaluó directamente si la triple terapia es superior a la doble broncodilatación en los pacientes con EPOC. Para este informe se incluyeron sólo los tres estudios en los que el tratamiento se administró mediante dispositivo único: estudios KRONOS (Fergusson 2018), IMPACT (Lipson 2018) y TRIBUTE (Papi 2018). Posterior a la publicación de esta revisión, se identificó un gran ensayo ETHOS (Rabe 2020).

Se identificaron dos publicaciones derivadas del estudio IMPACT (Lipson 2018), una evaluación económica reciente sobre el uso de fluroato de fluticasona (FF)/umeclidinio (UMEC)/vilanterol (VI) frente a FF/VI o UMEC/VI (Ismaila 2019) y la segunda sobre los efectos cardiovasculares de la administración de fluroato de fluticasona (FF)/umeclidinio (UMEC)/vilanterol (VI) frente a FF/VI o UMEC/VI (Day 2020)

Revisión sistemática:

2. Mammen MJ, Lloyd DR, Kumar S, Ahmed AS, Pai V, Kunadharaju R, Gupta S, Nici L, Aaron SD, Alexander PE. Triple Therapy versus Dual or Monotherapy with Long-acting Bronchodilators for COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2020 Jul 21. doi: 10.1513/AnnalsATS.202001-023OC.

Ensayos clínicos aleatorizados:

26. Fergusson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. The lancet Respiratory medicine. 2018;6(10):747-58.
27. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378(18):1671-80.
28. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10125):1076-84.
29. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P; ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. N Engl J Med. 2020 Jul 2;383(1):35-48. doi: 10.1056/NEJMoa1916046. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32579807.
30. Day NC, Kumar S, Criner G, Dransfield M, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kaisermann MC, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martin N, Martinez FJ, Singh D, Wise R, Lipson DA. Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial.Respir Res. 2020 Jun 5;21(1):139.

Evaluación económica:

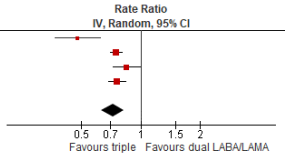
1. Ismaila AS, Risebrough N, Schroeder M, Shah D, Martin A, Goodall EC, et al. Cost-Effectiveness Of Once-Daily Single-Inhaler Triple Therapy In COPD: The IMPACT Trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:2681-95.

Triple terapia (LABA/LAMA/ICS) vs doble terapia (LABA/LAMA)	
Frecuencia de exacerbaciones/agudizaciones	
En el análisis conjunto de los datos (4 ECAs, 13.251 pacientes) mostró una reducción significativa de la frecuencia de las exacerbaciones favorable a la triple terapia: rate ratio 0.73 (IC95% 0.64 a 0.83). La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad moderada**

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Study or Subgroup	log[Rate Ratio]	SE	Triple therapy Total	Dual LABA/LAMA therapy Total	Weight	Rate Ratio IV, Random, 95% CI
Fergusson 2018 KRONOS	-0.734	0.1328	639	625	14.8%	0.48 [0.37, 0.62]
Lipson 2018 IMPACT	-0.2877	0.0352	4145	2069	32.2%	0.75 [0.70, 0.80]
Papi 2018 TRIBUTE	-0.1649	0.0814	764	768	23.3%	0.85 [0.72, 0.99]
Rabe 2020 ETHOS	-0.2744	0.0493	2121	2120	29.7%	0.76 [0.69, 0.84]
Total (95% CI)			**7669**	**5582**	**100.0%**	**0.73 [0.64, 0.83]**

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 13.64, df = 3 (P = 0.003); I² = 78%
Test for overall effect: Z = 4.78 (P < 0.00001)



**El estudio ETHOS se incluyeron los resultados del grupo que recibió la dosis inferior de corticoesteroides (160 micrg de budesonida) al ser la diferencia más conservadora y con escasa diferencia respecto a la dosis superior*

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS - Frecuencia de exacerbaciones/agudizaciones

Se ha analizado los resultados de los estudios según el número de eosinófilos basales y por frecuencia de exacerbaciones en el momento de la inclusión en el estudio.

Calidad moderada

Eosinófilos basales:
Un total de 3 ECA aportaron resultados de frecuencia de exacerbaciones según el número o concentración de eosinófilos en el momento de la inclusión en el estudio. Se han realizado dos subgrupos según el nivel más elevado y bajo disponible en los resultados.
Los puntos de corte fueron:

Lipson 2018 - IMPACT: 90 cel/mm^3 vs 310 cel/mm^3
Papi 2018 - TRIBUTE: > 2% vs <2%
Rabe 2020 - ETHOS: >150 cel/mm^3 vs <150 cel/mm^3

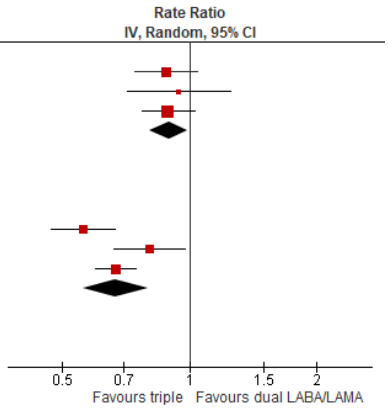
En el análisis conjunto de los datos de estos 3 ECA mostró una reducción significativa de la frecuencia de las exacerbaciones favorable a la triple terapia para el subgrupo de eosinófilos bajos: rate ratio 0.89 (IC95% 0.81 a 0.99). El intervalo de confianza no excluye la irrelevancia de las diferencias observadas en este subgrupo.

Para el subgrupo de eosinófilos más elevados estos mismos tres ECA mostraron una reducción significativa de la frecuencia de las exacerbaciones favorable a la triple terapia: rate ratio 0.67 (IC95% 0.56 a 0.80).

La calidad de la evidencia es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Study or Subgroup	log[Rate Ratio]	SE	Weight	Rate Ratio IV, Random, 95% CI
1.9.1 Lower eosinophil count				
Lipson 2018 IMPACT	-0.1278	0.0884	35.6%	0.88 [0.74, 1.05]
Papi 2018 TRIBUTE	-0.0587	0.1441	13.4%	0.94 [0.71, 1.25]
Rabe 2020 ETHOS	-0.1165	0.0739	51.0%	0.89 [0.77, 1.03]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.89 [0.81, 0.99]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.17, df = 2 (P = 0.92); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 2.14 (P = 0.03)				
1.9.2 Higher esosinophil count				
Lipson 2018 IMPACT	-0.5798	0.0894	31.6%	0.56 [0.47, 0.67]
Papi 2018 TRIBUTE	-0.2157	0.0989	29.5%	0.81 [0.66, 0.98]
Rabe 2020 ETHOS	-0.4005	0.0563	38.9%	0.67 [0.60, 0.75]
Subtotal (95% CI)			**100.0%**	**0.67 [0.56, 0.80]**
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 7.49, df = 2 (P = 0.02); I² = 73%				
Test for overall effect: Z = 4.48 (P < 0.00001)				

Test for subgroup differences: Chi² = 7.72, df = 1 (P = 0.005), I² = 87.0%

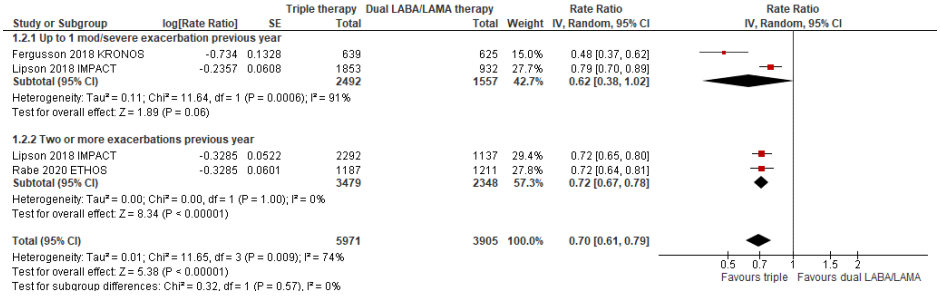


Al estratificar el análisis por frecuencia de agudizaciones, los resultados muestran una reducción significativa y consistente en los pacientes con exacerbaciones frecuentes (2 o más en el año previo) favorable a la terapia triple: RR 0.72 (IC95% 0.67 a 0.78).

En el subgrupo de pacientes con máximo una exacerbación en el año previo la reducción también fue significativa aunque los resultados fueron

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

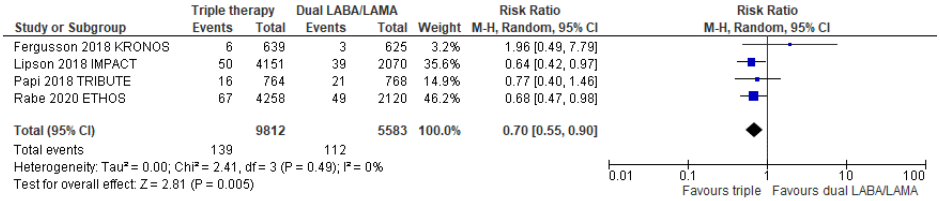
heterogéneos. El estudio de Fergusson 2018 (KRONOS) se incluyó en este subgrupo dado que el 93% de los pacientes cumplían este criterio aunque la publicación no aporta datos sobre los subgrupos.



Mortalidad

En el análisis conjunto de los datos (4 ECAs, 15.395 pacientes) mostró una reducción significativa favorable a la triple terapia: RR 0.70 (0.55 a 0.90); 6 menos por 1000 (de 9 a 2 menos). La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada

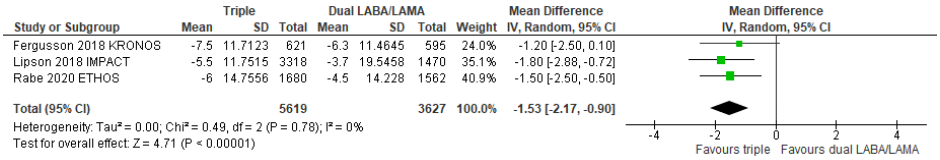


** Para el estudio ETHOS los resultados provienen de la población ITT disponibles en el cuerpo de la publicación al ser la diferencia más conservadora. Los resultados disponibles de esta población en los suplementos son ligeramente diferentes.*

Calidad de vida

En el análisis conjunto de los datos (2 ECAs, 9239 pacientes) mostró una disminución (mejoría) en la puntuación del cuestionario de calidad de vida (SGRQ) en el grupo que recibió triple terapia, aunque el tamaño del efecto no clínicamente relevante: MD 1.53 puntos menos; IC95% 2.17 a 0.90 menos.
La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad alta

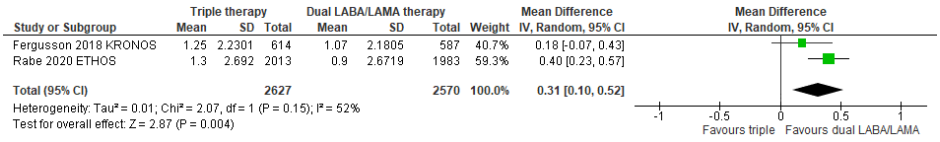


**El estudio ETHOS se incluyeron los resultados del grupo que recibió la dosis inferior de corticoesteroides (160 micrg de budesonida) al ser la diferencia más conservadora y con escasa diferencia respecto a la dosis superior*

Disnea

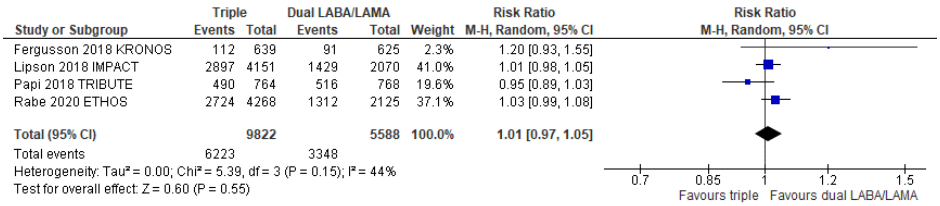
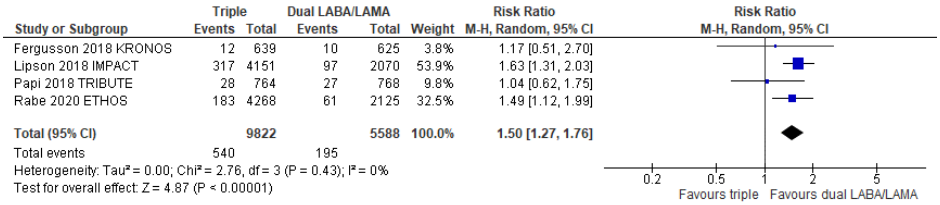
En el análisis conjunto de los datos (2 ECAs, 5197 pacientes) mostró una diferencia significativa en la puntuación de disnea (medida con la escala TDI) , aunque el tamaño del efecto no clínicamente relevante: MD 0.31 puntos más; IC95% 0.10 a 0.43 más.
La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad alta

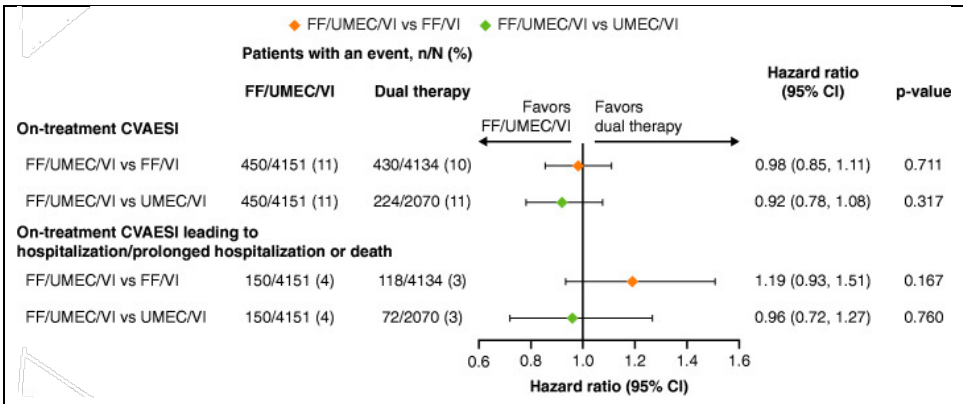


Efectos indeseados

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

En el análisis conjunto de los datos (4 ECAs, 15.410 pacientes) no mostró diferencias significativas: RR 1.01 (0.97 a 1.05); 6 más por 1000 (de 18 menos a 30 más). La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados). Aunque el análisis muestra una heterogeneidad relevante, ésta proviene de los dos estudios de tamaño relativamente pequeño. Los estudios que aportan la mayoría de los pacientes y eventos no muestran diferencias entre los dos grupos. Los efectos absolutos muestran un efecto que probablemente no es clínicamente relevante al tratarse de efectos indeseados de cualquier gravedad.  Triple / Dual LABA/LAMA Study or Subgroup — Events, Total, Events, Total, Weight, Risk Ratio M-H, Random, 95% CI Fergusson 2018 KRONOS 112 639 91 625 2.3% 1.20 [0.93, 1.55] Lipson 2018 IMPACT 2897 4151 1429 2070 41.0% 1.01 [0.98, 1.05] Papi 2018 TRIBUTE 490 764 516 768 19.6% 0.95 [0.89, 1.03] Rabe 2020 ETHOS 2724 4268 1312 2125 37.1% 1.03 [0.99, 1.08] **Total (95% CI) 9822 5588 100.0% 1.01 [0.97, 1.05]** Total events 6223 3348 Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.39, df = 3 (P = 0.15); I² = 44% Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55) Risk Ratio M-H, Random, 95% CI 0.7 0.85 1 1.2 1.5 Favours triple Favours dual LABA/LAMA	**Calidad alta**
Incidencia de neumonía	
En el análisis conjunto de los datos (4 ECAs, 15.410 pacientes) mostró un aumento significativo de las neumonías en el grupo que recibió triple terapia (incluyendo corticoesteroides inhalados): RR 1.50 (1.27 a 1.76); 17 más por 1000 (de 9 a 27 más). La confianza con los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).  Triple / Dual LABA/LAMA Study or Subgroup — Events, Total, Events, Total, Weight, Risk Ratio M-H, Random, 95% CI Fergusson 2018 KRONOS 12 639 10 625 3.8% 1.17 [0.51, 2.70] Lipson 2018 IMPACT 317 4151 97 2070 53.9% 1.63 [1.31, 2.03] Papi 2018 TRIBUTE 28 764 27 768 9.8% 1.04 [0.62, 1.75] Rabe 2020 ETHOS 183 4268 61 2125 32.5% 1.49 [1.12, 1.99] **Total (95% CI) 9822 5588 100.0% 1.50 [1.27, 1.76]** Total events 540 195 Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.76, df = 3 (P = 0.43); I² = 0% Test for overall effect: Z = 4.87 (P < 0.00001) Risk Ratio M-H, Random, 95% CI 0.2 0.5 1 2 5 Favours triple Favours dual LABA/LAMA **Datos según población ITT del cuerpo de la publicación para el estudio ETHOS al ser la diferencia más conservadora.*	**Calidad alta**
Eventos cardiovasculares adversos de interés especial durante el tratamiento (CVAESI)	
Un estudio (Day 2020) no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con FF/UMEC/VI frente a FF/VI o UMEC/VI en eventos cardiovasculares adversos de interés especial durante el tratamiento (CVAESI): HR 0.98 (0.85 a 1.11); 2 menos por 1000 (de 15 menos a 11 más) y HR: 0.92 (0.78 a 1.08); 8 menos por 1000 (de 23 menos a 8 más), respectivamente. Tampoco no mostró diferencias significativas en CVAESI que conllevan hospitalización, hospitalización prolongada o muerte: HR 1.19 (0.93 a 1.51) y HR: 0.96 (0.72 a 1.27), respectivamente. Esta publicación presenta los resultados para este desenlace específico del estudio IMPACT (Lipson 2018). La confianza con los resultados es moderada debido a la imprecisión en los resultados.	**Calidad moderada**

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



A considerar: para crear la variable combinada CVAESI, los autores utilizaron el diccionario médico estandarizado para actividades reguladoras.

Balance entre beneficios y riesgos

Calidad global de la evidencia

El grupo elaborador de la guía consideró las exacerbaciones como desenlaces críticos para la toma de decisiones. Los otros desenlaces se consideraron importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

La recomendación se basó en el análisis conjunto de los resultados de los 4 ECA, la confianza global con estos resultados fue moderada debido a la variabilidad de los resultados.

Los resultados en la población con eosinófilos bajos fueron imprecisos debido a que no excluyen la posibilidad de un efecto irrelevante mientras que los estimadores para el subgrupo de eosinófilos elevados fueron variables. La confianza en los resultados del análisis de subgrupos fue moderada. En todos los estudios el análisis de subgrupos fue pre-especificado y en un estudio (Rabe 2020) se estratificó la aleatorización según este factor, por lo que no se redujo la confianza con los resultados debido al diseño de los estudios.

Valores y preferencias

No se realizó una búsqueda formal de la literatura.

Uso de recursos y costes

Se encontró una evaluación económica realizada en dólares canadienses (CAD) a partir de los resultados del estudio IMPACT (Lipson 2018). Se estimaron los años de vida ajustados por calidad (QALY) y los coeficientes de coste-efectividad incremental (ICER)

En el análisis coste efectividad, el tratamiento con furoato de fluticasona (FF)/umeclidinio (UMEC)/vilanterol (VI) mostró una diferencia significativa respecto a FF/VI o UMEC/VI: ICER per QALY 18.989 CAD (14.665 CAD a 25.753 CAD) y 13.776 CAD (9.787 CAD a 19.448 CAD), respectivamente.

Se podría considerar que los márgenes de los coeficientes de coste-efectividad incremental (hasta un incremento de coste por QALY de 25.700 CAD) se sitúan dentro de los márgenes aceptables.

Debido a que no se realizó una búsqueda formal de la literatura se ha realizado una descripción narrativa de este estudio. La interpretación de estos resultados debe ser cautelosa debido a que los costes y la moneda son derivados de otro país.

Recomendaciones

En pacientes con agudizaciones a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA se sugiere la terapia triple con LABA/LAMA/CI.

Especificaciones

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

La terapia triple con LABA/LAMA/CI ofrece una mayor reducción en el riesgo de agudizaciones y una mayor mejoría en los síntomas que la doble broncodilatación (LABA/LAMA).

No se puede descartar que la reducción en las agudizaciones con la triple terapia frente a LABA/LAMA en pacientes agudizadores no eosinofílicos sea clínicamente irrelevante.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Pregunta: Triple therapy comparado con dual LABA/LAMA combination therapy para COPD

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Triple therapy	dual LABA/LAMA combination therapy	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Frecuencia de exacerbaciones (moderadas-severas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno	-/7669	-/5582	Razón de tasas 0.73 (0.64 a 0.83)		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRITICO
Frecuencia de exacerbaciones (moderadas-severas) – subgrupo con eosinófilos elevados												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de tasas 0.67 (0.56 a 0.80)		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRITICO
Frecuencia de exacerbaciones (moderadas-severas) – subgrupo con eosinófilos bajos												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno			Razón de tasas 0.89 (0.81 a 0.99)		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRITICO
Mortalidad												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	139/9812 (1.4%)	112/5583 (2.0%)	RR 0.70 (0.55 a 0.90)	6 menos por 1000 (de 9 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Calidad de vida (evaluado con : SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire - puntuaciones altas indican limitaciones más importantes)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5619	9239	-	MD 1.53 SD menos (2.17 menos a 0.9 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Disnea (evaluado con : TDI a menor puntuación, mayor severidad de la disnea)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2627	2570	-	MD 0.31 puntos más (0.1 más a 0.52 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Efectos indeseados												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio [d]	no es serio	no es serio [e]	ninguno	6223/9822 (63.4%)	3348/5588 (59.9%)	RR 1.01 (0.97 a 1.05)	6 más por 1000 (de 18 menos a 30 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Incidencia neumonía												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	540/9822 (5.5%)	195/5588 (3.5%)	RR 1.50 (1.27 a 1.76)	17 más por 1000 (de 9 más a 27 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto			
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Triple therapy	dual LABA/LAMA combination therapy	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certainty	Importancia
Eventos cardiovasculares adversos de interés especial (CVAESI) - FF/UMEC/VI vs FF/VI												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [f]	ninguno	450/4151 (10.8%)	430/4134 (10.4%)	HR 0.98 (0.85 a 1.11)	2 menos por 1000 (de 15 menos a 11 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos cardiovasculares adversos de interés especial (CVAESI) - FF/UMEC/VI vs UMEC/VI												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [f]	ninguno	450/4151 (10.8%)	224/2070 (10.8%)	HR 0.92 (0.78 a 1.08)	8 menos por 1000 (de 23 menos a 8 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; HR: Razón de riesgos instantáneos

Explicaciones

a. El análisis muestra una heterogeneidad significativa y los análisis de subgrupo muestran que pueden existir diferencias relevantes en función de la cifra de eosinófilos en sangre.
b. El resultado incluye un efecto irrelevante sobre la frecuencia de exacerbaciones
c. Número de eventos escaso, los resultados incluyen un efecto irrelevante sobre la mortalidad - reducción de 2 eventos por 1000 tratados
d. Aunque el análisis muestra una heterogeneidad significativa, ésta proviene de los dos estudios de tamaño relativamente pequeño. El estudio que aporta la mayoría de los pacientes y eventos no muestra diferencias entre los dos grupos.
e. Los efectos absolutos muestran un rango de efectos que probablemente no es clínicamente relevante al tratarse de efectos indeseados de cualquier gravedad.
f. Los resultados pueden incluir un efecto favorable o perjudicial.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Pregunta 4.

¿Es eficaz el tratamiento aumentativo con AAT para frenar la evolución del enfisema en pacientes con DAAT?

Se identificaron dos revisiones sistemáticas, que incluían 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que evalúan los efectos del tratamiento aumentativo con alfa-1 antitripsina en pacientes con deficiencia de alfa-1 antitripsina (DAAT) y enfermedad pulmonar. Posteriormente se identificó un ensayo clínico relevante (llamado RAPID-OLE). Este estudio se trata de una extensión de uno de los ECAs identificados (ECA RAPID).

Para el análisis se seleccionaron los 3 ECAs. En general, todos los tres estudios incluyeron pacientes adultos no fumadores o ex fumadores. La mayoría de ellos con DAAT (concentración sérica $\leq 11\mu M$) y enfisema pulmonar moderado (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) entre el 35% y 70% del valor normal predicho).

El estudio RAPID-OLE no se incluyó en el metaanálisis. Este EC evalúa los efectos en los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de tratamiento al ECA inicial (ECA RAPID) y que siguieron con el tratamiento (grupo de inicio temprano) respecto con los que fueron aleatorizados en el grupo placebo al ECA inicial (RAPID) y que recibieron tratamiento con alfa-1 antitripsina (grupo de inicio tardío).

Revisiones sistemáticas:

1. Edgar RG, Patel M, Bayliss S, Crossley D, Sapey E, Turner AM. Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1295-308.
2. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9(9):Cd007851.

Ensayos clínicos aleatorizados:

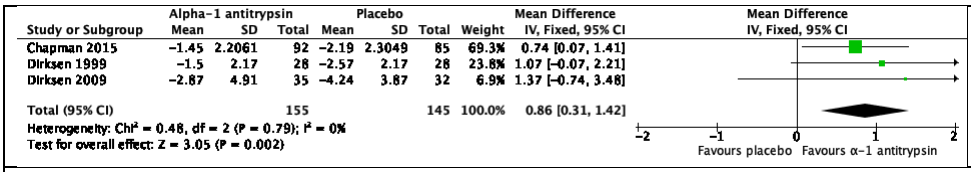
3. Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;386(9991):360–368.
4. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2009;33(6):1345–1353.
5. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha1-antitrypsin augmentation therapy. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(5 Pt I):1468–1472.

Ensayo clínico no aleatorizado:

6. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of α1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). Lancet Respir Med. 2017;5(1):51-60.

ALFA-1 ANTITRIPSINA vs PLACEBO	
Densidad pulmonar medida por tomografía computarizada	
En el análisis conjunto de los datos (3 ECAs, 300 pacientes), el tratamiento con alfa-1 antitripsina se asoció a un incremento significativo de la densidad pulmonar (medida por TC) frente a placebo: MD 0.86 g/L más (0.31 más a 1.42 más). Entre los dos años y cuatro años de seguimiento del estudio RAPID-OLE (139 pacientes) no se observaron diferencias significativas entre el grupo de inicio tardío (placebo seguido de alfa-1 antitripsina) y el grupo de inicio temprano (alfa-1 antitripsina): MD 0.37 g/L menos (1.16 menos a 0.42 más). La confianza en este resultado es moderada (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad moderada**

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



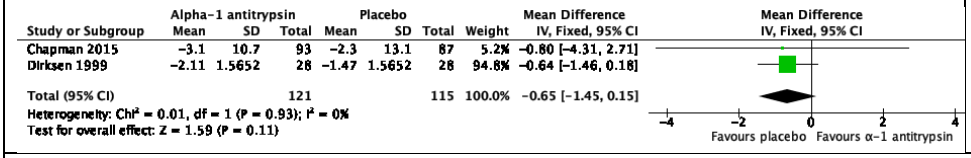
Función pulmonar - FEV_1 (porcentaje predicho)

En el análisis conjunto de los datos (2 ECAs, 236 pacientes), no se observan diferencias en el porcentaje predicho anual de FEV_1 en el tratamiento con alfa-1 antitripsina respecto al placebo: MD 0.65 % predicho menos (1.45 menos a 0.15 más).

En el estudio RAPID-OLE (140 pacientes) el grupo de inicio tardío (placebo seguido de alfa-1 antitripsina) tampoco mostró diferencias significativas respecto al grupo de inicio temprano: MD 1.53 % predicho menos (6.17 menos a 3.12 más).

La confianza en este resultado es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada

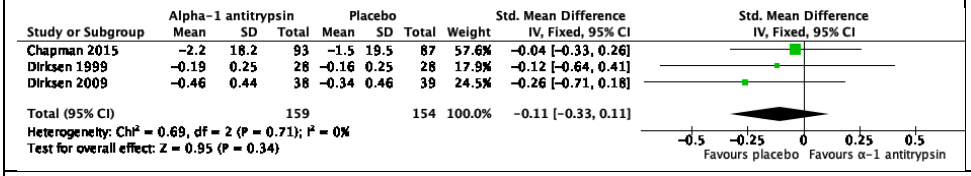


Función pulmonar - Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)

En el análisis conjunto de los datos (3 ECAs, 313 pacientes), no muestra diferencias significativas en la capacidad de difusión de monóxido de carbono en el tratamiento con alfa-1 antitripsina respecto al placebo: SMD: 0.11 menos (0.33 menos a 0.11 más). El resultado se expresa en diferencias de la media estandarizadas debido a las diferentes unidades de medida.

La confianza en este resultado es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada



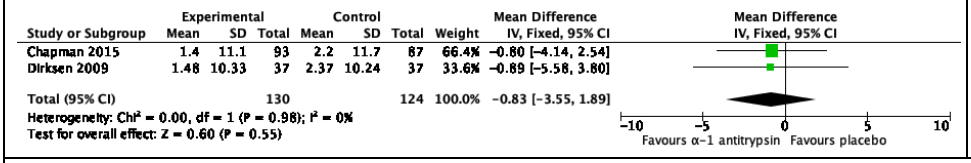
Calidad de vida - *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)

En el análisis conjunto de los datos (2 ECAs, 254 pacientes), no se observan diferencias significativas de calidad de vida en el tratamiento con alfa-1 antitripsina respecto al placebo: MD 0.83 menos (3.55 menos a 1.89 más).

En el estudio RAPID-OLE (140 pacientes) se observó un resultado similar al ECA inicial: grupo de inicio temprano 2.72 (15.2) vs grupo de inicio tardío 2.55 (12.8).

La confianza en este resultado es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada



Frecuencia exacerbaciones

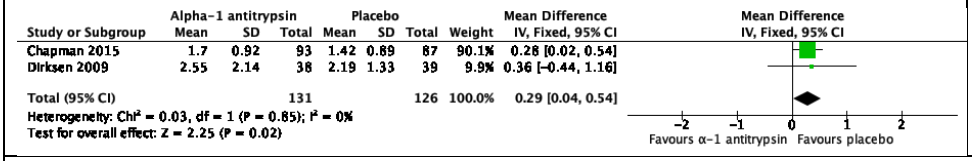
En el análisis conjunto de los datos (2 ECAs, 257 pacientes), el tratamiento con alfa-1 antitripsina se asoció a un incremento significativo de la frecuencia

Calidad moderada

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

de exacerbaciones en relación a placebo aunque diferencia no fue clínicamente relevante: MD 0.29 más (0.04 más a 0.54 más).

La confianza en este resultado es moderada por que el número de pacientes evaluados son escasos, generando imprecisión en este resultado.



Study or Subgroup	Alpha-1 antitrypsin Mean	SD	Total	Placebo Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Chapman 2015	1.7	0.92	93	1.42	0.89	87	90.1%	0.28 [0.02, 0.54]
Dirksen 2009	2.55	2.14	38	2.19	1.33	39	9.9%	0.36 [-0.44, 1.16]
Total (95% CI)			131			126	100.0%	0.29 [0.04, 0.54]

Heterogeneity: Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.85); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)

Mortalidad

En uno de los ECAs seleccionados se reporta datos (180 pacientes) sobre mortalidad por cualquier causa. Durante los dos años de seguimiento del ECA, se observaron tres muertes (sepsis, neumonía y metástasis de cáncer de mama) en el grupo placebo y una muerte (fallo respiratorio) en el grupo de intervención con alfa-1 antitripsina.

Debido al número muy escaso de eventos se ha realizado una descripción narrativa. La confianza en los resultados es baja debido a imprecisión.

Calidad baja

Eventos adversos

En dos de los ECAs seleccionados (los más recientes) se reportan datos (257 pacientes) sobre eventos adversos.

Un ECA (Dirksen 2009; 77 pacientes) reportó de forma inconsistente (entre la publicación y el registro) los datos relacionados con los eventos adversos graves. Según los datos publicados, se informa que 10 participantes que recibieron alfa-1 antitripsina sufrieron 28 efectos indeseados graves frente a 18 participantes que recibieron placebo y sufrieron 40 efectos indeseados graves.

En otro ECA (Dirksen 1999) no se reportaron efectos indeseados.

En el estudio RAPID se reportaron 57 efectos indeseados graves en 28 participantes que recibieron alfa-1 antitripsina frente a 45 efectos indeseados graves en 28 participantes que recibieron placebo (sólo un efecto indeseado grave en cada grupo se consideró relacionado con el tratamiento).

La confianza con los resultados es baja debido a imprecisión de los resultados (no es posible obtener un estimador conjunto debido a las diferencias en la forma de expresar los resultados) y a evidencia indirecta dado que los efetos expresados no corresponden a los efectos relacionados con el tratamiento.

Calidad baja

Capacidad funcional (tolerancia al ejercicio)

En uno de los ECAs seleccionados se reporta datos (180 pacientes; 24 meses de seguimiento) sobre la capacidad funcional sin diferencias significativas entre los grupos respecto al incremento de distancia recorrida: MD (tratamiento vs placebo): 10.8 m (SD 139.8) frente a 16.1 m (SD 101.6), *P* = 0.48.

Calidad baja

Balance entre beneficios y riesgos

Calidad global de la evidencia

El grupo elaborador de la guía consideró como desenlace CRÍTICO para la toma de decisiones la Densidad pulmonar medida por tomografía computarizada. La confianza global basada en este desenlace es moderada. La principal limitación fue la imprecisión.

Valores y preferencias

No se realizó una búsqueda formal de la literatura.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Uso de recursos y costes	
No se realizó una búsqueda formal de la literatura.	
Recomendaciones	
En pacientes con enfisema por DAAT se sugiere el tratamiento aumentativo con el objetivo de reducir la pérdida de densidad pulmonar medida por TC.	El tratamiento aumentativo, sin embargo, no ha demostrado eficacia en síntomas o reducción de agudizaciones

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	1 Alpha-AT	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Densidad pulmonar medida por TC (evaluado con : g/L)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	155	145	-	MD 0.86 más (0.31 más a 1.42 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Volumen espiratorio forzado (1 segundo) (evaluado con : cambio del % previsto)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	121	115	-	MD 0.65 menos (1.45 menos a 0.15 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Capacidad de difusión de CO (evaluado con : cambio (mmol/min; kPa o %))												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	159	154	-	SMD 0.11 SD menos (0.33 menos a 0.11 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Calidad de vida (evaluado con : test SGRQ)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	130	124	-	mean 0.83 menos (3.55 menos a 1.89 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Número anual de exacerbaciones												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	131	126	-	MD 0.29 más (0.04 más a 0.54 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	NO ES IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones

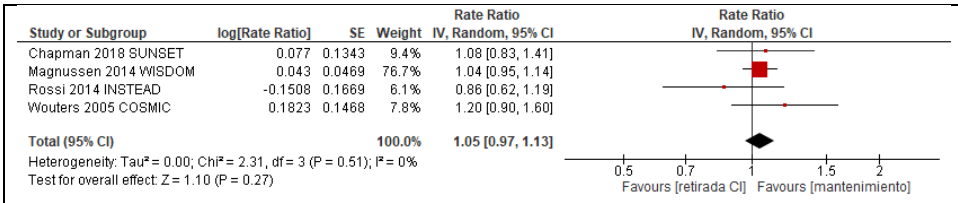
a. El IC95% incluye un efecto relevante y el no efecto. Número reducido de pacientes.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Pregunta 5.

Pregunta para responder: **¿Se pueden retirar los corticoides inhalados en los pacientes con COPD estable? ¿Cuándo?**	
Se identificaron dos guías de práctica clínica que realizaron una revisión sistemática para evaluar la retirada de los corticoides inhalados (CI) en pacientes con COPD estable. La guía de la ERS incluyó los resultados de 4 ECAs de al menos 6 meses de duración y en los que tras la retirada de los corticoides orales los pacientes recibieron (o siguieron en tratamiento con) un broncodilatador de larga duración. La guía de la ATS incluyó dos estudios en los que los pacientes en triple terapia se aleatorizaron a retirar el CI o seguir en triple. Posterior a la publicación de esta guía se identificó un ensayo clínico: FLASH (Firth 2018) aunque no se ha incluido en el análisis por tener una duración de 12 semanas. **Guía práctica clínica:** 14. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. Eur Respir J 2020; 55: 200035 15. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 201(9): e56-e69. **Ensayos clínicos aleatorizados:** 1. Chapman KR, Hurst JR, Frent S-M, et al. 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. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 329–339. 2. Frith PA, Ashmawi S, Krishnamurthy S, Gurgun A, Hristoskova S, Pilipovic V, et al. 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. 2018;23(12):1152-9. 3. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med 2014; 371: 1285–1294. 4. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. Eur Respir J 2014; 44: 1548–1556. 5. Wouters EFM, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax 2005; 60: 480–487. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med 2014; 371: 1285–1294.	
Frecuencia de agudizaciones moderadas-severas	
Para el análisis de la frecuencia de exacerbaciones moderadas-severas se incluyeron aquellos estudios con al menos seis meses de seguimiento y que aportaran resultados de frecuencia de exacerbaciones medidas como densidad de incidencia (número de eventos por paciente y año). El análisis conjunto de los datos de 4 ECAs no mostró diferencias entre la retirada o mantenimiento de los CI respecto a la frecuencia de exacerbaciones: razón de tasas 1.05 (IC95% 0.97 a 1.13). La confianza con el estimador conjunto de los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad moderada**

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

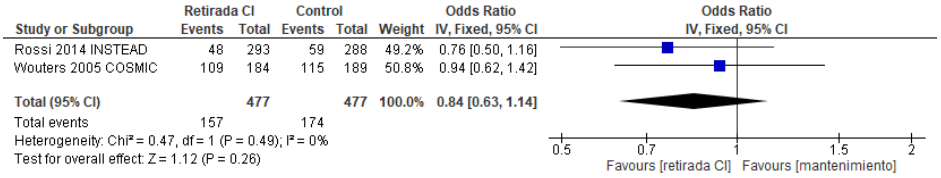


Número de pacientes con agudizaciones moderadas-graves

El análisis conjunto de los datos de 2 ECAs (954 pacientes, 331 eventos) no mostró diferencias entre la retirada o mantenimiento de los CI respecto al número de pacientes con agudizaciones moderadas-graves: OR 0.84 (IC95% 0.63 a 1.14); 39 menos por 1000 (de 99 menos a 31 más).

La confianza con el estimador conjunto de los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad baja

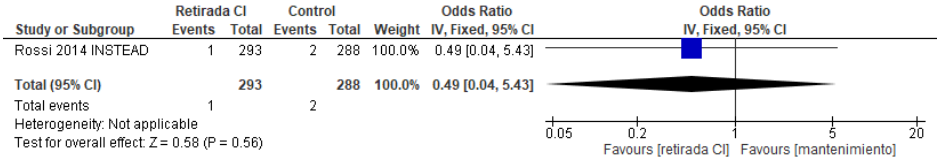


Número de pacientes con agudizaciones graves

Un ECAs (581 pacientes, 3 eventos) no mostró diferencias entre la retirada o mantenimiento de los CI respecto al número de pacientes con agudizaciones moderadas-graves: OR 0.49 (IC95% 0.04 a 5.43); 4 menos por 1000 (de 7 menos a 30 más).

La confianza con el estimador conjunto de los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad muy baja

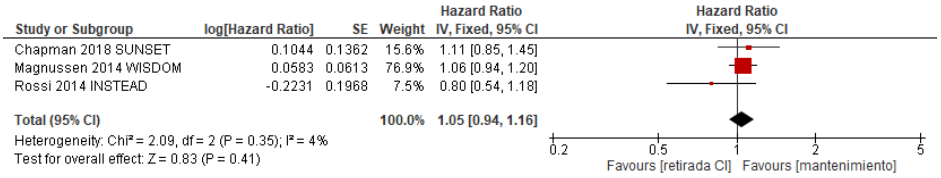


Tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave

El análisis conjunto de los datos de 3 ECAs con al menos seis meses de seguimiento no mostró diferencias entre la retirada o mantenimiento de los CI respecto al tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave: HR 1.05 (IC95% 0.94 a 1.16).

La confianza con el estimador conjunto de los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad alta



Mortalidad

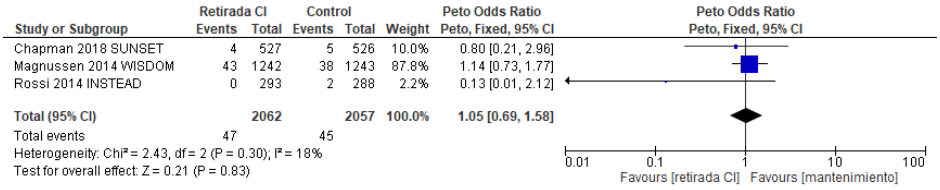
El análisis conjunto de los datos (3 ECAs; 4119 pacientes, 92 eventos) no mostró diferencias significativas entre la retirada o mantenimiento de los CI

Calidad moderada

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

respecto a la mortalidad por cualquier causa: OR 1.05 (IC95% 0.69 a 1.58); 1 más por 1000 (de 7 menos a 12 más).

La confianza con el estimador conjunto de los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

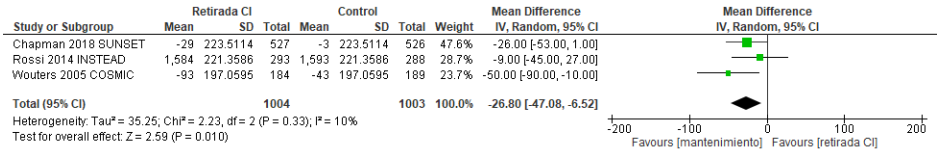


Función pulmonar - FEV_1

El análisis conjunto de los datos (3 ECAs; 2007 pacientes) mostró una reducción significativa de la FEV1 favorable al mantenimiento de los CI: MD 26.80 menos (47.08 menos a 6.52 menos).

La confianza con el estimador conjunto de los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad alta

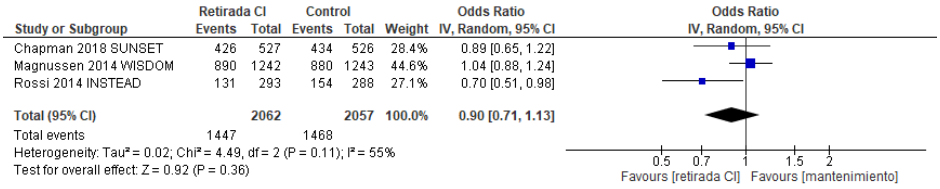


Efectos indeseados

En el análisis conjunto de los datos (3 ECAs, 4119 pacientes, 2915 eventos) no mostró diferencias significativas entre la retirada o mantenimiento de los CI respecto a los efectos indeseados: OR 0.90 (IC95% 0.71 a 1.13); 22 menos por 1000 (de 75 menos a 24 más).

La confianza con el estimador conjunto de los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).

Calidad moderada

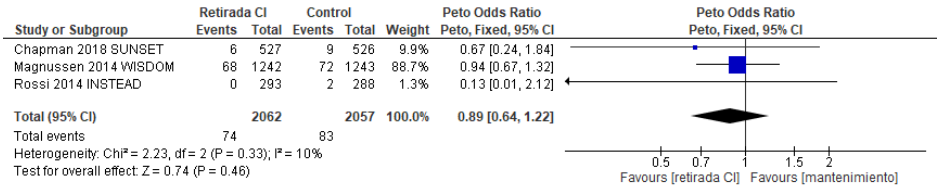


Incidencia de neumonía

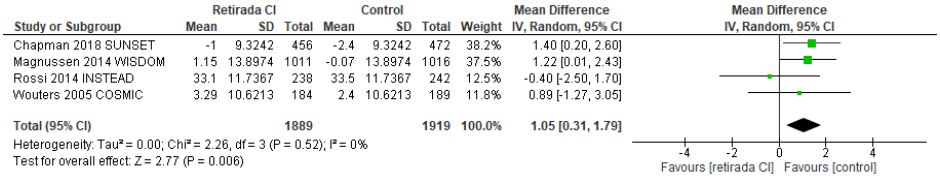
En el análisis conjunto de los datos (3 ECAs, 4119 pacientes, 157 eventos) no mostró diferencias significativas entre la retirada o mantenimiento de los CI respecto a la incidencia de neumonía: OR 0.89 (IC95% 0.64 a 1.22); 4 menos por 1000 (de 14 menos a 8 más).

La confianza con el estimador conjunto de los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).

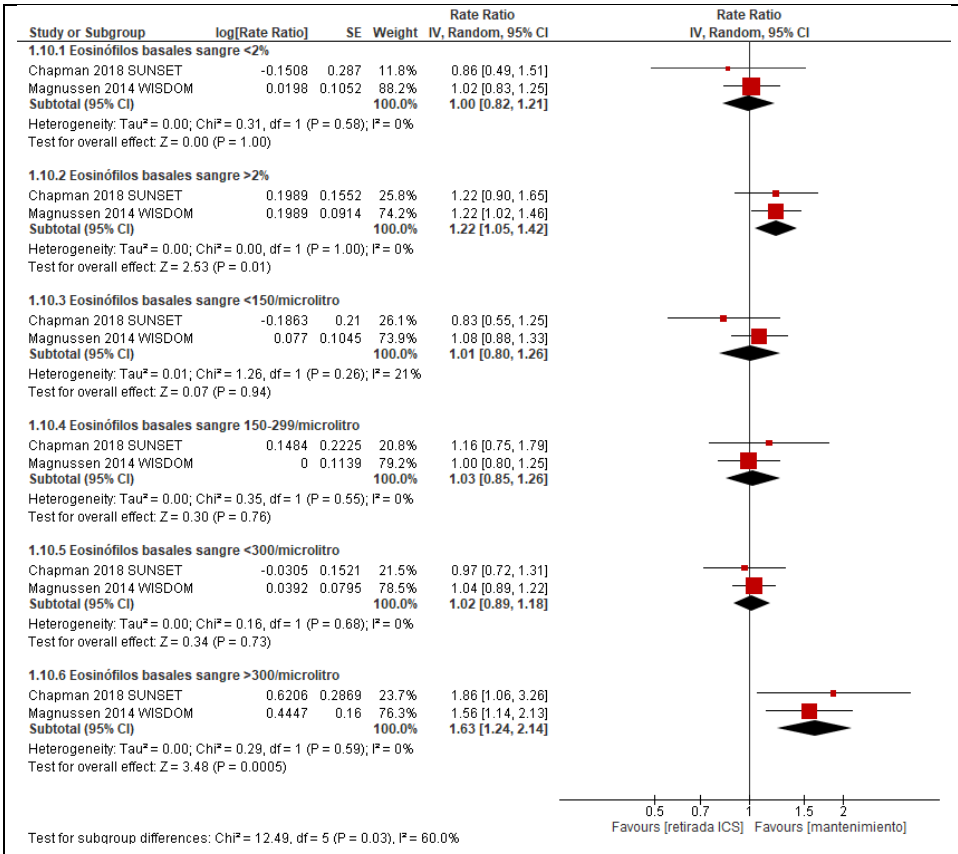
Calidad baja



Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Calidad de vida	
En el análisis conjunto de los datos (4 ECAs) mostró una mayor puntuación en la escala SGRQ de calidad de vida (indicando limitaciones más importantes) en el grupo de retirada de los CI: MD 1.05 puntos más; IC95% 0.31 a 1.79 más. La confianza con el estimador conjunto de los resultados es alta (ver tabla de resumen de resultados).  Retirada CI / Control / Mean Difference / Mean Difference Study or Subgroup / Mean / SD / Total / Mean / SD / Total / Weight / IV, Random, 95% CI / IV, Random, 95% CI Chapman 2018 SUNSET -1 9.3242 456 -2.4 9.3242 472 38.2% 1.40 [0.20, 2.60] Magnussen 2014 WISDOM 1.15 13.8974 1011 -0.07 13.8974 1016 37.5% 1.22 [0.01, 2.43] Rossi 2014 INSTEAD 33.1 11.7367 238 33.5 11.7367 242 12.5% -0.40 [-2.50, 1.70] Wouters 2005 COSMIC 3.29 10.6213 184 2.4 10.6213 189 11.8% 0.89 [-1.27, 3.05] Total (95% CI) 1889 1919 100.0% 1.05 [0.31, 1.79] Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.26, df = 3 (P = 0.52); I² = 0% Test for overall effect: Z = 2.77 (P = 0.006) -4 -2 0 2 4 Favours [retirada CI] Favours [control]	**Calidad alta**
ANÁLISIS SUBGRUPOS - Frecuencia de agudizaciones moderadas-graves	
Para el análisis de los subgrupos por frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves se incluyeron dos ECAs con al menos seis meses de seguimiento y que aportaran resultados de densidad de incidencia según el recuento de eosinófilos en sangre al inicio del estudio, con diferentes dinteles según resultados de los estudios. En los pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre al inicio del estudio >= 300 células por µL la retirada de los CI se asociaron a un aumento significativo de las exacerbaciones moderadas-graves: razón de tasas 1.63 (IC95% 1.24 a 2.14). El efecto fue parecido aunque menos marcado en los pacientes con un recuento de eosinófilos basales en sangre >= 2%, razón de tasas 1.22 (IC95% 1.05 a 1.42). Para el resto de subgrupos con niveles bajos de eosinófilos, el análisis conjunto de los datos no mostró diferencias entre la retirada o mantenimiento de los CI respecto a la frecuencia de exacerbaciones moderadas-graves. La calidad fue moderada- baja (ver tabla de resumen de resultados).	**Calidad moderada-baja**

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.



Balance entre beneficios y riesgos

Calidad global de la evidencia

El grupo elaborador de la guía consideró como desenlace CRÍTICO para la toma de decisiones frecuencia de agudizaciones. Los demás desenlaces se consideraron como importantes.

La recomendación principal se basó en los resultados conjuntos de 4 estudios que evaluaron la frecuencia de agudizaciones con una confianza moderada. No se detectó heterogeneidad significativa en los resultados globales de los diferentes estudios, sin embargo, los estudios que realizaron un análisis de subgrupo mostraron una variabilidad importante de la frecuencia de agudizaciones según la determinación de eosinófilos en sangre.

Estas diferencias en los análisis de subgrupo justificaron una recomendación específica para los pacientes con >300 eosinófilos/microlitro. Dos estudios mostraron un resultado preciso favorable al mantenimiento de los corticoesteroides con una confianza moderada en el estimador del efecto. La limitación principal fue que la aleatorización no se estratificó según este factor y que el análisis de subgrupos en uno de los dos estudios no fue predeterminado (post-hoc).

Valores y preferencias

No se realizó una búsqueda formal de la literatura.

Uso de recursos y costes

No se realizó una búsqueda formal de la literatura.

Recomendaciones

a) Considerar la retirada de CI en pacientes con agudizaciones infrecuentes (0-1 moderada el año previo) y < 300 eosinófilos/mm3

b) Se recomienda no retirar los CI en pacientes agudizadores eosinofílicos

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Especificaciones:
Tras la retirada se debe continuar con un tratamiento con broncodilatadores de larga duración.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Pregunta: Retirada CI comparado con Mantenimiento para EPOC

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Retirada CI	Mantenimiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Frecuencia exacerbaciones moderadas-graves												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno		-	Razón de tasas 1.05 (0.97 a 1.13)		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICA
Número de pacientes con al menos una exacerbación moderada-grave												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [b]	serio [c]	ninguno	157/477 (32.9%)	174/477 (36.5%)	OR 0.84 (0.63 a 1.14)	39 menos por 1000 (de 99 menos a 31 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Número de pacientes con al menos una exacerbación grave												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio [b]	muy serio [c,d]	ninguno	1/293 (0.3%)	2/288 (0.7%)	OR 0.49 (0.04 a 5.43)	4 menos por 1000 (de 7 menos a 30 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Tiempo hasta la primera exacerbación moderada-grave												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			HR 1.05 (0.94 a 1.16)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Mortalidad												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	47/2062 (2.3%)	45/2057 (2.2%)	OR 1.05 (0.69 a 1.58)	1 más por 1000 (de 7 menos a 12 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
FEV1												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio [e]	ninguno	1004	1003	-	MD 26.8 menos (47.08 menos a 652 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Calidad de vida (evaluado con : SGRQ - St. George's Respiratory Questionnaire: a más puntuación más limitaciones)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1889	1919	-	MD 1.05 más alto. (0.31 más alto. a 1.79 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Efectos indeseados												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	1447/2062 (70.2%)	1468/2057 (71.4%)	OR 0.90 (0.71 a 1.13)	22 menos por 1000 (de 75 menos a 24 más)	⊕⊕⊕◯ MODERADO	IMPORTANTE
Incidencia de neumonía												

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Retirada CI	Mantenimiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensayos aleatorios	serio [f]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	74/2062 (3.6%)	83/2057 (4.0%)	OR 0.89 (0.64 a 1.22)	4 menos por 1000 (de 14 menos a 8 más)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Frecuencia exacerbaciones moderadas-ggraves_subgrupos - Eosinófilos basales sangre <2%												
2	ensayos aleatorios	serio [g]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno			Razón de tasas 1.00 (0.82 a 1.21)		⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICA
Frecuencia exacerbaciones moderadas-graves_subgrupos - Eosinófilos basales sangre >2%												
2	ensayos aleatorios	serio [g]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno			Razón de tasas 1.22 (1.05 a 1.42)		⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICA
Frecuencia exacerbaciones moderadas-graves_subgrupos - Eosinófilos basales sangre <150/microlitro												
2	ensayos aleatorios	serio [g]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno			Razón de tasas 1.01 (0.80 a 1.26)		⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICA
Frecuencia exacerbaciones moderadas-graves_subgrupos - Eosinófilos basales sangre 150-299/microlitro												
2	ensayos aleatorios	serio [g]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno			Razón de tasas 1.03 (0.85 a 1.26)		⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICA
Frecuencia exacerbaciones moderadas-graves_subgrupos - Eosinófilos basales sangre <300/microlitro												
2	ensayos aleatorios	serio [g]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno			Razón de tasas 1.02 (0.89 a 1.18)		⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICA
Frecuencia exacerbaciones moderadas-graves_subgrupos - Eosinófilos basales sangre >300/microlitro												
2	ensayos aleatorios	serio [g]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de tasas 1.63 (1.24 a 2.14)		⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICA

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios; HR: Razón de riesgos instantáneos; MD: Diferencia media

Explicaciones

a. Aunque no se detecta heterogeneidad significativa en los estimadores de los diferentes estudios, la frecuencia de exacerbaciones mostró una importante variabilidad dentro de los estudios en relación con la determinación de eosinófilos.
b. Desescalada a un solo broncodilatador por lo que no representa la práctica clínica habitual. El desenlace no captura correctamente la frecuencia de exacerbaciones, es decir el impacto en aquellos pacientes con varias exacerbaciones al año.
c. El IC95% no excluye un efecto clínicamente relevante.
d. Número muy limitado de eventos.
e. Los efectos absolutos muestran un efecto que probablemente no es clínicamente relevante considerando los dos extremos del IC95%
f. La duración de loes estudios no fue lo suficientemente prolongada para detectar correctamente este desenlace.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

g. Resultado de análisis de subgrupos en el que uno de los dos estudios no fue predeterminado (post-hoc). Ninguno de los estudios estratificación la aleatorización según el nivel de eosinófilos.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 03/07/2025. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.