

**Evaluación de efectividad y seguridad  
de beclometasona/formoterol/bromuro  
de glicopirronio para el tratamiento de  
mantenimiento en pacientes adultos  
con EPOC**

**Protocolo**

**Versión 1**

**Diciembre 2025**

## Autores

### Metodólogos

Adriana Ramírez Castaño. QF. MSc en Epidemiología. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Steffany Villate. Enf, MSc Epidemiología. Directora de Medicina Basada en Evidencia - NeuroEconomix.

Jimena García. QF, MSc en Epidemiología. Investigadora de Medicina Basada en la Evidencia – NeuroEconomix.

Pieralessandro Lasalvia.MD, PhD(c) en Epidemiología Clínica. Director Técnico – NeuroEconomix.

Camilo Castañeda-Cardona. MD. Neurólogo. Director de proyectos – NeuroEconomix.

Diego Rosselli. MD. Neurólogo. Director general – NeuroEconomix.

### Expertos metodólogos

- Leidy Prada, Médica. Neumóloga. Magíster en epidemiología
- Jorge Ordoñez. Médico. Neumóloga. Magíster en epidemiología

### Expertos temáticos

- Rubén Darío Contreras. Médico. Neumólogo
- Mauricio López Osorio. Médico. Neumólogo

### Experto en la tecnología

David Góngora. Químico Farmacéutico. Msc Health Economics, policy & Law, Magíster en Administración en Salud

### Pacientes y/o representantes:

Paciente femenina con diagnóstico de EPOC.

### **Entidad que solicita la evaluación**

Esta evaluación de efectividad clínica y seguridad se realizará por solicitud de Amarey, Colombia.

### **Fuentes de financiación**

Amarey, Colombia.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de efectividad y seguridad.

### Declaración de independencia editorial

El desarrollo del presente protocolo se realizó de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son del grupo desarrollador integrado por los autores. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

### Correspondencia

Para emitir comentarios sobre este protocolo, facilitar evidencia o información complementaria, escriba a:

NeuroEconomix. Carrera 21a # 124-55 oficina 407

<http://www.neuroeconomix.com>

[aramirez@neuroeconomix.com](mailto:aramirez@neuroeconomix.com)

[svillate@neuroeconomix.com](mailto:svillate@neuroeconomix.com)

## 1. Objetivo y alcance de la evaluación

### 1.1. Objetivo

Determinar la efectividad clínica y la seguridad de beclometasona/formoterol/bromuro de glicopirronio para el tratamiento de pacientes con EPOC.

### 1.2. Alcance

El alcance de esta evaluación se estableció mediante un análisis exhaustivo de guías de práctica clínica internacionales y nacionales vigentes, revisiones sistemáticas, aprobaciones regulatorias internacionales, así como a través de discusiones con expertos clínicos especializados en el tratamiento de esta condición de salud. Este proceso permitió definir los escenarios clínicos, las poblaciones y las intervenciones que servirán como base para la evaluación de su efectividad y seguridad.

En esta evaluación se contrastarán los beneficios clínicos (efectividad clínica) y los riesgos (seguridad) de beclometasona/formoterol/bromuro de glicopirronio en el tratamiento de pacientes con EPOC.

Este documento proporcionará información científica relevante sobre el objetivo planteado y será de utilidad para la toma de decisiones en salud basada en la mejor evidencia disponible.

## 2. Pregunta de evaluación

La presente evaluación se desarrollará con base en los lineamientos establecidos en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica y seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (1), y estará enmarcada en la siguiente pregunta de investigación:

*En pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), que han tenido una o más exacerbaciones en el último año y que no han respondido a terapia dual con antimuscarínicos de larga duración más beta-agonistas de larga duración, ni a terapia dual con una combinación de corticosteroide inhalado y un agonista beta 2 de acción prolongada, ¿Cuál es la efectividad y seguridad de Budesonida/formoterol/glicopirronio (combinación fija); Fluticasona/umeclidinio/vilanterol (combinación fija); Beclometasona/formoterol + Tiotropio; Budesonida/formoterol + Tiotropio; Umeclidinio/vilanterol + Beclometasona; Umeclidinio/vilanterol + Budesonida; Umeclidinio/vilanterol + fluticasona; Fluticasona/salmeterol + Tiotropio; Fluticasona/salmeterol + Glicopirronio; Indacaterol/glicopirronio + Budesonida; Indacaterol/glicopirronio + Beclometasona; Indacaterol/glicopirronio + fluticasona; Tiotropio/olodaterol + Beclometasona; Tiotropio/olodaterol + Budesonida, Tiotropio/olodaterol + fluticasona, Vilanterol/fluticasona + tiotropio; en términos de mortalidad, reducción de exacerbaciones; tiempo hasta la primera exacerbación, función pulmonar, otros resultados informados por los pacientes, calidad de vida en salud, síntomas/disnea, medicación de rescate, hospitalización, tolerancia al ejercicio, adherencia al tratamiento, uso correcto del*

*dispositivo, eventos adversos de cualquier grado, eventos adversos serios, descontinuación debido a eventos adversos, eventos adversos de interés (Neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior y eventos cardiovasculares) y eventos adversos postcomercialización?*

Para formular la pregunta de evaluación, el grupo desarrollador siguió diferentes pasos:

- Se identificaron posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos, de acuerdo con la información del centro colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos, a través de la página [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
- Se consultaron los registros sanitarios vigentes y en trámite de renovación de la página del INVIMA para las tecnologías e indicación de interés.
- Delimitación de la población, los comparadores y los desenlaces a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluación de tecnologías en salud, en las siguientes fuentes:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
  - American College of Physicians (ACP)
  - Guías Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)
  - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
  - American Thoracic Society
  - Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
  - Guidelines International Network (GIN)
  - Organización Mundial de la Salud (OMS)
  - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
  - GuíaSalud
  - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
  - Revisiones Cochrane, estudios primarios, UpToDate

Además, se complementó la consulta con una búsqueda dirigida de revisiones sistemáticas, revisiones narrativas y estudios primarios. Se revisó la batería de desenlaces en salud propuesta por el International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) (2) y la base de datos de la iniciativa COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) (3), para construir un listado preliminar de desenlaces.

Los documentos principales consultados para la definición de los componentes de la pregunta de investigación se presentan a continuación:

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Prevention, Diagnosis, and Management of COPD: 2026 Report. GOLD; 2026(4)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Prevention, Diagnosis, and Management of COPD: 2025 Report. GOLD; 2025 (5).
- NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management [Internet]. NICE; 2019. (6)
- García Morales OM, Ali A, Celis-Preciado CA, Londoño D. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia 2023 (resumen). (7)
- Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. 2020.(8)
- Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Valladales-Restrepo LF, González-Rangel A, Lauchó-Contreras ME, Machado-Alba JE. Patterns and Trends in the Use of Medications for COPD Control in a Cohort of 9476 Colombian Patients, 2017–2019. 2023.(9)

### Selección del comparador

Para identificar y seleccionar los comparadores, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- Identificación de los posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos (clasificación ATC), con base en la información del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)).
- Consulta de las recomendaciones de guías de práctica clínica recientes sobre el manejo la condición de interés.
- Consulta de los registros sanitarios vigentes y en trámite de renovación de la página del INVIMA para las tecnologías e indicación de interés.
- Verificación de la disponibilidad en el país de las tecnologías definidas como comparadores, sin considerar su financiación con recursos públicos.
- Consulta de revisiones Cochrane, estudios primarios y la base de datos UpToDate.

Una vez se tuvo un conjunto de posibles comparadores, se verificó que cumplieran con los criterios establecidos en el manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (1).

Las características de un comparador de acuerdo con el manual metodológico son:

- Es la terapia estándar o la(s) tecnología(s) más utilizada(s) en la práctica clínica o es la tecnología alternativa más relevante en términos de efectividad y seguridad o de exactitud diagnóstica en caso de las intervenciones de pruebas diagnósticas.
- Es actualmente aceptada en el ámbito clínico.
- Tiene la misma indicación que la intervención de interés.
- Tener autorización de la autoridad competente o registro sanitario.

La pregunta preliminar fue desarrollada por cuatro metodólogos expertos en evaluación síntesis de la evidencia científica. Luego, se procedió al refinamiento de la pregunta y a la clasificación de los desenlaces mediante un panel de expertos. Este panel estuvo conformado por dos médicos neumólogos ambos en el rol de expertos clínicos. Además, participaron dos médicos neumólogos con maestría en epidemiología como expertos metodólogos, un químico farmacéutico con experiencia en evaluaciones de tecnologías sanitarias como especialista en la tecnología, y una paciente con la condición de interés.

Con base en los documentos y fuentes de información consultados, así como en la opinión de expertos, se determinó que los tratamientos disponibles en el país que tienen registro INVIMA (representan las mejores opciones de comparación. Esta selección se realizó en concordancia con las directrices establecidas en el manual del IETS (1).

En la Tabla 1 se presenta la pregunta de investigación desagregada en cada uno de sus componentes empleando la estructura PICOT “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tipos de estudios seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación.

*Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT en su versión final*

<b>Población</b> Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio	Adultos ( $\geq 18$ años) con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) que hayan tenido una o más exacerbaciones en el último año, y que no han respondido a terapia dual con antimuscarínicos de larga duración más beta-agonistas de larga duración, ni a terapia dual con una combinación de corticosteroide inhalado y un agonista beta 2 de acción prolongada
<b>Intervención</b> La tecnología en salud de interés	Beclometasona/Formoterol/Bromuro de glicopirronio
<b>Comparación***</b>	<b>Terapia triple:</b>

<p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con la tecnología de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<p><b>Combinación fija (1 dispositivo)</b></p> <p>Budesonida/formoterol/glicopirronio Fluticasona/umeclidinio/vilanterol</p> <p><b>Combinación abierta (&gt;1 dispositivo)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beclometasona/formoterol + Tiotropio</li> <li>• Budesonida/formoterol + Tiotropio</li> <li>• Umeclidinio/vilanterol + Beclometasona</li> <li>• Umeclidinio/vilanterol + fluticasona</li> <li>• Umeclidinio/vilanterol + Budesonida</li> <li>• Fluticasona/salmeterol + Tiotropio</li> <li>• Fluticasona/salmeterol + Glicopirronio</li> <li>• Indacaterol/ glicopirronio + Budesonida</li> <li>• Indacaterol/ glicopirronio + Beclometasona</li> <li>• Indacaterol/ glicopirronio + fluticasona</li> <li>• Tiotropio/olodaterol + Beclometasona</li> <li>• Tiotropio/olodaterol + Budesonida</li> <li>• Tiotropio/olodaterol + fluticasona</li> <li>• Vilanterol/fluticasona + tiotropio</li> </ul> <p>¥ Dosis plenas de CTI equivalentes a la intervención</p>
<p><b>Desenlaces (del inglés outcomes)</b></p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><b>Efectividad clínica:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Reducción de exacerbaciones</li> <li>• Tiempo hasta la primera exacerbación</li> <li>• Función pulmonar</li> <li>• Otros resultados informados por los pacientes</li> <li>• Calidad de Vida en Salud (HQoL)</li> <li>• Síntomas/Disnea</li> <li>• Medicación de rescate</li> <li>• Hospitalización</li> <li>• Tolerancia al ejercicio</li> <li>• Adherencia al tratamiento</li> <li>• Uso correcto del dispositivo</li> </ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos de cualquier grado</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Descontinuación debido a eventos adversos</li> <li>• Eventos adversos de interés (Neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior y eventos cardiovasculares)</li> <li>• Eventos adversos postcomercialización</li> </ul>
<p><b>Subgrupos de interés</b></p>	<p>Si se encuentran datos disponibles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles de eosinófilos</li> <li>• Grado de limitación del flujo aéreo</li> <li>• Número de exacerbaciones en el último año</li> <li>• Gravedad de exacerbaciones</li> <li>• Enfermedad cardiovascular como comorbilidad</li> <li>• Fumador activo vs exfumador</li> <li>• Edad</li> <li>• Combinación terapéutica previa (ICS/LABA vs LABA/LAMA vs LABA o sin tratamiento)</li> </ul>
<p><b>Tipo de estudio</b></p>	<p>Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (overviews, umbrella o globales), incluyendo revisiones con</p>

Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación	evidencia directa con o sin metaanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. En caso de no identificar revisiones sistemáticas, se realizará la búsqueda de estudios primarios.
<b>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</b>	
/ No se limitará la inclusión de intervenciones según la dosis. Sin embargo, en el caso de los comparadores de interés para los cuales existan estudios que evalúen más de una dosis, los resultados se presentarán para las dosis actualmente aprobadas y autorizadas por las principales entidades regulatorias, así como por la entidad regulatoria nacional.	
***Se incluirán otras intervenciones destinadas al manejo de la población de interés exclusivamente en el caso que sea necesario utilizarlas como intervenciones puente para construir un metaanálisis de comparaciones indirectas o un metaanálisis en red, si es el caso. En tales situaciones, estas intervenciones solo se utilizarán para comparar la tecnología bajo evaluación con sus comparadores, y no se incluirán recomendaciones sobre la efectividad y seguridad de las intervenciones que no son de interés.	

En relación con el tiempo de medición de los desenlaces, se acordó no definir un punto de corte específico, con el propósito de incluir todos los resultados disponibles, independientemente del periodo en que hayan sido evaluados. No obstante, se precisó que el tiempo de medición será considerado y descrito explícitamente en la síntesis de la evidencia, con el fin de contextualizar adecuadamente la interpretación de los hallazgos y permitir comparaciones pertinentes entre estudios.

### 3. Selección y calificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

El listado preliminar de desenlaces de efectividad y seguridad se elaboró mediante la revisión de estudios primarios, revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica. Durante el panel de refinamiento de la pregunta de investigación, los expertos y el paciente revisaron este listado preliminar de desenlaces. Estos mismos participantes evaluaron la importancia de los desenlaces tanto de efectividad como de seguridad utilizando la siguiente escala Likert (Tabla 2), conforme a la metodología propuesta por el *GRADE Working Group*. Cada uno de los expertos y el representante de los pacientes votó de manera individual y anónima a través de un formulario en línea de Google.

Tabla 2. Escala Likert para la calificación de la importancia de los desenlaces de efectividad y seguridad

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia).	Importantes, más no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)	Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)						

Según la puntuación mediana del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías establecidas. De los desenlaces definidos en la pregunta, nueve fueron considerados críticos y ocho fueron clasificados como importantes, pero no críticos. La

revisión incluirá tanto los desenlaces críticos como los importantes. Las puntuaciones medianas de cada desenlace se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Calificación de la importancia de los desenlaces de efectividad y seguridad.

Desenlace	Calificación	Clasificación
Mortalidad	9	Crítico
Reducción de exacerbaciones	8	Crítico
Tiempo hasta la primera exacerbación	7.5	Crítico
Función pulmonar	6	Importante
Calidad de vida relacionada con la salud	6.5	Importante
Otros resultados reportados por pacientes	6.5	Importante
Síntomas/Disnea	6	Importante
Medicación de rescate	6.5	Importante
Hospitalizaciones	8	Crítico
Tolerancia al ejercicio	6.5	Importante
Adherencia al tratamiento	7	Crítico
Uso correcto del dispositivo	7	Crítico
Eventos adversos de cualquier grado	6.5	Importante
Eventos adversos serios (Neumonía)	8	Crítico
Descontinuación debido a eventos adversos	7.5	Crítico
Eventos adversos de interés (Infecciones del tracto respiratorio superior, eventos cardiovasculares (MACE), mucositis)	7.5	Crítico
Eventos adversos postcomercialización	6	Importante

## 4. Criterios de elegibilidad

### 4.1. Criterios de inclusión

- Población, intervención, comparación, desenlaces, subgrupos de interés y tipo de estudio: según la pregunta PICOT previamente descrita.
- Estado, idioma y fecha de publicación de los estudios
  - Idioma de publicación: inglés o español.
  - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
  - Fecha de publicación:
    - Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
    - Estudios primarios: sin restricción.
- Diseño, calidad metodológica y de reporte: Se priorizará la selección de revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas panorámicas (*overviews*, *umbrella* o *globales*), incluyendo revisiones con evidencia directa con o sin metaanálisis o revisiones con comparaciones indirectas o de

comparaciones múltiples ante la ausencia de evidencia directa entre las tecnologías de interés. Se tendrán en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si los estudios corresponden a revisiones sistemática (Objetivos claramente establecidos, criterios de elegibilidad de estudios previamente definidos, metodología explícita y reproducible, una búsqueda sistemática que identifique todos los estudios que puedan cumplir los criterios de elegibilidad, una evaluación de la validez de los resultados de los estudios incluidos, una presentación sistemática y una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos).

Ante la ausencia de revisiones sistemáticas, se incluirán estudios primarios que evalúen las intervenciones de interés, aplicando la siguiente jerarquía de evidencia para cada uno de los desenlaces definidos en la pregunta de investigación:

1. Ensayos clínicos controlados aleatorizados
  2. Cohortes analíticas; estudios observacionales comparativos que estén bajo la denominación de “evidencia del mundo real”
  3. Casos y controles
  4. Estudios de un solo brazo o estudios descriptivos.
- Se incluirán estudios primarios y secundarios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
  - Se tendrá en cuenta la calidad de la evidencia para la elegibilidad de los estudios.

#### **4.2. Criterios de exclusión**

- Estudios que no se recuperen en texto completo.
- Los estudios publicados únicamente como formato de resumen, póster o presentación de congresos, debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados de los estudios pueden cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento y la publicación final.
- Se excluirán las revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) si existe otra RSL que cumpla con al menos una de las siguientes condiciones: mayor calidad metodológica, un mayor cuerpo de evidencia para las tecnologías y población de interés, un mayor número de comparaciones con las alternativas de tratamiento estipuladas en la pregunta de investigación, o un mayor número de desenlaces analizados cuantitativamente (síntesis cuantitativa).

### **5. Metodología para desarrollar la pregunta de evaluación**

#### **5.1. Búsqueda de estudios**

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura por personal entrenado. Todo el proceso se acogerá a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (10).

### 5.1.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultarán las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios *In-Process & Other Non-Indexed Citations* y *Daily Update* (plataforma Ovid)
- EMBASE (Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Ovid)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Ovid)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Health Technology Assessment Database (plataforma Ovid)
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
- Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).
- Epistemonikos

Si se requiere la búsqueda de estudios primarios, se consultará las bases: Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Ovid) y Clinical Trials, LILACS, MEDLINE, EMBASE y Epistemonikos. En caso de ser necesario, también se incluirá la identificación de publicaciones a través del motor de búsqueda Google.

Se diseñará una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave como "LABA", "LAMA", "ICS", "COPD", "Chronic Obstructive Lung Disease", "beclomethasone" "glycopyrronium", "glycopyrrolate", "formoterol fumarate", "fluticasone" "umeclidinium" "vitanterol", "budesonide". La estrategia de búsqueda estará compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementará con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitará empleando filtros validados (propios de cada base de datos). Esta estrategia se adaptará para las diferentes fuentes de información.

Se realizará además una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes: European Medicines Agency (EMA), Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil (ANVISA), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – Reino Unido (MHRA), Food and Drug Administration - Estados Unidos (FDA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS, Agencia Salud de Canadá "HC-SC", Agencia Sanitaria de Australia "TGA" , Agencia Nacional de seguridad de medicamentos y productos de salud "ANSM" de Francia y bases de datos especializadas como Uptodate y lexicomp.

### 5.1.2. Métodos de búsqueda complementarios

Además de la búsqueda en las bases de datos mencionadas, se emplearán métodos de búsqueda complementarios como:

- Herramienta “Similar articles” de PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Herramienta “Matrix of Evidence” de Epistemonikos: <https://www.epistemonikos.org/en/>
- Google (como fuente de literatura gris)
- Se realizará una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.
- Búsqueda de información en las bases de datos especializadas sugeridas por los expertos temáticos.

### **5.1.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para las revisiones sistemáticas identificadas**

En caso de seleccionar una revisión sistemática de la literatura para la evaluación, el grupo desarrollador realizará una actualización de la búsqueda de los estudios primarios de la misma. La búsqueda sistemática se realizará en las bases de datos *MEDLINE*, *EMBASE*, *LILACS*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid)*, *WHO International Clinical Trials Registry Platform* y *ClinicalTrials.gov*, empleando las estrategias de búsqueda diseñadas para la evaluación, y sin restricción de idioma. La inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión. Además, se tendrán en cuenta los criterios de elegibilidad establecidos previamente.

## **5.2. Tamización de referencias y selección de estudios**

La tamización de referencias basada en título y resumen se efectuará por dos revisores de forma independiente. Los desacuerdos entre los pares serán resueltos por consenso. Dos revisores realizarán la selección de estudios verificando los criterios de elegibilidad en el texto completo de las referencias preseleccionadas. Los resultados de estas fases se resumirán mediante un diagrama PRISMA (11).

## **5.3. Evaluación de la calidad de los estudios**

La calidad de los estudios seleccionados será evaluada por dos expertos metodólogos de manera independiente; los desacuerdos serán resueltos por consenso. Se empleará las siguientes herramientas de acuerdo con el tipo de estudio identificado:

- Revisiones sistemáticas de literatura: ROBIS (12).
- Revisiones sistemáticas con ITC (Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis) de ISPOR (13).
- Ensayo controlado aleatorizado: Riesgo de sesgos de Cochrane segunda versión (RoB 2) (14).
- Estudios de cohortes y casos y controles JBI (15)
- Estudios no aleatorizados de intervenciones: ROBINS-I (16).

#### 5.4. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios serán resumidas a partir de lo reportado en el documento original, empleando formatos estandarizados. Los datos que se extraerán para cada estudio incluido son los siguientes:

- Autor
- Año/País de publicación
- Tipo de estudio
- Características básicas del diseño del estudio
- Características clínicas y sociodemográficas de la población
- Intervenciones y comparadores detallados (dosis, vía, frecuencia, duración, entre otros)
- Desenlaces evaluados
- Tamaño de la muestra para cada estudio incluido y para cada grupo de tratamiento (intervención y control)
- Número de eventos en los brazos de tratamiento
- Medida de la estimación del efecto con su respectivo intervalo de confianza
- Tiempo de seguimiento
- Fuentes de financiación.

Finalmente, se contemplará la posibilidad de llevar a cabo un metaanálisis de novo, ante la ausencia de una medida combinada del efecto en las revisiones seleccionadas, o un metaanálisis de comparaciones indirectas en caso de no disponer de evidencia directa entre la intervención de interés y sus comparadores, considerando previamente la disponibilidad de estudios primarios con baja heterogeneidad y un comparador común.

La calidad del conjunto de la evidencia será evaluada con el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), para lo cual se incluirá un perfil de evidencia para las comparaciones y los desenlaces de interés (17–21).

El proceso de extracción de la información y la calificación de la certeza de la evidencia estará a cargo de un revisor y se complementará con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de la evaluación con los resultados presentados en cada una de las publicaciones incluidas.

## 6. Preguntas de consulta pública

¿Existen revisiones sistemáticas publicadas o no publicadas que cumplan los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo? Por favor, adjunte los estudios o cite las fuentes correspondientes.

¿Existe alguna consideración especial acerca del uso de las tecnologías, que sea relevante para esta evaluación?

**Nota:** la información suministrada será analizada e incluida en el reporte final a juicio del grupo desarrollador de la evaluación

## Referencias

1. Estrada-Orozco K, Cortés-Muñoz A, León E, Osorio K, Ospina-Lizarazo N, Pinilla M, Segura D SMF E, E N. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud-IETS.
2. Sets of Patient-Centered Outcome Measures [Internet]. ICHOM. [citado 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ichom.org/patient-centered-outcome-measures/>
3. COMET Initiative | Home [Internet]. [citado 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.comet-initiative.org/>
4. 2026 GOLD Report and Pocket Guide [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [citado 26 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>
5. 2025 GOLD Report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [citado 24 de noviembre de 2025]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
6. NICE. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management [Internet]. NICE; 2019 [citado 20 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>
7. García Morales1 OM, Ali A, Celis-Preciado CA, Londoño D. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, manejo y seguimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia 2023 (resumen). 2023 [citado 20 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/announcement/view/3>
8. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 1 de mayo de 2020;201(9):e56-69.
9. Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Valladares-Restrepo LF, González-Rangel A, Laacho-Contreras ME, Machado-Alba JE. Patterns and Trends in the Use of Medications for COPD Control in a Cohort of 9476 Colombian Patients, 2017–2019. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 27 de julio de 2023;18:1601-10.
10. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Cochrane [Internet]. 2011;(March):1-639. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
11. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ (Clinical research ed) [Internet]. 29 de marzo de 2021 [citado 8 de mayo de 2024];372. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781993/>
12. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. enero de 2016;69:225-34.

13. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* [Internet]. 2014 [citado 8 de mayo de 2024];17(2):157-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636374/>
14. by Julian Higgins EP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016;
15. JBI Critical Appraisal Tools | JBI [Internet]. [citado 24 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
16. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de octubre de 2016;355:i4919.
17. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):383-94.
18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401-6.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):407-15.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2011;64(12):1277-82.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2011;64(12):1294-302.