



Apreciación crítica del estudio de efectividad y seguridad de glicopirronio (Seebri®) para el tratamiento de EPOC moderado a muy severo

Diciembre de 2016

Contenido

Lista de abreviaturas y siglas.....	4
Resumen ejecutivo	5
1. Introducción	7
2.1 Epidemiología de la condición de salud.....	7
2.2 Estándar vigente de terapia para la condición de salud evaluada.....	7
2.3 Tecnología nominada	8
2.4 Comparadores.....	8
2.5 Características de las tecnologías evaluadas	8
2. Metodología	9
2.1. Calidad de la evaluación.....	9
2.2. Validación de la pregunta	9
2.3. Actualización de la búsqueda de evidencia	9
2.4. Criterios de selección.....	10
2.4.1 Criterios de inclusión.....	10
2.5. Búsqueda de evidencia	11
3. Resultados.....	12
3.1. Calidad de la evaluación.....	12
3.2. Validación de la pregunta	12
3.3. Actualización de la búsqueda de evidencia	13
3.3.1. Resultados informe de evaluación	14
3.3.2. Resultados búsqueda grupo evaluador	14
3.4. Efectividad.....	14
3.5. Seguridad.....	14
4. Discusión	15
5. Conclusiones	15
6. Anexos.....	16
Anexo 1. Información provista por actores clave.....	16
Anexo 2. Bitácora de búsqueda	17
Anexo 3. Lista de chequeo para los reportes de evaluación de efectividad, seguridad o validez diagnóstica de tecnologías en salud	20
11. Referencias bibliográficas	24

Tabla de contenido

1. Introducción
 - 1.1. Epidemiología de la condición de salud
 - 1.2. Estándar vigente de terapia para la condición de salud
 - 1.3. Tecnología nominada
 - 1.4. Comparadores
 - 1.5. Características de las tecnologías evaluadas
2. Metodología
 - 2.1. Calidad de la evaluación
 - 2.2. Validación de la pregunta
 - 2.3. Actualización de la búsqueda de evidencia
3. Resultados
 - 3.1. Calidad de la evaluación
 - 3.2. Validación de la pregunta
 - 3.3. Actualización de la búsqueda de evidencia
 - 3.3.1. Resultados informe de evaluación
 - 3.3.2. Resultados búsqueda grupo evaluador
 - 3.4. Efectividad
 - 3.5. Seguridad
4. Discusión
5. Conclusiones

Anexo #1. Información provista por actores clave

Anexo #2. Bitácora de búsqueda

Anexo #2. Lista de chequeo con la evaluación de calidad

Lista de abreviaturas y siglas

ETES	Evaluación de tecnologías en salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
OMS	Organización mundial de la salud
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo

Resumen ejecutivo

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria evitable y tratable, se ocasiona como respuesta a exposición de partículas y gases nocivos principalmente el humo de tabaco y leña, se caracteriza por la limitación progresiva de flujo aéreo. En la EPOC se presenta inflamación, fibrosis y exudado intraluminal en las vías aéreas pequeñas, lo cual se traduce en un defecto obstructivo, esta obstrucción progresivamente lleva a que se atrape aire durante la espiración resultando en hiperinflación pulmonar, existe destrucción del parénquima y de las fibras que fijan la vía aérea pequeña y la mantienen abierta, causando mayor obstrucción.

La EPOC se caracteriza con frecuencia por un período asintomático por lo que pueden pasar varios años entre la aparición de la limitación al flujo aéreo y el desarrollo de las manifestaciones clínicas. La disnea, la tos y la expectoración son los síntomas cardinales de la EPOC. Cuando la enfermedad progresa, aumenta la intensidad de la disnea, la tos, la expectoración y se hace más frecuente la presencia de sibilancias.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año la EPOC provoca la muerte de al menos 2,9 millones de personas. Las estimaciones globales de mortalidad realizadas en 1990 se han actualizado recientemente, y reiteran que la EPOC, que era la quinta causa de muerte en 1990, ya es la cuarta desde el 2000 y pasará a ser la tercera en 2020. En Colombia, en el 2007, el estudio PREPOCOL, efectuado en cinco ciudades del país (Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Medellín), estableció que la prevalencia nacional de la EPOC era de 8,9% en mayores de 40 años.

Objetivo

Realizar el análisis crítico del informe de “eficacia y seguridad de bromuro de glicopirronio 50 mcg al día en la terapia de mantenimiento para el EPOC de moderado a muy severo” mediante una exhaustiva revisión de la literatura científica y retroalimentación con expertos en el tema.

Metodología

Siguiendo la metodología propuesta por el IETS inicialmente se realizó una reunión con expertos del tema, donde se discutieron los criterios de inclusión y exclusión, los desenlaces de interés, estadio de la enfermedad, dosis de las tecnologías y comparadores, posteriormente se expusieron los resultados presentados en el informe de evaluación, además, de generar una discusión acerca de la eficacia y la seguridad de la tecnología de interés y sobre la importancia o no de la inclusión de esta tecnología en el Plan Obligatorio de Salud; finalizada la socialización se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos con el objetivo de identificar nuevos estudios de eficacia y seguridad del glicopirronio 50 mcg /día comparado con la terapia estándar de la EPOC moderada a muy severa, luego de ser identificados los artículos se eliminaron duplicados y se prosiguió a la aplicación de los

criterios de inclusión y exclusión de los artículos restantes, obteniendo como resultado de la búsqueda la misma evidencia reportada en el informe de evaluación hasta el momento de la replicación.

Resultados

En los estudios analizados no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los desenlaces “VEF1 valle”, disnea, calidad de vida, y exacerbaciones, sin embargo, en los presentes estudios se reportan diferencias significativas en el VEF1 post dosis en todos los seguimientos. En cuanto a la seguridad de la tecnología no se presentan diferencias significativas en los dos grupos. En la consulta con expertos (Neumólogos) ellos expresan que tanto la terapia convencional (tiotropio) como la tecnología de interés son efectivas y eficaces en el tratamiento de la EPOC. Se consideró una exhaustiva búsqueda en las diferentes bases de datos con criterios claramente definidos, como resultado de la réplica actualizada del protocolo no se identificó nueva literatura con resultados contrarios a los presentados en el informe de evaluación original.

Conclusiones

En la evaluación de la eficacia se presentan diferencias estadísticamente significativas solo en el desenlace VEF1 post dosis en todos los periodos de seguimiento con el glicorrironio 50mcg/día, vs Tiotropio; en cuanto a la evaluación de la seguridad no se evidencian diferencias significativas entre los dos medicamentos. En general, las terapias son comparables en los demás desenlaces, por ende los dos tratamientos serían útiles en el tratamiento de la EPOC moderada a muy severa.

En conclusión, luego de llevar a cabo un proceso de apreciación crítica, rigurosa y participativa se evidencia que los resultados producto de la búsqueda son confiables para la toma de decisiones en el manejo de la EPOC moderada a muy severa, además, se concluyó que es recomendable realizar estudios de costo efectividad de estas dos terapias, debido a que ninguna está incluida en el POS.

1. Introducción

2.1 Epidemiología de la condición de salud

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria del sistema respiratorio, generalmente causada por la exposición al humo de tabaco o leña. Esta entidad se caracteriza por una limitación progresiva e irreversible al flujo del aire, que no pueda ser explicada por otra causa como bronquiectasias o asma (1). El EPOC es una enfermedad multifactorial, su fisiopatología se relaciona con irritación crónica de la vía aérea, producción aumentada de secreciones y procesos de cicatrización pulmonar. La severidad de la destrucción de las paredes alveolares suele variar ampliamente en pacientes con EPOC con grados de obstrucción al flujo similares (2). Inicialmente se creyó que la bronquitis crónica era un elemento clave en la patogénesis de la obstrucción al flujo aéreo, sin embargo hoy se sabe que esta resistencia aumentada se debe principalmente a múltiples cambios patológicos en la vía aérea distal, conocidos como enfermedad de vía aérea pequeña (3).

Se estima que esta enfermedad se convertirá en uno de los desafíos más grandes en salud en las próximas décadas. Estudios poblacionales calculan que la prevalencia de personas fumadoras en Colombia está alrededor de 18% y la prevalencia global de EPOC en personas mayores de 40 años es cercana al 9% en nuestro país, esta cifra tiende a aumentar con los años (4).

El EPOC es la cuarta causa de mortalidad a nivel mundial, pero la Organización Mundial de la Salud (OMS) prevé que para el año 2030 sea la tercera causa de mortalidad a nivel global (5, 6), teniendo en cuenta que la mortalidad atribuible a enfermedades cardíacas e infarto se ha disminuido en el periodo comprendido entre 1970-2002, pero la atribuible a EPOC se ha duplicado en el mismo periodo (7).

La presentación clínica se caracteriza por una progresión lenta que va a conducir a un estado final de limitación severa para realizar actividad física, deterioro de la calidad de vida y finalmente muerte prematura (8). El EPOC se presenta en personas mayores de 40 años. En la mayoría de los casos existen antecedentes personales de consumo de tabaco (> 20 paquetes/año). Igualmente la tos con producción abundante de esputo y la disnea son síntomas ampliamente referidos (9). Al examen físico un paciente en un estadio inicial de la enfermedad puede no tener hallazgos significativos, sin embargo a medida que la enfermedad avanza puede haber hiperinflación torácica, timpanismo a la percusión del tórax, utilización de músculos accesorios y caquexia (10).

El diagnóstico de EPOC se basa en la demostración de obstrucción de la vía aérea mediante la medición de flujos y volúmenes pulmonares en una espirometría posterior a la administración de broncodilatadores: el volumen espiratorio forzado en 1 segundo sobre la capacidad vital forzada (VEF1/CVF) menor a 70% es diagnóstico de la enfermedad. La severidad se establece según el porcentaje del VEF1 para la edad, de acuerdo al resultado se clasifica en 4 estados (11).

2.2 Estándar vigente de terapia para la condición de salud evaluada.

La terapia estándar para EPOC moderado a muy severo es el tiotropio un broncodilatador anticolinérgico, de larga acción, que permite una administración en dosis única diaria.

2.3 Tecnología nominada

Glicopirronio bromuro es un medicamento perteneciente al grupo de los antimuscarínicos de larga acción. Clasificación ATC para la tecnología de interés: R03BB06, Grupo de medicamento: R03B (otros medicamentos para enfermedades obstructivas de la vía aérea) Subgrupo de medicamento: B (anticolinérgicos). Su mecanismo de acción es el antagonismo de los receptores muscarínicos en la vía aérea, aprobado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia el 6 de septiembre de 2013.

2.4 Comparadores

- Bromuro de tiotropio
- Glicopirronio/indacaterol (en forma combinada)

2.5 Características de las tecnologías evaluadas

A continuación se presentan las características clínicas y técnicas más relevantes de las tecnologías evaluadas.

Tabla 1. Características de las tecnologías bajo comparación

	Glicopirronio bromuro	Bromuro de tiotropio	Glicopirronio/indacaterol
Mecanismo de acción	Antagonista de los receptores muscarínicos (Anticolinérgico)	Antagonista de los receptores muscarínicos (Anticolinérgico)	Adrenérgico en combinación con anticolinérgico
Indicación	Tratamiento broncodilatador de mantenimiento, que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas de los pacientes con EPOC	Broncodilatador	Tratamiento broncodilatador de mantenimiento, que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas y la disminución de las reagudizaciones en pacientes con EPOC
Dosis recomendada	Glicopirronio Bromuro 63 mcg equivalente a 50 mcg glicopirronio	18 mcg/día	Maleato de indacaterol 110 mcg y glicopirronio 50 mcg
Vía de administración	Inhalatoria	Inhalatoria	Inhalatoria
Contraindicaciones	Está contraindicado en pacientes con	Hipersensibilidad a sus componentes o a	Pacientes con al hipersensibilidad

	hipersensibilidad al glicopirronio o a cualquiera de los excipientes de la formulación	atropínicos. No se recomienda para iniciar tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. Glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática, obstrucción vesical. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min)	indacaterol, glicopirronio o a cualquiera de los excipientes
Eventos adversos serios	Rinofaringitis, insomnio, resequead bucal, infecciones urinarias	Resequead Bucal	Infección de vías respiratorias altas, rinofaringitis, infección del tracto urinario, mareo, cefalea, tos, irritación de la garganta, dispepsia, Resequead bucal.
Registros sanitarios INVIMA	INVIMA 2013M-0014549	INVIMA 2012M-0001314-R1	INVIMA 2014M-0015111

2. Metodología

Una vez la revisión inicial de la calidad del reporte fue establecida por parte del IETS, se procedió a realizar una reunión con expertos del área, representantes de los pacientes y la publicación en la página web, en los cuales se realizaron apreciaciones acerca de los desenlaces y retroalimentación sobre el manejo de la EPOC en los estadios moderado a muy severo. Posteriormente se procedió a replicar la búsqueda realizada por los autores con el objetivo de identificar la existencia de nueva literatura acerca del manejo de la enfermedad que pudiera ser incluida en el análisis.

2.1. Calidad de la evaluación

La calidad de la evaluación de la tecnología en salud nominada fue realizada a partir de la lista de chequeo del IETS aplicada por un experto en metodología; con esta lista se evaluó cada uno de los elementos propuestos en el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud.

2.2. Validación de la pregunta

Se procedió a realizar una reunión con expertos clínicos (Neumólogos) y representantes de los pacientes, así como la publicación en la página web del IETS. Este proceso de participación tuvo por objetivo la discusión con actores interesados a fin de recibir retroalimentación.

2.3. Actualización de la búsqueda de evidencia

Posteriormente se procedió a replicar el protocolo de la búsqueda realizada por los autores del informe de evaluación de efectividad y seguridad. Con ello se pretendía actualizar la búsqueda para incluir posibles estudios omitidos o publicados en fecha posterior al periodo contemplado en la evaluación.

2.4. Criterios de selección

2.4.1 Criterios de inclusión

	Informe de evaluación	Observaciones realizadas por expertos clínicos	Observaciones de pacientes	Observaciones página web
Población	Estudios con pacientes adultos con diagnóstico de EPOC de moderado a muy severo	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Intervención	Glicopirronio	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Comparadores	Bromuro de tiotropio Glicopirronio/indacaterol (en forma combinada)		Ninguna	Ninguna
Desenlaces	Cambios en el VEF1, disnea, calidad de vida, exacerbaciones de EPOC, resistencia al ejercicio, inicio de tiempo de acción, despertares en la noche. Incidencia de efectos adversos y de efectos adversos serios, discontinuación de la medicación y mortalidad	Ninguna	Ninguna	Ninguna

Diseño de estudios	Estudios con pacientes adultos con diagnóstico de EPOC de moderado a muy severo.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
	Estudios que tengan como intervención glicopirronio.			
	Estudios que hayan finalizado y reporten resultados.			
Fecha publicación	Sin restricción.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Idioma	Sin restricción.	Ninguna	Ninguna	Ninguna

2.5. Búsqueda de evidencia

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se realizó una réplica de la búsqueda de la literatura realizada por el grupo desarrollador del reporte a través de las bases de datos electrónicas a continuación mencionadas:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- LILACS
- Cochrane Central Register of Randomized Controlled Trials
- WHO International Clinical Trials Registry Platform
- ClinicalTrials.gov

Fueron incluidas las bases de datos Cochrane Central Register of Controlled Trials, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP y ClinicalTrials.gov para incluir ensayos clínicos aleatorizados.

Los términos clave utilizados en la búsqueda fueron definidos a partir de la pregunta PICOT. Como primer paso se incluyeron los términos para definir la población y posteriormente los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

Los criterios para definir la población de estudio fueron usados a manera de texto libre y vocabulario controlado explotado (MeSH, Emtree y DeCS) a continuación se mencionan: "COPD", "chronic obstructive pulmonary disease", "COAD" (Chronic Obstructive Airway Disease), "chronic obstructive lung disease", "chronic bronchitis", "pulmonary emphysema" y "AECB" (Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis). Los términos utilizados para definir la población fueron asociados con el operador booleano OR entre ellos.

Posteriormente se definieron los términos con respecto a las tecnologías de salud de interés: “tiotropium”, “glycopyrronium”, “NVA237”, “aclidinium”, “indacaterol”, “formoterol”, “salmeterol”, “fluticasone”, “budesonide” y “QVA149”. Estos términos de búsqueda fueron asociados a través del operador booleano OR.

Finalmente, el grupo de términos de búsqueda que definían la población, fueron cruzados con los términos de las tecnologías de salud de interés mediante el operador booleano AND. Los términos de búsqueda utilizados fueron ajustados de acuerdo a la plataforma de búsqueda de cada base de datos electrónica. No se utilizaron límites en cuanto a la presencia o no de abstract, fecha de publicación ni tipo de estudio, tampoco se restringió la búsqueda por idiomas.

Otros métodos de búsqueda

Se realizó la búsqueda manual a partir de la lista de referencias de cada artículo seleccionado por los revisores en la búsqueda de bases de datos electrónicas. Se revisaron todas las listas de referencias de estos artículos en busca de otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección previamente planteados. Esta estrategia de búsqueda es llamada “bola de nieve” y es sugerida en el manual metodológico del IETS. Además, durante el panel de expertos se solicitó a los mismos que aportaran las referencias de los documentos adicionales que consideraran aportaban información valiosa a la revisión sistemática.

3. Resultados

3.1. Calidad de la evaluación

Se realizó una evaluación crítica por parte de los expertos en el tema, además de una búsqueda rigurosa de la literatura en diferentes bases de datos con el propósito de encontrar la mejor evidencia disponible para la evaluación de la seguridad y efectividad de la tecnología de interés, hasta la fecha de la replicación de la búsqueda no se encontró información adicional que pudiera ser incluida en el análisis.

3.2. Validación de la pregunta

En pacientes mayores de 40 años con EPOC de moderado a muy severo, candidatos a manejo con antagonistas de receptores muscarínicos de larga acción ¿cuál es la efectividad y seguridad de glicopirronio comparado con otros beta 2 o anticolinérgicos antimuscarínicos para la mejoría de los cambios en el VEF1, disnea, calidad de vida, exacerbaciones de EPOC, incidencia de eventos adversos y mortalidad?

	Informe de evaluación	Observaciones realizadas por expertos clínicos	Observaciones de pacientes	Observaciones página web
Población	Pacientes mayores de 40 años con EPOC de moderado a muy severo, candidatos a manejo con antagonistas de receptores muscarínicos de larga acción.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Intervención	Glicopirronio para tratamiento de mantenimiento ambulatorio.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Comparadores	Agonistas de los receptores beta 2 o anticolinérgicos antimuscarínicos de larga acción.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Desenlaces	Cambios en VEF1, disnea, calidad de vida, exacerbaciones de EPOC incidencia de eventos adversos y mortalidad.	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Tiempo	Según estudios clínicos.	Ninguna	Ninguna	Ninguna

3.3. Actualización de la búsqueda de evidencia

La búsqueda reportada en el informe de evaluación fue replicada en las diferentes bases de datos, inicialmente se realizó la identificación de las palabras claves presentadas en el informe para confirmar que estas correspondieran a la tecnología de interés; posteriormente, fueron seleccionados los artículos en los cuales el tratamiento de elección fuera la tecnología de interés, después, fueron retirados los duplicados y se prosiguió a la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión para dar como resultado los artículos seleccionados en el análisis.

3.3.1. Resultados informe de evaluación

Se comparó bromuro de glicopirronio 50 mcg una vez al día contra la terapia estándar para EPOC moderado a muy severo (tiotropio). Se puede concluir que la terapia con glicopirronio es equiparable en términos de eficacia y de seguridad a la terapia estándar de esta enfermedad, según los desenlaces medidos. En el desenlace de “VEF1 post-dosis” se ve una ventaja a favor de glicopirronio 50 mcg en todas las mediciones, pudiendo inferir que el tiempo de inicio de acción de la terapia es más rápido que el de tiotropio al minuto 5, 15, 30 y en las mediciones en la 1ra y 2da hora.

3.3.2. Resultados búsqueda grupo evaluador

La búsqueda reportada en el informe de evaluación fue replicada en diferentes bases de datos. No se encontraron artículos adicionales que pudieran ser incluidos en la revisión, anteriores al 2015 fecha final de la búsqueda. Sin embargo, se encuentra un artículo publicado en el 2016 donde se evalúa la comparación del glicopirronio vs tiotropio, cuyo objetivo principal fue demostrar la superioridad de glicopirronio frente a Tiotropio en el área bajo la curva de 0 a 4 horas del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) después de la primera dosis. El presente artículo es citado a continuación.

Marin JM, Beeh KM, Clemens A, Castellani W, Schaper L, Saralaya D, et al. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and Pulmonary function in the moRnING). International Journal of COPD 2016;11 1425–1434.

3.4. Efectividad

En la comparación de glicopirronio vs tiotropio no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en los siguientes desenlaces: “VEF1 valle” en las semanas 24, 26 y 52, evaluación de la disnea y exacerbaciones. En cuanto a la evaluación de la calidad de vida (SRGQ) se encontró una tendencia a favorecer a glicopirronio en las semanas 12, 24-26 y 52 en 5 de los ensayos clínicos incluidos, los dos artículos restantes presentan una tendencia a favor del tiotropio, sin datos estadísticamente significativos. En cuanto al VEF1 post dosis se encuentra una tendencia a favor del glicopirronio a los 5, 15, 30 minutos ,1 y 2 horas post dosis, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

3.5. Seguridad

La seguridad y la adherencia de los pacientes tampoco se encontraron una diferencia significativa, ya que la frecuencia de efectos adversos serios, la mortalidad y la tasa de discontinuación del medicamento fueron similares.

4. Discusión

Tras la revisión de la literatura científica y al analizar los diferentes estudios se evidencia que en los desenlaces evaluados de “VEF1 valle”, disnea, calidad de vida y exacerbaciones no se presentan diferencias estadísticamente significativas entre el Tiotropio y el Glicopirronio. Por otro lado, se presentan diferencias significativas a favor del Glicopirronio en el VEF1 post dosis en todos los tiempos de seguimiento. En cuanto al estudio reportado por el grupo evaluador, publicado en el 2016 se evidencia superioridad del Glicopirronio en comparación con el Tiotropio en la mejora de la función pulmonar posterior a las primeras 4 horas de administración del medicamento.

Como parte de la valuación de la seguridad en los medicamentos no se evidencian diferencias significativas en los eventos adversos serios, mortalidad y discontinuación del medicamento.

Como resultado del análisis de la literatura y la socialización los expertos en el tema se evidencia que los medicamentos evaluados para esta patología constituyen una mejora en el espectro de posibilidades para los pacientes y, por tanto, mejorar su calidad de vida.

5. Conclusiones

Se realizó la comparación del glicopirronio 50 mcg/día con la terapia estándar tiotropio 18 mcg/2día. Teniendo en cuenta los estudios analizados se puede concluir que el glicopirronio es comparable en cuanto a la efectividad y seguridad con la terapia estándar para la EPOC (tiotropio). A pesar de que en la mayor parte de los desenlaces no se evidencian diferencias estadísticamente significativas, en el VEF1 post dosis se muestra una tendencia mayor a favor del glicopirronio 50 mcg/día, en todos los tiempos de seguimiento, (5, 15 y 30 minutos y 1 y 2 horas).

Con base en la revisión bibliográfica se puede concluir que la información presentada en el informe de evaluación se encuentra actualizada, es de alta calidad, y por lo tanto confiable para la toma de decisiones en el manejo de la EPOC moderada a muy severa.

6. Anexos

Anexo 1. Información provista por actores clave

Resumen de la reunión con expertos

Glicopirronio (Seebri®)

- Hacen falta otros comparadores
- Ni el Tiotopio ni el glicopirronio están incluidos en el POS para el manejo de la EPOC y son una necesidad para el manejo de EPOC severo.
- El glicopirronio y tiotropio pueden compararse porque se recomienda para etapas tempranas de EPOC. La evaluación económica tiene sentido entre estas dos moléculas.

Lista de participantes

Expertos temáticos:

Dra. Diana Jimena Cano Rosales, Médica, Especialista en Medicina Interna, Neumóloga

Equipo UIS de revisión crítica de efectividad y seguridad:

Dra. Lina María Vera Cala, Médica, MSc Epidemiología, PhD Epidemiología
Ft. Lizeth Rodríguez Corredor, Fisioterapeuta, Estudiante de Maestría en Epidemiología

Dra. Alexandra Cortés Aguilar, Economista, Magíster y PhD en Economía
Ismael Estrada, Economista, Estudiantes de Maestría en Economía y Desarrollo

Equipo IETS de revisión crítica de estudio económico:

Mateo Ceballos González, Economista

Anexo 2. Bitácora de búsqueda

Reporte de búsqueda No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	NCBI
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	26/12/2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Revisiones sistemáticas o metanálisis
Estrategia de Búsqueda	<p>((((COPD) OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR chronic bronchitis) OR pulmonary emphysema</p> <p>((((((((((tiotropium) OR glycopyrronium) OR NVA237) OR aclidinium) OR indacaterol) OR formoterol) OR salmeterol) OR fluticasone) OR budesonide) OR QVA149</p> <p>(((((COPD) OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR chronic bronchitis) OR pulmonary emphysema)) AND (((((((((((tiotropium) OR glycopyrronium) OR NVA237) OR aclidinium) OR indacaterol) OR formoterol) OR salmeterol) OR fluticasone) OR budesonide) OR QVA149)</p>
Referencias identificadas	13

Reporte de búsqueda No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Ovid- Pubmed
Fecha de búsqueda	26/12/2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Revisiones sistemáticas o metanálisis
Estrategia de Búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1. (((COPD) OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR chronic bronchitis) OR pulmonary emphysema 2. ((((((((((tiotropium) OR glycopyrronium) OR NVA237) OR aclidinium) OR indacaterol) OR formoterol) OR salmeterol) OR fluticasone) OR budesonide) OR QVA149 3. (((((COPD) OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR chronic bronchitis) OR pulmonary emphysema)) AND ((((((((((tiotropium) OR glycopyrronium) OR NVA237) OR aclidinium) OR indacaterol) OR formoterol) OR salmeterol) OR fluticasone) OR budesonide) OR QVA149)
Referencias identificadas	50

Reporte de búsqueda No. 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca regional en salud de la BVS.
Fecha de búsqueda	26/12/2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Revisiones sistemáticas o metanálisis

<p>Estrategia de Búsqueda</p>	<p>((((COPD) OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR chronic bronchitis) OR pulmonary emphysema</p> <p>(((((((((tiotropium) OR glycopyrronium) OR NVA237) OR aclidinium) OR indacaterol) OR formoterol) OR salmeterol) OR fluticasone) OR budesonide) OR QVA149</p> <p>(((((COPD) OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR chronic bronchitis) OR pulmonary emphysema)) AND ((((((((((tiotropium) OR glycopyrronium) OR NVA237) OR aclidinium) OR indacaterol) OR formoterol) OR salmeterol) OR fluticasone) OR budesonide) OR QVA149)</p> <p>(((((COPD) OR Pulmonary Disease, Chronic Obstructive) OR chronic bronchitis) OR pulmonary emphysema)) AND (tw:(((tiotropium) OR glycopyrronium) OR NVA237))</p>
<p>Referencias identificadas</p>	<p>2</p>

Anexo 3. Lista de chequeo para los reportes de evaluación de efectividad, seguridad o validez diagnóstica de tecnologías en salud

Documentos a entregar	¿Entrega? (Sí/No)
Reporte de efectividad y seguridad en la plantilla establecida, con todas las tablas y anexos diligenciados	Sí
Artículos incluidos en la revisión	Sí ¹

Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
Introducción	1	¿Se identificaron los autores del reporte (grupo desarrollador)?	Cumple		2
	2	¿Participaron en la evaluación todos los actores clave?	Cumple		17
	3	¿Se declaró si el reporte fue sometido a revisión externa por	No cumple	No se reporta	
	4	¿Se describieron las fuentes de	Cumple		2
	5	¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?	Cumple		2
	6	¿Se indicaron los datos de contacto para solicitar más	Cumple		2
	7	¿Se presentó un resumen ejecutivo incluyendo introducción, objetivo, metodología, resultados y conclusiones?	Cumple		3
	8	¿Se presentó una introducción, incluyendo la síntesis del problema a investigar, justificación, alcance y objetivo de la evaluación?	Cumple		7
	9	¿Se describió la condición de salud de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		7-8
	10	¿Se describieron las tecnologías de interés de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	No cumple	Pendientes las fuentes de financiación y dosificación en	9, 28-32
Pregunta de evaluación y criterios de	11	¿Se presentó con claridad y precisión la pregunta de evaluación en estructura PICOT?	Cumple		10

¹ Falta el estudio NCT01119937

Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
elegibilidad	12	¿Se definió cada uno de los elementos de la pregunta PICOT de acuerdo con las consideraciones del manual metodológico IETS?	Cumple		10
	13	¿Se siguieron los pasos para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	No cumple	No se menciona el proceso seguido para la elaboración de la pregunta.	
	14	¿Se realizó una consulta con expertos temáticos, representantes de sociedades científicas, pacientes y cuidadores para el refinamiento de la pregunta de evaluación?	Cumple		10, 32-35
	15	¿Se definieron con claridad y precisión los criterios de elegibilidad de la evidencia (de inclusión y exclusión) en términos de población, subgrupos, tecnologías de interés, comparadores, desenlaces y	Cumple		11
	16	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el formato, idioma y fecha de publicación?	Cumple		11
	17	¿Se definieron y justificaron los criterios de inclusión o exclusión de estudios, relacionados con el diseño, la calidad metodológica y de reporte?	No cumple	No se mencionan criterios relacionados con el diseño o su calidad.	
Metodología	18	¿La evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido <i>a priori</i> por el grupo desarrollador, revisado por pares y que incluyó: pregunta de evaluación en estructura PICOT, criterios de elegibilidad de la evidencia y métodos de búsqueda de evidencia?	No cumple	No se menciona o hace referencia a un protocolo <i>a priori</i> . Solamente se informa la evaluación por pares de los elementos de la pregunta PICO.	
	19	¿Se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos electrónicas correspondientes al tipo de estudio, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple	Sin embargo, no se emplean filtros validados por tipo de estudio. Esto es consistente con la no definición de	11-12




Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
				criterios de inclusión relacionados con el diseño.	
	20	¿Se emplearon métodos de búsqueda complementarios: consulta con expertos temáticos, productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas y de sus comparadores, búsqueda manual "en bola de nieve", búsqueda en bases de datos especializadas, revisión de información sobre vigilancia poscomercialización, etc?	No cumple	No se menciona revisión de información sobre vigilancia poscomercialización	12
	21	¿Se realizó la actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas seleccionadas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	No cumple	No aplica porque no se utilizaron los metanálisis y revisiones sistemáticas porque no incluyeron la totalidad de desenlaces de interés.	
	22	¿La tamización de las referencias fue duplicada e independiente y se describieron las estrategias empleadas para resolver los desacuerdos entre los pares revisores?	Cumple		12
	23	¿Se evaluó la calidad de la evidencia de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		13
	24	¿Se describieron los métodos de extracción de datos y síntesis de la evidencia?	Cumple		13-14
	25	¿Se realizó un control de calidad sobre la extracción de datos?	Cumple		14
Resultados	26	¿Se presentaron los reportes de la búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		15, 36-42
	27	¿Se presentaron los resultados de la búsqueda de evidencia, tamización de referencias y	Cumple		43

Sección	N°	Criterio	Valoración (Cumple, no cumple, incierto)	Observaciones	Página
		selección de estudios mediante el diagrama de flujo PRISMA?			
	28	¿Se presentó un listado de referencias de los estudios incluidos y excluidos (junto con las razones para su exclusión)?	Cumple		44-48
	29	¿Se reportaron los hallazgos de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple	Se incluyen todos los elementos propuestos en la metodología; excepto los resultados de la aplicación de la aproximación GRADE (evaluación de la calidad por desenlaces y global).	15-24, 49-59
	30	¿Se presentaron las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia, de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		52-59
Discusión y conclusiones	31	¿Se presentó una discusión de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	Cumple		24-25
	32	¿Se presentaron las conclusiones de la evaluación de acuerdo con lo especificado en el manual metodológico IETS?	No cumple	Falta mencionar la calidad de la evidencia en la que se basan los resultados obtenidos y conclusiones	25

11. Referencias bibliográficas

1. Vestbo J, Hurd S, Agustí A, Jones P, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347–65.
2. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012;1341–51.
3. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):228–37.
4. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008;133(2):343–9.
5. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007;370(9589):765–73.
6. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875–81.
7. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):7–16.
8. Currie GP, Legge JS. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnosis. *BMJ.* 2006;332(7552):1261–3.
9. Price DB, Yawn BP, Jones RCM. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(12):1122–9.
10. Joo MJ, Sharp LK, Au DH, Lee TA, Fitzgibbon ML. Use of spirometry in the diagnosis of COPD: a qualitative study in primary care. *COPD.* 2013;10(4):444–9.
11. Price D, Brusselle G. Challenges of COPD diagnosis. *Expert Opin Med Diagn.* 2013;7(6):543–56.



-  Carrera 13 No. 32-76, piso 1, Bogotá.
 -  www.minsalud.gov.co
 -  @MinSaludCol
-

-  Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.
 -  contacto@iets.org.co
 -  www.iets.org.co
 -  [ietscolombia](#)
 -  ietscolombia.blogspot.com
 -  @ietscolombia
-