

## ACTUALIZACIÓN 2021 DE LA GUÍA ESPAÑOLA DE LA EPOC (GesEPOC). DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

**Suplemento.** Preguntas PICO y evaluación de la evidencia.

### Pregunta para responder:

#### ¿Se deben prescribir antibióticos en las agudizaciones de la EPOC?

Se identificó una revisión sistemática (RS), que incluyó 19 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) en pacientes EPOC y que evaluaron los efectos del tratamiento con antibióticos de las agudizaciones en el entorno ambulatorio y/o hospitalario.

Posteriormente se identificó un ECA (Vermeersch 2019) y una evaluación económica (realizada con los datos de un ECA incluido en la RS) sobre el uso de antibióticos en pacientes ambulatorios (Finch 2019).

Para el análisis se seleccionaron los 19 ECAs incluidos en la RS con un total de 2663 pacientes (11 estudios en pacientes ambulatorios, 7 estudios en pacientes hospitalarios y 1 estudio en pacientes críticos) y un estudio posterior que incluyó 301 pacientes hospitalarios. Los estudios asignaron de forma aleatoria a los pacientes a recibir placebo (en 4 estudios el grupo control recibió prednisolona) o antibióticos (amoxicilina/ácido clavulánico, trimetropin/sulfametoazol, amoxicilina, doxiciclina, ciprofloxacina, amoxicilina/clavulanate, cefaclor, ofloxacina, penicilina vía parenteral, tetraciclina, chloramfenicol, co-trimoxazol, piperacilina-sulbactam, ceftazidima, levofloxacina, azitromicina) durante 5 a 10 días.

El análisis se ha realizado con los estudios más recientes, excluyendo los estudios que evaluaron pautas o antibióticos actualmente en desuso.

### Revisiones sistemáticas:

1. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD010257.

### Ensayos clínicos aleatorizados:

#### A. Pacientes ambulatorios:

1. Allegra LGC, Grossi E, Pozzi E, Blasi F, Frigerio D, Nastri A, et al. The role of antibiotics in the treatment of chronic bronchitis exacerbation: follow-up of a multicenter study. Italian Journal of Chest Disease 1991;45(3):138-48.
2. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Annals of Internal Medicine 1987;106(2):196-204.
3. Berry DG, Fry J, Hindley CP. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. Lancet 1960; 1:137-9.
4. Brusse-Keizer MG, van der Valk PD, Hendrix MG, Kerstjens HA, van der Palen J. Antibiotics in patients with a mild to moderate home-treated COPD exacerbation: the ABC trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009;179: A1493.
5. Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AA. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. British Medical Journal 1957; 2:1272-5.
6. Fear EC, Edwards G. Antibiotic regimes in chronic bronchitis. British Journal of Diseases of the Chest 1962; 56:153-62.
7. Hassan, WA, Shalan I, Elsobhy M. Impact of antibiotics on acute exacerbations of COPD. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 2015;64(3):579-85.
8. Jørgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, Petersen KP, WaldorG S, Widding E. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis.

- A double-blind, placebo controlled multicentre study in general practice.  
Scandinavian Journal of Primary Health Care 1992;10(1):7-11.
9. Llor C, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate COPD. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012;186(8):716-23.
  10. Sachs AP, Koëter GH, Groenier KH, van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. Thorax 1995;50(7):758-63.
  11. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, Baars JJ, van den Berg BTJ, van den Berg JWK, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet Respiratory Medicine 2017;5(6):492-9.

**B. Pacientes hospitalarios:**

1. Alonso Martinez JL, Rubio Obanos MT, Samperiz Legarre AL, Escolar Castellon F, Carrasco del Amo ME. Antibiotic treatment for acute episodes of chronic obstructive pulmonary disease [Tratamiento con antibióticos de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica]. Anales de Medicina Interna 1992;9(8):377-80.
2. Daniels JM, Snijders D, de Graaff CS, Vlaspolder F, Jansen HM, Boersma WG. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010;181(2):150-7.
3. Manresa F, Blavia R, Martin R, Linares J, Rodriguez B, Verdaguer R. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. Lancet 1987;2(8555):394-5.
4. Petersen ES, Esmann V, Honcke P, Munkner C. A controlled study of the eGect of treatment on chronic bronchitis. An evaluation using pulmonary function tests. Acta Medica Scandinavica 1967;182(3):293-305.
5. Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JS, Solari M. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. British Medical Journal 1968;2(607):735-8.
6. Pines A, Raafat H, Greenfield JS, Linsell WD, Solari ME. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. British Journal of Diseases of the Chest 1972;66(2):107-15.
7. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. International Journal of Infectious Diseases 2016; 48:40-5.
8. Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J, Demedts IK, Corhay JL, Marchand E, et al. Azithromycin during Acute Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization (BACE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):857-868.

**C. Pacientes críticos, unidad cuidados intensivos:**

1. Nouira S, Marghli S, BelghithM, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. Lancet2001;358(9298):2020-5.

**Evaluación económica:**

1. Finch AP, van Velzen P, Ter Riet G, Sterk PJ, Prins JM, Bosmans JE. Doxycycline Added to Prednisolone in Outpatient-Treated Acute Exacerbations of COPD: A Cost-Effectiveness Analysis Alongside a Randomised Controlled Trial. Pharmacoconomics. 2019;37(5):689-699.

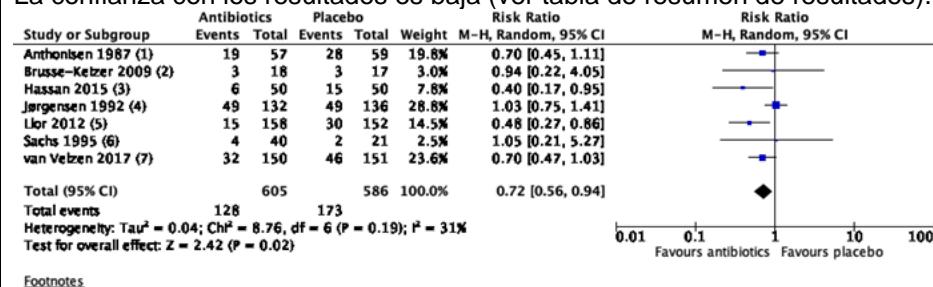
## PACIENTES AMBULATORIOS: ANTIBIÓTICOS vs PLACEBO

### Fracaso terapéutico dentro de las cuatro semanas

La definición de esta variable fue heterogénea entre los distintos estudios e incluyó la no-resolución o empeoramiento de los síntomas tras el tratamiento, muerte debido a exacerbación o necesidad de tratamiento adicional con antibióticos u otros tratamientos para la COPD.

En el análisis conjunto de los datos (7 ECAs, 1191 pacientes y 301 eventos) muestra que el tratamiento con antibióticos (amoxicilina, doxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina o co-trimoxazol) reduce de forma significativa el fracaso terapéutico respecto a placebo: riesgo relativo (RR) de 0.72 (0.56 a 0.94); 83 menos por 1000 (de 130 menos a 18 menos).

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



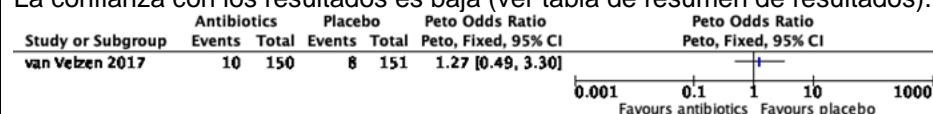
Footnotes:  
(1) within 21 days  
(2) 28 days  
(3) day 21  
(4) day 8  
(5) 20 days  
(6) failure between 4–24 days  
(7) day 21

### Mortalidad por cualquier causa

Uno de los ECAs seleccionados aportó resultados para mortalidad por cualquier causa a los dos años de seguimiento.

Los resultados no muestran diferencias significativas entre el tratamiento antibiótico (doxicilina) y placebo aunque el número de evento es muy escaso: OR 1.27 (0.49 a 3.30); 13 más por 1000 (de 26 menos a 103 más).

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

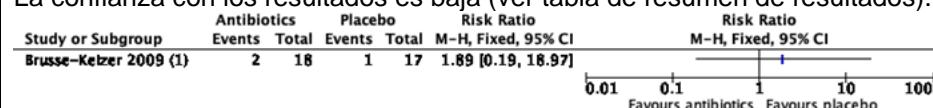


### Frecuencia de agudizaciones

Uno de los ECAs seleccionados aportó resultados para las exacerbaciones a las 4 semanas de seguimiento.

Los resultados no muestran diferencias significativas entre el tratamiento antibiótico y el placebo aunque el número de evento es muy escaso: RR 1.89 (0.19 a 18.97); 52 más por 1000 (de 48 menos a 1000 más).

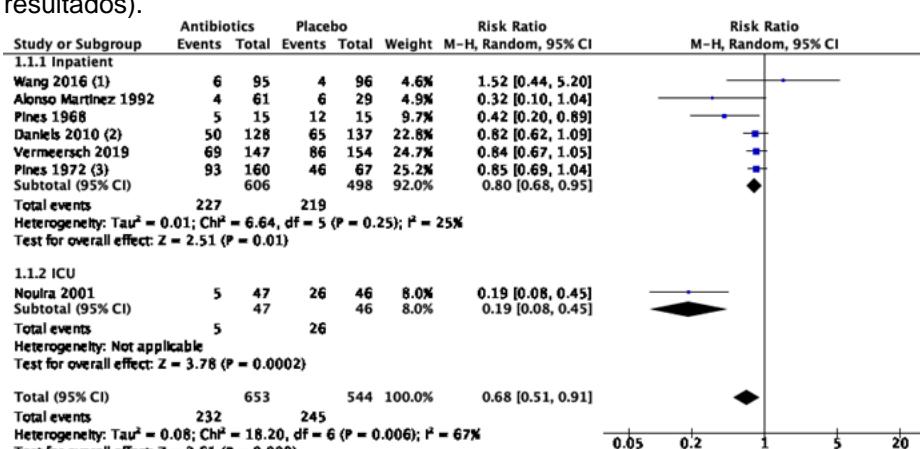
La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).

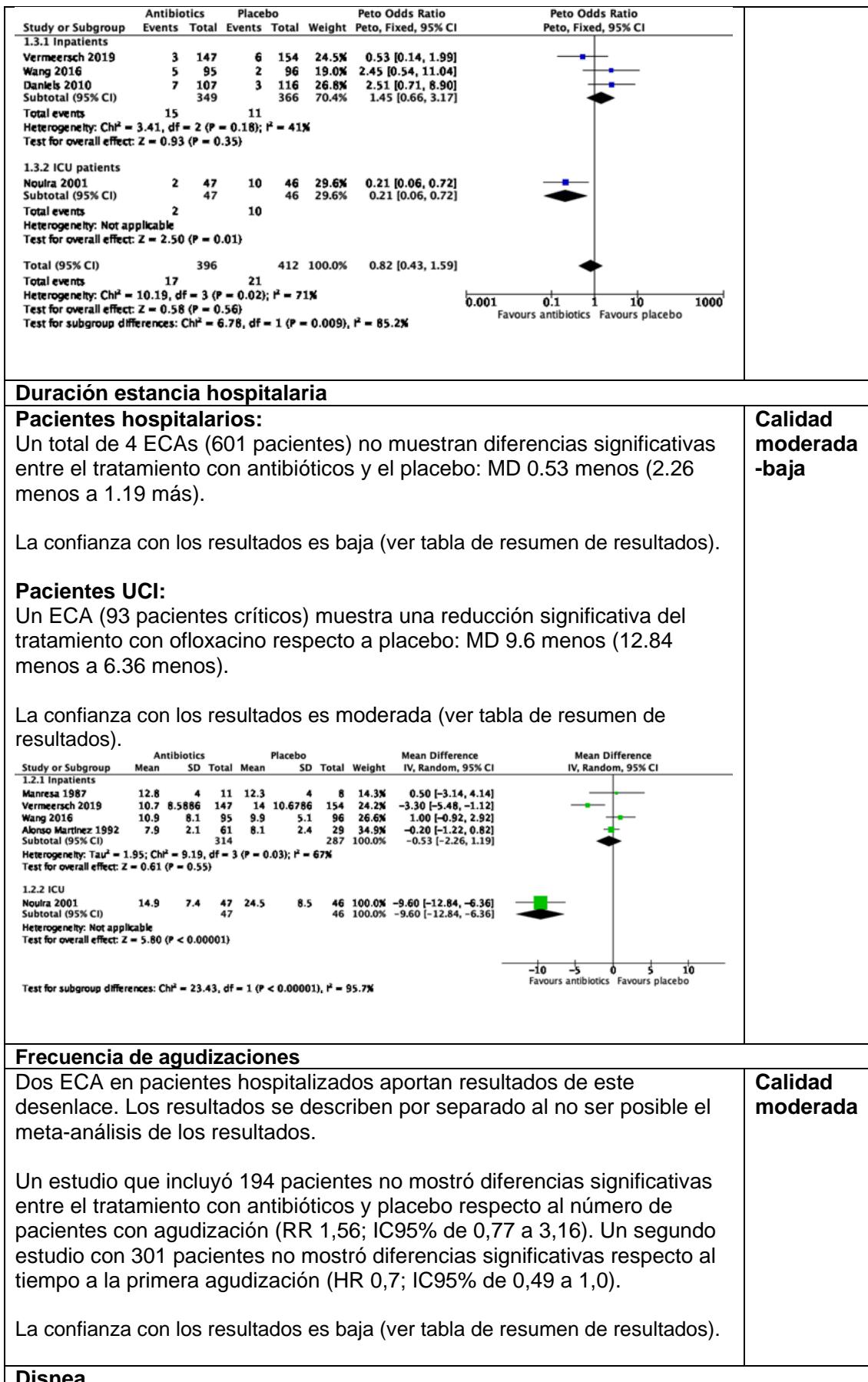


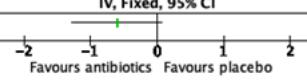
Footnotes:  
(1) relapse within 4 weeks

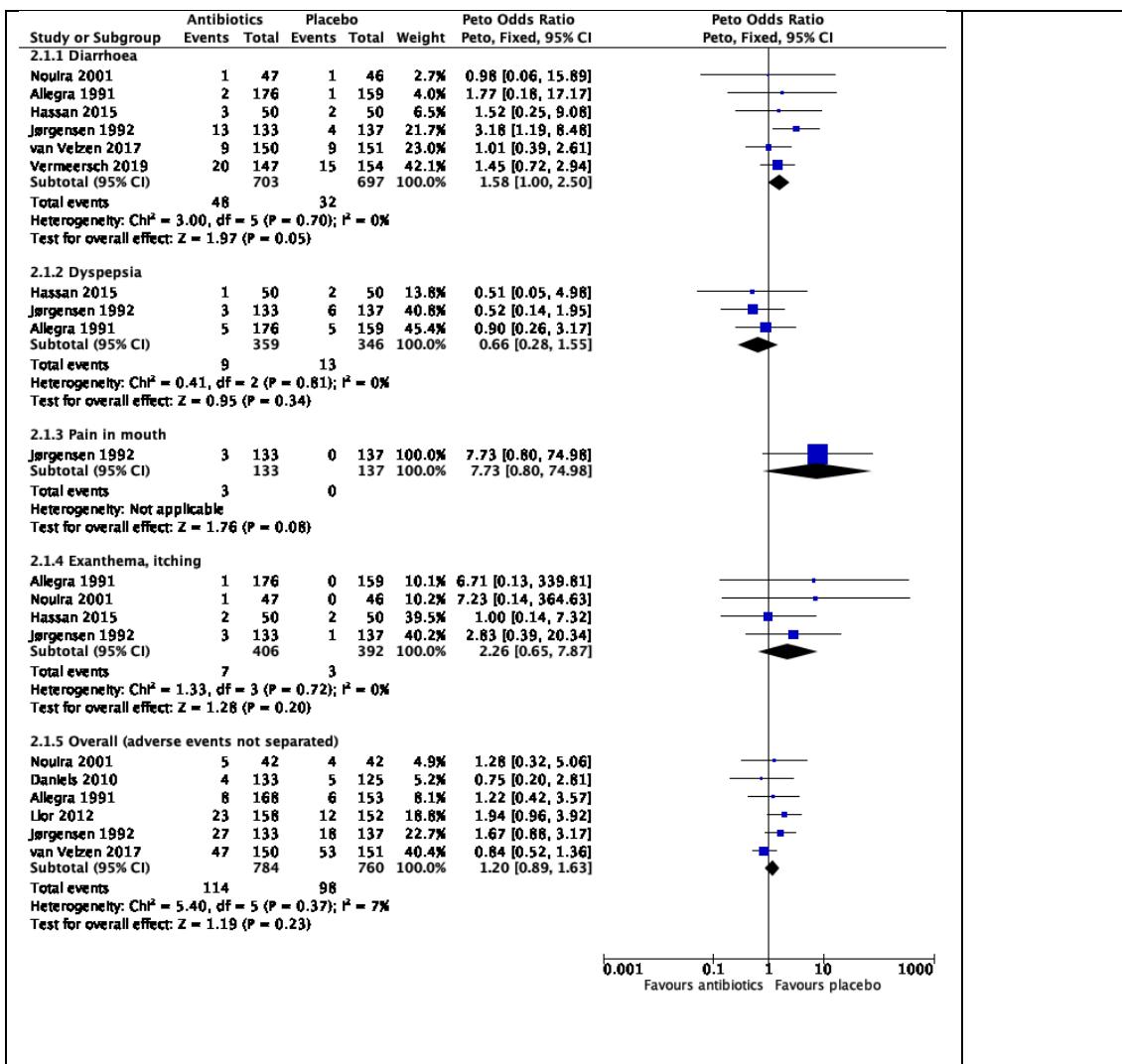
Calidad  
baja

<b>Tiempo hasta la siguiente agudización</b>																							
<p>Dos de los ECAs seleccionados evaluaron el tiempo hasta la siguiente agudización tras uno y dos años de seguimiento. Los resultados se describen por separado al no ser posible el meta-análisis de los resultados.</p> <p>En un ECA El tratamiento con antibiótico amoxicilina/ácido clavulánico mostró un incremento significativo del tiempo hasta la primera exacerbación: media 73 días más respecto al placebo; mediana 233 días (IQR 110 a 365 días) con antibióticos vs. 160 días (IQR 66 a 365 días) con placebo (<math>P=0.015</math>).</p> <p>Por el contrario, en otro ECAs el tratamiento con doxicilina no mostró diferencias frente a placebo: 148 días (IQR 95 a 200 días) vs. 161 días (IQR 118 a 211 días); (HR 1.01, 95% CI: 0.79-1.31, <math>P=0.91</math>).</p> <p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p>	<b>Calidad baja</b>																						
<b>Calidad de vida</b>																							
<p>Un ECAs que evaluó los resultados de calidad de vida (Chronic COPD Questionnaire - CCQ) no mostró diferencias significativas entre los grupos (amoxicilina/ácido clavulánico vs placebo): -2.3 (2.7) vs -2.3 (2.7); MD 0 (1.79 menos a 1.79 más alto).</p> <p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Antibiotics</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brusse-Kelzer 2009 (1)</td> <td>-2.3</td> <td>2.7</td> <td>18</td> <td>-2.3</td> <td>2.7</td> <td>17</td> <td>0.00 [-1.79, 1.79]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Footnotes (1) CCQ</p>	Study or Subgroup	Antibiotics			Placebo			Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Brusse-Kelzer 2009 (1)	-2.3	2.7	18	-2.3	2.7	17	0.00 [-1.79, 1.79]	<b>Calidad baja</b>
Study or Subgroup		Antibiotics			Placebo				Mean Difference IV, Fixed, 95% CI														
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																	
Brusse-Kelzer 2009 (1)	-2.3	2.7	18	-2.3	2.7	17	0.00 [-1.79, 1.79]																
<b>Disnea</b>																							
<p>En uno de los ECAs seleccionados se reporta datos (35 pacientes) sobre disnea (evaluada como una de las dimensiones del Chronic Respiratory Questionnaire - CRQ) sin diferencias significativas entre los grupos (amoxicilina/ácido clavulánico vs placebo): 0.5 (1.3) vs 0.5 (1.6); MD 0 (0.97 menos a 0.97 más alto).</p> <p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Antibiotics</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brusse-Kelzer 2009</td> <td>0.5</td> <td>1.3</td> <td>18</td> <td>0.5</td> <td>1.6</td> <td>17</td> <td>0.00 [-0.97, 0.97]</td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	Antibiotics			Placebo			Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Brusse-Kelzer 2009	0.5	1.3	18	0.5	1.6	17	0.00 [-0.97, 0.97]	<b>Calidad baja</b>
Study or Subgroup		Antibiotics			Placebo				Mean Difference IV, Fixed, 95% CI														
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																	
Brusse-Kelzer 2009	0.5	1.3	18	0.5	1.6	17	0.00 [-0.97, 0.97]																
<b>Días de baja</b>																							
<p>En uno de los ECAs evaluó los días de baja laboral. Se observó que el tratamiento con oxitetraciclina se asoció a una disminución significativa del tiempo de baja en relación con placebo: MD 5.18 menos (6.08 menos a 4.38 menos). El estudio fue realizado en 1957.</p> <p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Antibiotics</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Elmes 1957</td> <td>4.25</td> <td>0.96</td> <td>42</td> <td>9.43</td> <td>2.96</td> <td>46</td> <td>-5.18 [-6.08, -4.28]</td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	Antibiotics			Placebo			Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Elmes 1957	4.25	0.96	42	9.43	2.96	46	-5.18 [-6.08, -4.28]	<b>Calidad baja</b>
Study or Subgroup		Antibiotics			Placebo				Mean Difference IV, Fixed, 95% CI														
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																	
Elmes 1957	4.25	0.96	42	9.43	2.96	46	-5.18 [-6.08, -4.28]																

<b>PACIENTES HOSPITALARIOS: ANTIBIÓTICOS vs PLACEBO</b>																																																																																																																																																																																																																									
<b>Fracaso terapéutico</b>																																																																																																																																																																																																																									
<p><b>Pacientes hospitalarios:</b>  La definición de esta variable fue heterogénea entre los distintos estudios e incluyó la no-resolución o empeoramiento de los síntomas tras el tratamiento, muerte debido a agudización o necesidad de tratamiento adicional con antibióticos u otros tratamientos para la COPD.</p> <p>En el análisis conjunto de los resultados (6 ECAs, 1104 pacientes y 446 eventos), el tratamiento con antibióticos muestra una reducción significativa de los fracasos terapéuticos respecto a placebo: RR 0.80 (0.68 a 0.95); 88 menos por 1000 (de 141 a 22 menos).</p> <p>La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).</p> <p><b>Pacientes UCI:</b>  Un ECA (93 pacientes críticos) muestra una reducción significativa del tratamiento con ofloxacino respecto a placebo: RR 0.19 (0.08 a 0.45); 458 menos por 1000 (de 520 menos a 311 menos).</p> <p>La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Antibiotics Events</th> <th>Antibiotics Total</th> <th>Placebo Events</th> <th>Placebo Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th> <th>Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.1.1 Inpatient</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Wang 2016 (1)</td> <td>6</td> <td>95</td> <td>4</td> <td>96</td> <td>4.6%</td> <td>1.52 [0.44, 5.20]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alonso Martínez 1992</td> <td>4</td> <td>61</td> <td>6</td> <td>29</td> <td>4.9%</td> <td>0.32 [0.10, 1.04]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pines 1968</td> <td>5</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>15</td> <td>9.7%</td> <td>0.42 [0.20, 0.89]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Daniels 2010 (2)</td> <td>50</td> <td>128</td> <td>65</td> <td>137</td> <td>22.8%</td> <td>0.82 [0.62, 1.09]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vermeersch 2019</td> <td>69</td> <td>147</td> <td>86</td> <td>154</td> <td>24.7%</td> <td>0.84 [0.67, 1.05]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pines 1972 (3)</td> <td>93</td> <td>160</td> <td>46</td> <td>67</td> <td>25.2%</td> <td>0.85 [0.69, 1.04]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>606</td> <td></td> <td>498</td> <td></td> <td>92.0%</td> <td>0.80 [0.68, 0.95]</td> <td>●</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>227</td> <td></td> <td>219</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Heterogeneity: <math>Tau^2 = 0.01</math>; <math>Chi^2 = 6.64</math>, df = 5 (<math>P = 0.25</math>); <math>I^2 = 25\%</math></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 2.51 (<math>P = 0.01</math>)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.1.2 ICU</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nouria 2001</td> <td>5</td> <td>47</td> <td>26</td> <td>46</td> <td>8.0%</td> <td>0.19 [0.08, 0.45]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>5</td> <td>47</td> <td>46</td> <td>8.0%</td> <td>0.19 [0.08, 0.45]</td> <td></td> <td>◆</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>5</td> <td></td> <td>26</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Heterogeneity: Not applicable</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 3.78 (<math>P = 0.0002</math>)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>653</td> <td></td> <td>544</td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.68 [0.51, 0.91]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>232</td> <td></td> <td>245</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Heterogeneity: <math>Tau^2 = 0.08</math>; <math>Chi^2 = 18.20</math>, df = 6 (<math>P = 0.006</math>); <math>I^2 = 67\%</math></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 2.61 (<math>P = 0.009</math>)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Test for subgroup differences: <math>Chi^2 = 10.39</math>, df = 1 (<math>P = 0.001</math>), <math>I^2 = 90.4\%</math></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Footnotes</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(1) 10 days</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(2) day 30</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(3) additional antibiotics (day 7–28)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	Antibiotics Events	Antibiotics Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	1.1.1 Inpatient								Wang 2016 (1)	6	95	4	96	4.6%	1.52 [0.44, 5.20]		Alonso Martínez 1992	4	61	6	29	4.9%	0.32 [0.10, 1.04]		Pines 1968	5	15	12	15	9.7%	0.42 [0.20, 0.89]		Daniels 2010 (2)	50	128	65	137	22.8%	0.82 [0.62, 1.09]		Vermeersch 2019	69	147	86	154	24.7%	0.84 [0.67, 1.05]		Pines 1972 (3)	93	160	46	67	25.2%	0.85 [0.69, 1.04]		Subtotal (95% CI)	606		498		92.0%	0.80 [0.68, 0.95]	●	Total events	227		219					Heterogeneity: $Tau^2 = 0.01$ ; $Chi^2 = 6.64$ , df = 5 ( $P = 0.25$ ); $I^2 = 25\%$								Test for overall effect: Z = 2.51 ( $P = 0.01$ )								1.1.2 ICU								Nouria 2001	5	47	26	46	8.0%	0.19 [0.08, 0.45]		Subtotal (95% CI)	5	47	46	8.0%	0.19 [0.08, 0.45]		◆	Total events	5		26					Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 3.78 ( $P = 0.0002$ )								Total (95% CI)	653		544		100.0%	0.68 [0.51, 0.91]		Total events	232		245					Heterogeneity: $Tau^2 = 0.08$ ; $Chi^2 = 18.20$ , df = 6 ( $P = 0.006$ ); $I^2 = 67\%$								Test for overall effect: Z = 2.61 ( $P = 0.009$ )								Test for subgroup differences: $Chi^2 = 10.39$ , df = 1 ( $P = 0.001$ ), $I^2 = 90.4\%$								Footnotes								(1) 10 days								(2) day 30								(3) additional antibiotics (day 7–28)								<b>Calidad moderada</b>
Study or Subgroup	Antibiotics Events	Antibiotics Total	Placebo Events	Placebo Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																																																																																																																																																																																		
1.1.1 Inpatient																																																																																																																																																																																																																									
Wang 2016 (1)	6	95	4	96	4.6%	1.52 [0.44, 5.20]																																																																																																																																																																																																																			
Alonso Martínez 1992	4	61	6	29	4.9%	0.32 [0.10, 1.04]																																																																																																																																																																																																																			
Pines 1968	5	15	12	15	9.7%	0.42 [0.20, 0.89]																																																																																																																																																																																																																			
Daniels 2010 (2)	50	128	65	137	22.8%	0.82 [0.62, 1.09]																																																																																																																																																																																																																			
Vermeersch 2019	69	147	86	154	24.7%	0.84 [0.67, 1.05]																																																																																																																																																																																																																			
Pines 1972 (3)	93	160	46	67	25.2%	0.85 [0.69, 1.04]																																																																																																																																																																																																																			
Subtotal (95% CI)	606		498		92.0%	0.80 [0.68, 0.95]	●																																																																																																																																																																																																																		
Total events	227		219																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.01$ ; $Chi^2 = 6.64$ , df = 5 ( $P = 0.25$ ); $I^2 = 25\%$																																																																																																																																																																																																																									
Test for overall effect: Z = 2.51 ( $P = 0.01$ )																																																																																																																																																																																																																									
1.1.2 ICU																																																																																																																																																																																																																									
Nouria 2001	5	47	26	46	8.0%	0.19 [0.08, 0.45]																																																																																																																																																																																																																			
Subtotal (95% CI)	5	47	46	8.0%	0.19 [0.08, 0.45]		◆																																																																																																																																																																																																																		
Total events	5		26																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																																																									
Test for overall effect: Z = 3.78 ( $P = 0.0002$ )																																																																																																																																																																																																																									
Total (95% CI)	653		544		100.0%	0.68 [0.51, 0.91]																																																																																																																																																																																																																			
Total events	232		245																																																																																																																																																																																																																						
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.08$ ; $Chi^2 = 18.20$ , df = 6 ( $P = 0.006$ ); $I^2 = 67\%$																																																																																																																																																																																																																									
Test for overall effect: Z = 2.61 ( $P = 0.009$ )																																																																																																																																																																																																																									
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 10.39$ , df = 1 ( $P = 0.001$ ), $I^2 = 90.4\%$																																																																																																																																																																																																																									
Footnotes																																																																																																																																																																																																																									
(1) 10 days																																																																																																																																																																																																																									
(2) day 30																																																																																																																																																																																																																									
(3) additional antibiotics (day 7–28)																																																																																																																																																																																																																									
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>																																																																																																																																																																																																																									
<p><b>Pacientes hospitalarios:</b>  El análisis conjunto de 3 ECAs (715 pacientes) no muestra una diferencia significativa entre el tratamiento con antibióticos y el placebo: OR 1.45 (0.66 a 3.17); 13 más por 1000 (de 10 menos a 59 más).</p> <p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p> <p><b>Pacientes UCI:</b>  Un ECA (93 pacientes críticos) muestra una reducción significativa de la mortalidad asociada al tratamiento con ofloxacino respecto a placebo: OR 0.21 (0.06 a 0.72); 162 menos por 1000 (de 201 menos a 51 menos).</p> <p>La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).</p>	<b>Calidad moderada-baja</b>																																																																																																																																																																																																																								



<p>En uno de los ECAs seleccionados se reporta datos (265 pacientes) sobre disnea (evaluada como una escala de VAS de 0 a 10) sin diferencias significativas entre los grupos (doxiciclina y el placebo): MD 0.6 menos (1.27 menos a 0.07 más).</p> <p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p> <table border="1" data-bbox="228 384 1183 496"><thead><tr><th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="3">Antibiotics</th><th colspan="3">Placebo</th><th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th></tr><tr><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>Daniels 2010</td><td>-2.4</td><td>2.8</td><td>128</td><td>-1.8</td><td>2.8</td><td>137</td><td>-0.60 [-1.27, 0.07]</td></tr></tbody></table> 	Study or Subgroup	Antibiotics			Placebo			Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Daniels 2010	-2.4	2.8	128	-1.8	2.8	137	-0.60 [-1.27, 0.07]	<b>Calidad moderada</b>
Study or Subgroup		Antibiotics			Placebo				Mean Difference IV, Fixed, 95% CI														
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																	
Daniels 2010	-2.4	2.8	128	-1.8	2.8	137	-0.60 [-1.27, 0.07]																
<b>PACIENTES AMBULATORIOS Y HOSPITALARIOS: ANTIBIÓTICOS vs PLACEBO</b>																							
<b>Efectos indeseables: diarrea</b> <p>Un total de 6 ECAs (1400 pacientes y 80 eventos) muestran un aumento del número de pacientes que presentó diarrea en el grupo que recibió antibióticos [6,8% frente a 4,6%; Peto OR=1.58 (1.00 a 2.50); 25 más por 1000 (de 0 menos a 61 más)].</p>	<b>Calidad moderada</b>																						
<p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p>																							
<b>Cualquier efecto indeseable</b>																							
<p>Un total de 6 ECAs (1544 pacientes y 212 eventos) muestran un aumento de los efectos indeseados en el grupo que recibió antibióticos respecto a placebo: 1.20 (0.89 a 1.63); 22 más por 1000 (de 13 menos a 65 más).</p>	<b>Calidad moderada</b>																						
<p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p>																							
<p>En la siguiente figura se reportan otros efectos indeseables observados en los estudios incluidos.</p>																							



### Balance entre beneficios y riesgos

#### En pacientes ambulatorios:

El uso de antibióticos se asocia a una reducción de la tasa de fracasos terapéuticos, sin afectar a la calidad de vida relacionada con la salud, las recurrencias o la mortalidad. Muchas agudizaciones tratadas con placebo no se asocian con fracaso terapéutico, lo que sugiere que el antibiótico no es siempre necesario.

#### En pacientes ingresados:

El uso de antibióticos se asocia a una reducción de la tasa de fracasos terapéuticos, sin reducir la duración de la estancia hospitalaria o la mortalidad.

#### En pacientes ingresados en UCI:

El uso de antibióticos se asocia a una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa, a un menor fracaso terapéutico y una menor duración de la estancia hospitalaria.

#### Calidad global de la evidencia

El grupo elaborador de la guía consideró el fracaso terapéutico y la mortalidad como desenlaces críticos para la toma de decisiones. Los otros desenlaces se consideraron importantes, pero no críticos para la toma de decisiones.

La confianza global con los resultados en pacientes EPOC ambulatorios fue BAJA principalmente debido a la variabilidad e imprecisión de los resultados.

La confianza global con los resultados en pacientes EPOC hospitalizados fue BAJA principalmente debido a la variabilidad e imprecisión de los resultados.

La confianza global con los resultados en pacientes EPOC ingresados en una UCI fue MODERADA principalmente debido a la imprecisión de los resultados.

#### **Uso de recursos y costes**

Se encontró una evaluación económica relevante (301 pacientes ambulatorios, 2 años de seguimiento).

En el análisis de coste utilidad, el tratamiento con doxiciclina no muestra una diferencia significativa en el valor del estado de salud (QALY) respecto a placebo: MD 0.03 (-0.00 a 0.07).

En el análisis de coste beneficio, el tratamiento con doxiciclina no muestra una diferencia significativa en el coste total desde la perspectiva social y sistema de salud respecto a placebo: 898 € (-2617 a 4409) y 328 € (-2791 a 4409), respectivamente. Aunque la tendencia es a un mayor coste en los pacientes tratados con antibióticos. Debido a que no se realizó una búsqueda formal de la literatura se ha realizado una descripción narrativa de este estudio. La confianza en los resultados es baja debido a imprecisión.

#### **Recomendaciones**

##### **En pacientes ambulatorios:**

En los pacientes que presentan una agudización ambulatoria de la EPOC se sugiere el uso de antibióticos (recomendación débil, calidad de evidencia baja).

##### **En pacientes ingresados:**

En los pacientes que presentan una agudización de la EPOC y requieren ingreso hospitalario se sugiere el uso de antibióticos (recomendación débil, calidad de evidencia baja).

##### **En pacientes ingresados en UCI:**

Se recomienda el uso de antibióticos en todos los pacientes que presentan una agudización de la EPOC y requieren ingreso en UCI (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

#### **Especificaciones**

Muchas de las agudizaciones tratadas con placebo no se asocian con fracaso terapéutico, lo que sugiere que el antibiótico no siempre es necesario.

El cambio en el color del esputo (de mucoso a oscuro) se asocia con mayor aislamiento de gérmenes potencialmente patógenos por lo que se considera un parámetro útil para decidir la administración de antibióticos.

Los pacientes que precisan soporte ventilatorio tienen mayor riesgo de infección bacteriana. En estas circunstancias se aconseja el empleo de antibióticos.

Pregunta: ANTIBIÓTICOS vs PLACEBO en agudizaciones de EPOC; PACIENTES AMBULATORIOS

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antibiotics	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Fracaso terapéutico</b>												
7	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	128/605 (21.2%)	173/586 (29.5%)	RR 0.72 (0.56 a 0.94)	83 menos por 1,000 (de 130 menos a 18 menos )		CRÍTICO
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	10/150 (6.7%)	8/151 (5.3%)	OR 1.27 (0.49 a 3.30)	13 más por 1,000 (de 26 menos a 103 más )		CRÍTICO
<b>Frecuencia de exacerbaciones/agudizaciones</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	2/18 (11.1%)	1/17 (5.9%)	RR 1.89 (0.19 a 18.97)	52 más por 1,000 (de 48 menos a 1,000 más )		IMPORTANTE
<b>Tiempo hasta la siguiente exacerbación</b>												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>d</sup>	no es serio	serio <sup>e</sup>	ninguno	Resultados de dos estudios: mediana 233 días (IQR 110 a 365 días) con antibióticos vs. 160 días (IQR 66 a 365 días) con placebo ( $P=0.015$ ). mediana 148 días (IQR 95 a 200 días) con antibióticos vs. 161 días (IQR 118 a 211 días) con placebo ( $P=0.91$ ).					IMPORTANTE
<b>Calidad de vida</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>f</sup>	ninguno	18	17	-	MD 0 (1.79 menos a 1.79 más )		IMPORTANTE
<b>Disnea</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>f</sup>	ninguno	18	17	-	MD 0 (0.97 menos a 0.97 más )		IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antibiotics	placebo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Días de baja												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	Muy serio <sup>g</sup>	no es serio	ninguno	42	46	-	MD 5.18 menos (6.08 menos a 4.28 menos)	 BAJA	IMPORTANTE

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

## Explicaciones

- a. Variabilidad significativa en los resultados de los diferentes estudios
- b. Resultados imprecisos que no excluyen una reducción clínicamente no relevante
- c. Número de eventos muy escaso, los resultados pueden incluir un efecto importante favorable o perjudicial.
- d. Dos estudios con resultados inconsistentes.
- e. No ha sido posible analizar conjuntamente los resultados de dos estudios que muestran un beneficio relevante o no diferencias
- f. El resultado incluye un probable efecto beneficioso o perjudicial
- g. Desenlace subrogado de otros desenlaces clínicamente relevantes; el estudio aporta resultados del año 1957 con un antibiótico actualmente en desuso.

Pregunta: ANTIBIÓTICOS vs PLACEBO en agudizaciones de EPOC; PACIENTES HOSPITALARIOS

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antibiotics	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Fracaso terapéutico - pacientes hospitalarios</b>												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	227/606 (37.5%)	219/498 (44.0%)	RR 0.80 (0.68 a 0.95)	88 menos por 1,000 (de 141 menos a 22 menos)	 MODERADA	CRÍTICO
<b>Fracaso terapéutico - pacientes en UCI</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	5/47 (10.6%)	26/46 (56.5%)	RR 0.19 (0.08 a 0.45)	458 menos por 1,000 (de 520 menos a 311 menos)	 MODERADA	CRÍTICO
<b>Mortalidad por cualquier causa - pacientes hospitalarios</b>												
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	15/349 (4.3%)	11/366 (3.0%)	OR 1.45 (0.66 a 3.17)	13 más por 1,000 (de 10 menos a 59 más)	 BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad por cualquier causa - pacientes en UCI</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	2/47 (4.3%)	10/46 (21.7%)	OR 0.21 (0.06 a 0.72)	162 menos por 1,000 (de 201 menos a 51 menos)	 MODERADA	CRÍTICO
<b>Duración de la estancia hospitalaria (días) - pacientes hospitalarios</b>												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	314	287	-	MD 0.53 menos (2.26 menos a 1.19 más)	 BAJA	IMPORTANTE
<b>Duración de la estancia hospitalaria (días) - pacientes en ICU</b>												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antibiotics	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	47	46	-	MD 9.6 menos (12.84 menos a 6.36 menos)	 MODERADA	IMPORTANTE
<b>Frecuencia de exacerbaciones/agudizaciones</b>												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	Un estudio que incluyó 194 pacientes no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con antibióticos y placebo (RR 1.56; IC95% de 0.77 a 3.16) Un estudio reciente que incluyó 301 pacientes muestra una reducción en la tasa de nuevas exacerbaciones entre los dos grupos, al margen de la significación (HR 0.7; IC95% de 0.49 a 1.0).				 MODERADA	IMPORTANTE
<b>Disnea</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	128	137	-	MD 0.6 menos (1.27 menos a 0.07 más)	 MODERADA	IMPORTANTE

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

## Explicaciones

- a. El límite superior del IC 95% de los efectos absolutos no excluye un efecto clínicamente no relevante
- b. Aunque el tamaño del efecto es grande, el número de eventos es muy escaso
- c. Variabilidad importante de los resultados entre los distintos estudios
- d. Número escaso de eventos; los límites superior e inferior del IC95% incluyen un efecto beneficioso o perjudicial clínicamente relevante

Pregunta: ANTIBIÓTICOS vs PLACEBO en agudizaciones de EPOC; PACIENTES AMBULATORIOS Y HOSPITALARIOS

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antibiotics	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Efectos indeseables – diarrea</b>												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>a</sup>	ninguno	48/703 (6.8%)	32/697 (4.6%)	OR 1.58 (1.00 a 2.50)	25 más por 1,000 (de 0 menos a 61 más )	 MODERADA	IMPORTANTE
<b>Cualquier efecto indeseable</b>												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	114/784 (14.5%)	98/760 (12.9%)	OR 1.20 (0.89 a 1.63)	22 más por 1,000 (de 13 menos a 65 más )	 MODERADA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza OR: Odds Ratio

## Explicaciones

- a. El límite inferior del IC95% no descarta el efecto nulo
- b. Los límites del IC95% incluyen un efecto beneficioso o perjudicial

## PREGUNTA 2

### Pregunta para responder:

**¿La presencia de un cambio en el color del esputo, es útil para guiar la administración de antibióticos en los pacientes con una agudización de la EPOC?**

No se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado que respondiera directamente a la pregunta de interés.

Se identificó una revisión sistemática (RS) que evalúa el valor predictivo de la determinación subjetiva del cambio en el color del esputo para identificar la presencia de bacterias potencialmente patógenas en el cultivo de esputo (Chen 2020).

Aunque la RS aporta resultados sobre un desenlace subrogado (predicción de positividad del esputo), se decidió incluir esta RS y analizar los desenlaces relevantes evaluados en los estudios identificados en esta revisión.

La RS de Chen 2020 incluyó 6 estudios observacionales. No se identificó ningún estudio adicional entre la lista de referencias excluidas en la RS de Chen 2020 o en una actualización de la búsqueda hasta la fecha.

Todos los estudios incluyeron pacientes con síntomas compatibles con una agudización de la EPOC atendidos en un servicio de urgencias (de atención primaria u hospitalaria). La evaluación de la purulencia del esputo fue subjetiva por parte del clínico (en base a una escala de color) o auto reportada por el paciente en base a un cambio a una coloración amarilla-verdosa. Las bacterias potencialmente patógenas identificadas fueron heterogéneas, así como los criterios y métodos de cultivo utilizados.

Dos estudios (Soler 2012, Stockley 2000) aportaron información sobre desenlaces clínicos de interés, además del valor predictivo a partir del seguimiento clínico de los pacientes tras recibir tratamiento antibiótico según el resultado de la evaluación del esputo.

### Estudios incluidos:

1. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, Beiko T, Washburn RG, Yu Z, Zhai S, Drummond MB. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sputum Purulence to Predict Bacterial Infection in COPD Exacerbations. *COPD*. 2020 Jun;17(3):311-317.
2. Allegra L, Blasi F, Diano P, et al. Sputum color as a marker of acute bacterial exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99(6):742–747.
3. Daniels JM, de Graaff CS, Vlaspolder F, et al. Sputum colour reported by patients is not a reliable marker of the presence of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(6):583–588.
4. Soler N, Agusti C, Angrill J, et al. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(1):29–35.
5. Soler N, Esperatti M, Ewig S, et al. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1344–1353.
6. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638–1645.
7. Tsimogianni AM, Papiris SA, Kanavaki S, et al. Predictors of positive sputum cultures in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2009;14(8):1114–1120.

### Asociación entre cambio de color del esputo (valoración subjetiva) e identificación de bacterias potencialmente patógenas

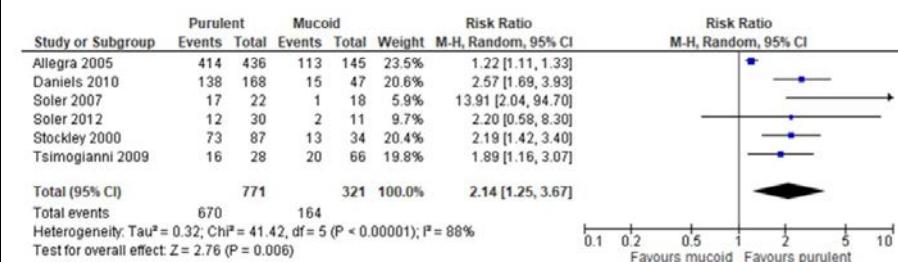
Se han identificado un total de 6 estudios observacionales que analizó un total de 1092 muestras de esputo.

**Calidad muy baja**

Los resultados muestran una relación significativa entre un esputo purulento y la identificación de bacterias potencialmente patógenas. En comparación a un esputo de aspecto mucoide, un esputo purulento tiene más probabilidades de presentar un cultivo positivo: RR=2.14, IC95% de 1.25 a 3.67

Estos resultados representan los datos crudos sin ajustar. Sólo un estudio (Tsimogianni 2002) presentó los resultados ajustados por factores de riesgo. En este estudio la purulencia del esputo se asoció a un cultivo positivo de forma significativa; OR= 3.403, IC95% de 1.233 a 9.389

La confianza de los resultados es baja debido a las limitaciones de los estudios incluidos, la variabilidad de los resultados y los resultados indirectos.

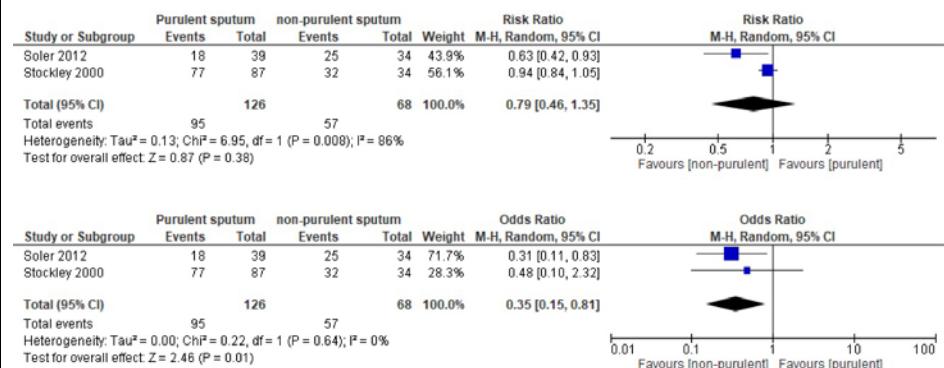


#### Curación clínica (resolución completa de los síntomas)

Se han identificado un total de 2 estudios observacionales (Soler 2012, Stockley 2000). De forma general la presencia de un esputo de aspecto purulento se asoció a un menor porcentaje de resolución completa de los síntomas. Los resultados fueron variables según se considere el análisis por riesgos relativos u odds ratio (OR=0.35 IC95% de 0.15 a 0.81; RR= 0.79 IC95% de 0.46 a 1.35).

Calidad muy baja

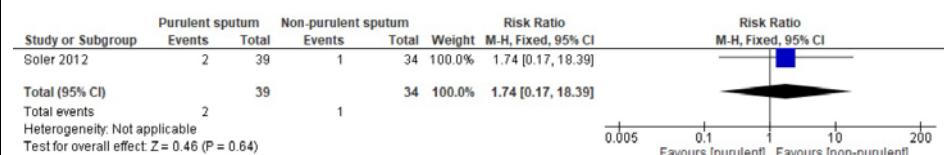
El estudio de Soler 2012 no mostró diferencias significativas de mejoría clínica entre los dos tipos de esputo a día 3 o día 30 de seguimiento, mostrando mejoría clínica en más del 90% de los casos en cualquier grupo.



#### Mortalidad

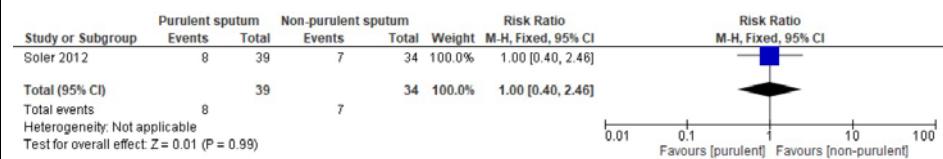
Se identificó un solo estudio observacional que evaluó 73 pacientes (Soler 2012). No se observan diferencias entre los tipos de esputo respecto a la mortalidad aunque el número de eventos es muy escaso (2 en los pacientes con esputo purulento; 1 en los pacientes con esputo mucoide) (RR= 1.74, IC95% de 0.17 a 18.39)

Calidad muy baja



#### Recaídas (nuevas agudizaciones)

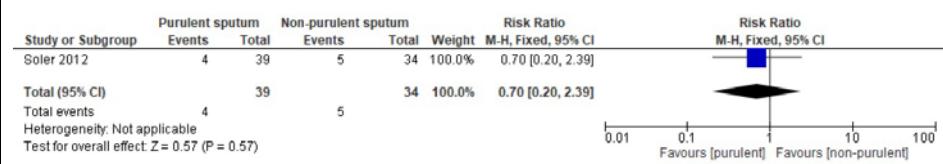
Se identificó un solo estudio observacional que evaluó 73 pacientes (Soler 2012). No se observan diferencias entre los tipos de esputo respecto a la recurrencia de exacerbación a los 30 días aunque el número de eventos es muy escaso (8 en los pacientes con esputo purulento; 7 en los pacientes con esputo mucoide) (RR= 1.00, IC95% de 0.40 a 2.46)



Calidad muy baja

### Reingreso

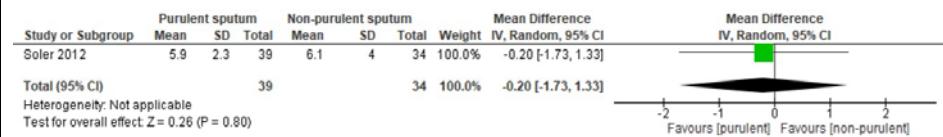
Se identificó un solo estudio observacional que evaluó 73 pacientes (Soler 2012). No se observan diferencias entre los tipos de esputo respecto a la rehospitalización a los 30 días aunque el número de eventos es muy escaso (4 en los pacientes con esputo purulento; 5 en los pacientes con esputo mucoide) (RR= 0.70, IC95% de 0.20 a 2.39).



Calidad muy baja

### Duración de la hospitalización (primera agudización)

Se identificó un solo estudio observacional que evaluó 73 pacientes (Soler 2012). No se observan diferencias entre los tipos de esputo respecto a la duración de la estancia hospitalaria de la primera agudización.



Calidad muy baja

### Balance entre beneficios y riesgos

La determinación subjetiva de un cambio en el color del esputo en pacientes con una agudización de la EPOC se asoció a una mayor identificación de bacterias potencialmente patógenas.

Se trata de una prueba que no es invasiva, fácil de aplicar y sin coste alguno. En un escenario en que no se puedan aplicar otras determinaciones por falta de accesibilidad o tiempo, la valoración del cambio en el color del esputo podría tener un balance favorable.

### Calidad global de la evidencia

La confianza global con los resultados es MUY BAJA debido a que se incluyeron estudios con un diseño observacional y los resultados se presentan no ajustados por los principales factores de confusión. Debido al escaso número de pacientes y eventos incluidos, algunos de los resultados son también imprecisos.

### Uso de recursos y costes

No se identificó ninguna referencia relevante para esta pregunta, aunque se trata de una prueba sin coste alguno.

### Recomendaciones

Se sugiere el uso de antibióticos ante la presencia de un cambio en el color del esputo (de mucoso a oscuro) en los pacientes con una agudización de la EPOC. (recomendación débil, calidad de evidencia muy baja).

Pregunta: La evaluación del esputo comparado con criterio clínico habitual para guiar el tratamiento con antibiótico en las agudizaciones de la EPOC

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la evaluación del esputo	criterio clínico habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Curación clínica (resolución completa de los síntomas)</b>												
2	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	95/126 (75.4%)	57/68 (83.8%)	RR 0.79 (0.46 a 1.35)	176 menos por 1000 (de 453 menos a 293 más )	 MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad global</b>												
1	estudios observacionales	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	2/39 (5.1%)	1/34 (2.9%)	RR 1.74 (0.17 a 18.39)	22 más por 1000 (de 24 menos a 511 más )	 MUY BAJA	CRÍTICO
<b>Duración de la estancia hospitalaria (agudización actual)</b>												
1	estudios observacionales	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	39	34	-	MD 0.2 menos (1.73 menos a 1.33 más )	 MUY BAJA	IMPORTANTE
<b>Número de nuevas agudizaciones</b>												
1	estudios observacionales	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	8/39 (20.5%)	7/34 (20.6%)	RR 1.00 (0.40 a 2.46)	0 menos por 1000 (de 124 menos a 301 más )	 MUY BAJA	IMPORTANTE
<b>Número de nuevas hospitalizaciones</b>												
1	estudios observacionales	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	4/39 (10.3%)	5/34 (14.7%)	RR 0.70 (0.20 a 2.39)	44 menos por 1000 (de 118 menos a 204 más )	 MUY BAJA	IMPORTANTE
<b>Identificación de bacterias potencialmente patológicas</b>												
6	estudios observacionales	serio <sup>e</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>f</sup>	no es serio	ninguno	670/771 (86.9%)	164/321 (51.1%)	RR 2.14 (1.26 a 3.67)	582 más por 1000 (de 133 más a 1000 más )	 MUY BAJA	IMPORTANTE

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

## Explicaciones

- a. Resultados no ajustados a otros factores de riesgo. Evaluación subjetiva del esputo por parte de los pacientes en un estudio.
- b. Variabilidad significativa en los resultados de los diferentes estudios.
- c. Estudio con evaluación subjetiva del esputo por parte de los pacientes.
- d. Número muy escaso de eventos
- e. Ninguno de los estudios presentó unos resultados ajustados a otros factores de riesgo. Evaluación subjetiva del esputo por parte de los pacientes en dos estudios.
- f. Desenlace subrogado de los desenlaces clínicos relevantes

### PREGUNTA 3

#### Pregunta para responder:

#### ¿La determinación de la proteína C-reactiva (PCR), es útil para guiar la administración de antibióticos en los pacientes con una agudización de la EPOC?

Se identificaron tres referencias relevantes, que incluían el mismo ensayo clínico aleatorizado (ECA) que evalúa el impacto sobre el uso de antibióticos y otros desenlaces clínicos de determinación de proteína C reactiva (PCR) en comparación con el tratamiento antibiótico guiado por criterios clínicos habituales.

Para el análisis se incluyeron los resultados de tres publicaciones de un solo ensayo aleatorizado y abierto. Este estudio aleatorizó a 653 pacientes, de 40 años o más, con un diagnóstico de EPOC en atención primaria y una agudización definida como incremento de la disnea o aumento de la producción o purulencia del esputo de 24 horas y 21 días de duración. Se excluyeron los pacientes que requirieron ingreso hospitalario.

El grupo asignado a tratamiento antibiótico guiado por la determinación de PCR se rigió según los siguientes criterios:

Niveles de PCR < 20 mg/l: el tratamiento antibiótico es poco probable que sea beneficioso y no se debería prescribir.

Niveles de PCR entre 20 y 40 mg/l: el tratamiento antibiótico puede ser beneficioso si el paciente presenta esputo purulento.

Niveles de PCR > 40 mg/l: el tratamiento antibiótico probablemente sea beneficioso.

#### Ensayos clínicos aleatorizados:

1. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med.* 2019;381(2):111-20.
2. Francis NA, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Sewell B, et al. C-reactive protein point-of-care testing for safely reducing antibiotics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the PACE RCT. *Health Technol Assess.* 2020;24(15):1-108.
3. Phillips R, Stanton H, Singh-Mehta A, Gillespie D, Bates J, Gal M, et al. C-reactive protein-guided antibiotic prescribing for COPD exacerbations: a qualitative evaluation. *Br J Gen Pract.* 2020.

#### Consumo de antibióticos

El tratamiento con antibióticos guiado por PCR muestra una reducción del consumo de antibióticos (durante las 4 semanas posteriores) respecto un tratamiento guiado por criterios habituales: OR 0.31 (0.20 a 0.47); 259 menos por 1000 (de 368 menos a 157 menos).

**Calidad moderada**

Los resultados crudos muestran que un 57% de los pacientes del grupo guiado por CRP consumieron antibióticos frente a un 77,4% del grupo guiado por criterios habituales.

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

#### Estado de salud (cuestionario clínico sobre la EPOC, CCQ)

El tratamiento con antibióticos guiado por PCR muestra una reducción del estado de salud medido con el cuestionario CCQ respecto un tratamiento guiado por criterios habituales: MD 0.19 puntos menos (0.33 a 0.05 menos).

**Calidad baja**

Según el extremo inferior del intervalo de confianza (-0,33 puntos) no se puede concluir la no inferioridad, es decir que la reducción de la prescripción de antibióticos guiada por PCR conlleve a una reducción clínicamente significativa del estado de salud

La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).	
<b>Prescripción de antibióticos</b>	
<p>El tratamiento con antibióticos guiado por PCR muestra una reducción del tratamiento con antibióticos (en el momento de la consulta médica) respecto un tratamiento guiado por criterios habituales: OR 0.31 (0.21 a 0.45); 256 menos por 1000 (de 357 menos a 153 menos).</p> <p>Los resultados crudos muestran que un 47,7% de los pacientes del grupo guiado por PCR recibieron antibióticos en el momento de la consulta frente a un 69,7% del grupo guiado por criterios habituales.</p> <p>La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).</p>	<b>Calidad moderada</b>
<b>Calidad de vida (EQ-5D)</b>	
<p>En el ECA seleccionado se reporta datos (1874 respuestas de 548 pacientes) sobre la calidad de vida hasta los 6 meses posteriores de los pacientes con agudizaciones de la EPOC.</p> <p>El tratamiento con antibióticos guiado por PCR muestra una mejor calidad de vida respecto a un tratamiento guiado por criterios habituales: MD 3.12 más (0.5 a 5.74 más).</p> <p>La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).</p>	<b>Calidad moderada</b>
<b>Hospitalización</b>	
<p>Durante 6 meses de seguimiento, 26 de los 304 pacientes (8.6%) en el grupo guiado por PCR tuvieron 35 hospitalizaciones, y 28 de 301 pacientes (9.3%) en el grupo de tratamiento guiado por criterios habituales tuvieron 34 hospitalizaciones.</p> <p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados)</p>	<b>Calidad baja</b>
<b>Eventos adversos</b>	
<p>Los resultados no muestran diferencias significativas entre el tratamiento con antibióticos guiado por PCR y el placebo: OR 0.79 (0.44 a 1.39); 21 menos a 23 más).</p> <p>Durante las primeras 4 semanas de seguimiento, se informaron dos eventos adversos graves (uno por neumonía y otro por insuficiencia respiratoria) en el grupo placebo. Ambos fueron eventos en los que los pacientes fallecieron. Ambos eventos no se consideraron que estuvieran relacionados con la intervención o participación en el estudio.</p> <p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados)</p>	<b>Calidad baja</b>
<b>Balance entre beneficios y riesgos</b>	
<p>El tratamiento de antibióticos guiado por PCR se asocia a una reducción en el consumo de antibióticos y a mejor calidad de vida relacionada con la salud, sin efectos adversos relevantes, aunque con un mayor coste para el sistema nacional de salud.</p>	
<b>Calidad global de la evidencia</b>	
<p>Ninguno de los desenlaces evaluados en los estudios se consideró clave según el grupo de autores. La confianza con los desenlaces importantes fue entre baja y moderada debido al diseño de los estudios y a la imprecisión de los resultados.</p>	
<b>Uso de recursos y costes</b>	
<p>El ECA incluido presentó también resultados de un estudio económico en una publicación independiente (Francis 2020).</p>	

A las cuatro semanas de seguimiento, los pacientes del grupo guiado por PCR tienen un mayor coste al sistema nacional de salud respecto a los pacientes del grupo guiado por criterios habituales: £17.59 más por paciente (95% IC: £-17.59 a £69.98;  $P = 0.408$ ). La media del índice de costo-efectividad incremental fue de £222 por 1% reducción en el consumo de antibióticos en comparación con el tratamiento habitual. A los 6 meses de seguimiento, la media del índice de costo-efectividad incremental fue de £15.251 por año de vida ajustado por calidad.

#### **Recomendaciones**

Se sugiere guiar el tratamiento antibiótico con la determinación de proteína C-reactiva (PCR) en los pacientes con una agudización de la EPOC en los que la valoración del cambio en el color del esputo no sea concluyente (recomendación débil, calidad de evidencia baja)

#### **Especificaciones**

En pacientes con PCR elevada ( $\geq 20 \text{ mg/l}$ ) estará indicado el tratamiento con antibióticos.

Este biomarcador puede ser empleado tanto en medio hospitalario, como ambulatorio (PCR capilar).

Pregunta: ¿La determinación de la proteína C-reactiva (PCR), es útil para guiar la administración de antibióticos en los pacientes con una agudización de la EPOC?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	CRP-guided antibiotic treatment	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Consumo antibióticos</b>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	150/263 (57.0%)	212/274 (77.4%)	OR 0.31 (0.20 a 0.47)	259 menos por 1000 (de 368 menos a 157 menos)		MODERADA
<b>Estado de salud (cuestionario clínico sobre la EPOC) (seguimiento: 2 semanas; evaluado con : CCQ; Escala de: 0 a 6)</b>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	281	282	-	MD 0.19 puntos menos (0.33 menos a 0.05 menos)		BAJA
<b>Prescripción de antibióticos (seguimiento: 4 semanas)</b>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	185/313 (59.1%)	252/316 (79.7%)	OR 0.30 (0.20 a 0.46)	256 menos por 1000 (de 357 menos a 153 menos)		MODERADA
<b>Calidad de vida (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : EQ-5D)</b>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	281	282	-	MD 3.12 más (0.5 más a 5.74 más)		MODERADA
<b>Eventos adversos (seguimiento: 4 semanas)</b>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	255/285 (89.5%)	264/289 (91.3%)	OR 0.79 (0.44 a 1.39)	21 menos por 1000 (de 91 menos a 23 más)		BAJA

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

## Explicaciones

a. Estudio abierto, no se excluye la posibilidad de sesgo debido a la evaluación de desenlaces de naturaleza subjetiva

b. El extremo inferior del IC95% no excluye un efecto negativo clínicamente relevante (en la publicación del estudio no se excluyó la no-inferioridad).

c. IC95% muy amplio que incluye un efecto relevante tanto beneficioso como perjudicial

## PREGUNTA 4

### Pregunta para responder:

**¿La determinación de la procalcitonina (PCT), es útil para guiar la administración de antibióticos en los pacientes con una agudización de la EPOC?**

Se identificaron cuatro revisiones sistemáticas, que incluían 11 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que evaluaron la efectividad del tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina (PCT) en comparación con el tratamiento guiado por criterios clínicos habituales. Posteriormente no se ha identificado ningún estudio adicional relevante.

Todos los estudios incluyeron pacientes hospitalizados; uno de ellos (Daubin 2018) incluyó pacientes ingresados en una UCI por insuficiencia respiratoria aguda debido a una agudización de la EPOC.

### Revisiones sistemáticas:

1. Li Z, Yuan X, Yu L, Wang B, Gao F, Ma J. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16775.
2. Ni W, Bao J, Yang D, Xi W, Wang K, Xu Y, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51(9):639-50.
3. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: A meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2017;26(143).
4. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Respiratory Journal*. 2018;12(1):10-5.

### Ensayos clínicos aleatorizados:

1. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363:600–607.
2. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11:1381–1389.
3. Daubin C, Valette X, Thiolliere F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med*. 2018; 44:428–437.
4. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018; 379:236–249.
5. Kristoffersen KB, Søgaard OS, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission – a randomized trial. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 481–487.
6. Liu SS, Zhang YB. The value of serum procalcitonin level in guiding the use of antibiotic in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin J Antibiot*. 2015; 40:459–463.
7. Nangia V, Gandhi K. Use of procalcitonin to guide the antibiotic therapy in patients with an acute exacerbation of COPD in a resource-limited setting: a case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:O404.
8. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin- based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302:1059–1066.
9. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007; 131:9–19.
10. Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PLoS One*. 2015;10:e0118241.

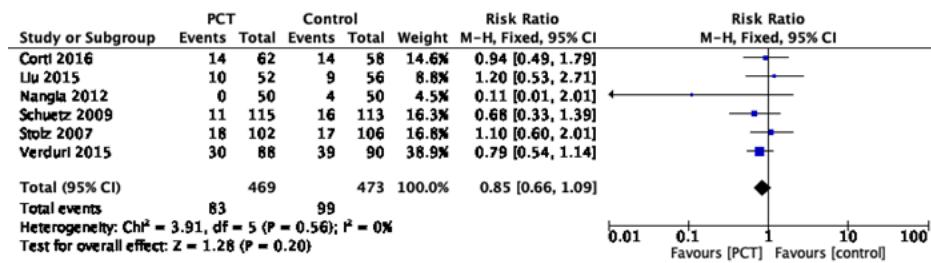
11. Wang JX, Zhang SM, Li XH, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis.* 2016;48:40–45.

**Tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina vs tratamiento con criterios clínicos habituales (placebo)**

**Fracaso terapéutico**

En el análisis conjunto de los datos (6 ECAs, 182 eventos), el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina no muestra una diferencia significativa respecto a placebo: RR 0.85 (0.66 a 1.09); 31 menos por 1000 (de 71 menos a 19 más).

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



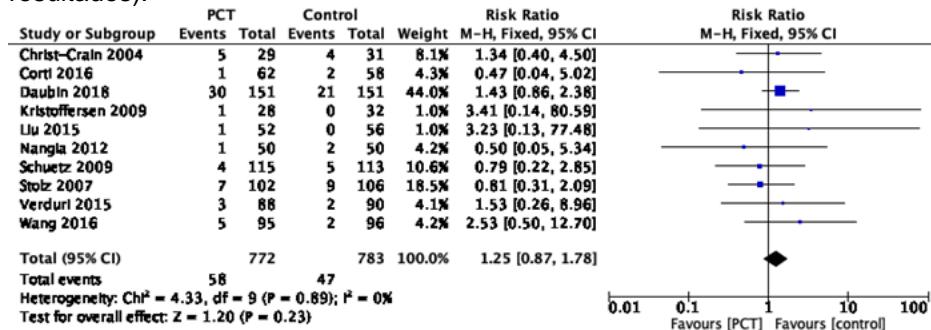
**Calidad baja**

**Mortalidad por cualquier causa**

En el análisis conjunto de los datos (10 ECAs, 105 eventos), no se observa una diferencia significativa en la mortalidad por cualquier causa entre el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina y el placebo: RR 1.25 (0.87 a 1.78); 15 más por 1000 (de 8 menos a 47 más).

**Calidad moderada**

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



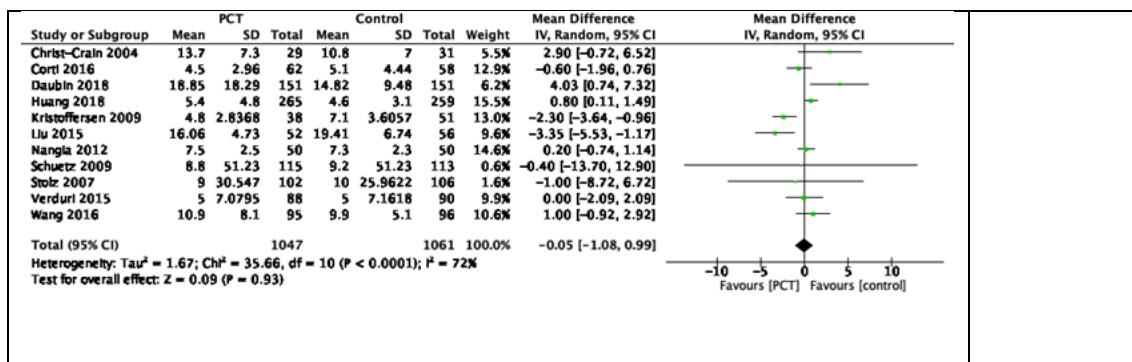
0.01 0.1 1 10 100  
Favours [PCT] Favours [control]

**Duración estancia hospitalaria**

En el análisis conjunto de los datos (11 ECAs, 2108 pacientes), no se observa una diferencia significativa en la estancia hospitalaria entre el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina y el placebo: 0.03 días menos (-1.03 menos a 0.97 más).

**Calidad moderada**

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

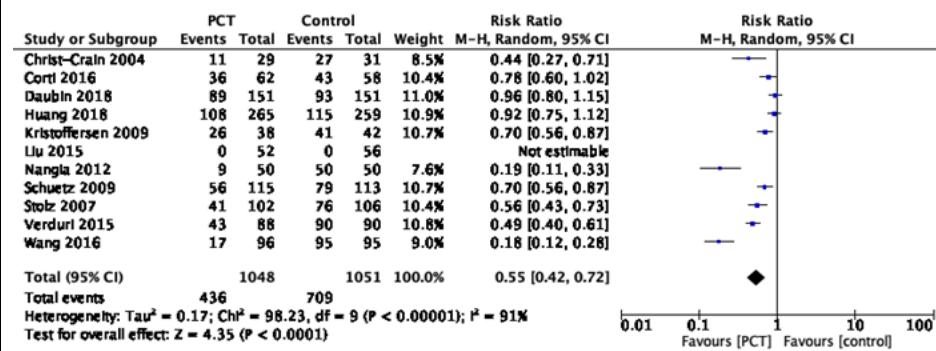


### Prescripción de antibióticos

En el análisis conjunto de los datos (11 ECA, 2099 pacientes), el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina muestra una reducción significativa de la prescripción de antibióticos respecto a placebo: RR 0.55 (0.42 a 0.72); 304 menos por 1000 (de 391menos a 189 menos).

Calidad moderada

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

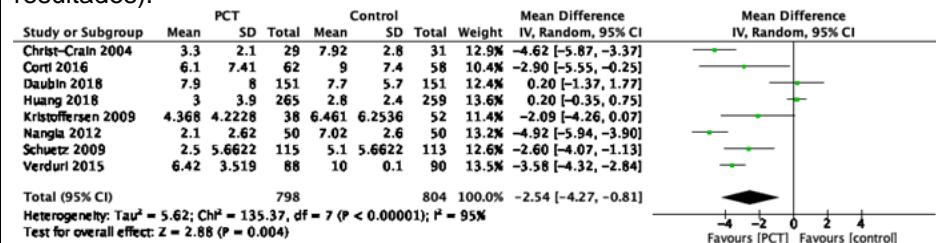


### Duración del tratamiento antibiótico

En el análisis conjunto de los datos (8 ECAs, 1602), el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina muestra una reducción en la duración del tratamiento con antibióticos respecto a placebo: MD 2.54 días menos (4.27 a 0.81 menos).

Calidad moderada

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

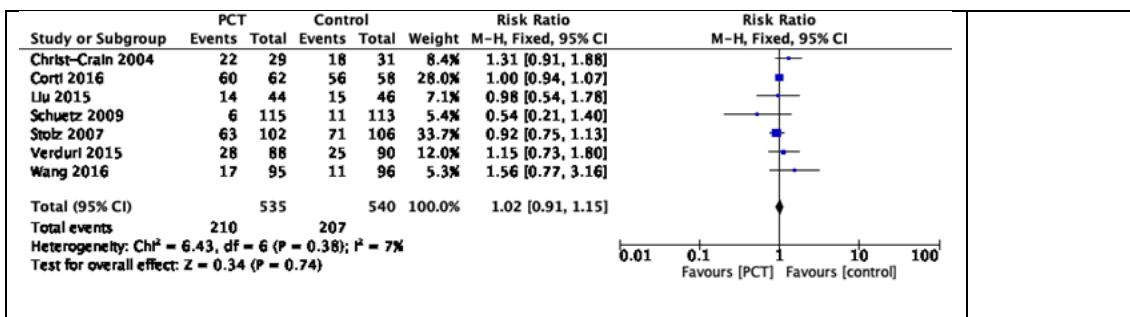


### Recurrencia de agudizaciones

En el análisis conjunto de los datos (7 ECAs, 417 eventos), no se observa una diferencia significativa entre el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina y el placebo: RR 1.02 (0.91 a 1.15); 8 más por 1000 (de 34 menos a 57 más).

Calidad baja

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

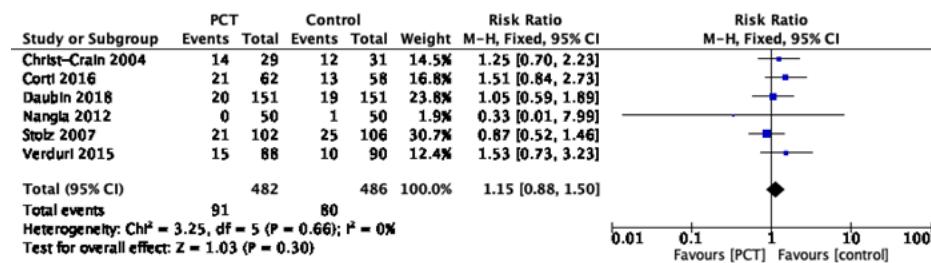


### Reingreso

En el análisis conjunto de los datos (6 ECAs, 171 eventos), no se observa una diferencia significativa entre el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina y el placebo: RR 1.15 (0.88 a 1.50); 25 más por 1000 (de 20 menos a 82 más).

**Calidad baja**

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

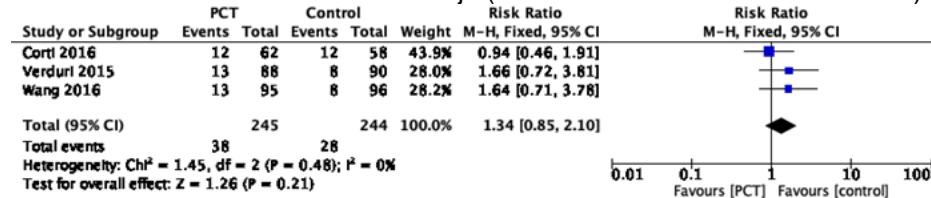


### Reingreso debido a agudización

En el análisis conjunto de los datos (3 ECAs, 66 eventos), no se observa una diferencia significativa entre el tratamiento con antibióticos guiado por procalcitonina y el placebo: RR 1.34 (0.85 a 2.10); 39 más por 1000 (de 17 menos a 126 más).

**Calidad baja**

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



### Balance entre beneficios y riesgos

El tratamiento antibiótico guiado por procalcitonina se asocia una menor prescripción de antibióticos y una reducción en la duración de su uso, sin observarse diferencias frente a placebo en la tasa de fracasos terapéuticos, recurrencias, hospitalización o mortalidad.

### Calidad global de la evidencia

La confianza global con los resultados fue BAJA principalmente debido al diseño de los estudios y a la imprecisión de los resultados.

### Uso de recursos y costes

No se identificó ninguna referencia relevante para esta pregunta

### Recomendaciones

No se sugiere el empleo regular de la procalcitonina para guiar el uso de antibióticos durante la agudización de la EPOC (recomendación débil, calidad de evidencia baja)

<b>Especificaciones</b>
-------------------------

La procalcitonina es útil para reducir el consumo de antibióticos. No obstante, su mayor coste, su menor disponibilidad y la posibilidad de contar con parámetros clínicos, como el color del esputo, o biomarcadores de mayor accesibilidad como la PCR, no aconsejan su empleo regular para la agudización de la EPOC.

Pregunta: Determinación de la PCT para guiar la administración de antibióticos en los pacientes con una agudización de la EPOC

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Calidad de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento guiado por PCT	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Fracaso terapéutico</b>												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	83/469 (17.7%)	99/473 (20.9%)	RR 0.85 (0.66 a 1.09)	31 menos por 1,000 (de 71 menos a 19 más )	 BAJA	CRÍTICO
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>												
10	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	58/772 (7.5%)	47/783 (6.0%)	RR 1.25 (0.87 a 1.78)	15 más por 1,000 (de 8 menos a 47 más )	 MODERADA	CRÍTICO
<b>Duración estancia hospitalaria</b>												
11	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1037	1042	-	MD 0.03 días menos (1.03 menos a 0.97 más )	 MODERADA	IMPORTANTE
<b>Prescripción de antibióticos</b>												
11	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	436/1048 (41.6%)	709/1051 (67.5%)	RR 0.55 (0.42 a 0.72)	304 menos por 1,000 (de 391 menos a 189 menos )	 MODERADA	IMPORTANTE
<b>Duración del tratamiento antibiótico</b>												
8	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	798	804	-	MD 2.54 days menos (4.27 menos a 0.81 menos )	 MODERADA	IMPORTANTE
<b>Recurrencia de agudizaciones</b>												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Calidad de la evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento guiado por PCT	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
7	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	210/535 (39.3%)	207/540 (38.3%)	RR 1.02 (0.91 a 1.15)	8 más por 1,000 (de 34 menos a 57 más )		IMPORTANTE
<b>Reingreso</b>												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	91/482 (18.9%)	80/486 (16.5%)	RR 1.15 (0.88 a 1.50)	25 más por 1,000 (de 20 menos a 82 más )		IMPORTANTE
<b>Reingreso debido a agudización</b>												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	38/245 (15.5%)	28/244 (11.5%)	RR 1.34 (0.85 a 2.10)	39 más por 1,000 (de 17 menos a 126 más )		IMPORTANTE

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

## Explicaciones

- a. Ninguno de los estudios presentó un diseño cegado por lo que no se descarta un potencial impacto en los desenlaces subjetivos
- b. Los límites del IC95% no descartan un efecto beneficioso o perjudicial clínicamente relevante.

## PREGUNTA 5

### Pregunta para responder:

#### ¿Se deben prescribir corticoides orales en las agudizaciones?

No se identificó ninguna revisión sistemática (RS) reciente que evaluara directamente la eficacia del tratamiento con corticoesteroides orales en los pacientes con EPOC agudizado.

Una RS Cochrane del año 2014 evaluó la eficacia de los corticoesteroides sistémicos en el tratamiento de las agudizaciones por EPOC. Esta revisión incluye un análisis de subgrupo según los pacientes fueran ambulatorios u hospitalizados. Una guía de práctica clínica posterior sobre el manejo de las exacerbaciones en los pacientes con EPOC que incluyó esta misma pregunta no identificó estudios posteriores así como tampoco una actualización de la literatura hasta 2020. Esta RS identificó 7 ECA en los que se comparó la administración de corticoesteroides orales frente a placebo. Para el propósito de esta pregunta se excluyen los estudios en los que se combinaron las rutas de administración parenteral y oral.

### Revisões sistemáticas:

- Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD001288. DOI: 10.1002/14651858.CD001288.pub4.

### Ensayos clínicos aleatorizados:

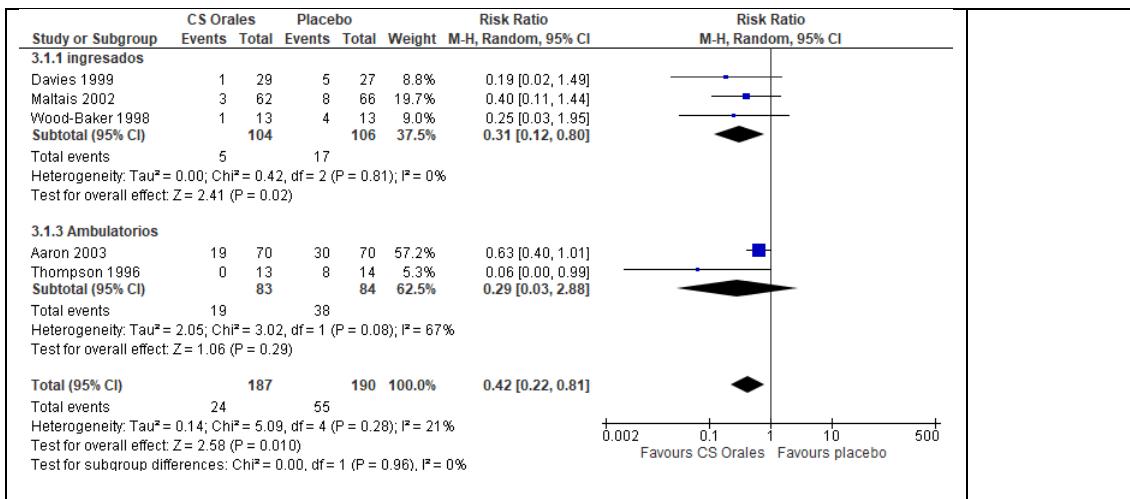
- Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine 2003;348(26):2618-25.
- Abroug F, Ouane-Besbes L, Fkih-Hassen M, Ouane I, Ayed S, Dachraoui F, et al. Prednisone in COPD exacerbation requiring ventilatory support: an open-label randomised evaluation. European Respiratory Journal 2014;43(3):717-24
- Cordero PJ, Sole A, Benlloch E, Morales P, Vallterra J, Menendez R, et al. A randomized controlled study of prednisone in outpatients with acute exacerbation of COPD. European Respiratory Journal 1996;9 Suppl 23:110s-1s.
- Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet 1999; 354:456-60.
- Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2002;165(5):698-703
- Thompson W, Nielson C, Carvalho P, Charan N, Crowley J. Controlled trial of oral prednisolone in outpatients with acute COPD exacerbation. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1996; 154:407-12.
- Wood-Baker R, Wilkinson J, Pearce M, Ryan G. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Abstract]. Australian and New Zealand Journal of Medicine 1998; 28:262.

### Fracaso terapéutico

El análisis conjunto de los datos (5 ECAs, 377 pacientes) mostró una reducción significativa favorable al tratamiento con corticosteroides orales (RR 0.42; IC95% 0.22 a 0.81; 168 eventos menos de 226 a 55 menos por 1000 pacientes tratados).

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

Calidad  
alta

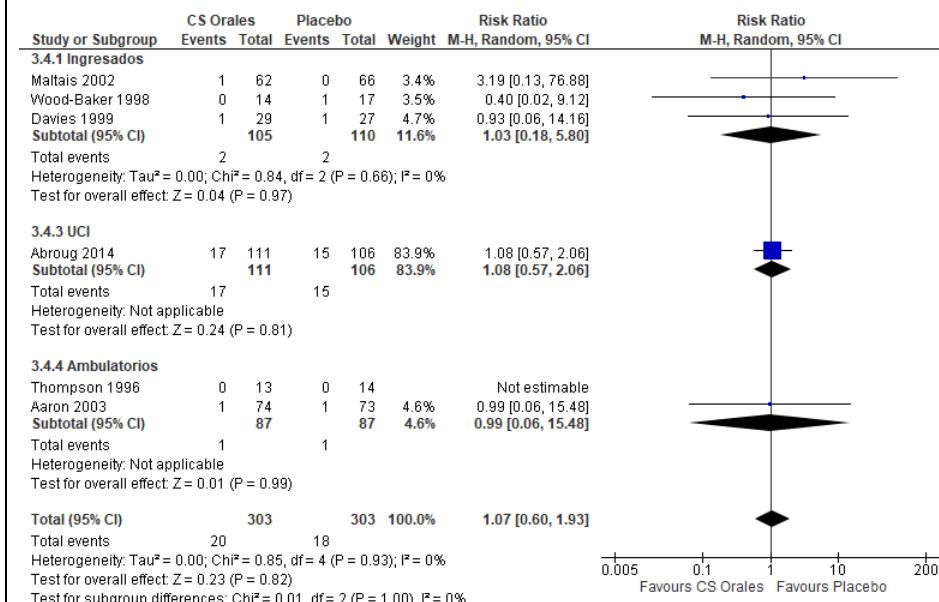


### Mortalidad por cualquier causa

En el análisis conjunto de los datos (6 ECAs, 606 pacientes) no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con corticosteroides orales y placebo (RR 1.07; IC95% 0.60 a 1.93; 38 eventos).

**Calidad moderada**

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



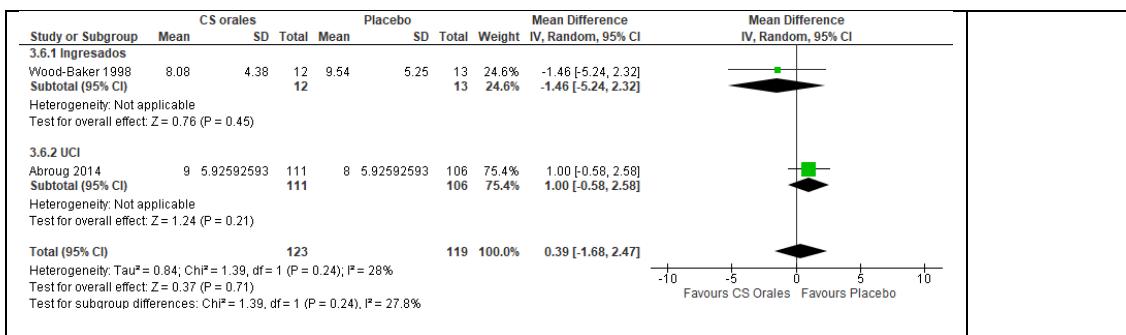
### Recurrencias

El análisis conjunto de los datos (2 ECAs, 199 pacientes) no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con corticosteroides orales y placebo (RR 0.78; IC95% 0.35 a 1.76; 39 eventos).

**Calidad baja**

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

<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="3">CS Orales</th><th colspan="3">Placebo</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Random, 95% CI</th></tr> <tr> <th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th><th>Weight</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>3.3.1 Ingresados</b></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Davies 1999</td><td>9</td><td>29</td><td>7</td><td>27</td><td>48.6%</td><td></td><td></td><td>1.20 [0.52, 2.76]</td><td></td></tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td>29</td><td></td><td>27</td><td>48.6%</td><td></td><td></td><td>1.20 [0.52, 2.76]</td><td></td></tr> <tr> <td>Total events</td><td>9</td><td></td><td>7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Heterogeneity: Not applicable</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td><b>3.3.2 Ambulatorios</b></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Aaron 2003</td><td>8</td><td>72</td><td>15</td><td>71</td><td>51.4%</td><td></td><td></td><td>0.53 [0.24, 1.16]</td><td></td></tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td>72</td><td></td><td>71</td><td>51.4%</td><td></td><td></td><td>0.53 [0.24, 1.16]</td><td></td></tr> <tr> <td>Total events</td><td>8</td><td></td><td>15</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Heterogeneity: Not applicable</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td><td><b>101</b></td><td></td><td><b>98</b></td><td><b>100.0%</b></td><td></td><td></td><td></td><td><b>0.78 [0.35, 1.76]</b></td><td></td></tr> <tr> <td>Total events</td><td>17</td><td></td><td>22</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.17; Chi<sup>2</sup> = 1.98, df = 1 (P = 0.16); I<sup>2</sup> = 49%</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.56)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 1.95, df = 1 (P = 0.16), I<sup>2</sup> = 48.8%</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	CS Orales			Placebo			Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Weight		<b>3.3.1 Ingresados</b>										Davies 1999	9	29	7	27	48.6%			1.20 [0.52, 2.76]		Subtotal (95% CI)		29		27	48.6%			1.20 [0.52, 2.76]		Total events	9		7							Heterogeneity: Not applicable										Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)										<b>3.3.2 Ambulatorios</b>										Aaron 2003	8	72	15	71	51.4%			0.53 [0.24, 1.16]		Subtotal (95% CI)		72		71	51.4%			0.53 [0.24, 1.16]		Total events	8		15							Heterogeneity: Not applicable										Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)										<b>Total (95% CI)</b>	<b>101</b>		<b>98</b>	<b>100.0%</b>				<b>0.78 [0.35, 1.76]</b>		Total events	17		22							Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.17; Chi <sup>2</sup> = 1.98, df = 1 (P = 0.16); I <sup>2</sup> = 49%										Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.56)										Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 1.95, df = 1 (P = 0.16), I <sup>2</sup> = 48.8%										
Study or Subgroup		CS Orales			Placebo						Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI																																																																																																																																																																														
	Events	Total	Events	Total	Weight																																																																																																																																																																																						
<b>3.3.1 Ingresados</b>																																																																																																																																																																																											
Davies 1999	9	29	7	27	48.6%			1.20 [0.52, 2.76]																																																																																																																																																																																			
Subtotal (95% CI)		29		27	48.6%			1.20 [0.52, 2.76]																																																																																																																																																																																			
Total events	9		7																																																																																																																																																																																								
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																											
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.67)																																																																																																																																																																																											
<b>3.3.2 Ambulatorios</b>																																																																																																																																																																																											
Aaron 2003	8	72	15	71	51.4%			0.53 [0.24, 1.16]																																																																																																																																																																																			
Subtotal (95% CI)		72		71	51.4%			0.53 [0.24, 1.16]																																																																																																																																																																																			
Total events	8		15																																																																																																																																																																																								
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																											
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)																																																																																																																																																																																											
<b>Total (95% CI)</b>	<b>101</b>		<b>98</b>	<b>100.0%</b>				<b>0.78 [0.35, 1.76]</b>																																																																																																																																																																																			
Total events	17		22																																																																																																																																																																																								
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.17; Chi <sup>2</sup> = 1.98, df = 1 (P = 0.16); I <sup>2</sup> = 49%																																																																																																																																																																																											
Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.56)																																																																																																																																																																																											
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 1.95, df = 1 (P = 0.16), I <sup>2</sup> = 48.8%																																																																																																																																																																																											
<b>Tasa de recurrencias</b>																																																																																																																																																																																											
Un ECAs, 143 pacientes mostraron una reducción significativa favorable a los corticoesteroides orales respecto a placebo en la tasa de recaídas. (HR 0.78; IC95% 0.61 a 0.99).								<b>Calidad moderada</b>																																																																																																																																																																																			
La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).																																																																																																																																																																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th rowspan="2">log[Hazard ratio]</th> <th rowspan="2">SE</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Hazard ratio</th> <th rowspan="2">IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>IV</th> <th>Fixed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>3.2.2 Ambulatorios</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aaron 2003</td> <td>-0.2518</td> <td>0.1251</td> <td>100.0%</td> <td>0.78 [0.61, 0.99]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.78 [0.61, 0.99]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Heterogeneity: Not applicable</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>0.78 [0.61, 0.99]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Heterogeneity: Not applicable</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Test for subgroup differences: Not applicable</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Study or Subgroup	log[Hazard ratio]	SE	Weight	Hazard ratio		IV, Fixed, 95% CI	IV	Fixed	<b>3.2.2 Ambulatorios</b>							Aaron 2003	-0.2518	0.1251	100.0%	0.78 [0.61, 0.99]			Subtotal (95% CI)			100.0%	0.78 [0.61, 0.99]			Heterogeneity: Not applicable							Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)							<b>Total (95% CI)</b>			100.0%	0.78 [0.61, 0.99]			Heterogeneity: Not applicable							Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)							Test for subgroup differences: Not applicable																																																																																																																								
Study or Subgroup	log[Hazard ratio]					SE	Weight		Hazard ratio		IV, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																
		IV	Fixed																																																																																																																																																																																								
<b>3.2.2 Ambulatorios</b>																																																																																																																																																																																											
Aaron 2003	-0.2518	0.1251	100.0%	0.78 [0.61, 0.99]																																																																																																																																																																																							
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.78 [0.61, 0.99]																																																																																																																																																																																							
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																											
Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)																																																																																																																																																																																											
<b>Total (95% CI)</b>			100.0%	0.78 [0.61, 0.99]																																																																																																																																																																																							
Heterogeneity: Not applicable																																																																																																																																																																																											
Test for overall effect: Z = 2.01 (P = 0.04)																																																																																																																																																																																											
Test for subgroup differences: Not applicable																																																																																																																																																																																											
<b>Calidad de vida - Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)</b>																																																																																																																																																																																											
Un ECA (147 pacientes) no muestra diferencias significativas entre el tratamiento con corticosteroides orales y placebo en el estado salud medida con el cuestionario CRQ (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) (MD 0.38 puntos más; IC95% 0.68 menos a 1.44 puntos más).								<b>Calidad moderada</b>																																																																																																																																																																																			
La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).																																																																																																																																																																																											
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">CS Orales</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> <th colspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>3.5.1 Ingresados</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Aaron 2003</td> <td>1.42</td> <td>4.43</td> <td>74</td> <td>1.04</td> <td>1.47</td> <td>73</td> <td>0.38 [-0.68, 1.44]</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Study or Subgroup	CS Orales			Placebo			Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI		Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			<b>3.5.1 Ingresados</b>										Aaron 2003	1.42	4.43	74	1.04	1.47	73	0.38 [-0.68, 1.44]																																																																																																																																																						
Study or Subgroup	CS Orales			Placebo			Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																																																																																																																																																																			
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																																																																																																																																																					
<b>3.5.1 Ingresados</b>																																																																																																																																																																																											
Aaron 2003	1.42	4.43	74	1.04	1.47	73	0.38 [-0.68, 1.44]																																																																																																																																																																																				
<b>Duración estancia hospitalaria</b>																																																																																																																																																																																											
En el análisis conjunto de los datos (2 ECAs, 242 pacientes) no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con corticosteroides orales y placebo (MD 0.39 días más; IC95% 1.68 menos a 2.47 días más).								<b>Calidad moderada</b>																																																																																																																																																																																			
La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).																																																																																																																																																																																											

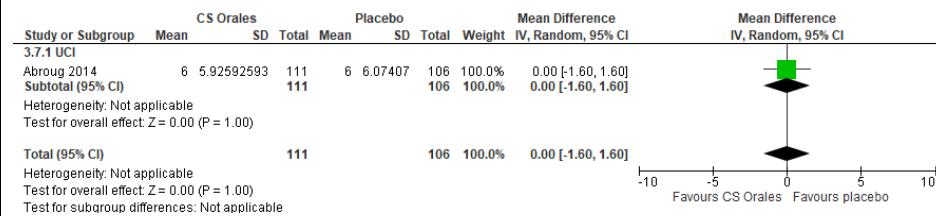


### Duración de la ventilación mecánica

Un ECA, 117 pacientes, no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con corticosteroides orales y placebo (MD 0; IC95% 1.6 días menos a 1.6 días más).

Calidad baja

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

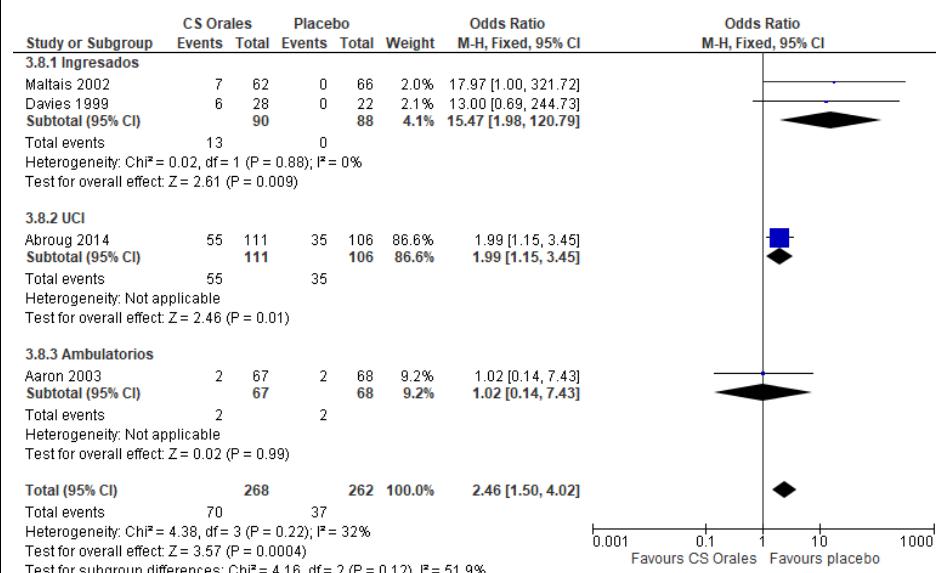


### Efectos indeseados - hiperglicemia

En el análisis conjunto de los datos (4 ECAs, 530 pacientes) mostró un incremento significativo de los pacientes con hiperglicemia entre el tratamiento con corticosteroides orales y placebo (RR 2.46; IC95% 1.50 a 4.02; 147 eventos más de 57 a 257 más por 1000 pacientes tratados).

Calidad moderada

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



### Balance entre beneficios y riesgos

Los corticoides orales reducen el fracaso terapéutico, la tasa de recurrencias sin impacto en la calidad de vida relacionada con la salud, la duración de la estancia hospitalaria, la duración de la ventilación mecánica o la mortalidad. Por el contrario si que se aprecia un incremento significativo de los pacientes con hiperglicemia.

Existen muy pocos datos sobre la eficacia de los corticoides orales en agudizaciones muy graves que cursen con acidosis respiratoria.
<b>Calidad global de la evidencia</b> La confianza global con los resultados fue moderada principalmente debido a la imprecisión de los resultados de mortalidad.
<b>Uso de recursos y costes</b> No se identificó ninguna referencia relevante para esta pregunta
<b>Recomendaciones</b> <b>En pacientes ambulatorios:</b> Se sugiere el uso de corticoides orales en pacientes con agudización moderada (recomendación débil, calidad de evidencia moderada)  <b>En pacientes ingresados:</b> Se recomienda el uso de corticoides orales en pacientes con una agudización grave de la EPOC (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)
<b>Especificaciones</b> La dosis recomendada de corticoides orales es de 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente, durante un máximo de 5 días en agudizaciones moderadas y durante un máximo de 12 días en agudizaciones graves.  La vía parenteral es preferible para las agudizaciones muy graves

Pregunta: ¿Se deben prescribir corticoides orales en las agudizaciones de la EPOC?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Oral corticosteroid	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Fracaso terapéutico</b>												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24/187 (12.8%)	55/190 (28.9%)	RR 0.42 (0.22 a 0.81)	168 menos por 1000 (de 226 menos a 55 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	20/303 (6.6%)	18/303 (5.9%)	RR 1.07 (0.60 a 1.93)	4 más por 1000 (de 24 menos a 55 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
<b>Tasa de recaídas (seguimiento a 30 días)</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	8/72 (11.1%)	15/71 (21.1%)	HR 0.78 (0.61 a 0.99)	42 menos por 1000 (de 76 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Recaídas</b>												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	17/101 (16.8%)	22/98 (22.4%)	RR 0.78 (0.35 a 1.76)	49 menos por 1000 (de 146 menos a 171 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
<b>Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) (cambio respecto basal)</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	74	73	-	MD 0.38 más (0.68 menos a 1.44 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Duración estancia hospitalaria (días)</b>												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	123	119	-	MD 0.39 más (1.68 menos a 2.47 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
<b>Duración ventilación mecánica (días)</b>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>e</sup>	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno	111	106	-	MD 0 (1.6 menos a 1.6 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
<b>Efectos indeseados - hiperglicemia (seguimiento a 30 días)</b>												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Oral corticosteroid	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	70/268 (26.1%)	37/262 (14.1%)	OR 2.46 (1.50 a 4.02)	147 más por 1000 (de 57 más a 257 más )		MODERADA	IMPORTANTE

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

## Explicaciones

- a. Un único estudio
- b. Escaso número de eventos; los límites del IC95% indican un efecto beneficioso o perjudicial relevante
- c. Variabilidad significativa de los resultados entre los distintos estudios incluidos
- d. Los límites inferior o superior del IC95% superan la diferencia mínima clínicamente relevante
- e. Estudio abierto; no se puede descartar un potencial riesgo de sesgo en la evaluación de un desenlace subjetivo

## PREGUNTA 6

### Pregunta para responder:

#### ¿La determinación de los eosinófilos, es útil para guiar la administración de corticosteroides orales en los pacientes con una agudización de la EPOC?

Para responder a la pregunta de la determinación de eosinófilos para guiar el tratamiento con corticosteroides orales se identificaron dos revisiones, una de ellas narrativa (Bafadhel 2014 y Bruselle 2018). Estas dos revisiones identificaron un estudio que evaluó la relación entre la concentración de eosinófilos y los resultados clínicos del tratamiento con corticosteroides orales (Bafadhel 2012). Posteriormente se identificó un ECA adicional (Sivapalan 2019).

### Revisiones sistemáticas:

1. Bafadhel M, Davies L, Calverley PM, Aaron SD, Brightling CE, Pavord ID. Blood eosinophil guided prednisolone therapy for exacerbations of COPD: a further analysis. Eur Respir J 2014; 44: 789–91
2. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, Barnes N, Hilton E. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. Respir Med. 2018 May;138:21

### Ensayos clínicos aleatorizados:

1. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 48–55.
2. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, Laub RR, Moberg M, Bech CS, Eklöf J, Holm FS, Armbruster K, Sivapalan P, Mosbech C, Ali AKM, Seersholt N, Wilcke JT, Brøndum E, Sonne TP, Rønholt F, Andreassen HF, Ulrik CS, Vestbo J, Jensen JS. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2019 Aug;7(8):699-709

Los dos estudios aleatorizaron los pacientes a una estrategia de tratamiento guiada por la determinación de eosinófilos en sangre. En el primer estudio el grupo de tratamiento guiado recibió 30mg de prednisolona oral o placebo según el resultado de los eosinófilos en sangre (más del 2% o igual o menor al 2%). El grupo de tratamiento estándar recibió 30mg de prednisolona independientemente de los resultados. Todos los pacientes recibieron además tratamiento con antibióticos de amplio espectro (Bafadhel 2012).

En el segundo estudio evaluó una estrategia de reducción del tratamiento con corticosteroides corticosteroides de modo que todos los pacientes recibieron 80 mg de metilprednisolona IV, durante los 4 siguientes días el grupo de tratamiento guiado sólo recibió 37,5 mg de prednisolona oral los días con una determinación de eosinófilos  $>3 \times 10^9/L$ . El grupo estándar recibió prednisolona oral los 4 días siguientes, independientemente de los resultados de eosinófilos en sangre (Sivapalan 2019).

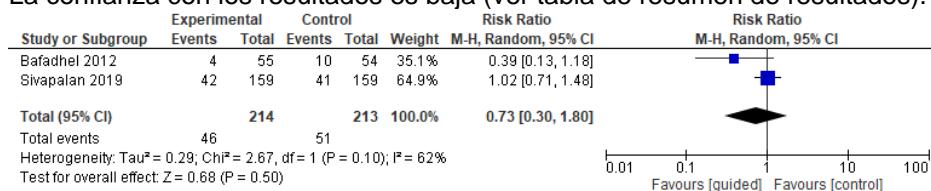
### Tratamiento con antibióticos guiado por eosinófilos vs tratamiento estándar

#### Fracaso terapéutico

En el análisis conjunto de los datos (2 ECAs, 427 pacientes) no mostró diferencias significativas respecto al fracaso terapéutico entre la estrategia guiada por la determinación de eosinófilos en sangre o el criterio habitual (RR 0.73; IC95% 0.30 a 1.80; 97 eventos).

Calidad baja

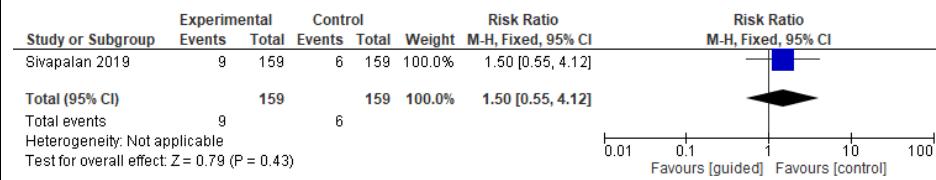
La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).



### Mortalidad por cualquier causa

Un ECA (318 pacientes) no muestra una diferencia significativa en la mortalidad entre las dos estrategias (RR 1.50; IC95% 0.55 a 4.12; 15 eventos).

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

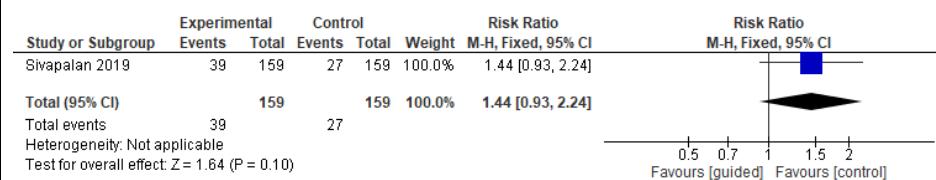


Calidad baja

### Reingreso por EPOC agudizado o muerte (día 30)

Un ECA (318 pacientes) no muestra una diferencia significativa en un desenlace combinado de re-hospitalización por EPOC y muerte a los 30 días de seguimiento (RR 1.44; IC95% 0.93 a 2.24; 56 eventos).

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

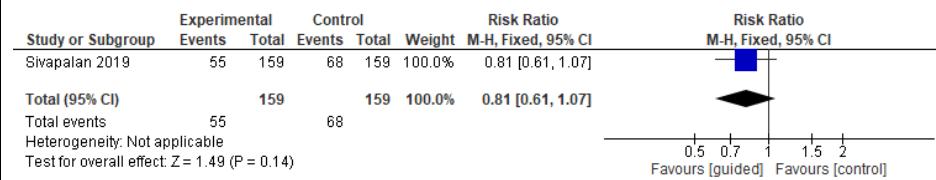


Calidad baja

### Pacientes con infecciones que requirieron tratamiento con antibióticos (día 90)

Un ECA (318 pacientes) no muestra una diferencia significativa en el número de pacientes con infecciones que requirieron tratamiento con antibióticos a los 30 días de seguimiento (RR 0.81; IC95% 0.61 a 1.07; 123 eventos).

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

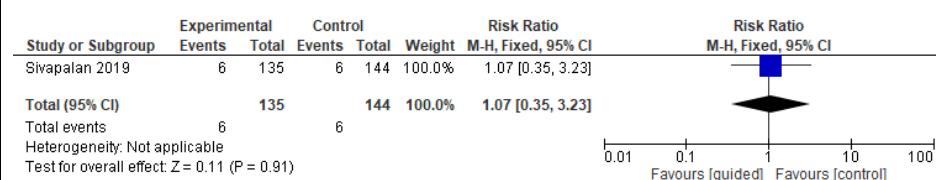


Calidad baja

### Diagnóstico de diabetes

Un ECA (318 pacientes) no muestra una diferencia significativa en el número de pacientes con un nuevo diagnóstico de diabetes entre las dos estrategias (RR 1.07; IC95% 0.35 a 3.23; 12 eventos).

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

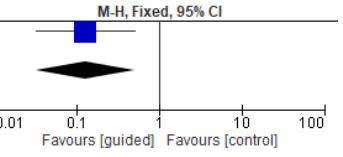
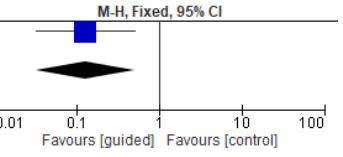
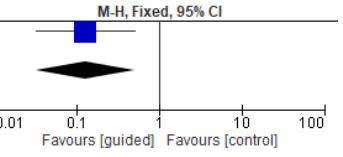
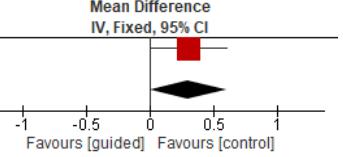
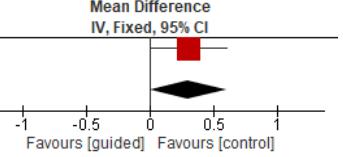
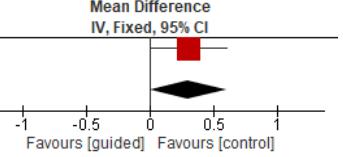


Calidad baja

### Empeoramiento del control de la diabetes

En un ECA (318 pacientes) la estrategia guiada por la determinación de eosinófilos en sangre muestra una reducción significativa en el número de pacientes con empeoramiento del control de la diabetes existente (RR 0.13; IC95% 0.03 a 0.49; 12 eventos).

Calidad baja

<p>La confianza con los resultados es baja (ver tabla de resumen de resultados).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Experimental</th><th colspan="2">Control</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th><th rowspan="2">Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th></tr> <tr> <th>Events</th><th>Total</th><th>Events</th><th>Total</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sivapalan 2019</td><td>2</td><td>24</td><td>10</td><td>15</td><td>100.0%</td><td>0.13 [0.03, 0.49]</td><td></td></tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td><td>24</td><td></td><td>15</td><td>100.0%</td><td>0.13 [0.03, 0.49]</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Total events</td><td>2</td><td></td><td>10</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Heterogeneity: Not applicable</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 2.97 (P = 0.003)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Events	Total	Events	Total	Sivapalan 2019	2	24	10	15	100.0%	0.13 [0.03, 0.49]		Total (95% CI)	24		15	100.0%	0.13 [0.03, 0.49]			Total events	2		10					Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 2.97 (P = 0.003)								
Study or Subgroup		Experimental		Control					Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																										
	Events	Total	Events	Total																																																	
Sivapalan 2019	2	24	10	15	100.0%	0.13 [0.03, 0.49]																																															
Total (95% CI)	24		15	100.0%	0.13 [0.03, 0.49]																																																
Total events	2		10																																																		
Heterogeneity: Not applicable																																																					
Test for overall effect: Z = 2.97 (P = 0.003)																																																					
<p><b>Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ)</b></p> <p>Un ECA (109 pacientes) no muestra una reducción significativa entre las dos estrategias en el estado salud medido con el cuestionario CRQ (Chronic Respiratory Disease Questionnaire) MD 0.3 puntos más; IC95% 0 a 0.6 puntos más).</p> <p>La confianza con los resultados es moderada (ver tabla de resumen de resultados).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th><th colspan="2">Mean Difference</th><th colspan="2">SE</th><th rowspan="2">Weight</th><th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th><th rowspan="2">Mean Difference IV, Fixed, 95% CI</th></tr> <tr> <th>Mean Difference</th><th></th><th>SE</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bafadhel 2012</td><td>0.3</td><td>0.1531</td><td>100.0%</td><td>0.30 [-0.00, 0.60]</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>0.30 [-0.00, 0.60]</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Heterogeneity: Not applicable</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	Mean Difference		SE		Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference		SE		Bafadhel 2012	0.3	0.1531	100.0%	0.30 [-0.00, 0.60]				Total (95% CI)			100.0%	0.30 [-0.00, 0.60]				Heterogeneity: Not applicable								Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)								<b>Calidad moderada</b>								
Study or Subgroup		Mean Difference		SE					Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI																																										
	Mean Difference		SE																																																		
Bafadhel 2012	0.3	0.1531	100.0%	0.30 [-0.00, 0.60]																																																	
Total (95% CI)			100.0%	0.30 [-0.00, 0.60]																																																	
Heterogeneity: Not applicable																																																					
Test for overall effect: Z = 1.96 (P = 0.05)																																																					
<p><b>Balance entre beneficios y riesgos</b></p> <p>En general no se detectaron diferencias significativas entre las dos estrategias respecto al fracaso terapéutico, reingresos, mortalidad o estado de salud. Sin embargo, un estudio diseñado para reducir el uso de corticosteroides orales en aquellos pacientes con un valor bajo de eosinófilos en sangre mostró un mejor control de los pacientes con diabetes. Este estudio muestra que el grupo que siguió una estrategia guiada recibió una menor dosis de corticosteroides orales (en el seguimiento a 5, 30 y 90 días).</p> <p>La determinación de eosinófilos en sangre como estrategia orientada a reducir el tratamiento con corticosteroides orales en los pacientes con agudizaciones de la EPOC consigue reducir la dosis total sin diferencias significativas en el control de la EPOC.</p>																																																					
<p><b>Calidad global de la evidencia</b></p> <p>La confianza global con los resultados fue baja principalmente debido a la variabilidad e imprecisión de los resultados.</p>																																																					
<p><b>Uso de recursos y costes</b></p> <p>No se identificó ninguna referencia relevante para esta pregunta</p>																																																					
<p><b>Recomendaciones</b></p> <p>Se recomienda administrar el uso de corticoides orales en pacientes con recuento de eosinófilos <math>\geq 300</math> células/<math>\text{mm}^3</math> (recomendación débil, calidad de evidencia baja).</p>																																																					
<p><b>Especificaciones</b></p> <p>La eficacia de los corticoides orales en las agudizaciones de la EPOC es mayor en pacientes con recuento de eosinófilos <math>\geq 300</math> células/<math>\text{mm}^3</math></p>																																																					

Pregunta: ¿La determinación de los eosinófilos, es útil para guiar la administración de corticosteroides orales en los pacientes con una agudización de la EPOC?

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la determinación de eosinófilos en sangre	criterio habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Fracaso terapéutico</b>												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	46/214 (21.5%)	51/213 (23.9%)	RR 0.73 (0.30 a 1.80)	50 más por 1000 (de 70 menos a 170 más )		CRÍTICO
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	9/159 (5.7%)	6/159 (3.8%)	RR 1.50 (0.55 a 4.12)	19 más por 1000 (de 17 menos a 118 más )		CRÍTICO
<b>Reingreso por EPOC agudizado o muerte (día 30)</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	serio <sup>d</sup>	serio <sup>b</sup>	ninguno	39/159 (24.5%)	27/159 (17.0%)	RR 1.44 (0.93 a 2.24)	75 más por 1000 (de 12 menos a 211 más )		IMPORTANTE
<b>Pacientes con infecciones que requirieron tratamiento con antibióticos (día 90)</b>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>f</sup>	no es serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	55/159 (34.6%)	68/159 (42.8%)	RR 0.81 (0.61 a 1.07)	81 menos por 1000 (de 167 menos a 30 más )		IMPORTANTE
<b>Diagnóstico de diabetes</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	6/135 (4.4%)	6/144 (4.2%)	RR 1.07 (0.35 a 3.23)	3 más por 1000 (de 27 menos a 93 más )		IMPORTANTE
<b>Empeoramiento del control de la diabetes</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	2/24 (8.3%)	10/15 (66.7%)	RR 0.13 (0.03 a 0.49)	580 menos por 1000 (de 647 menos a 340 menos )		IMPORTANTE
<b>Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRO)</b>												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>g</sup>	ninguno	55	54	-	MD 0.3 más alto. (0 a 0.6 más alto.)		IMPORTANTE

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

## Explicaciones

- a. Variabilidad significativa en los resultados de los distintos estudios
- b. Número escaso de eventos; límites del IC95% que apuntan a un efecto beneficioso o perjudicial
- c. Un solo estudio
- d. Desenlace combinado con una importancia relativa muy distinta
- e. Número muy escaso de eventos
- f. Estudio con un diseño abierto, no se puede descartar la influencia en la valoración de desenlaces subjetivos
- g. El límite superior del IC95% supera el límite establecido como clínicamente relevante (0,5 puntos)

