

VOLUMEN 59, DICIEMBRE 2019 ISSN 1094-5539

PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS

Reimpresión de *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;59:101841

**Perfil de eficacia y de seguridad cardiovascular del
tratamiento de doble broncodilatación en la enfermedad
pulmonar obstructiva crónica: análisis comparativo
bidimensional de diversas combinaciones a dosis fijas**

Paola Rogliani, Maria Gabriella Matera, Beatrice Ludovica Ritondo,
Ilaria De Guido, Ermanno Puxeddu, Mario Cazzola, Luigino Calzetta



Título y publicación originales:

"Efficacy and cardiovascular safety profile of dual bronchodilation therapy in chronic obstructive pulmonary disease: A bidimensional comparative analysis across fixed dose combinations", Paola Rogliani, Maria Gabriella Matera, Beatrice Ludovica Ritondo, Ilaria De Guido, Ermanno Puxeddu, Mario Cazzola, Luigino Calzetta, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 59, December 2019, Article 101841.

© de la traducción al español: 2019 Published by Elsevier Ltd.
Originally published in English: © 2019 Published by Elsevier Ltd.

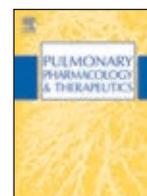
Los profesionales de la salud y los investigadores deben basarse siempre en su propia experiencia y conocimientos al evaluar y utilizar cualquier información, método, compuesto o experimento de los aquí descritos. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos. En todo aquello que la ley permita, Elsevier no asume en relación con la traducción responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier in relation to the translation for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein.

Editado por:
Elsevier España, S.L.U.
(A member of Elsevier)
Av. Josep Tarradellas, 20-30
08029 Barcelona
Tel.: 932 000 711
Fax: 932 091 136



ELSEVIER



Perfil de eficacia y de seguridad cardiovascular del tratamiento de doble broncodilatación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: análisis comparativo bidimensional de diversas combinaciones a dosis fijas

Paola Rogliani^{a,*}, Maria Gabriella Matera^b, Beatrice Ludovica Ritondo^a, Ilaria De Guido^a, Ermanno Puxeddu^a, Mario Cazzola^a, Luigino Calzetta^a

^a Unit of Respiratory Medicine, Department of Experimental Medicine, University of Rome "Tor Vergata", Roma, Italia

^b Unit of Pharmacology, Department of Experimental Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Nápoles, Italia

RESUMEN

A pesar de que en la actualidad hay varias combinaciones a dosis fijas (CDF) de agonista β_2 de acción prolongada (LABA)/antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) autorizadas para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los datos existentes de comparación directa de diferentes CDF de LABA/LAMA son limitados. El objetivo de este estudio fue comparar el perfil de eficacia/seguridad de las CDF de LABA/LAMA autorizadas en la EPOC. Se llevó a cabo un metanálisis en red relacionando los resultados de eficacia (volumen espiratorio forzado en 1 s, *St. George Respiratory Questionnaire*, índice de disnea transicional) y de seguridad (acontecimientos adversos cardiovasculares graves) obtenidos en ensayos controlados y aleatorizados en los que se compararon directamente CDF de LABA/LAMA con placebo y/o entre sí. Se realizó un análisis de superficie bajo la curva del *ranking* acumulado (SUCRA) para cada variable de valoración (SUCRA: 1 = mejor, 0 = peor). El perfil combinado de eficacia/seguridad se presentó mediante la nueva *Improved Bidimensional SUCRA* (IBiS: cuanto más alto es su valor, mejor es el tratamiento). Se extrajeron datos procedentes de 12.136 pacientes con EPOC (79,50% de CDF de LABA/LAMA frente a placebo; 20,50% de comparación directa entre diferentes CDF de LABA/LAMA) de 22 estudios publicados entre 2013 y 2019. La puntuación IBiS mostró el siguiente orden del perfil de eficacia/seguridad: tiotropio/olodaterol 5/5 μg (área 66,83%) » glicopirronio/indacaterol 15,6/27,5 μg (área 40,43%) > umeclidinio/vilanterol 62,5/25 μg (área 30,48%) \approx aclidinio/formoterol 400/12 μg (área 28,44%) > glicopirronio/indacaterol 50/110 μg (área 19,95%) > glicopirronio/formoterol 14,4/9,6 μg (área 11,50%). Cada CDF de LABA/LAMA disponible tiene un perfil de eficacia/seguridad específico que es preciso tener en cuenta para un tratamiento personalizado en la EPOC. Son necesarios estudios de comparación directa para evaluar la repercusión de diferentes CDF de LABA/LAMA en el riesgo de agudización de la EPOC, con objeto de mejorar la información aportada por esta síntesis cuantitativa.

1. Introducción

A pesar de que el tratamiento de doble broncodilatación continúa siendo la piedra angular de la terapia en la mayor parte de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [1], hasta la fecha son todavía pocos los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) [2-4] en los que se ha realizado una comparación directa de dos combinaciones a dosis fijas (CDF) diferentes de agonista β_2 de acción prolongada (LABA)/antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA). Por lo que respecta al cambio respecto a la situación basal del valor valle del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1), umeclidinio/vilanterol 62,5/25 μg (U/V 62,5/25) fue superior a glicopirronio/indacaterol 50/110 μg (G/I 50/110) y a tiotropio/olodaterol 5/5 μg (T/O 5/5), mientras que no se observaron diferencias entre U/V 62,5/25 y G/I 50/110 [2-4].

Sin embargo, existe la posibilidad de que los resultados principales obtenidos en algunos de estos estudios se vieran afectados por ciertas limitaciones, como la corta duración del tratamiento [3,4], el número de pacientes incluidos que no permitía detectar diferencias entre los

tratamientos [4], posibles diferencias en la gravedad de la enfermedad y en las características basales de los pacientes con EPOC [2-4]. También podría haberse introducido un sesgo en los resultados como consecuencia del diseño del estudio, ya que dos de los ECA [3,4] se diseñaron como estudios de grupos cruzados.

Así pues, en la actualidad existe necesidad de abordar la laguna del conocimiento relativa a comparaciones no sesgadas de las diferentes CDF de LABA/LAMA actualmente autorizadas, por lo que respecta a su perfil de eficacia y de seguridad cardiovascular.

Según lo indicado recientemente por Gershon *et al.* [5], un metanálisis de ECA bien realizado proporciona el nivel de evidencia más alto, superior incluso al obtenido en ECA individuales. Además, junto con las estimaciones del efecto, los metanálisis en red pueden proporcionar una información de apoyo de considerable interés para los clínicos en forma de ordenación de los tratamientos, que generalmente se resume mediante un parámetro denominado superficie bajo la curva del *ranking* acumulado (SUCRA, *surface under the cumulative ranking curve*) [6]. De hecho, la puntuación SUCRA facilita la interpretación de los resultados de las comparaciones múltiples, pero

* Autor para correspondencia. Department of Experimental Medicine, Via Montpellier 1, 00133, Rome, Italia.
Correo electrónico: paola.rogliani@uniroma2.it (P. Rogliani).

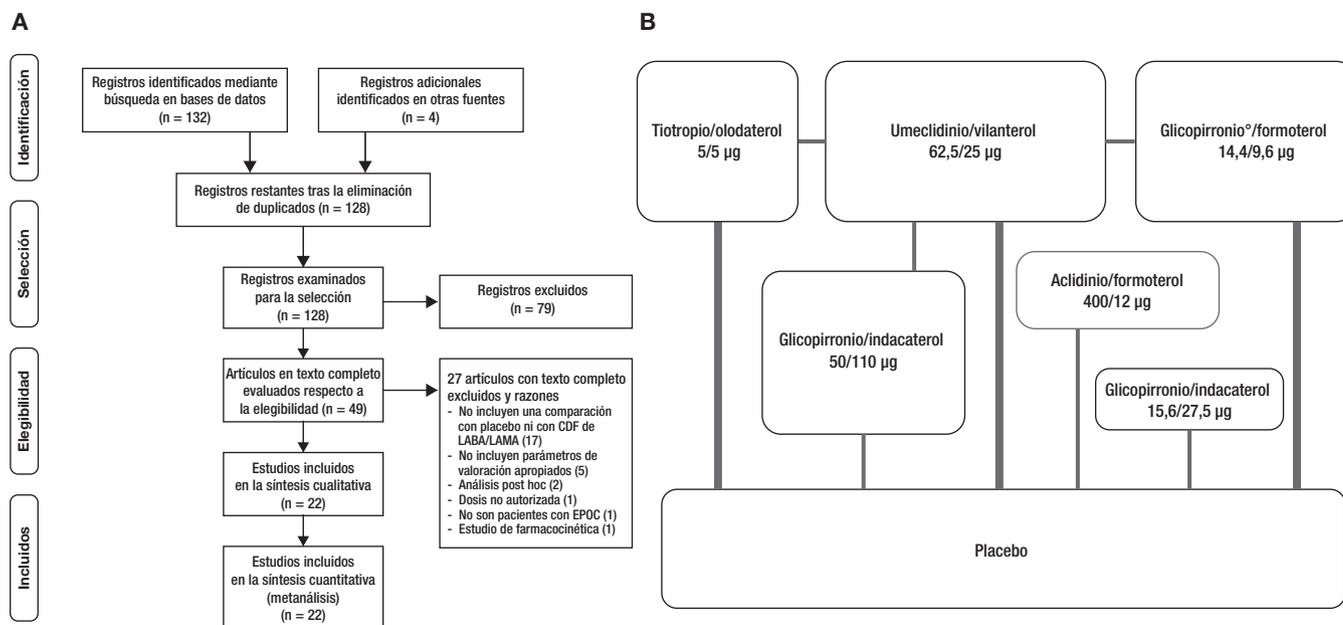


Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA para la identificación de los estudios incluidos en el metanálisis en red (A) y diagrama en el que se muestra la red de los tratamientos (B): los vínculos entre los nodos indican las comparaciones directas entre pares de elementos; el grosor de las líneas es proporcional al número de pacientes en los que se realizan las comparaciones directas de pares de tratamiento. *Equivalente a glicopirrolato 18 µg.

los rankings resultantes son específicos para cada uno de los parámetros de valoración.

Por consiguiente, el objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de alta calidad, junto con un metanálisis, mediante la inclusión en la red de los ECA que presentaban comparaciones directas de las CDF de LABA/LAMA actualmente autorizadas frente a un placebo, junto con los ECA en los que se han comparado directamente como mínimo dos CDF de LABA/LAMA diferentes. El parámetro de valoración principal de este estudio fue la puntuación IBiS, una puntuación SUCRA bidimensional aplicada (*Implemented Bidimensional SUCRA*) que permite evaluar mediante una sola medida del resultado la eficacia global y el perfil de seguridad cardiovascular de las medicaciones investigadas.

2. Material y métodos

2.1. Estrategia de búsqueda

Este metanálisis en red se ha registrado en PROSPERO (número de registro: CRD42017070100; accesible en https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017070100), y se ha llevado a cabo ateniéndose a lo establecido en las normas de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P) [7]. Se presentan el diagrama de flujo y los nodos de la red de PRISMA-P en la figura 1. Esta síntesis cuantitativa satisfizo todos los elementos recomendados que se indican en la lista de verificación de PRISMA-P [7].

Dos de los autores (PR y LC) realizaron una búsqueda bibliográfica exhaustiva entre el 25 de mayo de 2019 y el 30 de mayo de 2019 para identificar ECA en los que se evaluara la repercusión de un tratamiento de doble broncodilatación en los pacientes con EPOC. Se utilizó el marco de referencia PICO (Paciente problema, Intervención, Comparación y resultado [*Outcome*]) para establecer la estrategia de búsqueda bibliográfica, según lo descrito anteriormente [8]. Así, el “Paciente problema” incluyó a sujetos con EPOC; la “Intervención” fue la administración de un tratamiento de CDF de LABA/LAMA; la “Comparación” se realizó respecto a otras CDF de LABA/LAMA o respecto al placebo; los “resultados (*Outcomes*)” fueron la función pulmonar evaluada mediante el cambio del FEV₁, la disnea evaluada con el cambio del índice de disnea transicional (TDI, *transitional dyspnea*

index), la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS) evaluada mediante el cambio en el cuestionario *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) y el perfil de seguridad cardiovascular evaluado mediante el riesgo de acontecimientos adversos graves (AAG) cardiovasculares.

Se realizó una búsqueda de ECA de las CDF de LABA/LAMA actualmente autorizadas para la EPOC por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y/o la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos. Concretamente, se buscaron las CDF de acilidinio/formoterol 400/12 µg (A/F 400/12) AND/OR glicopirronio/formoterol 14,9/9,6 µg (G/F 14,4/9,6) AND/OR glicopirronio/indacaterol 15,6/27,5 µg (G/I 15,6/27,5) AND/OR G/I 50/110 AND/OR T/O 5/5 AND/OR U/V 62,5/25, y los términos “chronic obstructive pulmonary disease” AND/OR “COPD” para la enfermedad, en las bases de datos de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov y EU Clinical Trials, para identificar los estudios de interés de una duración ≥ 2 semanas publicados en inglés hasta el 30 de mayo de 2019. Se verificaron las referencias bibliográficas de metanálisis y revisiones de publicaciones recientes para seleccionar otros estudios pertinentes, si los había [9-11].

Los resultados de la búsqueda bibliográfica se cargaron en el programa Eppi-Reviewer 4 (EPPI-Centre Software, Londres, Reino Unido), un programa informático a través de internet para el manejo y análisis de datos en las revisiones bibliográficas, que facilita la colaboración entre los evaluadores durante el proceso de selección de los estudios [12].

Dos de los evaluadores (PR y LC) verificaron de manera independiente los ECA pertinentes identificados en las búsquedas bibliográficas y las bases de datos. Los ECA se seleccionaron según los criterios antes mencionados, y toda posible diferencia de opinión respecto a la elegibilidad de un estudio se resolvió mediante consenso.

2.2. Selección de los estudios

Los criterios para la inclusión de los estudios en el metanálisis en red fueron que se tratara de ECA de alta calidad, con una puntuación de Jadad ≥ 3 y de una duración de ≥ 2 semanas en pacientes con EPOC de moderada a muy grave, para comparar CDF de LABA/LAMA con un placebo o con distintas CDF de LABA/LAMA entre sí.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: puntuación de Jadad < 3, duración del estudio < 2 semanas, pacientes con EPOC leve,

Tabla 1
Parámetros demográficos de los pacientes, características basales y características del estudio, según lo descrito en los ECA incluidos en el metanálisis en red

Autor, estudio y año	Identificador de ClinicalTrials.gov	Diseño del estudio	Duración del tratamiento (semanas)	Número de pacientes analizados	Fármacos (dosis)	Comparador	Dispositivo inhalador
AERISTO, 2019 [2].	NCT03162055	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble placebo, de grupos paralelos, controlado con tratamiento activo	24	1016	Glicopirronio ^o /formoterol 14,4/9,6 µg	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg	PMDI (Co-Suspension™ Delivery Technology); umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg; DPI (Ellipta®)
Feldman et al., 2017 [3]	NCT02799784	Aleatorizado, abierto, de grupos cruzados	8	236	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg	Tiotropio/olodaterol 5/5 µg	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg; DPI (Ellipta®); SMI (Respimat®) ND
Kerwin et al., 2017 [4]	NCT02487446, NCT02487498	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo, de grupos cruzados, con doble placebo	12	712	Glicopirronio/indacaterol 15,6/27,5 µg	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg	DPI (Genuair®/Pressair®)
D'Urzo et al., 2017 [28]	NCT01572792	Aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y con tratamiento activo	28	328	Acidiniio/formoterol 400/12 µg	Placebo	DPI (Genuair®/Pressair®)
D'Urzo et al., AUGMENT-COPD, 2014 [29]	NCT01437397	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	24	667	Acidiniio/formoterol 400/12 µg	Placebo	DPI (Genuair®/Pressair®)
Singh et al., ACIFORM-COPD, 2014 [30]	NCT01462942	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con tratamiento activo y con placebo	24	579	Acidiniio/formoterol 400/12 µg	Placebo	DPI (Genuair®/Pressair®)
Lipworth et al., PINNACLE 4, 2018 [31]	NCT02343458	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	24	786	Glicopirronio ^o /formoterol 14,4/9,6 µg	Placebo	PMDI (Co-Suspension™ Delivery Technology)
Martinez et al., PINNACLE 1 y 2, 2017 [32]	NCT01854645, NCT01854658	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	24	1478	Glicopirronio ^o /formoterol 14,4/9,6 µg	Placebo	PMDI (Co-Suspension™ Delivery Technology)
Mahler et al., FLIGHT, 2015 [33]	NCT01727141, NCT01712516	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y con tratamiento activo	12	1016	Glicopirronio/indacaterol 15,6/27,5 µg	Placebo	DPI (Neohaler®)
Watz et al., MOVE, 2016 [34]	NCT01996319	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados	3	194	Glicopirronio/indacaterol 50/110 µg	Placebo	ND
Beeh et al., BRIGHT, 2014 [35]	NCT01294787	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados con tres períodos, con doble placebo	3	84	Glicopirronio/indacaterol 50/110 µg	Placebo	DPI (Breezhaler®)
Mahler et al., BLAZE, 2014 [36]	NCT01490125	Multicéntrico, aleatorizado, ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados con tres períodos, con doble placebo	6	246	Glicopirronio/indacaterol 50/110 µg	Placebo	DPI (Breezhaler®)
Bateman et al., SHINE, 2013 [37]	NCT01202188	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y con tratamiento activo	26	706	Glicopirronio/indacaterol 50/110 µg	Placebo	DPI (Breezhaler®)
Dahl et al., ENLIGHTEN, 2013 [38]	NCT01120717	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, con doble placebo	52	338	Glicopirronio/indacaterol 50/110 µg	Placebo	DPI (ND)
O'Donnell et al., MORACTO, 2017 [39]	NCT01533922, NCT01533935	Replicado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados de forma incompleta	6	450	Tiotropio/olodaterol 5/5 µg	Placebo	SMI (Respimat®)
Troosters et al., PHYSACTO, 2016 [40]	NCT02085161	Aleatorizado, parcialmente doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	12	151	Tiotropio/olodaterol 5/5 µg	Placebo	SMI (Respimat®)
Beeh et al., 2015 [41]	NCT01559116	Multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos cruzados de forma incompleta	6	139	Tiotropio/olodaterol 5/5 µg	Placebo	SMI (Respimat®)

(continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (continuación)

Autor, estudio y año	Pauta de administración	Criterios de inclusión principales	Edad (años)	Varones (%)	Fumadores actuales (%)	Antecedentes de tabaquismo (paquetes-años)	FEV ₁ posbroncodilatador (% del predicho)	Puntuación de Jaded
Singh <i>et al.</i> , OTEMTO, 2015 [42]	NCT01964352, NCT02006732	Multinacional, replicado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	12	811	Tiotropio/olodaterol 5/5 µg	Placebo	SMI (Respimat®)	
Siler <i>et al.</i> , 2016 [43]	NCT02152605	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	12	496	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg	Placebo	DPI (Eliipta®)	
Zheng <i>et al.</i> , 2015 [44]	NCT01636713	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos	24	387	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg	Placebo	DPI (ND)	
Maltais <i>et al.</i> , 2014 [45]	NCT01323660, NCT01328444	Multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos	12	603	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg	Placebo	DPI (Eliipta®)	
Donohue <i>et al.</i> , 2013 [46]	NCT01313650	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo	24	693	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg	Placebo	DPI (ND)	
AERISTO, 2019 [2].	Glicopirronio [®] /formoterol 14,4/9,6 µg: dos veces al día; umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg: una vez al día	EPOC (FEV ₁ /FVC pre y posbroncodilatador < 0,7; FEV ₁ posbroncodilatador < 80% del valor predicho)	40-95	ND	ND	> 10	ND	4
Feldman <i>et al.</i> , 2017 [3]	Umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg: una vez al día; tiotropio/olodaterol 5/5 µg: una vez al día	EPOC (FEV ₁ /FVC pre y posbroncodilatador < 0,7; FEV ₁ posbroncodilatador ≥ 50% y ≤ 70% del valor predicho)	64,4	60	53	50,2	59,6	3
Kerwin <i>et al.</i> , 2017 [4]	Glicopirronio/indacaterol 15,6/27,5 µg: una vez al día; umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg: dos veces al día	EPOC de moderada a muy grave (FEV ₁ /FVC posbroncodilatador < 70%; FEV ₁ posbroncodilatador ≥ 30% y < 80% del valor predicho; Medical Research Council Dyspnea Scale modificada de grado ≥ 2)	64	53,1	57,1	53,3	54,3	5
D'Urzo <i>et al.</i> , 2017 [28]	Dos veces al día	EPOC de moderada a grave (FEV ₁ /FVC posbroncodilatador < 0,7; FEV ₁ ≥ 30% y < 80% del valor predicho)	63,5	52	53,3	53,9	52,7	5
D'Urzo <i>et al.</i> , AUGMENT-COPD, 2014 [29]	Dos veces al día	EPOC estable de moderada a grave (FEV ₁ /FVC posbroncodilatador < 0,7; FEV ₁ ≥ 30% y < 80% del valor predicho)	63,9	51,4	51,3	53,3	52,9	3
Singh <i>et al.</i> , ACLIFORM-COPD, 2014 [30]	Dos veces al día	EPOC de moderada a grave (FEV ₁ /FVC posbroncodilatador < 0,7; FEV ₁ ≥ 30% y < 80% del valor predicho)	63,5	69,5	47,8	> 10	54,8	4
Lipworth <i>et al.</i> , PINNACLE 4, 2018 [31]	Dos veces al día	EPOC de moderada a muy grave (FEV ₁ /FVC posbroncodilatador < 0,7; < 80% del valor predicho y ≥ 750 ml si el FEV ₁ es < 30% del valor normal predicho)	64,3	73,4	46,9	45,8	54,2	4
Martinez <i>et al.</i> , PINNACLE 1 y 2, 2017 [32]	Dos veces al día	EPOC de moderada a muy grave (FEV ₁ /FVC posbroncodilatador < 0,7; < 80% del valor predicho y ≥ 750 ml si el FEV ₁ es < 30% del valor normal predicho)	63,0	55,1	53,2	51,4	51,7	4

(continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (continuación)

Mahler <i>et al.</i> , FLIGHT, 2015 [33]	Dos veces al día	63,3	61,8	51,0	> 10	54,7	5
Watz <i>et al.</i> , MOVE, 2016 [34]	Una vez al día	62,8	65,5	56,7	47,5	61,6	4
Beeh <i>et al.</i> , BRIGHT, 2014 [35]	Una vez al día	62,1	63,1	53,6	≥ 10	55,9	4
Mahler <i>et al.</i> , BLAZE, 2014 [36]	Una vez al día	< 65 años: 57,7%; ≥ 65: 42,23	70,3	56,1	45,5	46,0	3
Bateman <i>et al.</i> , SHINE, 2013 [37]	Una vez al día	64,2	74,6	40,3	> 10	55,5	4
Dahl <i>et al.</i> , ENLIGHTEN, 2013 [38]	Una vez al día	62,7	76,7	45,2	37,2	57,9	5
O'Donnell <i>et al.</i> , MORACTO, 2017 [39]	Una vez al día	61,7	71,2	39,1	45,8	52,0	3
Troosters <i>et al.</i> , PHYSACTO, 2016 [40]	Una vez al día	64,7	66,3	ND	> 10	ND	4
Beeh <i>et al.</i> , 2015 [41]	Una vez al día	61,1	58,9	62,6	ND	54,0	3
Singh <i>et al.</i> , OTEMTO, 2015 [42]	Una vez al día	64,8	60,6	47,6	> 10	55,1	3
Siler <i>et al.</i> , 2016 [43]	Una vez al día	63,4	59	53,5	38,6	47,5	4
Zheng <i>et al.</i> , 2015 [44]	Una vez al día	64,2	93	31,5	37,4	ND	4
Maltais <i>et al.</i> , 2014 [45]	Una vez al día	62,0	55,4	62,0	48,1	51,3	4
Donohue <i>et al.</i> , 2013 [46]	Una vez al día	62,7	72,0	51,5	46,9	47,3	4

^o Equivalente a glicopirrolato 18 µg.

DPI: inhalador de polvo seco; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 s; FVC: capacidad vital forzada; ND: no disponible; ECA: ensayo controlado aleatorizado; PMDI: inhalador dosificador presurizado; SMI: inhalador Soft Mist.
^a En los centros de Alemania solamente, FEV₁ ≥ 30%.

ausencia de comparación entre CDF de LABA/LAMA y placebo, ausencia de comparación entre diferentes CDF de LABA/LAMA entre sí. Se excluyeron también del metanálisis en red los ECA que comparaban las CDF de LABA/LAMA exclusivamente con un solo componente incluido o no en la CDF, los que comparaban CDF de LABA/LAMA con combinaciones abiertas de LABA/LAMA y los que comparaban CDF de LABA/LAMA exclusivamente con CDF que incluían corticosteroides inhalados (ICS).

Dos de los autores (PR y LC) revisaron de manera independiente los estudios pertinentes identificados en las búsquedas bibliográficas realizadas en las bases de datos ya mencionadas. Los estudios se seleccionaron según los criterios antes mencionados, y toda posible diferencia de opinión respecto a la elegibilidad de un estudio se resolvió mediante consenso.

2.3. Puntuación de calidad, riesgo de sesgo y perfil de la evidencia

Se empleó la puntuación de Jadad, que utiliza una escala de 1-5 (en la que la puntuación 5 corresponde a la máxima calidad), para evaluar la calidad de los ECA en cuanto a la probabilidad de sesgo asociado a la aleatorización, el doble enmascaramiento, las retiradas del estudio y los abandonos del tratamiento [13]. Para identificar los estudios de alta calidad se utilizó una puntuación de Jadad ≥ 3 . Dos de los autores (PR y LC) evaluaron de manera independiente la calidad de cada uno de los estudios, y toda posible diferencia de opinión respecto a la puntuación de calidad se resolvió por consenso.

El riesgo de sesgo se evaluó mediante un análisis normalizado de consistencia/inconsistencia, con objeto de verificar si los resultados derivados de modelos con consistencia o inconsistencia se ajustaban suficientemente a la línea de igualdad, según lo descrito en una publicación previa [14]. La inconsistencia de la evidencia se evaluó también mediante la cuantificación del factor de inconsistencia, que indica si uno de los tratamientos tenía un efecto diferente cuando se comparaba con los demás de forma directa o indirecta en el bucle [15].

Se realizó un análisis de metarregresión para identificar posibles factores modificadores del efecto (es decir, duración del tratamiento, dispositivo inhalador, pauta de administración, edad, sexo, tabaquismo en paquetes-años, FEV₁ posbroncodilatación, puntuación de Jadad) que pudieran haber influido en la comparación de las diversas CDF de LABA/LAMA en cuanto a los parámetros de valoración investigados. Los valores del coeficiente de metarregresión (pendiente) $\leq 0,02$ se consideraron muy bajos y, por consiguiente, no relevantes en presencia de una significación estadística [16].

La calidad de la evidencia se evaluó mediante el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) [17].

2.4. Extracción de los datos

Se extrajeron los datos de los ECA incluidos y se verificaron las características de diseño y duración del estudio, dosis de medicación empleadas, criterios de inclusión principales de cada ECA, edad, sexo, tabaquismo, FEV₁, TDI, SGRQ, AAG cardiovasculares y puntuación de Jadad. Dos de los autores (PR y LC) extrajeron los datos de forma independiente y luego verificaron su exactitud; toda posible discrepancia se resolvió mediante consenso. Dada la complejidad de este metanálisis, la extracción de los datos se realizó según las recomendaciones DECIMAL [18].

2.5. Criterios de valoración

El criterio principal de valoración de este metanálisis en red fue un nuevo índice, la puntuación IBiS, basado en el cambio respecto al valor basal de los valores valle de FEV₁, TDI, SGRQ y riesgo de AAG cardiovasculares, que tenía como finalidad establecer una ordenación concomitante del perfil de eficacia/seguridad de las CDF de LABA/LAMA.

2.6. Análisis de los datos

Se llevó a cabo un metanálisis en red para cuantificar y comparar los perfiles de eficacia/seguridad de las diversas CDF incluidas en el estudio.

Se utilizó una red de evidencia bayesiana completa en el metanálisis en red (cadenas: 4; escalado de valores iniciales: 2,5; iteraciones de ajuste: 20.000; iteraciones de simulación: 50.000; intervalo de ajuste: 10). Las pruebas diagnósticas de convergencia para la consistencia e inconsistencia se evaluaron con el método de Brooks-Gelman-Rubin, según lo descrito con anterioridad [19].

Dadas las características de los parámetros, además de los datos disponibles, las distribuciones no informativas solo adecuadas especificaron las densidades previas, según lo establecido en *Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation* [20,21]. Dado que las distribuciones eran suficientemente vagas, era improbable que el tratamiento de referencia, los efectos de las características basales del estudio y la varianza de heterogeneidad tuvieran una repercusión apreciable en los resultados del modelo. En esta situación, el programa informático GeMTC genera automáticamente y aplica el modelo jerárquico bayesiano requerido y selecciona también las distribuciones previas y los valores iniciales, a través de una determinación heurística de un valor para el parámetro de escala del criterio de valoración (es decir, escala S del resultado) [22,23]. Se representó gráficamente la media de desviación posterior de los datos puntuales en el modelo de efectos medios no relacionados frente a su media de desviación posterior en el modelo de consistencia, con objeto de aportar información para la identificación de los bucles en la red de tratamientos allí donde la evidencia era inconsistente [24].

Los resultados del metanálisis en red se expresaron en forma de efecto relativo (ER) e intervalo de credibilidad del 95% (ICr del 95%). La probabilidad de que cada grupo de intervención fuera el de mayor eficacia se calculó mediante la proporción de iteraciones de la cadena en las que cada grupo de intervención alcanzaba la diferencia media máxima, y se calculó también el SUCRA, que constituye el resumen de estas probabilidades [25]. El valor de SUCRA es 1 cuando es seguro que un tratamiento es el mejor y 0 cuando es seguro que un tratamiento es el peor [26].

En este estudio, el *ranking* derivado del SUCRA por lo que respecta a las variables de eficacia (cambio respecto a los valores iniciales de FEV₁, TDI y SRGQ) y el relativo a la variable de seguridad (riesgo de AAG cardiovasculares) se combinaron y representaron gráficamente en ejes diferentes para elaborar gráficos de radar [27], con lo que se obtuvo la puntuación IBiS, en la que cuanto mayor es el porcentaje de área cubierto por el gráfico de radar, mejor es el perfil de eficacia/seguridad de cada CDF de LABA/LAMA.

Se utilizó el programa informático GeMTC [22] para realizar el metanálisis, el programa Microsoft Excel (Washington, Estados Unidos) y el GraphPad Prism (CA, Estados Unidos) para la presentación gráfica de los datos y el programa GRADEpro GDT para evaluar la calidad de la evidencia [17]. La significación estadística se determinó con un valor de $p < 0,05$.

3. Resultados

3.1. Características del estudio

Se seleccionaron los resultados obtenidos en 12.136 pacientes con EPOC (A/F 400/12: 6,33%; G/F 14,4/9,6: 14,73%; G/I 15,6/27,5: 3,58%; G/I 50/110: 13,76%; U/V 62,5/25: 18,27%; T/O 5/5: 9,20%; placebo: 34,13%) procedentes de 22 estudios que incluían 28 ECA [2-4,28-46] y se habían publicado entre 2013 y 2019. Todos los ECA incluidos en el metanálisis en red fueron aleatorizados y de diseño ciego, con un período de tratamiento de entre 3 y 52 semanas. Los parámetros demográficos, las características basales de los pacientes y las características de los estudios (tabla 1) fueron homogéneas en los diversos

Tabla 2

Efectos relativos e ICr del 95% y puntuación GRADE global según lo indicado por el metanálisis en red de CDF de LABA/LAMA respecto a los principales parámetros de valoración funcionales, clínicos y de seguridad cardiovascular en pacientes con EPOC

	FEV1	TDI	SGRQ	AAG cardiovasculares	GRADE
A/F 400/12 frente a G/F 14,4/9,6	3,37 (-95,31-102,45)	0,57 (-0,25-1,37)	0,44 (-2,70-3,74)	0,29 (0,05-1,76)	++
A/F 400/12 frente a G/I 15,6/27,5	-64,73 (-171,53-42,21)	-0,29 (-1,16-0,53)	2,57 (-0,80-6,26)	0,20 (0,01-2,89)	+++
A/F 400/12 frente a G/I 50/110	-66,57 (-167,24-37,04)	0,07 (-0,82-0,85)	0,61 (-3,91-5,24)	0,08 (0,01-0,61) *	++++
A/F 400/12 frente a T/O 5/5	-97,47 (-189,96 -10,93) *	-0,31 (-1,13-0,45)	2,55 (-1,87-6,95)	0,53 (0,08-3,60)	+++
A/F 400/12 frente a U/V 62,5/25	-68,04 (-157,19-19,26)	0,25 (-0,56-1,04)	1,37 (-2,09-4,57)	0,29 (0,06-1,97)	++
G/F 14,4/9,6 frente a G/I 15,6/27,5	-68,07 (-166,07-31,00)	-0,89 (-1,80-0,02)	2,10 (-1,28-5,69)	0,67 (0,06-7,90)	+++
G/F 14,4/9,6 frente a G/I 50/110	-69,61 (-161,05-22,87)	-0,54 (-1,41-0,39)	0,14 (-4,26-4,59)	0,27 (0,03-1,84)	+++
G/F 14,4/9,6 frente a T/O 5/5	-101,04 (-180,49 -23,95) *	-0,91 (-1,78 -0,02) *	2,11 (-2,36-6,42)	1,76 (0,35-10,91)	+++
G/F 14,4/9,6 frente a U/V 62,5/25	-71,48 (-142,15 -0,39) *	-0,33 (-0,91-0,31)	0,91 (-2,49-3,99)	1,00 (0,31-4,53)	++++
G/I 15,6/27,5 frente a G/I 50/110	-2,16 (-102,35-100,55)	0,33 (-0,54-1,26)	-1,94 (-6,68-2,63)	0,43 (0,02-5,97)	+++
G/I 15,6/27,5 frente a T/O 5/5	-33,34 (-121,19-54,41)	-0,07 (-0,91-0,86)	-0,01 (-4,85-4,57)	2,65 (0,20-40,89)	+++
G/I 15,6/27,5 frente a U/V 62,5/25	-3,35 (-84,13-75,34)	0,58 (-0,36-1,46)	-1,21 (-5,01-2,35)	1,53 (0,14-18,36)	+++
G/I 50/110 frente a T/O 5/5	-31,13 (-117,57-49,32)	-0,39 (-1,23-0,46)	1,99 (-3,54-7,33)	6,65 (0,93-61,41)	++++
G/I 50/110 frente a U/V 62,5/25	-2,24 (-85,99-77,38)	0,22 (-0,70-1,08)	0,78 (-3,92-5,15)	3,59 (0,58-38,43)	++++
T/O 5/5 frente a U/V 62,5/25	29,57 (-26,83-87,16)	0,59 (-0,25-1,45)	-1,20 (-5,76-3,22)	0,57 (0,11-2,88)	++++

A/F 400/12: aclidinio/formoterol 400/12 µg; ICr: intervalo de credibilidad; CDF: combinaciones a dosis fijas; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 s; G/F 14,4/9,6; glicopirronio/formoterol 14,9/9,6 µg; G/I 15,6/27,5: glicopirronio/indacaterol 15,6/27,5 µg; G/I 50/110: glicopirronio/indacaterol 50/110 µg; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; LABA: agonista β₂ de acción prolongada; LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada; AAG: acontecimientos adversos graves; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; TDI: índice de disnea transicional (transitional dyspnea index); T/O 5/5: tiotropio/olodaterol 5/5 µg; U/V 62,5/25: umeclidinio/vilanterol 62,5/25 µg *p < 0,05; ++: calidad de la evidencia baja; +++: calidad de la evidencia moderada; ++++: calidad de la evidencia alta.

Tabla 3

Probabilidad de mejor tratamiento según los valores de SUCRA para las CDF de LABA/LAMA en pacientes con EPOC respecto a los resultados de eficacia y de seguridad cardiovascular

CDF de LABA/LAMA	Valores específicos de SUCRA			
	FEV ₁	TDI	SGRQ	AAG cardiovasculares
A/F 400/12	0,31	0,60	0,34	0,90
G/F 14,4/9,6	0,28	0,20	0,43	0,45
G/I 15,6/27,5	0,66	0,82	0,83	0,32
G/I 50/110	0,67	0,57	0,48	0,09
T/O 5/5	0,90	0,85	0,79	0,73
U/V 62,5/25	0,69	0,43	0,63	0,46

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CDF: combinación a dosis fijas; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 s; LABA: agonista β₂ de acción prolongada; LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada; AAG: acontecimientos adversos graves; SGRQ: St. George Respiratory Questionnaire; SUCRA, superficie bajo la curva del ranking acumulado (surface under the cumulative ranking curve); TDI: índice de disnea transicional (transitional dyspnea index).

estudios incluidos en este metanálisis y no influyeron en el efecto de las CDF de LABA/LAMA específicas (análisis de metarregresión: p > 0,05).

3.2. Metanálisis en red

Los datos derivados del metanálisis en red de las diversas CDF de LABA/LAMA respecto a los criterios de valoración funcionales, clínicos y de seguridad cardiovascular principales, en los pacientes con EPOC indicaron que, T/O 5/5 era significativamente (p < 0,05) más eficaz que A/F 400/12 (97,5 ml, ICr del 95% 10,9-190,0) y que G/F 14,4/9,6 (101,0 ml, ICr del 95% 24,0-180,5) en cuanto a la mejora del valor de FEV₁ y era también significativamente (p < 0,05) más eficaz que G/F 14,4/9,6 para la mejora del TDI (0,91 puntos, ICr del 95% 0,02-1,78). Además, U/V 62,5/25 mejoró significativamente el FEV₁ en comparación con G/F 14,4/9,6 (71,5 ml, ICr del 95% 0,5-142,2). El riesgo de AAG cardiovasculares fue significativamente mayor (p < 0,05) en los pacientes tratados con G/I 50/110 en comparación con los tratados con A/F 400/12. En la tabla 2 se presentan otras estimaciones e ICr del 95% del efecto de los tratamientos según lo indicado por el metanálisis en red.

El SUCRA indicó un orden específico de efectividad por lo que respecta a la mejora del FEV₁ valle (T/O 5/5 > U/V 62,5/25 ≈ G/I 50/110 ≈ G/I 15,6/27,5 > A/F 400/12 ≈ G/F 14,4/9,6), TDI (T/O 5/5 ≈ G/I 15,6/27,5 > A/F 400/12 ≈ G/I 50/110 > U/V 62,5/25 > G/F 14,4/9,6) y el SGRQ (G/I 15,6/27,5 ≈ T/O 5/5 > U/V 62,5/25 > G/I 50/110 > G/F 14,4/9,6 > A/F 400/12). En lo relativo al perfil de seguridad cardiovascular, el orden

resultante del SUCRA fue el siguiente: A/F 400/12 > T/O 5/5 > U/V 62,5/25 ≈ G/F 14,4/9,6 > G/I 15,6/27,5 » G/I 50/110. En la tabla 3 se presentan los valores detallados del SUCRA.

El perfil combinado de eficacia/seguridad derivado de la puntuación Ibis mostró el siguiente orden: T/O 5/5 (área 66,83%) » G/I 15,6/27,5 (área 40,43%) > U/V 62,5/25 (área 30,48%) ≈ A/F 400/12 (área 28,44%) > G/I 50/110 (área 19,95%) > G/F 14,4/9,6 (área 11,50%). Los datos detallados obtenidos en el análisis de Ibis se muestran en la figura 2.

3.3. Puntuación de calidad, riesgo de sesgo y perfil de la evidencia

Todos los ECA incluidos en el metanálisis en red fueron estudios de alta calidad (puntuación de Jadad ≥ 3),

El análisis de consistencia/inconsistencia normalizado mostró que todos los puntos se ajustaban adecuadamente a la línea de igualdad (bondad de ajuste global: R² 0,99; pendiente 0,96, ICr del 95% 0,95-1,00), lo cual indicaba que este metanálisis en red no se veía afectado por un sesgo significativo (figura 3 A-D).

La ausencia de sesgo en la red bayesiana se confirmó también por la ausencia de un factor de inconsistencia significativo (p > 0,05) cuando se compararon de forma directa o indirecta las CDF investigadas. El análisis de metarregresión indicó que no había factores modificadores del efecto que alterarían la comparación de las diversas CDF de LABA/LAMA respecto a los parámetros de valoración investigados.

El sistema GRADE mostró que la calidad de la evidencia global era de moderada a alta en la mayor parte de comparaciones de las CDF, excepto la de A/F 400/12 frente a G/F 14,4/9,6 y la de A/F 400/12 frente a U/V 62,5/25, en las que la calidad de la evidencia era baja.

4. Discusión

Los resultados de este metanálisis en red ponen de manifiesto que T/O 5/5 fue significativamente más eficaz que A/F 400/12 y que G/F 14,4/9,6 en cuanto a la mejora del FEV₁ valle ≈ 95 ml en los pacientes con EPOC, y que U/V 62,5/25 produjo una mejora significativa del FEV₁ en comparación con G/F 14,4/9,6, con un valor estimado del efecto que superaba la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) calculada, frente a los comparadores activos (DMCI: > 60 ml) [47]. T/O 5/5 fue también significativamente más eficaz que G/F 14,4/9,6 para mejorar el TDI, con unos valores estimados del efecto limítrofes respecto a la DMCI (1 unidad) [48]. Además, G/I 50/110 fue significativamente menos seguro que A/F 400/12 por lo que respecta al riesgo de AAG cardiovasculares, con un riesgo relativo de ≈ 11 que superaba

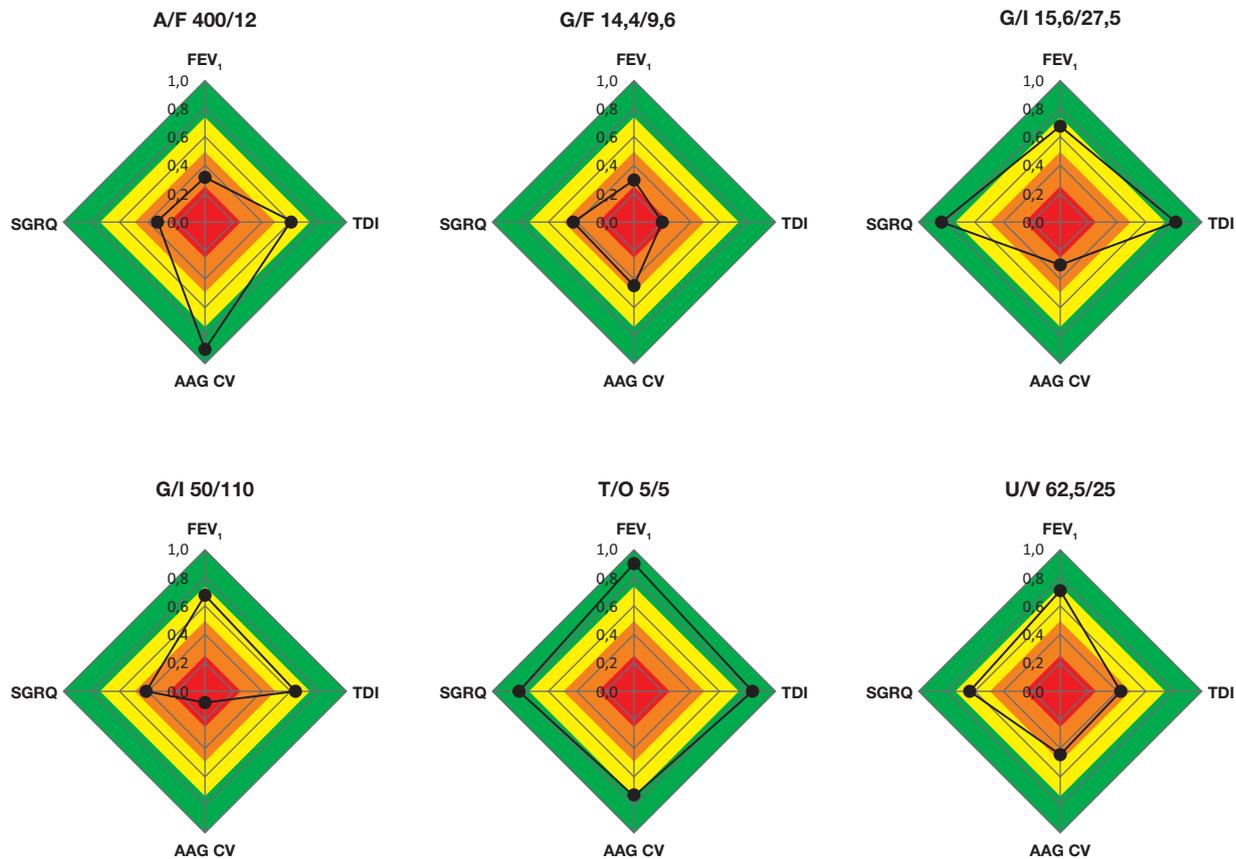


Fig. 2. Representación gráfica del perfil combinado de eficacia/seguridad de las CDF de LABA/LAMA en pacientes con EPOC según la puntuación IBI: cuanto mayor es el área, mejor es el perfil de eficacia/seguridad. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CV: cardiovascular; CDF: combinación a dosis fijas; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 s; IBI: SUCRA bidimensional aplicada (*Implemented Bidimensional SUCRA*); LABA: agonista β_2 de acción prolongada; LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada; AAG: acontecimientos adversos graves; SGRQ: *St. George Respiratory Questionnaire*; SUCRA, superficie bajo la curva del *ranking* acumulado (*surface under the cumulative ranking curve*); TDI: índice de disnea transicional (*transitional dyspnea index*). Rojo: primer cuartil; naranja: segundo cuartil; amarillo: tercer cuartil; verde: cuarto cuartil. (Para la interpretación de las referencias al color de este pie de figura se remite al lector a la versión de este artículo en Internet.)

ampliamente la DMCI en comparación con los tratamientos activos (DMCI: riesgo relativo $\approx 1,2$) [48–51].

Aunque no hubo otras diferencias significativas entre las diversas CDF de LABA/LAMA por lo que respecta a los resultados investigados, el análisis SUCRA indica que las CDF de LABA/LAMA actualmente comercializadas pueden tener efectos diferentes en el FEV₁, el TDI, el SGRQ y el riesgo de AAG cardiovasculares. Concretamente, T/O 5/5 fue en general la CDF más eficaz, caracterizada por un buen perfil de seguridad, y A/F 400/12 fue la CDF más segura.

Así pues, en un análisis combinado del perfil de eficacia y de seguridad cardiovascular, de cada CDF, la puntuación IBI proporciona el siguiente orden: T/O 5/5 » G/I 15,6/27,5 > U/V 62,5/25 \approx A/F 400/12 > G/I 50/110 > G/F 14,4/9,6. De hecho, el análisis IBI constituye un resumen gráfico sencillo que muestra el perfil combinado de eficacia/seguridad de las diferentes CDF de LABA/LAMA investigadas en este metanálisis.

Paradójicamente, en esta síntesis cuantitativa hemos observado que G/I 15,6/27,5 alcanzó una puntuación IBI superior a la de G/I 50/110. Esta observación confirma la evidencia previa que indica que la administración de G/I dos veces al día en dosis inferiores da mejores resultados que la administración de G/I una sola vez al día en una dosis más elevada [13].

Los resultados de este metanálisis en red no parecen verse afectados por un sesgo de publicación significativo y tiene interés señalar que no hubo ningún factor modificador del efecto que influyera en la comparación de las diversas CDF de LABA/LAMA investigadas. Los principales criterios de inclusión de los estudios incorporados al metanálisis en red fueron heterogéneos; sin embargo, las característi-

cas de los pacientes incluidos en cada estudio (es decir, edad, sexo, tabaquismo, paquetes-años, FEV₁ posbroncodilatación) fueron en general homogéneas en los diversos ECA. Esta observación puede explicar por qué no hubo factores modificadores del efecto significativos en el análisis de metarregresión.

La calidad global de la evidencia de este metanálisis es de moderada a alta para la mayor parte de las comparaciones de CDF de LABA/LAMA, excluidas las de A/F 400/12 frente a G/F 14,4/9,6 o frente a U/V 62,5/25 en las que la calidad de la evidencia era baja. Concretamente, el análisis GRADE de T/O 5/5 frente a G/I 50/110 o frente a U/V 62,5/25, de G/I 50/110 frente a U/V 62,5/25 o frente a A/F 400/12, y de U/V 62,5/25 frente a G/F 14,4/9,6 indica que puede confiarse claramente en que el efecto real esté próximo a los resultados de este metanálisis, y en que es muy improbable que nuevas investigaciones modifiquen nuestro grado de confianza en los resultados obtenidos [52].

La puntuación IBI puede ser útil a los clínicos para interpretar los datos obtenidos en metanálisis complejos de múltiples tratamientos, a la vez que simplifica la información relativa a la eficacia y seguridad de cada CDF. Otra ventaja de la puntuación IBI es que los gráficos de radar pueden dividirse en cuartiles. Ello permite determinar si la diferencia de preferencia entre lugares de orden sucesivos se mantiene igual en toda la escala del *ranking* [53], lo cual proporciona una información clínica apropiada para identificar las características específicas de cada CDF de LABA/LAMA. Aunque se observaron pocas diferencias estadísticas en este metanálisis en red, el orden indicado por la puntuación IBI permite identificar cuál es la mejor CDF de LABA/LAMA en función de las diversas necesidades funcionales, clínicas y de seguridad cardiovascular de cada paciente con EPOC.

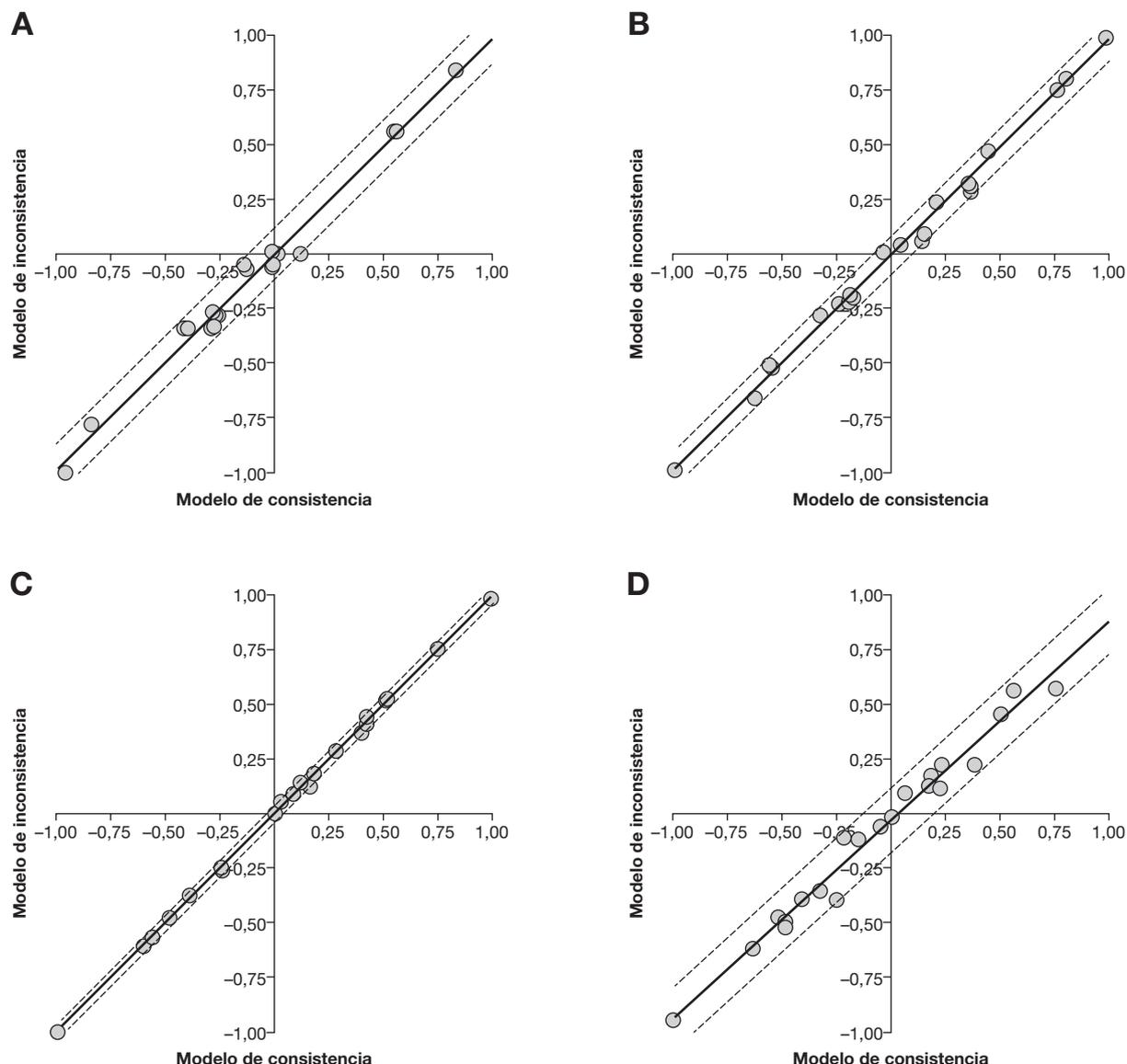


Fig. 3. Evaluación del sesgo de publicación mediante el gráfico de consistencia/inconsistencia normalizado (regresión lineal y bandas de confianza del 95%) del perfil combinado de eficacia/seguridad de las CDF de LABA/LAMA en pacientes con EPOC respecto al cambio del FEV₁ (A), el TDI (B), el SGRQ (C) y los AAG cardiovasculares respecto a la situación basal. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado en 1 s; CDF: combinación a dosis fijas; LABA: agonista β_2 de acción prolongada; LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada; AAG: acontecimientos adversos graves; SGRQ: *St. George Respiratory Questionnaire*; TDI: índice de disnea transicional (*transitional dyspnea index*).

La puntuación IBiS deriva del SUCRA, y por consiguiente podría verse afectada por las mismas limitaciones que tiene el propio SUCRA, como la de que el nivel de exactitud esté relacionado con la robustez de la red bayesiana. Teniendo en cuenta que, en este metanálisis, la estructura de la red puede considerarse sólida puesto que incluía cuatro ECA [2-4] de comparación directa de diferentes CDF de LABA/LAMA, que los estudios tenían una potencia estadística adecuada y que no se detectó un riesgo de sesgo, los datos aportados por la puntuación IBiS pueden considerarse fiables.

La principal limitación de este estudio es que no se ha realizado ninguna comparación respecto al riesgo de agudización de la EPOC. De hecho, de los 10 del total de 22 ECA incluidos en el metanálisis en red que tuvieron una duración ≥ 6 meses [2,28-32,37,38,44,46], tan solo tres estudios presentaron la frecuencia de agudizaciones como variable de valoración de la eficacia [28,44,46]. Los demás ECA no indicaron la frecuencia de agudizaciones [2,31,32] o presentaron los eventos de agudización como un parámetro de valoración de la seguridad [37,38]. En otros estudios, las repercusiones de las CDF de LABA/LAMA en las agudizaciones se investigaron de manera indirecta a través de la pun-

tuación *EXacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease Tool Respiratory Symptoms* (EXACT-RS) [29,30]. Ciertamente, esta base no permite cerrar el bucle en la red bayesiana para incluir en la puntuación IBiS la repercusión de las CDF de LABA/LAMA investigadas en el riesgo de agudización de la EPOC.

En conclusión, este metanálisis en red sugiere que cada una de las CDF de LABA/LAMA disponibles tiene un perfil de eficacia/seguridad específico que es preciso tener en cuenta para un tratamiento personalizado en la EPOC. Serán necesarios nuevos ECA de comparación directa de las repercusiones de diferentes CDF de LABA/LAMA en el riesgo de agudización de la EPOC para mejorar en mayor medida la información aportada por la puntuación IBiS.

Conflictos de intereses

PR declara subvenciones y pagos personales de Boehringer Ingelheim, subvenciones y pagos personales de Novartis, pagos personales de AstraZeneca, subvenciones y pagos personales de Chiesi Farmaceutici, subvenciones y pagos personales de Ammirall, subven-

ciones de Zambon, pagos personales de Biofutura, pagos personales de GlaxoSmithKline, pagos personales de Menarini, pagos personales de Mundipharma, sin relación con el trabajo presentado.

MGM declara pagos personales de Boehringer Ingelheim, subvenciones y pagos personales de Novartis, pagos personales de AstraZeneca, pagos personales de Chiesi Farmaceutici, pagos personales de Almirall, pagos personales de ABC Farmaceutici, pagos personales de GlaxoSmithKline, sin relación con el trabajo presentado.

BLR no declara ningún conflicto de interés

MC declara subvenciones y pagos personales de Boehringer Ingelheim, subvenciones y pagos personales de Novartis, pagos personales de AstraZeneca, pagos personales de Chiesi Farmaceutici, subvenciones y pagos personales de Almirall, pagos personales de ABC Farmaceutici, pagos personales de Edmond Pharma, subvenciones y pagos personales de Zambon, pagos personales de Verona Pharma, pagos personales de Ockham Biotech, pagos personales de Biofutura, pagos personales de GlaxoSmithKline, pagos personales de Menarini, pagos personales de Lallemand, pagos personales de Mundipharma, pagos personales de Pfizer, sin relación con el trabajo presentado.

LC declara subvenciones y pagos personales de Boehringer Ingelheim, subvenciones y pagos personales de Novartis, apoyo no económico de AstraZeneca, subvenciones de Chiesi Farmaceutici, subvenciones de Almirall, pagos personales de ABC Farmaceutici, pagos personales de Edmond Pharma, subvenciones y pagos personales de Zambon, pagos personales de Verona Pharma, pagos personales de Ockham Biotech, sin relación con el trabajo presentado.

Agradecimientos

Damos las gracias a Boehringer Ingelheim Italia (Medical Affairs, Milán, Italia) por el apoyo incondicional y la financiación proporcionada para esta investigación.

Bibliografía

- [1] GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD – 2019 Report, Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.5-FINAL-04Nov2018_WMS.pdf, (2019). Accessed date: 11 March 2019.
- [2] AERISTO, Efficacy and safety of glycopyrronium/formoterol fumarate fixed-dose combination relative to umeclidinium/vilanterol fixed-dose combination over 24 Weeks in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (AERISTO), NCT03162055 (available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03162055>), (2019) last access June 27, 2019). ClinicalTrials.gov.
- [3] G.J. Feldman, A.R. Sousa, D.A. Lipson, L. Tombs, N. Barnes, J.H. Riley, et al., Comparative efficacy of once-daily umeclidinium/vilanterol and tiotropium/olodaterol therapy in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized study, *Adv. Ther.* (2017) 1–16.
- [4] E. Kerwin, G.T. Ferguson, S. Sanjar, T. Goodin, A. Yadao, R. Fogel, et al., Dual bronchodilation with indacaterol maleate/glycopyrronium bromide compared with umeclidinium bromide/vilanterol in patients with moderate-to-severe COPD: results from two randomized, controlled, cross-over studies, *Lung* 195 (2017) 739–747.
- [5] A.S. Gershon, S.R. Jafarzadeh, K.C. Wilson, A.J. Walkey, Clinical knowledge from observational studies. Everything you wanted to know but were afraid to ask, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 198 (2018) 859–867.
- [6] F. Catala-Lopez, A. Tobias, C. Cameron, D. Moher, B. Hutton, Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction, *Rheumatol. Int.* 34 (2014) 1489–1496.
- [7] D. Moher, L. Shamseer, M. Clarke, D. Ghersi, A. Liberati, M. Petticrew, et al., Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement, *Syst. Rev.* 4 (2015) 1.
- [8] C. Schardt, M.B. Adams, T. Owens, S. Keitz, P. Fontelo, Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions, *BMC Med. Inf. Decis. Mak.* 7 (2007) 16.
- [9] P. Rogliani, L. Calzetta, M.G. Matera, N. di Daniele, A. Girolami, M. Cazzola, et al., Inhaled therapies and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Expert Opin. Pharmacother.* 20 (2019) 737–750.
- [10] P. Rogliani, M.G. Matera, J. Ora, M. Cazzola, L. Calzetta, The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis, *Int. J. COPD* 12 (2017) 3469–3485.
- [11] P. Rogliani, J. Ora, M.G. Matera, M. Cazzola, L. Calzetta, The safety of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events in COPD, *Expert Opin. Drug Saf.* 17 (2018) 589–596.

- [12] L. Calzetta, M. Cazzola, M.G. Matera, P. Rogliani, Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD, *Chest* 155 (2019) 758–770.
- [13] L. Calzetta, P. Rogliani, M.G. Matera, M. Cazzola, A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD, *Chest* 149 (2016) 1181–1196.
- [14] M. Cazzola, P. Rogliani, L. Calzetta, N.A. Hanania, M.G. Matera, Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis, *COPD* 14 (2017) 552–563.
- [15] M. Cazzola, L. Calzetta, P.J. Barnes, G.J. Criner, F.J. Martinez, A. Papi, et al., Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis, *Eur. Respir. Rev.* 27 (2018).
- [16] L. Calzetta, M. Cazzola, M.G. Matera, P. Rogliani, Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD, *Chest* 155 (2019) 758–770.
- [17] G. Guyatt, A.D. Oxman, E.A. Akl, R. Kunz, G. Vist, J. Brozek, et al., GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables, *J. Clin. Epidemiol.* 64 (2011) 383–394.
- [18] H. Pedder, G. Sarri, E. Keeney, V. Nunes, S. Dias, Data extraction for complex metaanalysis (DECIMAL) guide, *Syst. Rev.* 5 (2016) 212.
- [19] L. Calzetta, P. Rogliani, J. Ora, E. Puxeddu, M. Cazzola, M. Gabriella Matera, LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment, *Eur. Respir. Rev.* 0 (2016) 1–11, <https://doi.org/10.1183/16000617.0043-2016>.
- [20] G. Lu, A.E. Ades, Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons, *J. Am. Stat. Assoc.* 101 (2006) 447–459.
- [21] D.J. Spiegelhalter, K.R. Abrams, J.P. Myles, Bayesian Approaches to Clinical Trials and Health-Care Evaluation, John Wiley & Sons, 2004.
- [22] G. van Valkenhoef, G. Lu, B. de Brock, H. Hillege, A.E. Ades, N.J. Welton, Automating network meta-analysis, *Res. Synth. Methods* 3 (2012) 285–299.
- [23] G. Valkenhoef, S. Dias, A.E. Ades, N.J. Welton, Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis, *Res. Synth. Methods* 7 (2016) 80–93.
- [24] S. Dias, N.J. Welton, A.J. Sutton, D.M. Caldwell, G. Lu, A.E. Ades, Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials, *Med. Decis. Mak.* 33 (2013) 641–656.
- [25] C.C. Dobler, M.E. Wilson, M.H. Murad, A pulmonologist's guide to understanding network meta-analysis, *Eur. Respir. J.* 52 (2018).
- [26] M. Cazzola, L. Calzetta, P. Rogliani, M.G. Matera, Tiotropium Formulations and Safety: a Network Meta-Analysis, *Therapeutic Advances in Drug Safety* (2016), <https://doi.org/10.1177/2042098616667304>.
- [27] G. Gordon, The cost-effectiveness of public higher education: integrating accounting and quality to assess value, *J. Account. Financ.* 18 (2018).
- [28] A. D'Urzo, S. Rennard, E. Kerwin, J.F. Donohue, A. Lei, E. Molins, et al., A randomized double-blind, placebo-controlled, long-term extension study of the efficacy, safety and tolerability of fixed-dose combinations of aclidinium/formoterol or monotherapy in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, *Respir. Med.* 125 (2017) 39–48.
- [29] A.D. D'Urzo, S.I. Rennard, E.M. Kerwin, V. Mergel, A.R. Leselbaum, C.F. Caracta, et al., Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study, *Respir. Res.* 15 (2014) 123.
- [30] D. Singh, P.W. Jones, E.D. Bateman, S. Korn, C. Serra, E. Molins, et al., Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study, *BMC Pulm. Med.* 14 (2014) 178.
- [31] B.J. Lipworth, D.J. Collier, Y. Gon, N. Zhong, K. Nishi, R. Chen, et al., Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a randomized Phase III study conducted in Asia, Europe, and the USA, *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 13 (2018) 2969–2984.
- [32] F.J. Martinez, K.F. Rabe, G.T. Ferguson, L.M. Fabbri, S. Rennard, G.J. Feldman, et al., Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler formulated using Co-suspension delivery technology in patients with COPD, *Chest* 151 (2017) 340–357.
- [33] D.A. Mahler, E. Kerwin, T. Ayers, A. Fowler-Taylor, S. Maitra, C. Thach, et al., FLIGHT: efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with COPD, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 192 (2015) 1068–1079.
- [34] H. Watz, C. Mailander, M. Baier, A. Kirsten, Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study), *BMC Pulm. Med.* 16 (2016) 95.
- [35] K.-M. Beeh, S. Korn, J. Beier, D. Jadayel, M. Henley, P. D'Andrea, et al., Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study, *Respir. Med.* 108 (2014) 584–592.
- [36] D.A. Mahler, M. Decramer, A. D'Urzo, H. Worth, T. White, V.K. Alagappan, et al., Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study, *Eur. Respir. J.* 43 (2014) 1599–1609.
- [37] E.D. Bateman, G.T. Ferguson, N. Barnes, N. Gallagher, Y. Green, M. Henley, et al., Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study, *Eur. Respir. J.* 42 (2013) 1484–1494.
- [38] R. Dahl, K.R. Chapman, M. Rudolf, R. Mehta, P. Kho, V.K. Alagappan, et al., Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study, *Respir. Med.* 107 (2013) 1558–1567.
- [39] D.E. O'Donnell, R. Casaburi, P. Frith, A. Kirsten, D. De Sousa, A. Hamilton, et al., Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD, *Eur. Respir. J.* 49 (2017).

- [40] T. Troosters, F. Maltais, N. Leidy, K.L. Lavoie, M. Sedeno, W. Janssens, et al., Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on Symptoms and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 198 (2018) 1021–1032.
- [41] K.M. Beeh, J. Westerman, A.M. Kirsten, J. Hebert, L. Gronke, A. Hamilton, et al., The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 32 (2015) 53–59.
- [42] D. Singh, G.T. Ferguson, J. Bolitschek, L. Gronke, C. Hallmann, N. Bennett, et al., Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life, *Respir. Med.* 109 (2015) 1312–1319.
- [43] T.M. Siler, A.C. Donald, D. O'Dell, A. Church, W.A. Fahy, A randomized, parallel-group study to evaluate the efficacy of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 µg on health-related quality of life in patients with COPD, *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 11 (2016) 971–979.
- [44] J. Zheng, N. Zhong, A. Newlands, A. Church, A.H. Goh, Efficacy and safety of once-daily inhaled umeclidinium/vilanterol in Asian patients with COPD: results from a randomized, placebo-controlled study, *Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 10 (2015) 1753–1767.
- [45] F. Maltais, S. Singh, A.C. Donald, G. Crater, A. Church, A.H. Goh, et al., Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials, *Ther. Adv. Respir. Dis.* 8 (2014) 169–181.
- [46] J.F. Donohue, M.R. Maleki-Yazdi, S. Kilbride, R. Mehta, C. Kalberg, A. Church, Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD, *Respir. Med.* 107 (2013) 1538–1546.
- [47] M. Cazzola, P. Rogliani, L. Calzetta, M.G. Matera, Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and metaanalysis, *Eur. Respir. J.* 52 (2018).
- [48] M. Cazzola, W. MacNee, F.J. Martinez, K.F. Rabe, L.G. Franciosi, P.J. Barnes, et al., Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers, *Eur. Respir. J.* 31 (2008) 416–469.
- [49] H. Magnussen, B. Disse, R. Rodriguez-Roisin, A. Kirsten, H. Watz, K. Tetzlaff, et al., Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD, *N. Engl. J. Med.* 371 (2014) 1285–1294.
- [50] L. Calzetta, M.G. Matera, F. Braido, M. Contoli, A. Corsico, F. Di Marco, et al., Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a meta-analysis, *Pulm. Pharmacol. Ther.* 45 (2017) 148–158.
- [51] G.H. Guyatt, A.D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, P. Alonso-Coello, D. Rind, et al., GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision, *J. Clin. Epidemiol.* 64 (2011) 1283–1293.
- [52] H. Balshem, M. Helfand, H.J. Schunemann, A.D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, et al., GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence, *J. Clin. Epidemiol.* 64 (2011) 401–406.
- [53] G. Salanti, A.E. Ades, J.P. Ioannidis, Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial, *J. Clin. Epidemiol.* 64 (2011) 163–171.

Esta separata ha sido traducida por Elsevier y distribuida con el apoyo de Boehringer Ingelheim
This article reprint has been translated by Elsevier and distributed with the support of Boehringer Ingelheim