



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Anexos

Anexo 1

Metodología seguida por la UETS

Esta metodología se aplicó para responder a las preguntas, incluidas en la GPC para el tratamiento de pacientes con EPOC (anexo 2). Los pasos que se han seguido son los siguientes¹:

Constitución del grupo elaborador de la guía

Integrado por profesionales contactados fundamentalmente a través de las distintas Sociedades Científicas relacionadas con el tema de la Guía. El Grupo de Trabajo estuvo constituido por especialistas en neumología, medicina interna, medicina de familia, urgencias, medicina física y rehabilitación, medicina preventiva y salud pública, enfermería, psicología y fisioterapia.

Esta GPC ha contado también con representantes de pacientes (Foro Español de pacientes) en su Grupo de Trabajo.

Formulación de preguntas clínicas

Los miembros del Grupo de Trabajo definieron las preguntas clínicas que debía contestar la Guía. En todas las preguntas se ha seguido el formato PICO: Paciente, Intervención, Comparación y Outcome (o variable de resultado).

Búsqueda bibliográfica

En primer lugar se realizó una búsqueda de otras Guías de Práctica Clínica (GPC) que pudieran abordar de una manera similar los apartados definidos. Para ello se identificaron GPC en las siguientes fuentes:

- TRIP database y Excelencia Clínica.
- NHS National Library of Guidelines del Reino Unido.
- National Guideline Clearinghouse de Estados Unidos.
- GuíaSalud de España.
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence del Reino Unido).
- SIGN (Scottish International Guidelines Network).
- NHMRC (National Health and Medical Research Council de Australia).

Tras la lectura de las GPC identificadas, se buscaron las principales revisiones sistemáticas sobre las que se sustentaban sus recomendaciones. Además, se diseñaron búsquedas para identificar revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias publicados posteriormente a las GPC. Para ello se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- TRIP database y Excelencia Clínica.
- Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library).
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).
- Health Technology Assessment (HTA) Database.
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED).
- MEDLINE (vía PubMed).
- EMBASE (Embase.com).

Finalmente, se actualizaron las búsquedas de las revisiones sistemáticas relevantes identificadas para contestar las diferentes preguntas de la guía. Principalmente, se intentó identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Siempre que fue posible se respetó la estrategia de búsqueda original de la correspondiente revisión sistemática. Cuando dicha estrategia no estaba disponible, se diseñaron estrategias específicas para la correspondiente pregunta. En esta fase se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library), MEDLINE (accedido mediante PubMed) y EMBASE (Embase.com).

No se estableció ningún límite por lengua de publicación en las búsquedas realizadas, pero se han considerado estudios en español, inglés y francés. La fecha de cierre de la última búsqueda fue febrero de 2012.

Formulación de las recomendaciones mediante el sistema GRADE

Se siguieron las directrices del grupo de trabajo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)² para clasificar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones relativas a las preguntas de la GPC; en algunos casos se señalan las recomendaciones de una guía previa³.

a) Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

En esta etapa se establecen de forma explícita las variables de resultado de interés para las preguntas y se clasifican según su importancia relativa, a partir de la siguiente escala de 9 puntos:

- 1 a 3: variable de resultado no importante para la toma de decisiones, que no juegan un papel importante en la formulación de las recomendaciones.
- 4 a 6: variable de resultado importante pero no crítica para la toma de decisiones.
- 7 a 9: variable de resultado crítica para la toma de decisiones.

b) Evaluación de la calidad de la evidencia científica

Evaluar la calidad de la evidencia es determinar el grado de confianza que se puede tener en la estimación del efecto de las interven-

ciones. La evaluación de la calidad se realiza para cada una de las variables de resultado seleccionadas.

El sistema GRADE propone una serie de factores que pueden disminuir la calidad de los ensayos clínicos (que como punto de partida se consideran de calidad alta), y otros factores que pueden aumentar la calidad de los estudios observacionales (que se consideran de calidad baja). La calidad de la evidencia se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja. Una vez determinada la calidad de la evidencia para cada una de las variables consideradas, son las variables clínicas clave las que determinan la calidad de la evidencia global.

c) Graduación de la fuerza de las recomendaciones

El sistema GRADE propone un sistema sencillo para graduar la fuerza de las recomendaciones, en fuertes o débiles. Se formula una recomendación fuerte a favor de una intervención cuando se confía en que los efectos beneficiosos de una intervención superaron a los daños o fuerte en contra en la situación inversa, en la que los perjuicios superaron las ventajas de una intervención. Las recomendaciones débiles, tanto a favor como en contra de una intervención, se formulan cuando no se dispone de pruebas concluyentes sobre los efectos de una intervención. Finalmente, esta Guía también contempla otros dos tipos de recomendaciones:

- Buena práctica clínica, cuando, a pesar de no disponer de pruebas científicas concluyentes, la puesta en práctica de una intervención se considera una actuación de buena práctica clínica.
- Recomendación para la investigación, cuando, debido a la ausencia de evidencia de buena calidad, el balance entre beneficios y riesgos es incierto o no hay acuerdo. En estos casos puede no ser adecuado formular una recomendación para la práctica clínica a favor o en

contra de la intervención. Si esto ocurre, se puede recomendar poner en marcha investigaciones específicas que proporcionen la evidencia necesaria para fundamentar una recomendación para la práctica⁴.

En el proceso de graduación de la fuerza de las recomendaciones se tuvieron en cuenta los siguientes factores:

- Balance entre beneficios y riesgos: para realizar una adecuada valoración del balance entre los beneficios y los riesgos es necesario tener en cuenta el riesgo basal de la población a la que va dirigida la recomendación, y el efecto tanto en términos relativos como absolutos.
- Calidad de la evidencia científica: antes de llevar a cabo una recomendación es necesario conocer la certidumbre sobre la estimación del efecto observada. Si la calidad de la evidencia científica no es alta, a pesar de que la magnitud sea importante, debería disminuir la confianza y, por tanto, la fuerza con la que se lleve a cabo una recomendación.
- Valores y preferencias: la incertidumbre sobre los valores y preferencias de la población diana, a la cual va dirigida una intervención, será otro de los factores que hay que tener en cuenta. El personal sanitario, el colectivo de pacientes o la sociedad en general deben ver reflejados sus valores y preferencias, que deberían influir en la graduación de cada una de las recomendaciones.
- Costes: a diferencia de otras variables de resultado, son mucho más cambiantes en el tiempo, en distintas áreas geográficas y en función de diversas implicaciones. Así, aunque un coste elevado disminuye la probabilidad de graduar como fuerte una recomendación, el contexto será crítico en la valoración final.

En las siguientes tablas podemos ver la clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de la recoemndación utilizadas (GRADE):

Tabla de clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE			
Calidad de la evidencia científica	Diseño del estudio	Disminuir la calidad si	Aumentar la calidad si
Alta	ECA	Limitación en el diseño: importante (-1); muy importante (-2)	Asociación: evidencia científica de una fuerte asociación (RR > 2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)
Moderada		Inconsistencia (-1)	
Baja	Estudios observacionales	Evidencia directa: alguna (-1) incertidumbre; gran (-2) incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa	Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR > 5 o < 0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2)
Muy baja	Otros tipos de diseño	Datos imprecisos (-1) Sesgo de notificación: alta probabilidad (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Implicaciones de los grados de recomendación del sistema GRADE

Implicaciones de una recomendación fuerte		
Pacientes	Clínicos	Gestores/Planificadores
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Implicaciones de una recomendación débil		
Pacientes	Clínicos	Gestores/Planificadores
La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Perspectiva de los pacientes

En el marco de GesEPOC y de la GPC para el tratamiento de pacientes con EPOC se ha incorporado la visión de los pacientes a través de su participación en el grupo de trabajo (Foro Español de Pacientes). Además, se ha realizado una encuesta a pacientes diagnosticados de EPOC de distintos hospitales y una sesión de debate estructurado en las que han participado 12 pacientes con EPOC y cuidadores. En www.guiasalud.es esta disponible el material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico utilizado.

Revisión externa

Los miembros del Grupo Elaborador propusieron un grupo multidisciplinario de revisores externos integrado por profesionales con experiencia en el campo de la EPOC, que aparece en la sección de "Autoría y colaboraciones" de la citada GPC. La versión final del texto de la guía ha sido revisada y aprobada por el grupo de autores.

Actualización

La literatura científica disponible recomienda actualizar las recomendaciones de una GPC cada 3 años (período que se toma como referencia)¹ o en un plazo de tiempo inferior si aparecen nuevas pruebas científicas que puedan modificar algunas de las recomendaciones ofrecidas en esta guía. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la URL: <http://www.guiasalud.es>

Anexo 2

Preguntas respondidas por la UETS en la GPC para el tratamiento de pacientes con EPOC

Las preguntas respondidas por la UETS según la metodología explicitada en el anexo 1, son las siguientes:

2.1. Tratamiento de la EPOC en fase estable

• *¿Hay suficientes pruebas científicas para aconsejar un tipo concreto de broncodilatador de acción mantenida en monoterapia cuando se inicia el tratamiento de la EPOC en fase estable?*

• *¿Cuáles son los beneficios del tratamiento combinado (betaadrenérgicos de larga duración/corticoides inhalados) frente al doble tratamiento broncodilatador?*

• *¿El roflumilast puede ser una alternativa a la utilización de corticoides inhalados como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores en pacientes con EPOC?*

• *¿La utilización del mucolítico-antioxidante N-acetilcisteína está justificada en los pacientes con EPOC?*

• *¿La utilización del mucolítico carbocisteína está justificada en los pacientes con EPOC?*

2.2. Tratamiento de la exacerbación de la EPOC

• *¿Se deben emplear los corticoides sistémicos en las exacerbaciones moderadas de la EPOC?*

• *¿Se deben emplear los corticoides sistémicos en las exacerbaciones leves de la EPOC?*

• *¿Es beneficiosa la rehabilitación respiratoria en el contexto de una exacerbación?*

2.3. Otros tratamientos

• *¿Qué tratamientos son los más adecuados para la deshabituación tabáquica en los pacientes con EPOC?*

• *¿Qué tratamientos son los más adecuados para tratar la ansiedad y la depresión en los pacientes con EPOC?*

A continuación se presenta la respuesta a cada una de ellas

2.1. Tratamiento de la EPOC en fase estable

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en tres: reducir los síntomas crónicos de la enfermedad, disminuir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones y mejorar el pronóstico. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo)⁵.

2.1.1. Broncodilatadores de acción mantenida al inicio de un tratamiento en monoterapia

Después de establecer el diagnóstico de EPOC, el primer paso en el tratamiento es la broncodilatación.

Los broncodilatadores de acción corta (anticolinérgicos [SAMA, por su nombre en inglés *short-acting muscarinic antagonist*]) como el bromuro de ipratropio y los betaagonistas de acción corta ([SABA por su nombre en inglés *short-acting β2-agonist*] como salbutamol o terbutalina) son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con broncodilatadores de acción corta reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo. Estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento de los síntomas a demanda, sea cual sea el nivel de gravedad de la enfermedad.

Cuando se requiere un tratamiento regular con broncodilatadores, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de broncodilatadores de larga duración frente a aquellos de corta duración, ya que los primeros son más efectivos⁶⁻⁹. En general, los broncodilatadores de acción prolongada son bien tolerados y presentan escasos efectos adversos. No obstante, se deben tener en cuenta los siguientes:

• Beta adrenérgicos de larga duración (LABA): temblor fino de las extremidades, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, hiperglucemia, hipopotasemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia.

• Anticolinérgicos de larga duración (LAMA): se puede asociar a sequedad de boca¹⁰. Otros efectos adversos observados son: retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea.

Por otro lado, las guías no indican qué tipo de broncodilatador de larga duración es preferible cuando se inicia un tratamiento mantenido con monoterapia.

Es importante señalar que los estudios incluidos en la revisión realizada para contestar esta pregunta son aquellos en los que la intervención que se compara incluía exclusivamente el broncodilatador de acción mantenida, si bien, algunos estudios permiten que los pacientes con corticoides y/o broncodilatadores inhalados de corta duración a demanda en su tratamiento de base mantengan dicho tratamiento, con independencia de la intervención al que se han asignado. También hay que destacar que los estudios no son lo suficientemente prolongados como para poder evaluar la mortalidad asociada a cada uno de los tratamientos.