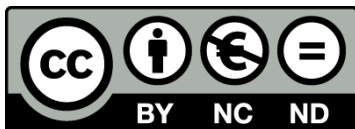

Treball Fi de Grau

Roflumilast vs. Corticoides inhalados en la reducción de las exacerbaciones en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: ensayo clínico aleatorizado de no-inferioridad.

Marta Andreu Casas



Aquest TFG està subject a la licència [Reconeixement-
NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Este TFG está sujeto a la licencia [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0
Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

This TFG is licensed under the [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC
BY-NC-ND 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Roflumilast vs. Corticoides inhalados
en la reducción de las exacerbaciones en
Enfermedad Pulmonar Obstructiva
Crónica: ensayo clínico aleatorizado de
no-inferioridad

Grado en Medicina

Autor: Marta Andreu Casas

Fecha de presentación: 26/04/2020

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

ÍNDICE

TÍTULO	1
DURACIÓN DEL ESTUDIO	1
RESUMEN DEL PROYECTO	1
PALABRAS CLAVE	2
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	12
Objetivo primario.....	12
Objetivos secundarios.....	12
HIPÓTESIS	12
MÉTODOS	14
Diseño del estudio.....	14
Participantes	14
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	15
Intervención	16
Variables de estudio.....	18
Variable principal	18
Variables de desenlace secundarias	18
Otras variables.....	19
Características basales de los sujetos y de la EPOC	20
Instrumentos de medida (anexo 8).....	22
Tamaño muestral	22
Aleatorización	23
Enmascaramiento	23
Plan de análisis.....	24

ASPECTOS ÉTICOS	26
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	27
RESULTADOS ESPERADOS DEL ESTUDIO	28
CONFORMACIÓN DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN	28
CRONOGRAMA DEL ESTUDIO (anexo 13)	29
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXOS	34
Anexo 1. Fichas bibliográficas introducción	34
Anexo 2. Cuestionario sobre el número de exacerbaciones	51
Anexo 3. Cuestionario sobre la calidad de vida (CAT).....	52
Anexo 4. Cuestionario sobre los efectos adversos del tratamiento.....	53
Anexo 5. Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (GADS)	54
Anexo 6. Índice de Gravedad del Insomnio	56
Anexo 7. Cuestionario sobre las características del paciente y de la EPOC	58
Anexo 8. Instrumentos de medida	59
Anexo 9. Tabla sobre las características de los pacientes.....	60
Anexo 10. Tabla sobre las características de la EPOC.....	61
Anexo 11. Tabla resultados sobre los efectos adversos	62
Anexo 12. Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado	63
Anexo 13. Cronograma del estudio.....	66

TÍTULO

Roflumilast vs. Corticoides inhalados en la reducción de las exacerbaciones en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: ensayo clínico aleatorizado de no-inferioridad

DURACIÓN DEL ESTUDIO

Desde enero de 2020 hasta julio del 2022

RESUMEN DEL PROYECTO

Antecedentes

El manejo de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) muy severa fenotipo bronquítico crónico en fase estable de la enfermedad supone un reto terapéutico. La triple terapia formada por corticoides inhalados junto con broncodilatadores de acción larga agonistas beta-2-adrenérgicos (LABA) y anticolinérgicos (LAMA) ha demostrado beneficio en la reducción del número de exacerbaciones. Sin embargo, el uso de corticoides inhalados se ha asociado a efectos secundarios que han cuestionado su uso. Como tratamiento alternativo, se dispone del roflumilast que, combinado con los broncodilatadores LAMA y LABA, ha demostrado disminuir el número de exacerbaciones en este grupo de pacientes. No obstante, no se han realizado estudios que comparen directamente la eficacia del roflumilast frente a los corticoides inhalados en la reducción del número de exacerbaciones de la enfermedad.

Objetivo

El objetivo principal es comparar el número de exacerbaciones padecidas durante el año de seguimiento en pacientes tratados con roflumilast junto con

LABA y LAMA frente a los tratados con corticoides inhalados junto con LABA y LAMA.

Métodos

Se plantea un estudio experimental, un ensayo clínico farmacológico fase III de no-inferioridad, aleatorizado y multicéntrico. La duración será de 2 años y 7 meses y se realizará en tres centros hospitalarios de Catalunya (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Se incluirán un total de 688 sujetos de entre 40 y 70 años, diagnosticados de EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico. Se realizará un diseño de dos brazos y grupos paralelos con una asignación aleatoria en una proporción 1:1 para los dos grupos de tratamiento: roflumilast junto con LABA y LAMA o corticoides inhalados junto con LABA y LAMA. El enmascaramiento se aplicará a pacientes, investigadores y analistas de datos. La variable de desenlace principal será el número de exacerbaciones sufridas por los pacientes durante el año de seguimiento.

Resultados esperados

Se espera identificar que el tratamiento con roflumilast + LABA + LAMA muestre una eficacia no inferior en la reducción del número de exacerbaciones respecto al tratamiento con corticoides inhalados + LABA + LAMA.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad Pulmonar, inhibidores de la fosfodiesterasa 4, broncodilatadores, hormonas de la corteza adrenal, reagudización de los síntomas, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test*, efectos adversos, infecciones de las vías respiratorias.

RESUM DEL PROJECTE

Antecedents

El maneig dels pacients amb Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) molt severa fenotip bronquitis crònica en fase estable de la malaltia suposa un repte terapèutic. La triple teràpia formada per corticoides inhalats juntament amb broncodilatadors de llarga durada agonistes beta-2-adrenèrgics (LABA) i anticolinèrgics (LAMA) ha demostrat beneficis en la reducció del nombre d'exacerbacions. No obstant això, l'ús de corticoides inhalats s'ha associat a efectes secundaris que han qüestionat el seu ús. Com a tractament alternatiu, es disposa del roflumilast que, combinat amb els broncodilatadors LAMA i LABA, ha demostrat disminuir el nombre d'exacerbacions en aquest grup de pacients. Tanmateix, no s'han realitzat estudis que comparin directament l'eficàcia del roflumilast enfront dels corticoides inhalats en la reducció del nombre d'exacerbacions de la malaltia.

Objectiu

L'objectiu principal és comparar el nombre d'exacerbacions patides durant l'any de seguiment en pacients tractats amb roflumilast juntament amb LABA i LAMA enfront dels tractats amb corticoides inhalats juntament amb LABA i LAMA.

Mètodes

Es planteja un estudi experimental, un assaig clínic farmacològic fase III de no-inferioritat, aleatoritzat i multicèntric. La duració serà de 2 anys i 7 mesos i es realitzarà en tres centres hospitalaris de Catalunya (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona i Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). S'inclouran un total de 688 subjectes d'entre 40 i 70 anys, diagnosticats de MPOC molt severa fenotip bronquitis crònica. Es realitzarà un disseny de dos braços i grups paral·lels amb una assignació aleatòria en una proporció 1:1 per als dos grups de tractament: roflumilast junt amb LABA i LAMA o corticoides inhalats junt amb LABA i LAMA. L'emascament s'aplicarà a pacients, investigadors i analistes de dades. La variable de desenllaç principal serà el nombre d'exacerbacions patides pels pacients durant l'any de seguiment.

Resultats esperats

S'espera identificar que el tractament amb roflumilast + LABA + LAMA mostri una eficàcia no inferior en la reducció del nombre d'exacerbacions respecte al tractament amb corticoides inhalats + LABA + LAMA.

PARAULES CLAU

Malaltia Pulmonar, inhibidors de la fosfodiesterasa 4, broncodilatadors, hormones de l'escorça suprarenal, reagudització dels símptomes, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test*, efectes adversos, infeccions de les vies respiratòries.

ABSTRACT

Background

The management of patients with very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a stable phase of the disease is a therapeutic challenge. Triple therapy consisting of inhaled corticosteroids together with long-acting beta-2-adrenergic agonist (LABA) and anticholinergic (LAMA) bronchodilators has shown benefit in reducing the number of exacerbations. However, the use of inhaled corticosteroids has been associated with side effects that have brought their use into question. As an alternative treatment, roflumilast is an available therapy that combined with LAMA and LABA bronchodilators, has been shown to reduce the number of exacerbations in this group of patients. However, no studies have been conducted that directly compare the efficacy of roflumilast against inhaled corticosteroids in reducing the number of disease exacerbations.

Objective

The main objective is to compare the number of exacerbations suffered during the year of follow-up in patients treated with roflumilast with LABA and LAMA against those treated with inhaled corticosteroids with LABA and LAMA.

Methods

An experimental study is proposed, a multicentre, randomised, non-inferiority phase III clinical trial. The duration of the study will be 2 years and 7 months and it will be carried out in three Catalan hospitals (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona and Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). A total of 688 subjects between the ages of 40 and 70, diagnosed with very severe COPD and chronic bronchitis will be included. A two-armed and parallel group design will be performed with a random assignment in a 1:1 ratio to the two treatment groups: roflumilast with LABA and LAMA or inhaled corticosteroids with LABA and LAMA. Masking will be applied to patients, researchers and data analysts. The primary outcome will be the number of exacerbations per patients per year.

Expected results

Treatment with roflumilast + LABA + LAMA is expected to show non-inferior efficacy in reducing the number of exacerbations with respect to treatment with inhaled corticosteroids + LABA + LAMA.

KEYWORDS

Pulmonary Disease, phosphodiesterase-4 inhibitors, bronchodilator agents, adrenal cortex hormones, symptom flare up, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test, adverse effects, respiratory tract infections.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria pulmonar que causa una obstrucción crónica del flujo aéreo. Cursa típicamente con disnea y tos crónica con o sin expectoración. Es una enfermedad multifactorial que se asocia principalmente al consumo de tabaco, así como a factores genéticos y ambientales como la exposición a partículas nocivas en el ámbito laboral, la contaminación atmosférica y la inhalación de humos por combustión (1). Presenta una alta prevalencia, afectando a unos 328 millones de personas en el mundo (2) y a un 10,2 % de la población española mayor de 40 años (3). Aunque es más habitual en varones, la prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino va en aumento y se está igualando a la del sexo masculino (4). La tasa de incidencia es de 8,9/1000 personas-año y se incrementa con la edad (5,6).

Representa la cuarta causa de morbilidad a nivel mundial y es responsable de la muerte de unos 3 millones de personas cada año (2). En España se sitúa en la cuarta causa específica de muerte (7). Los estudios indican que, en las próximas décadas, la carga de la enfermedad aumentará por la exposición a factores de riesgo y al continuo envejecimiento de la población. Se estima que en el año 2030 pasará a ser la tercera causa de muerte a nivel mundial si no se realizan intervenciones para disminuir los factores de riesgo asociados a la enfermedad como son el consumo de tabaco y la contaminación ambiental (2).

El curso es crónico y progresivo con períodos de empeoramiento que reciben el nombre de exacerbaciones. Una exacerbación se define como un empeoramiento de la disnea que puede acompañarse de tos y/o aumento de la producción o purulencia del esputo. Estas se dividen en leves si se resuelven con tratamiento broncodilatador de corta duración; moderadas si necesitan de tratamiento broncodilatador, antibióticos y/o corticoides orales; o severas si requieren hospitalización o visita al servicio de urgencias. Existen múltiples causas de exacerbaciones, siendo las más habituales, las infecciones respiratorias víricas y bacterianas (8). Se ha visto que el riesgo de padecer una exacerbación aumenta con la severidad de la enfermedad, siendo el número de

exacerbaciones por año de 0,8 en pacientes con EPOC moderada y de 2,1 en pacientes con EPOC muy severa. Además, cuando se comparan los pacientes que han sufrido 0 o 1 exacerbación al año frente a aquellos que han sufrido 2 o más, se observa en este último grupo, un empeoramiento significativo de la calidad de vida, del estado de salud y de la función pulmonar (9). Por lo tanto, uno de los objetivos fundamentales del tratamiento de la EPOC consiste en reducir el número de exacerbaciones (8).

Los pacientes se clasifican en 4 grupos según su gravedad. El grupo de pacientes con EPOC muy severa se define por haber presentado 2 o más exacerbaciones o historia de 1 o más agudizaciones que haya requerido hospitalización. Además, presentan dificultad respiratoria de moderados-mínimos esfuerzos, medida a través de la escala de disnea mMRC, y un impacto en su bienestar y en su vida diaria que se evalúa a través del *Índice de COPD Assessment Test (CAT)* (10).

La presentación clínica de la EPOC puede ser heterogénea y esto se relaciona con una respuesta al tratamiento y una evolución de la enfermedad diferente. Por un lado, los pacientes con EPOC y fenotipo bronquitis crónica son aquellos que presentan tos y expectoración de al menos tres meses al año, durante dos años consecutivos. Se ha visto que este tipo de pacientes presentan una peor función pulmonar, mayor riesgo de mortalidad y mayor número de exacerbaciones en comparación a los pacientes que no presentan bronquitis crónica (10,11). Por otro lado, la enfermedad asmática puede coexistir con la EPOC conformando el denominado Síndrome de superposición Asma-EPOC. Este síndrome se asocia a mayor sintomatología respiratoria y a una mayor probabilidad de sufrir descompensaciones de la enfermedad. El tratamiento recomendado en este grupo de pacientes debe incluir los corticoides inhalados (10,12).

Para el tratamiento de pacientes con EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico en fase estable de la enfermedad se dispone de diversas combinaciones de fármacos. Los fármacos que se usan de base por su efecto broncodilatador son los broncodilatadores de acción larga agonista beta-2 (LABA) y los broncodilatadores de acción larga anticolinérgicos (LAMA). Otros

fármacos que se añaden a los mencionados anteriormente son los antiinflamatorios bronquiales como el roflumilast y los corticoides inhalados. Las diferentes combinaciones de fármacos tienen como objetivo reducir los síntomas y el número de exacerbaciones con un menor número de efectos secundarios (8).

El tratamiento broncodilatador es primordial para lograr una disminución de la obstrucción del flujo aéreo. La combinación LABA y LAMA en pacientes con EPOC severa ha demostrado mejoría en los parámetros de función pulmonar, en la calidad de vida y en la reducción del número de exacerbaciones en comparación con el tratamiento único con LAMA o la combinación de LABA y corticoides inhalados. Por lo tanto, como tratamiento de primera línea y de base en pacientes con EPOC muy severa, se recomienda la combinación LABA y LAMA (13).

En pacientes con EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico que no responden al tratamiento dual formado por dos broncodilatadores, se puede optar por la denominada triple terapia que ha demostrado un mayor beneficio en la disminución del número de exacerbaciones. Esta consiste en combinar dos broncodilatadores, LABA y LAMA, junto con un corticoide inhalado. Además, se ha asociado a una mayor mejoría clínica y de la función pulmonar cuando se ha comparado con el uso de broncodilatadores de forma aislada o con corticoides inhalados y un único broncodilatador (14). La Unión Europea ha aprobado dos triples combinaciones: una formada por beclometasona (corticoide inhalado) junto con fumarato de formoterol (LABA) y glicopirronio (LAMA) y otra formada por furoato de fluticasona (corticoide inhalado) junto con vilanterol (LABA) y umeclidinium (LAMA) (14).

Sin embargo, el uso de los corticoides inhalados ha sido discutido por sus efectos secundarios. Es por ello que se recomienda valorar el riesgo-beneficio individualizado en cada paciente (15). Algunos de los más importantes descritos son el riesgo aumentado de padecer neumonías, eventos cardiovasculares, fracturas óseas, empeoramiento de la diabetes y cataratas (15,16). El riesgo de padecer neumonías varía según el tipo de corticoide utilizado, siendo la fluticasona uno de los fármacos que ha demostrado mayor

riesgo (16). Otro aspecto a considerar y que puede influir en la eficacia del tratamiento, es la dificultad técnica que supone para muchos pacientes el uso de corticoides por vía inhalada (17).

Los pacientes con EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico que presentan mal control de las exacerbaciones con la terapia dual formada por dos broncodilatadores, se pueden beneficiar también de la adición del roflumilast (18). Este ha demostrado eficacia en la reducción del número de exacerbaciones y además se ha asociado a una clara mejoría de los parámetros de función pulmonar cuando se combina con el tratamiento broncodilatador (19–21).

El roflumilast es un antiinflamatorio bronquial que se administra una vez al día por vía oral y actúa inhibiendo la fosfodiesterasa-4 (18). La posología recomendada para asegurar la adherencia al tratamiento consiste en iniciar con una dosis subterapéutica de 250 microgramos 1 vez al día durante 4 semanas y posteriormente ajustar la dosis a 500 microgramos como tratamiento de mantenimiento (22,23).

No obstante, este fármaco no está exento de efectos secundarios importantes. Los que se producen con mayor frecuencia son los efectos gastrointestinales (diarrea, náuseas y dolor abdominal), la pérdida de peso y la cefalea. Otros efectos secundarios menos frecuentes son los problemas de insomnio (entre 1 % y <10 % de casos), ansiedad (entre 0,1 % y <1 % de casos) y depresión (entre 0,01 % y 0,1 % de casos). En raras ocasiones, los pacientes han presentado problemas de ideación autolítica y suicidio (18,23). Por lo tanto, se recomienda valorar los beneficios y riesgos de forma individualizada antes de iniciar el tratamiento si los pacientes padecen síntomas o tienen antecedentes de trastornos psiquiátricos (18).

Como se ha expuesto previamente, existen diversas combinaciones de tratamientos para pacientes con EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico cuyo pilar fundamental son los broncodilatadores inhalados (13). Cuando no responden a este tratamiento existen dos alternativas, se opta por añadir corticoides inhalados o roflumilast.

Tanto los corticoides inhalados como el roflumilast han demostrado eficacia en la reducción del número de exacerbaciones en pacientes con EPOC muy grave tratados con broncodilatadores de base (14,19–21). Sin embargo, según la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2019*, no se han realizado estudios que comparen directamente la eficacia de ambos tratamientos en pacientes con EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico (24). El hecho de compararlos permitiría observar si presentan una eficacia no inferior en la reducción del número de exacerbaciones y en la calidad de vida. Además, permitiría estudiar si alguno de los dos tratamientos presenta un perfil de seguridad superior en cuanto a menores efectos secundarios.

Se espera que los pacientes tratados con roflumilast junto con broncodilatadores LABA y LAMA muestren una eficacia no inferior en cuanto al número de exacerbaciones y a la calidad de vida comparado con los pacientes tratados con corticoides inhalados más LAMA y LABA. Además, se espera que el grupo de pacientes tratados con roflumilast presenten menores efectos secundarios, evitando el riesgo de neumonías u otros efectos adversos muy graves que se relacionan con el uso de corticoides inhalados.

OBJETIVOS

Objetivo primario

- Comparar el número de exacerbaciones padecidas durante el año de seguimiento en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica muy severa fenotipo bronquítico crónico tratados con roflumilast junto con LABA y LAMA frente a los tratados con corticoides inhalados junto con LABA y LAMA.

Objetivos secundarios

- Comparar el impacto que tiene la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica muy severa fenotipo bronquítico crónico en el bienestar de los pacientes y en su grado de dependencia para las actividades de la vida diaria, en el grupo de pacientes tratados con roflumilast junto con LABA y LAMA frente a los tratados con corticoides inhalados junto con LABA y LAMA.
- Evaluar los efectos secundarios graves, moderados y leves padecidos durante el año de seguimiento en el grupo de pacientes tratados con roflumilast junto con LABA y LAMA frente a los tratados con corticoides inhalados junto con LABA y LAMA. Se evaluarán los siguientes efectos secundarios: neumonías, eventos cardiovasculares mayores, ansiedad, depresión, insomnio, fracturas osteoporóticas, pérdida de peso, cefaleas y síntomas gastrointestinales.

HIPÓTESIS

La hipótesis principal del estudio es que el tratamiento con roflumilast junto con broncodilatadores LABA y LAMA en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica muy severa, mostrará una eficacia no inferior en la reducción del número de exacerbaciones respecto al tratamiento con corticoides inhalados más LAMA y LABA.

En cuanto a las hipótesis secundarias, la calidad de vida de los pacientes tratados con roflumilast más LABA y LAMA será no inferior a la de los pacientes tratados con corticoides inhalados más LABA y LAMA.

Por último, los pacientes tratados con roflumilast más LABA y LAMA presentarán menores efectos secundarios leves, moderados y severos que los tratados con corticoides inhalados más LABA y LAMA.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se plantea un estudio experimental, un ensayo clínico farmacológico fase III de no-inferioridad, aleatorizado, triple ciego y multicéntrico en pacientes con EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico. Se realizará un diseño de dos brazos y grupos paralelos con una asignación aleatoria en una proporción 1:1. La duración del estudio será de 2 años y 7 meses y se realizará en los siguientes hospitales: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. El objetivo es comparar el número de exacerbaciones padecidas en el grupo de pacientes tratados con roflumilast frente a los tratados con corticoides inhalados.

Participantes

Se reclutarán pacientes entre 40 y 70 años de edad, diagnosticados de EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión (figura 1). Los criterios de elegibilidad de los participantes se basarán en las guías GOLD 2019 (24) y en un estudio que demuestra la eficacia del tratamiento de referencia, es decir, de la triple terapia formada por corticoides inhalados junto con LABA y LAMA frente a la biterapia con LABA y LAMA (25).

El estudio se realizará en tres centros hospitalarios públicos terciarios de Cataluña; Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que atienden a un gran volumen de población de alta complejidad y que realizan actividad investigadora.

Criterios de inclusión

- Edad entre 40 y 70 años.
- Pacientes con o sin hábito tabáquico.
- Pacientes diagnosticados de EPOC que presentan en la espirometría el cociente Volumen Espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) /Capacidad Vital Forzada (FVC) postbroncodilatación \leq a 0,5.

- Pacientes con EPOC de características muy severas, es decir, que presentan síntomas frecuentes y graves con índice de CAT ≥ 10 , además de historia de 2 o más exacerbaciones o de 1 o más exacerbaciones que hayan requerido hospitalización.
- Pacientes con EPOC fenotipo bronquítico crónico, es decir, aquellos que han presentado tos y expectoración de al menos 3 meses durante 2 años consecutivos.
- Pacientes que, a juicio médico, comprenden el objetivo del estudio y son capaces de cumplir con el tratamiento y acudir a las visitas de seguimiento.
- Firma del consentimiento informado de participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes que presentan el Síndrome de Asma-EPOC ya que se ha visto que este grupo de pacientes se beneficia del tratamiento con corticoides inhalados.
- Pacientes con eosinofilia sanguínea inferior a 100 células/ μL ya que no se recomienda iniciar tratamiento con corticoides inhalados.
- Pacientes con eosinofilia sanguínea superior a 300 células/ μL ya que se recomienda iniciar tratamiento con corticoides inhalados.
- Pacientes con antecedentes personales de depresión asociada a ideación o comportamiento suicida ya que no se recomienda el tratamiento con roflumilast.
- Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, clase B o C según la escala de Child-Pugh porque es una contraindicación del uso del roflumilast.
- Pacientes que, a juicio médico, presenten enfermedades inestables que puedan afectar a la eficacia o seguridad de los tratamientos incluidos en el estudio.

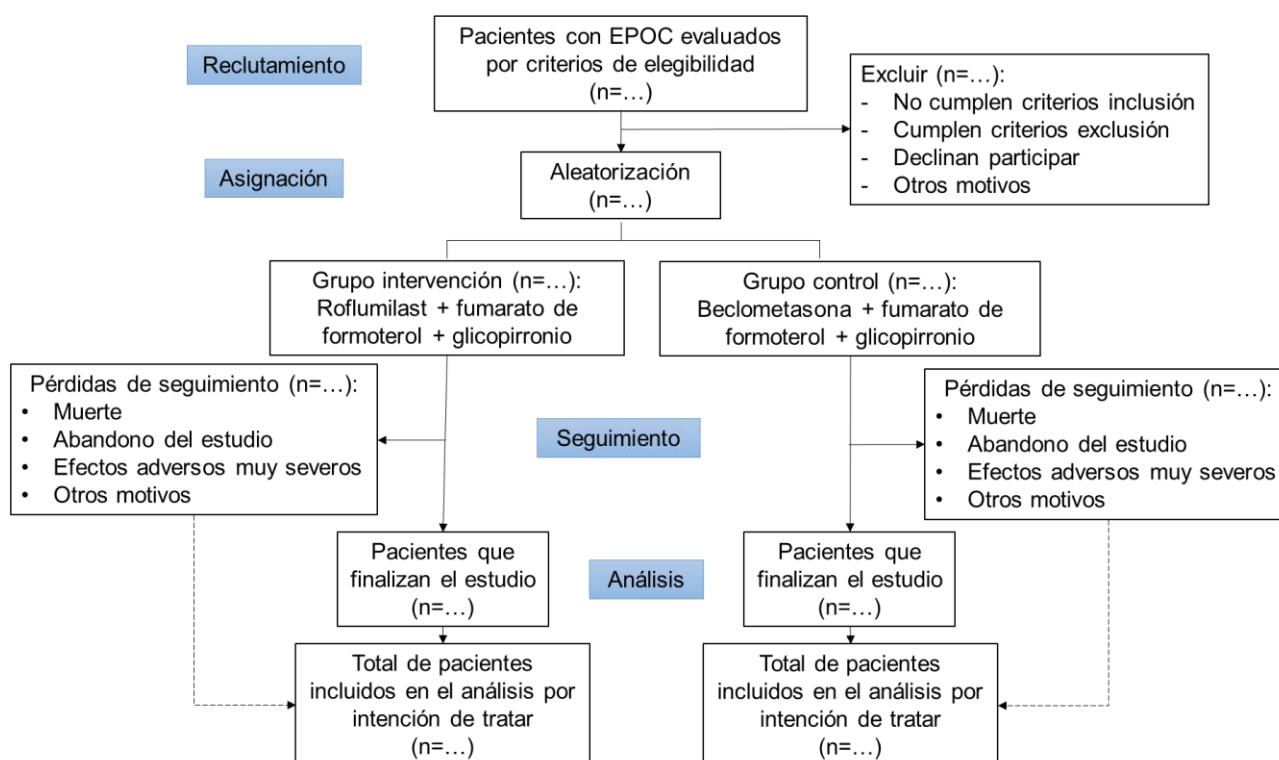


Fig 1. Flowchart participantes

Intervención

Los pacientes con EPOC serán evaluados por los criterios de elegibilidad y aleatorizados para recibir uno de los dos grupos de tratamientos (figura 2) descritos a continuación:

- Por un lado, el grupo intervención recibirá el tratamiento con roflumilast que será administrado 1 vez al día por vía oral recomendándose siempre a la misma hora. La dosis de los primeros 28 días será de 250 microgramos y posteriormente se aumentará hasta 500 microgramos que será la dosis de mantenimiento hasta el final del estudio. El otro tratamiento que recibirán será un inhalador presurizado de dosis media de partículas ultrafinas que contendrá 5 microgramos de fumarato de formoterol y 9 microgramos de glicopirronio. La dosis de administración será de 2 inhalaciones cada 12 horas.
- Por otro lado, el grupo control recibirá un inhalador presurizado de dosis media de partículas ultrafinas que contendrá 87 microgramos de

beclometasona, 5 microgramos de fumarato de formoterol y 9 microgramos de glicopirronio. La dosis de administración será de 2 inhalaciones cada 12 horas. También se les administrará un placebo con unas características organolépticas idénticas al tratamiento con roflumilast.

Durante el seguimiento, la farmacia del hospital proporcionará las cajas con la medicación necesaria además de una hoja de instrucciones para un correcto uso de los medicamentos. La entrega se realizará al inicio del estudio y a los 4, 8 y 12 meses coincidiendo con la visita de seguimiento con el neumólogo (figura 2).

Como criterios de interrupción del estudio, el paciente deberá informar por vía telefónica o presencial al médico investigador si presenta algún efecto secundario muy grave como neumonías, eventos cardiovasculares mayores o síntomas psiquiátricos graves. Este, según su juicio clínico, valorará si por motivos de seguridad, es recomendable ordenar la retirada del tratamiento.

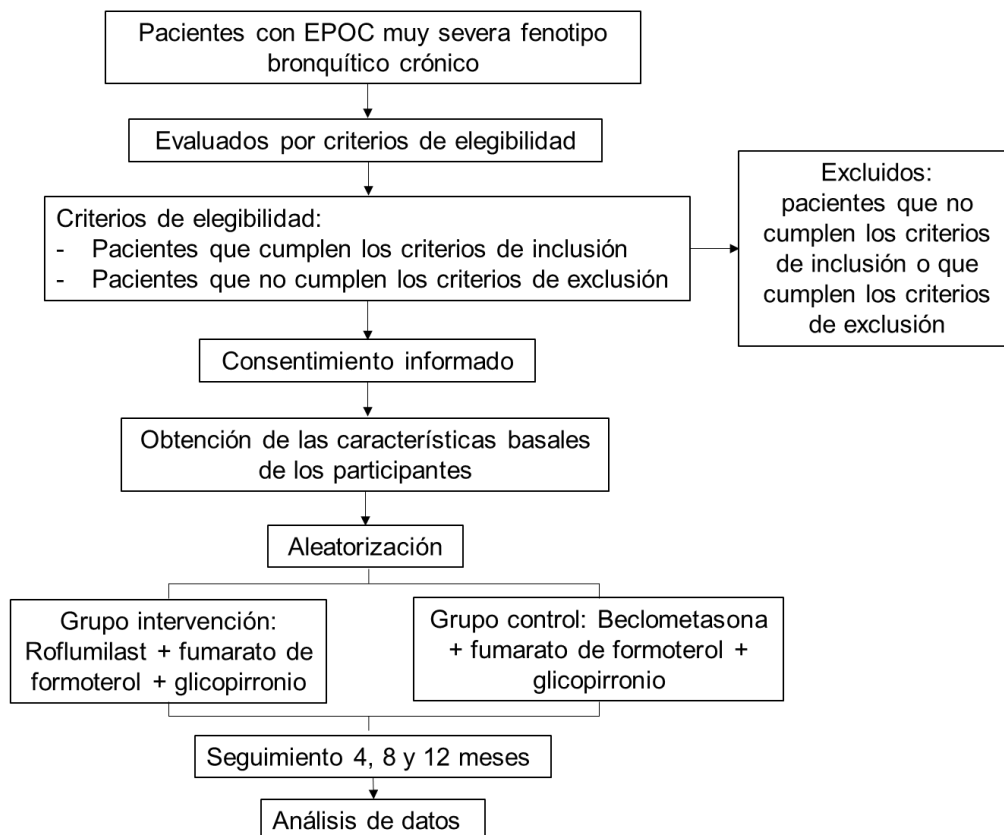


Fig 2. Flowchart del estudio

Variables de estudio

Las variables estudiadas se clasifican en principales y secundarias.

Variable principal

- **Variable independiente o de intervención:** corresponde al tratamiento recibido durante el año de seguimiento. Es una variable categórica nominal dicotómica que será la terapia formada por roflumilast + fumarato de formoterol (LABA) + glicopirronio (LAMA) y la formada por beclometasona (corticoide inhalado) + fumarato de formoterol (LABA) + glicopirronio (LAMA).
- **Variable dependiente o de desenlace principal:** corresponde al número de exacerbaciones sufridas durante el año de seguimiento, siendo una variable cuantitativa discreta. Se considerará una exacerbación cuando el paciente presente un aumento de la sensación de dificultad respiratoria acompañada o no de un aumento de la tos y/o de la producción o purulencia del esputo. El neumólogo registrará el número de exacerbaciones sufridas por el paciente a través de la anamnesis y la revisión del historial médico del paciente en las visitas realizadas en los meses 4, 8 y 12 de seguimiento (anexo 2).

Variables de desenlace secundarias

- **Calidad de vida:** variable categórica ordinal medida a través del *índice COPD Assessment Test (CAT)* (26) por el neumólogo al inicio y al final del estudio. Este test evalúa el impacto de la enfermedad en su vida diaria y está formado por 8 afirmaciones con 5 posibles respuestas según lo que mejor describa su estado actual (anexo 3). La puntuación obtenida se clasificará de la siguiente manera: bajo impacto (1-10 puntos) / impacto medio (11-20 puntos) / impacto alto (21-30 puntos) / impacto muy alto (31-40 puntos).

Otras variables

- **Efectos adversos severos:** variable categórica nominal dicotómica (si o no) que se evaluará por tener un gran impacto en la salud de los pacientes. El neumólogo registrará en las visitas realizadas en los meses 4, 8 y 12 de seguimiento, si han presentado alguno de los siguientes tres efectos secundarios mediante la anamnesis y con la ayuda de la historia clínica y de escalas (anexo 4). Estas variables son:
 - Neumonías: se preguntará si el paciente ha presentado neumonías durante el seguimiento independientemente de su gravedad.
 - Eventos cardiovasculares mayores: se registrará si el paciente ha presentado un infarto agudo de miocardio o un ictus durante el seguimiento.
 - Ansiedad y/o depresión: variables valoradas por el médico investigador en el mes 4 y 12 del año de seguimiento a través de la anamnesis y con la ayuda de la escala de cribado de Depresión y Ansiedad de Goldberg (27). Esta escala está formada por dos subescalas, una de ansiedad y una de depresión que contienen 4 ítems iniciales de despistaje para determinar si es o no probable que exista un trastorno mental. Si se obtiene 2 o más puntos para la subescala de ansiedad o 1 o más puntos para la subescala de depresión se completarán las preguntas. Los puntos de corte son ≥ 4 para la subescala de ansiedad y ≥ 2 para la subescala de depresión (anexo 5).

- **Efectos adversos moderados:** variable categórica nominal dicotómica (si o no) que se estudiará durante las visitas de seguimiento. El neumólogo recogerá en las visitas realizadas en los meses 4, 8 y 12 de seguimiento, si han presentado alguno de los siguientes tres efectos secundarios mediante la anamnesis y con la ayuda de la historia clínica y de escalas (anexo 4). Estas variables son:
 - Insomnio: variable valorada por el médico investigador en el mes 4 y 12 del año de seguimiento a través a través de la anamnesis y

con la ayuda de una escala, el Índice de Gravedad del Insomnio. Esta escala está formada por 7 ítems que evalúan la naturaleza, gravedad e impacto del insomnio (anexo 6). La puntuación oscila entre 0 y 28, considerándose insomnio si se obtiene una puntuación entre 15 y 28 que es cuando se considera que este es grave (28).

- Fracturas osteoporóticas: se estudiará si han presentado fracturas óseas por fragilidad, es decir, por caídas de bajo impacto y en localizaciones típicas (cadera, vertebras, muñeca, hombro).
- Pérdida de peso: se medirá en la consulta el índice de masa corporal al inicio y al final del estudio y se considerará que ha habido una pérdida de peso si esta es de $\geq 5\%$.

- **Efectos adversos leves**: variable categórica nominal dicotómica (sí o no) que será registrada por el neumólogo en las visitas realizadas en los meses 4, 8 y 12 de seguimiento. Se considerará un efecto adverso leve, si se relaciona con la medicación y este supone un impacto en las actividades de la vida diaria o se da con una frecuencia de ≥ 2 veces por semana. Estas variables son:
 - Cefaleas
 - Síntomas gastrointestinales: se preguntará por la presencia de náuseas y/o diarrea durante el seguimiento.

Características basales de los sujetos y de la EPOC

Al inicio del estudio el neumólogo recogerá las características demográficas y clínicas de los individuos incluidos en el estudio para ver si los grupos de comparación son similares (anexo 7). Se recogerán las siguientes variables:

- Edad: los pacientes incluidos en el estudio tendrán entre 40 y 70 años. Se calculará la media de edad en ambos grupos de tratamiento siendo una variable cuantitativa continua.
- Sexo: variable categórica nominal dicotómica (mujer o varón).
- Hábitos tóxicos:

- Tabaquismo: variable categórica nominal dicotómica (si o no).
- Consumo de tabaco: se calculará la media del índice de paquetes/año en cada grupo de tratamiento, siendo una variable cuantitativa continua.
- Índice de Masa Corporal: variable categórica ordinal (peso insuficiente/ normopeso/ sobrepeso/obesidad) que se medirá en la consulta con la báscula y el tallímetro.
- Ejercicio físico a la semana: variable categórica ordinal (diariamente/ocasional/nunca).
- Exposición laboral a partículas orgánicas o humos por combustión: variable categórica nominal dicotómica (si o no).
- Centro sanitario: variable categórica nominal no dicotómica (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Duración de la EPOC: variable cuantitativa continua (años y meses). La duración se medirá desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta que se realice el reclutamiento de los participantes del estudio.
- Exacerbaciones que hayan requerido hospitalización: variable cuantitativa discreta (0 hospitalizaciones/ ≥ 1 hospitalizaciones). Se medirá el número de exacerbaciones con necesidad de hospitalización padecidas el año previo al inicio del estudio.
- Número de exacerbaciones: variable cuantitativa discreta (<2 o 2 o >2 exacerbaciones). Se medirán las exacerbaciones padecidas el año previo al inicio del estudio.
- Índice FEV1/FVC postbroncodilatación: variable cuantitativa continua medida a través de la espirometría.
- Porcentaje FEV1 postbroncodilatación: variable cuantitativa continua medida a través de la espirometría.

Instrumentos de medida (anexo 8)

Los datos se obtendrán a través de la historia clínica, de los cuestionarios y de los datos espirométricos.

- Cuestionario sobre el número de exacerbaciones sufridas durante el año de seguimiento (anexo 2). Se obtendrá en las visitas a través de la anamnesis y revisando el historial del paciente.
- Cuestionario que evalúa la calidad de vida de los pacientes al inicio y al final del tratamiento (anexo 3).
- Cuestionario que evalúa los efectos adversos del tratamiento (anexo 4). Se evaluará a través de la anamnesis y de la exploración física.
- Cuestionario sobre la ansiedad y depresión (anexo 5) que se realizará en el mes 4 y 12 del año de seguimiento
- Cuestionario sobre el insomnio (anexo 6) que se realizará en el mes 4 y 12 del año de seguimiento
- Cuestionario sobre las características basales de los pacientes y de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (anexo 7). Será rellenado por el médico en la primera visita mediante la anamnesis.

Tamaño muestral

Para calcular el tamaño muestral se han obtenido los datos del estudio que compara el tratamiento de referencia consistente en corticoides inhalados junto con LABA y LAMA versus la combinación LAMA y LABA [25]. Los parámetros utilizados con el objetivo de obtener una muestra para que los resultados sean estadísticamente significativos son los siguientes:

- Riesgo alfa: 0,05
- Riesgo beta: 0,20
- Tipo de contraste de hipótesis: unilateral
- Razón entre el número de sujetos en el grupo 1 y 2: 1
- Desviación estándar común: 1
- Diferencia mínima a detectar: 0,2

- Proporción de pérdidas en el seguimiento: 10 %

Para calcular el tamaño muestral, se ha utilizado la calculadora GRANMO (29), precisando 344 sujetos en el grupo intervención y 344 sujetos en el grupo control. El tamaño muestral total necesario es de 688 pacientes (figura 1).

Aleatorización

Los pacientes diagnosticados de EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico serán evaluados por el investigador que recogerá la información necesaria. A continuación, en caso de aceptar participar en el estudio y cumplir los criterios de inclusión y exclusión, serán aleatorizados y asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir corticoides inhalados o roflumilast.

El investigador principal se encargará de crear el cuaderno de recogida de datos electrónicos (e-CRD), utilizando la plataforma ShareCRF. A través de ella se realizará la aleatorización por bloques, obteniendo el mismo número de pacientes en cada grupo de intervención y utilizando bloques aleatorios de 2, 4 y 6. Además, también permitirá la introducción de los datos recogidos por los neumólogos de los distintos centros participantes, asegurando su confidencialidad. Finalmente, permitirá controlar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad de los participantes.

Enmascaramiento

El enmascaramiento será de tipo triple ciego, con el objetivo de evitar que tanto los pacientes como los investigadores y los analistas de datos sean conocedores del grupo al que pertenecen los participantes. El análisis de datos será realizado por un estadístico externo de la *Clinical Research Organization* (CRO).

Los medicamentos estudiados serán empaquetados en sobres idénticos, opacos, cerrados y numerados secuencialmente con la letra A o B de acuerdo con la secuencia de asignación. El empaquetamiento y numeración de estos se

realizará a través de una CRO que, posteriormente, los enviará a la farmacia de los centros Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. A cada paciente se le asignará un número de pedido y la farmacia del hospital dónde realiza el seguimiento, le dispensará una caja preempaquetada con los medicamentos necesarios al inicio del estudio y de forma cuatrimestral.

Se empleará la técnica de enmascaramiento double dummy que permitirá que los pacientes y neumólogos no sean conocedores de la combinación de tratamientos recibidos. Es decir, por un lado, el grupo de pacientes tratados con corticoides inhalados, recibirá un placebo de color, forma, tamaño y sabor idénticos al comprimido de roflumilast. Por otro lado, el grupo de pacientes tratados con roflumilast recibirán un inhalador que contenga, además del doble tratamiento broncodilatador, un placebo con características organolépticas idénticas al corticoide inhalado.

El ciego podrá interrumpirse en caso de efectos adversos muy graves para que el médico investigador valore si es recomendable ordenar la retirada del tratamiento.

Plan de análisis

Después de la recogida de la base de datos, se realizará una depuración de los mismos para garantizar que el conjunto de datos que se someterá a un análisis estadístico contiene el menor número de errores y no incluye inconsistencias. A continuación, se realizará un análisis descriptivo y comparativo de las características basales de los participantes del estudio para ver si el grupo control e intervención son homogéneos (anexo 9 y 10).

Las variables resultado de tipo cuantitativo, como el número de exacerbaciones sufridas, se expresarán mediante una medida de tendencia central y una medida de dispersión. En referencia a las medidas de tendencia central se calculará la media aritmética, la mediana y la moda. Respecto a las medidas de dispersión, se calculará la desviación típica. Las variables categóricas, como la

calidad de vida y los efectos adversos, se expresarán mediante el porcentaje de observaciones que presenta cada categoría de la variable.

Se realizará un análisis de los resultados por intención de tratar (ITT), es decir se estudiarán los resultados de todos los pacientes reclutados en el estudio, incluyendo a los que sean traspasados entre grupos, que cursen pérdida o que abandonen el estudio, considerándose cada paciente como perteneciente al grupo al que fue aleatorizado.

El análisis consistirá en identificar si el tratamiento con roflumilast no es inferior al tratamiento con corticoides inhalados en cuanto al número de exacerbaciones. Como la variable independiente es categórica nominal y la variable dependiente o de resultado es cuantitativa discreta, se utilizará la prueba *t* de Student.

La variable calidad de vida, al ser una variable categórica ordinal, será evaluada utilizando la prueba de la U de Mann-Whitney. También, se realizará un análisis descriptivo y comparativo de los efectos adversos, empleando la prueba χ^2 al analizar dos variables categóricas nominales (anexo 11).

El límite de no inferioridad (valor δ) para los outcomes estudiados será del 0,2, es decir, el grupo experimental deberá conseguir al menos el 80 % del beneficio que conseguiría el grupo control.

Por último, se cuantificará el efecto de las variables edad y tabaquismo sobre el número de exacerbaciones. Para disminuir el riesgo de cometer un error tipo alfa al hacer análisis intermedios, se deberá aplicar una penalización estadística.

Los datos se analizarán a través del programa IBM SPSS Statistics Versión 26 y se estimará un intervalo de confianza del 95 % y un nivel de significación alfa del 0,05.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con la ley y requisitos reglamentarios, así como los principios generales establecidos en las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, en las Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud y en la Declaración de Helsinki. Además, deberá ser aceptado por la Agencia Española del Medicamento y el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

El investigador encargado del reclutamiento de los participantes aportará una hoja de información (anexo 12) y explicará de forma clara y comprensible a los potenciales participantes el objetivo del estudio, los tratamientos que se compararán, el seguimiento y pruebas que se realizarán y los posibles riesgos y beneficios. También se les informará sobre la protección de datos debiendo aceptar el uso de sus datos personales y clínicos, procedentes de la anamnesis y del historial médico del paciente, por parte de los investigadores. Se resolverán todas las dudas planteadas por los pacientes, proporcionándoles un margen de tiempo suficiente para tomar la decisión de participar o no en el estudio. El consentimiento informado (anexo 12) deberá ser firmado por el paciente y el investigador, preferentemente de forma electrónica y guardándose una copia digitalizada. Además, se les proporcionará una copia de este.

Los datos obtenidos serán codificados acorde con la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679, limitando su acceso a terceros. Los pacientes serán informados sobre la seudonimización de sus datos durante el proceso de recolección de datos, aleatorización y publicación de estos. El investigador principal guardará la lista de los pacientes seudonimizados y archivará por separado los consentimientos informados rellenos y firmados por el paciente. Además, se protegerá la documentación recolectada en el estudio mediante el uso de claves de acceso. El acceso de los datos se limitará a los organismos o personas autorizadas (Comités de Ética, auditores y autoridades competentes) para validación de los resultados.

Los pacientes tendrán el derecho de abandonar el estudio en cualquier momento y de contactar con el investigador en caso de dudas. Además, todos los profesionales involucrados en el estudio deberán firmar un documento conforme cumplirán las normas éticas, de protección de datos y las Guías de Buena Práctica Clínica.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones del estudio es la evaluación de los efectos adversos, por disponer de un tamaño muestral y de una duración insuficientes para su identificación y obtención de resultados con suficiente potencia estadística. Para evitar este problema, los efectos secundarios se agruparán en tres variables según su gravedad. Además, los resultados obtenidos serán útiles para plantear futuros estudios. También, algunos de los efectos secundarios son de carácter subjetivo siendo difíciles de evaluar y pudiendo haber resultados desiguales según el criterio del médico. Esto se intentará solucionar con el uso de escalas complementarias y con el enmascaramiento de los pacientes, investigadores y analistas de datos.

Otra limitación es la forma de administración de los tratamientos comparados, siendo por vía oral en el caso del grupo de exposición y por vía inhalada en el caso del grupo control. Aunque se les explicará a los pacientes cómo realizar correctamente los tratamientos, comparar dos vías de administración diferentes podría influir en los resultados obtenidos si la técnica no se realiza correctamente en uno de los dos grupos de tratamiento.

También, los resultados podrían verse influenciados por la dosis de roflumilast. Los estudios recomiendan iniciar el tratamiento con una dosis subterapéutica durante los primeros 28 días, necesitando mayor tiempo para conseguir un efecto completo del tratamiento. Esto podría interferir en los resultados al inicio del seguimiento, aunque el efecto en el resultado final sería despreciable.

RESULTADOS ESPERADOS DEL ESTUDIO

Mediante este estudio se pretende identificar que el tratamiento con roflumilast + LABA + LAMA muestra una eficacia no inferior en la reducción del número de exacerbaciones y en la calidad de vida respecto al tratamiento con corticoides inhalados + LABA + LAMA. Los pacientes beneficiados serían aquellos que presentan una EPOC muy severa fenotipo bronquítico crónico.

Este estudio permitiría determinar el grupo de pacientes que más se beneficiaría del tratamiento con roflumilast por tener una eficacia no inferior a los corticoides inhalados en la reducción de las exacerbaciones y en la calidad de vida y mostrar un perfil de seguridad mayor en cuanto a menores efectos secundarios. Aunque no está exento de efectos secundarios, el uso de roflumilast evitaría efectos secundarios graves que suponen un impacto en el gasto sanitario público y en la salud de los pacientes. Concretamente, se reduciría el número de neumonías, así como de fracturas osteoporóticas que se asocian al uso prolongado de los corticoides inhalados. Esto posibilitaría disponer de evidencia científica para poder establecer nuevas pautas de tratamiento en un grupo concreto de pacientes con EPOC muy severa.

Los resultados serán publicados en revistas nacionales e internacionales y se presentarán en congresos científicos para su divulgación. Además, se enviará información a las sociedades internacionales de EPOC para el mayor beneficio de los pacientes. Los resultados obtenidos podrían dar lugar a la generación de nuevas hipótesis.

CONFORMACIÓN DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

El equipo de investigación estará formado por un investigador principal que se encargará de redactar el protocolo de investigación, dirigir el reclutamiento de los participantes, crear el cuaderno de recogida de datos electrónicos y gestionar el proceso del consentimiento informado. Además, se encargará de resolver las dudas y problemas que surjan durante el estudio.

También participarán en el estudio, los médicos especialistas en neumología de cada uno de los 3 centros incluidos. Realizarán el reclutamiento de los pacientes, de acuerdo con los criterios de elegibilidad, además de realizar las visitas de seguimiento y la recolección de los datos de investigación.

Finalmente, participará en el estudio un estadístico externo que se encargará de realizar el análisis de los datos obtenidos. Estos serán enviados al investigador que redactará los resultados para su publicación.

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO (anexo 13)

El período estimado de realización del estudio será de 2 años y 7 meses.

- Diseño y elaboración del protocolo de estudio (enero- marzo 2020): se redactará el protocolo de estudio y se elaborará un documento detallado y un vídeo informativo para los neumólogos.
- Aprobación por la Agencia Española del Medicamento y el Comité de Ética de Investigación Clínica (abril-mayo 2020): se presentará el protocolo de estudio a la Agencia Española del Medicamento y al Comité de Ética de Investigación Clínica.
- Presentación del estudio a los neumólogos (junio 2020): se presentará el protocolo detallado y el vídeo informativo a los neumólogos de los centros Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Además, se les ofrecerá la posibilidad de exponer sus dudas en un foro.
- Período de reclutamiento de los participantes (julio-diciembre 2020): se realizará la selección de la muestra a estudiar, de acuerdo con los criterios de elegibilidad, a partir de los pacientes que acudan a las consultas externas de neumología de los 3 hospitales incluidos en el estudio. Se informará sobre la existencia del estudio y la posibilidad de participar. Se entregará la información, así como el consentimiento informado. En caso afirmativo, se seleccionará al paciente en uno de los tratamientos de forma aleatoria.

- Período de seguimiento (julio 2020-diciembre 2021): período de realización del tratamiento en el cual se recogerán datos a través de visitas presenciales cuatrimestrales.
- Introducción de resultados en una base de datos (julio 2020-enero 2022): los resultados obtenidos se introducirán en el cuaderno de recogida de datos electrónicos.
- Análisis de datos (febrero- abril 2022) y publicación de los resultados (mayo-julio 2022): se analizarán y redactarán los resultados para posteriormente ser enviados a una revista para su publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Postma D, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2015;385(9971):899-909.
2. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23.
3. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64(10):863–868.
4. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: A systematic review and meta-analysis. *Int J COPD*. 2018;13:1507–14.
5. Terzikhan N, Verhamme KMC, Hofman A, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology*. 2016;31(8):785–92.
6. MacNee W. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease? *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(5):S429–37.
7. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. *Medicina Clínica (Barc)*. 2018;151(5):171–90.
8. Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. *European Respiratory Journal*. 2018;52(5)..
9. Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzęchowska M, Karwat K, Chazan R. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Quality of Life of Patients. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015; 18:69-74.
10. Manian P. Chronic obstructive pulmonary disease classification, phenotypes and risk assessment. *Journal Thoracic Disease*. 2019;11(S14):S1761–6.
11. Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive

- pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2):1602470.
12. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: Pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *BMJ*. 2017;358:1–14.
 13. Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of COPD*. 2017;12:907–22.
 14. Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: Time for a reappraisal. *International Journal of COPD*. 2018;13:3971–81.
 15. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Primary Care Respiratory Journal*. 2012;22(1):92–100.
 16. Yang M, Du Y, Chen H, Jiang D, Xu Z. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Immunopharmacology*. 2019; 77:105950.
 17. Lindh A, Theander K, Arne M, Lisspers K, Lundh L, Sandelowsky H, et al. Errors in inhaler use related to devices and to inhalation technique among patients with chronic obstructive pulmonary disease in primary health care. *Nurs Open*. 2019;6(4):1519–27.
 18. Yu T, Fain K, Boyd CM, Singh S, Weiss CO, Li T, et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD. *Thorax*. 2014;69(7):616–22.
 19. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Bredenbröker D, et al. Roflumilast with long-acting β 2-agonists for COPD: Influence of exacerbation history. *European Respiratory Journal*. 2011;38(3):553–60.
 20. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of roflumilast and Inhaled corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND): A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194(5):559–567.
 21. Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy

- (REACT): A multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9971):857-866.
22. Sanford M. Roflumilast: In chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2010;70(12):1615–1627.
23. Watz H, Bagul N, Rabe KF, Rennard S, Alagappan VKT, Román J, et al. Use of a 4-week up-titration regimen of roflumilast in patients with severe COPD. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:813–822.
24. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD. 18 ed. Spain: Gold Science Committee; 2019.
25. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10125):1076-1084.
26. Jones P, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009;34(3):648-654.
27. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988;297(6653):897-899.
28. Fernandez-Mendoza J, Rodriguez-Muñoz A, Vela-Bueno A, Olavarrieta-Bernardino S, Calhoun S, Bixler E et al. The Spanish version of the Insomnia Severity Index: A confirmatory factor analysis. *Sleep Medicine*. 2012;13(2):207-210.
29. Marrugat J, Vila J. Calculadora de Tamaño muestral GRANMO. Versión 7.12. Barcelona: Instituto Hospital de Mar de Investigaciones Médicas. 2012.

ANEXOS

Anexo 1. Fichas bibliográficas introducción

1) Bibliografía 1

Referencia del artículo	Postma D, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. <i>The Lancet</i> . 2015;385(9971):899-909.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión que hace referencia a la evidencia científica sobre los diferentes factores de riesgo de la EPOC según los distintos fenotipos de la enfermedad y en diferentes etapas de la vida.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio narrativo
Diseño de estudio	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Risk factors AND chronic obstructive pulmonary disease"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que menciona los diferentes factores de riesgo a tener en cuenta en pacientes con EPOC durante las diferentes etapas de la vida. Estos deben tenerse presentes a la hora de escoger la población de estudio.

2) Bibliografía 2

Referencia del artículo	López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. <i>Respirology</i> . 2016;21(1):14-23.
Idea general que transmite el artículo	El artículo resalta la magnitud del problema de la EPOC en la práctica clínica en relación con los hallazgos del estudio <i>Global Burden of Disease</i> . Hace referencia a la prevalencia, mortalidad, años de vida vividos con discapacidad e impacto económico que supone la enfermedad.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica

Tipo de estudio	Estudio narrativo
Diseño de estudio	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Global Burden of Disease AND COPD”
Porque es importante tu estudio	Es una revisión que hace referencia a la prevalencia mundial y a la mortalidad anual estimada de la EPOC a nivel mundial basándose en los estudios del <i>Global Burden of Disease</i> . Es importante porque indica la importancia de la EPOC en la actualidad.

3) Bibliografía 3

Referencia del artículo	Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. <i>Thorax</i> . 2009;64(10):863-868.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es un estudio transversal multicéntrico realizado en 11 ciudades de España. Tiene como objetivo estudiar la prevalencia de la EPOC en población española entre 40 y 80 años. También estudia el impacto del infradiagnóstico de la enfermedad en la calidad de vida y en las actividades básicas de la vida diaria.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio observacional descriptivo
Diseño de estudio	Estudio transversal multicéntrico
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “COPD prevalence AND Spain”
Porque es importante tu estudio	Es un estudio transversal que estudia la prevalencia global de la EPOC en la población española, siendo del 10,2 %. Es importante porque permite orientar la magnitud de la enfermedad en nuestro país.

4) Bibliografía 4

Referencia del artículo	Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J COPD</i> . 2018; 13:1507–14.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión sistemática y un metaanálisis de diferentes artículos publicados sobre la prevalencia de la EPOC en mujeres y hombres. El objetivo del estudio es observar si existen diferencias entre ambos sexos.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Revisión sistemática y Metaanálisis
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Sex AND COPD prevalence”
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que estudia la prevalencia de la enfermedad en hombres y mujeres. Esto debe ser un factor a tener presente en la selección de la muestra a estudiar para reducir un posible factor de confusión.

5) Bibliografía 5

Referencia del artículo	Terzikhan N, Verhamme KMC, Hofman A, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. <i>European Journal of Epidemiology</i> . 2016;31(8):785–92.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es un cohorte prospectivo de 25 años de seguimiento y que parte de 14.619 participantes. El objetivo es investigar la prevalencia e incidencia de la EPOC en general y según la edad, sexo y consumo de tabaco en los participantes del estudio de Rotterdam.

Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Cohorte prospectivo
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Prevalence AND incidence AND COPD”
Porque es importante tu estudio	El artículo indica la tasa de incidencia de la EPOC en una amplia población de estudio. Es importante porque orienta la magnitud de la enfermedad. Además, los resultados concluyen que la incidencia de la enfermedad es mayor a medida que avanza la edad.

6) Bibliografía 6

Referencia del artículo	MacNee W. Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease? Annals of the American Thoracic Society. 2016; 13 (5): S429-S437.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión que hace referencia a la asociación entre la EPOC y la edad, siendo la edad un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Se explican múltiples fenómenos propios del envejecimiento de los pulmones que también se encuentran presentes en los pacientes con EPOC.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Revisión sistemática y Metaanálisis
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Aging AND chronic pulmonary disease”
Porque es importante tu estudio (máximo 50 palabras)	El artículo hace referencia a la edad como factor de riesgo para padecer EPOC. Es importante conocer este aspecto ya que la edad es algo a tener en cuenta para escoger la población de estudio y podría ser un factor de confusión.

7) Bibliografía 7

Referencia del artículo	Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. The burden of disease in Spain: Results from the Global Burden of Disease 2016. Medicina Clínica (Barc). 2018;151(5):171-190.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es un estudio de la carga global de múltiples enfermedades en el año 2016. Mide la salud poblacional y los años de vida asociados a discapacidad. También se estudia la mortalidad en el año 2016 y los cambios en la clasificación de las causas de muerte desde 1990 hasta 2006 y hasta 2016.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio observacional
Diseño de estudio	Estudio epidemiológico mundial
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Global burden of disease AND Spain AND COPD"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que aporta datos sobre la mortalidad de la EPOC en el año 2016 y los cambios de clasificación que ha sufrido desde 1990 hasta 2016. La EPOC se sitúa en la cuarta causa específica de muerte en España, siendo un dato que refleja su importancia.

8) Bibliografía 8

Referencia del artículo	Kim V, Aaron SD. What is a COPD exacerbation? Current definitions, pitfalls, challenges and opportunities for improvement. European Respiratory Journal. 2018;52(5).
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión actual sobre la definición del término exacerbación en pacientes con EPOC, así como los diferentes factores de riesgo que

	pueden causarla.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio narrativo
Diseño de estudio	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Copd exacerbation definition”
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que define de forma exhaustiva el término exacerbación, que es el <i>outcome</i> principal del estudio, así como los diferentes factores de riesgo que pueden causarla.

9) Bibliografía 9

Referencia del artículo	Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzęchowska M, Karwat K, Chazan R. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Quality of Life of Patients. <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> . 2015; 18:69-74.
Idea general que transmite el artículo	El artículo tiene como objetivo estudiar la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC según la severidad de la enfermedad. Además, evalúa el impacto del número de exacerbaciones en la calidad de vida.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Cohorte prospectivo
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease AND Quality of Life”
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que expone la correlación entre la severidad de la EPOC y el riesgo de exacerbaciones, así como el impacto de estas en la calidad de vida, función pulmonar y estado de salud.

10) Bibliografía 10

Referencia del artículo	Manian P. Chronic obstructive pulmonary disease classification, phenotypes and risk assessment. Journal Thoracic Disease. 2019;11(S14): S1761–6.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión actual de la EPOC que hace referencia a la clasificación de la enfermedad según la gravedad y los síntomas. También describe los diferentes fenotipos de la enfermedad como son la bronquitis crónica y el Síndrome EPOC-Asma.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio descriptivo
Diseño de estudio	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Chronic obstructive pulmonary AND disease classification”
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que es una revisión actualizada de la clasificación y fenotipos de la EPOC que permitirá definir correctamente la población objeto del estudio.

11) Bibliografía 11

Referencia del artículo	Lahousse L, Seys LJM, Joos GF, Franco OH, Stricker BH, Brusselle GG. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2017;50(2):1602470.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es un cohorte prospectivo realizado entre el 2001 y el 2008. Incluye 972 pacientes con EPOC divididos según si presentan o no fenotipo bronquitis crónica. Los comparan analizando si existen diferencias en cuanto al riesgo de sufrir exacerbaciones y a la supervivencia.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica

Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Cohorte prospectiva
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Chronic Bronquitis and impact"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que define las características diferenciales de los pacientes con fenotipo bronquítico crónico, objeto del estudio. El artículo concluye que estos presentan mayor riesgo de exacerbaciones, así como mayor mortalidad y peor función pulmonar.

12) Bibliografía 12

Referencia del artículo	Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: Pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. BMJ. 2017; 358:1–14.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión sobre un fenotipo de la enfermedad denominado síndrome de superposición Asma-EPOC. Define las características principales de estos pacientes, así como el tratamiento que se recomienda.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio narrativo
Diseño de estudio	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Asthma and COPD overlap"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que define un fenotipo de EPOC que se excluirá del estudio por tener una indicación clara de beneficiarse del tratamiento con corticoides inhalados.

13) Bibliografía 13

Referencia del artículo	Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, Altman P, Bader G, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: A systematic review and meta-analysis. International Journal of COPD. 2017; 12:907–22.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión sistemática y metaanálisis de 23 ensayos clínicos en el cual se compara la eficacia y la seguridad del tratamiento con LABA y LAMA frente LAMA o LABA más corticoides inhalados en pacientes con EPOC moderado-severo en fase estable.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Revisión sistemática y Metaanálisis
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “LABA LAMA combinations AND COPD”
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que concluye que el tratamiento combinado con LAMA y LABA ofrece una eficacia y seguridad superior frente a LABA/IC o LAMA, siendo el tratamiento de primera línea y de base en pacientes con EPOC severo.

14) Bibliografía 14

Referencia del artículo	Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: Time for a reappraisal. International Journal of COPD. 2018; 13:3971–81.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión sistemática que aporta datos relacionados con los beneficios, eficacia y seguridad de la triple terapia (LABA + LAMA + corticoides inhalados) y discute el papel de los corticoides en pacientes con EPOC.

Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio narrativo
Diseño de estudio	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD"
Porque es importante tu estudio	El artículo concluye que el tratamiento con LAMA, LABA y corticoides se asocia a un menor número de exacerbaciones y a una mejor calidad de vida frente a la monoterapia con LAMA y a la combinación de LABA y corticoides. También menciona la combinación triple aprobada por la Unión Europea.

15) Bibliografía 15

Referencia del artículo	Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. Primary Care Respiratory Journal. 2012;22(1):92-100.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión sobre el papel de los corticoides inhalados en pacientes con EPOC haciendo referencia a sus riesgos y beneficios. Revisa los efectos secundarios que presentan y su efecto en la mortalidad, la función pulmonar y la calidad de vida.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio narrativo
Diseño de estudio	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Risk AND benefit AND inhaled corticosteroids"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que expone los factores de riesgo más importantes asociados al tratamiento con corticoides inhalados, factor a tener en cuenta en el <i>outcome</i> del estudio.

16) Bibliografía 16

Referencia del artículo	Yang M, Du Y, Chen H, Jiang D, Xu Z. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>International Immunopharmacology</i> . 2019; 77:105950.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es un metaanálisis de 25 estudios publicados entre el año 1999 y el 2019 que estudia la asociación entre el tratamiento con corticoides inhalados y el riesgo de neumonías en pacientes con EPOC.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Revisión sistemática y Metaanálisis
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Inhaled corticosteroids AND risk of pneumonia AND chronic obstructive pulmonary disease"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que concluye que el riesgo de neumonías en pacientes con EPOC aumenta con el uso de corticoides inhalados, siendo la fluticasona la que se asocia a un mayor riesgo.

17) Bibliografía 17

Referencia del artículo	Lindh A, Theander K, Arne M, Lisspers K, Lundh L, Sandelowsky H, et al. Errors in inhaler use related to devices and to inhalation technique among patients with chronic obstructive pulmonary disease in primary health care. <i>Nursing Open</i> . 2019;6(4):1519-1527.
Idea general que transmite el artículo	El objetivo del artículo es estudiar si los pacientes con EPOC saben realizar correctamente la técnica inhalatoria. Además, estudian y clasifican los errores cometidos por los pacientes según si están relacionados con el uso de los dispositivos, la técnica

	de inhalación o ambos.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio observacional descriptivo
Diseño de estudio	Estudio transversal
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Errors inhaler technique AND chronic obstructive pulmonary disease”
Porque es importante tu estudio	El artículo observa que un gran porcentaje de pacientes con EPOC presentan errores relacionados con el uso de los dispositivos y la técnica inhalatoria. Esto podría ser un aspecto negativo de los corticoides inhalados porque el uso incorrecto de estos se podría asociar a una menor efectividad del tratamiento.

18) Bibliografía 18

Referencia del artículo	Yu T, Fain K, Boyd CM, Singh S, Weiss CO, Li T et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD. Thorax. 2014;69(7):616-622.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión que estudia los riesgos y beneficios del tratamiento con roflumilast en pacientes con EPOC moderada-severa e historia de exacerbaciones en comparación con el placebo. También se analizan sus efectos secundarios.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Revisión sistemática y Metanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda usado	PubMed “Benefits AND harms AND Roflumilast AND COPD”
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que indica que el tipo de pacientes que más se puede beneficiar del tratamiento con roflumilast son aquellos que

	presentan alto riesgo de exacerbaciones severas. Además, se describen los efectos adversos típicos del tratamiento.
--	---

19) Bibliografía 19

Referencia del artículo	Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Bredenbroker D, et al. Roflumilast with long-acting β 2-agonists for COPD: Influence of exacerbation history. European Respiratory Journal. 2011;38(3):553-560.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es un ensayo clínico que estudia la eficacia y la seguridad del roflumilast cuando se combina con el tratamiento con LABA en la reducción del número de exacerbaciones. El estudio se realizó en pacientes con EPOC grave o muy grave.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Ensayo clínico farmacológico
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Roflumilast AND long-acting β 2-agonists AND COPD"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que demuestra la eficacia del tratamiento con roflumilast en la reducción del número de exacerbaciones cuando se asocia al tratamiento broncodilatador. Esta mejoría se vio principalmente en pacientes altamente exacerbadores en el último año.

20) Bibliografía 20

Referencia del artículo	Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND). A Randomized Clinical Trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2016;194(5):559-567.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es un ensayo clínico que analiza si el roflumilast reduce el número de exacerbaciones moderadas y severas en pacientes con EPOC y con elevado riesgo de padecer exacerbaciones a pesar del tratamiento con corticoides inhalados y LABA con o sin LAMA.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Ensayo clínico farmacológico
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Roflumilast effect AND chronic pulmonary disease"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que concluye que el roflumilast reduce el número de exacerbaciones y mejora los parámetros de función pulmonar en pacientes con exacerbaciones frecuentes o historia de hospitalización previa.

21) Bibliografía 21

Referencia del artículo	Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): A multicentre randomised controlled trial. The Lancet. 2015;385(9971):857-866.
--------------------------------	--

Idea general que transmite el artículo	El artículo es un ensayo clínico realizado entre el año 2011 y el 2014 en pacientes con EPOC muy severa. Compara el tratamiento roflumilast frente al placebo en pacientes tratados de base con corticoides inhalados y LABA, asociando algunos de ellos el tratamiento con LAMA. El <i>outcome</i> principal es el número de exacerbaciones.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Ensayo clínico aleatorizado
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Roflumilast effect AND chronic pulmonary disease"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante porque concluye que el roflumilast reduce el número de exacerbaciones y mejora la función pulmonar en pacientes con EPOC muy severa fenotipo bronquitis crónica que llevan, como tratamiento de base, corticoides inhalados y tratamiento broncodilatador.

22) Bibliografía 22

Referencia del artículo	Sanford M. Roflumilast: In chronic obstructive pulmonary disease. <i>Drugs</i> . 2010;70(12):1615–1627.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es una revisión sobre el roflumilast. Se explica la farmacocinética, farmacodinamia, la eficacia terapéutica, tolerabilidad y su uso como tratamiento en pacientes con EPOC.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio narrativo
Diseño de estudio	Revisión sistemática
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Roflumilast AND Chronic Obstructive Pulmonary Disease"
Porque es	El artículo es importante ya que define las

importante tu estudio	características del roflumilast y expone sus efectos secundarios, así como la frecuencia de los mismos. Es importante porque permite conocer aspectos básicos de uno de los tratamientos que se comparará en el estudio.
------------------------------	--

23) Bibliografía 23

Referencia del artículo	Watz H, Bagul N, Rabe KF, Rennard S, Alagappan VKT, Román J, et al. Use of a 4-week up-titration regimen of roflumilast in patients with severe COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018; 13:813-822.
Idea general que transmite el artículo	El artículo es un ensayo clínico realizado en pacientes con EPOC grave que estudia el porcentaje de abandono del tratamiento con roflumilast por mala tolerancia. Se comparan pacientes tratados inicialmente durante 4 semanas con una dosis de roflumilast de 250 µg/día, seguido de 500 µg/día con pacientes tratados con 500 µg desde el inicio.
Tipo de documento	Fuente primaria. Artículo de revista científica
Tipo de estudio	Estudio analítico
Diseño de estudio	Ensayo clínico multicéntrico
Estrategia de búsqueda usado	PubMed "Roflumilast AND severe disease AND titration"
Porque es importante tu estudio	El artículo es importante ya que concluye que la posología recomendada en pacientes con EPOC severa tratados con roflumilast consiste en iniciar con una dosis de 250 µg durante 4 semanas seguido de una dosis de mantenimiento de 500 µg. Esta pauta se ha asociado a una mejor tolerabilidad del tratamiento.

24) Bibliografía 24

Referencia del artículo	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD. 18 ed. Spain: Gold Science Committee; 2019.
Idea general que transmite el artículo	El siguiente documento es la guía de práctica clínica de la EPOC publicada en 2019. En ella se tratan diversos aspectos relacionados con la definición de la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento, así como actualizaciones de la enfermedad.
Tipo de documento	Fuente primaria. Guía de Práctica Clínica
Tipo de estudio	Narrativo
Diseño de estudio	Revisión sistemática e Informe de Expertos
Estrategia de búsqueda usado	Internet: "Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2019 report"
Porque es importante tu estudio	El documento es importante ya que se explican múltiples actualizaciones relacionadas con el manejo terapéutico de la EPOC severa. Además, menciona que no ha habido ningún estudio que compare directamente el tratamiento con roflumilast y los corticoides inhalados. Este es el objetivo del estudio que se planteará.

Anexo 2. Cuestionario sobre el número de exacerbaciones

Nº de Cuestionario: _____

Número de Historia: _____

- **Número de exacerbaciones:**

- A los 4 meses: _____ exacerbaciones
- A los 8 meses: _____ exacerbaciones
- A los 12 meses: _____ exacerbaciones
- Total: _____ exacerbaciones

Anexo 3. Cuestionario sobre la calidad de vida (CAT)

Cuestionario CAT

- Puntuación CAT al inicio estudio: _____ puntos
 - Bajo impacto (1-10 puntos)
 - Impacto medio (11-20 puntos)
 - Impacto alto (21-30 puntos) ´
 - Impacto muy alto (31-40 puntos).

- Puntuación CAT al final del estudio: _____ puntos
 - Bajo impacto (1-10 puntos)
 - Impacto medio (11-20 puntos)
 - Impacto alto (21-30 puntos) ´
 - Impacto muy alto (31-40 puntos).

Este cuestionario le ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que le EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria:

Yo nunca toso	0	1	2	3	4	5	Toso todo el tiempo
No tengo flema (moco en el pecho)	0	1	2	3	4	5	Tengo el pecho lleno de flema (moco)
No siento el pecho oprimido	0	1	2	3	4	5	Siento el pecho oprimido
No me falta el aliento al subir pendientes o escaleras	0	1	2	3	4	5	Me falta el aliento al subir pendientes o escaleras
No tengo limitación para tareas del hogar	0	1	2	3	4	5	Estoy totalmente limitado para las tareas del hogar
No tengo problemas para salir de mi casa	0	1	2	3	4	5	No me siento seguro para salir de mi casa
Duermo profundamente	0	1	2	3	4	5	Mi problema respiratorio me impide dormir
Tengo mucha energía	0	1	2	3	4	5	No tengo nada de energía

Anexo 4. Cuestionario sobre los efectos adversos del tratamiento

Responda si ha presentado alguno de los siguientes efectos secundarios:

- **Neumonías:** Si No
- **Eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio o ictus):** Si No
- **Fracturas osteoporóticas:** Si No
- **Pérdida de peso ($\geq 5\%$):** Si No
- **Síntomas gastrointestinales** (náuseas o diarrea ≥ 2 veces/semana o que supongan un gran impacto en las actividades de la vida diaria): Si No
- **Cefalea** (≥ 2 veces/semana o que supongan un gran impacto en las actividades de la vida diaria): Si No

Anexo 5. Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (GADS)

A continuación, si no le importa, me gustaría hacerle unas preguntas para saber si ha tenido en las dos últimas semanas alguno de los siguientes síntomas”. No se puntuarán los síntomas de duración inferior a dos semanas o que sean de leve intensidad.

SUBESCALA DE ANSIEDAD	Respuesta	Puntos
¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?		
¿Ha estado muy preocupado por algo?		
¿Se ha sentido muy irritable?		
¿Ha tenido dificultad para relajarse?		
PUNTUACIÓN TOTAL (Si hay 2 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)		
¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?		
¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca?		
¿Ha tenido alguno de los siguientes síntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos)		
¿Ha estado preocupado por su salud?		
¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?		
PUNTUACIÓN TOTAL		

SUBESCALA DE DEPRESIÓN	Respuesta	Puntos
¿Se ha sentido con poca energía?		
¿Ha perdido usted su interés por las cosas?		
¿Ha perdido la confianza en sí mismo?		
¿Se ha sentido usted desesperanzado, sin esperanzas?		
PUNTUACIÓN TOTAL (Si hay 1 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)		
¿Ha tenido dificultades para concentrarse?		
¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)		
¿Se ha estado despertando demasiado temprano?		
¿Se ha sentido usted enlentecido?		
¿Cree usted que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?		
PUNTUACIÓN TOTAL		

- **Ansiedad** (de nueva aparición): Si No
- **Depresión** (de nueva aparición): Si No

Anexo 6. Índice de Gravedad del Insomnio

El índice de gravedad del insomnio tiene siete preguntas. Las siete respuestas se suman para obtener una puntuación total. Para cada pregunta, por favor marque el número que mejor describa su respuesta.

1. Por favor indique la **GRAVEDAD** de su actual (p.ej., durante las últimas 2 semanas) problema(s) de sueño:

	No	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
Dificultad para quedarse dormido/a:	0	1	2	3	4
Dificultad para permanecer dormido/a:	0	1	2	3	4
Despertarse muy temprano:	0	1	2	3	4

2. ¿Cómo está de **SATISFECHO/A** en la actualidad con su sueño?

Muy satisfecho	Satisfecho	Neutral	No muy satisfecho	Muy insatisfecho
0	1	2	3	4

3. ¿En qué medida considera que su problema de sueño **INTERFIERE** con su funcionamiento diario (por ejemplo, fatiga durante el día, capacidad para las tareas cotidianas/trabajo, concentración, memoria, estado de ánimo etc.)?

Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
0	1	2	3	4

4. ¿En qué medida cree que **LOS DEMÁS SE DAN CUENTA** de su problema de sueño por lo que afecta a su calidad de vida?

Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
0	1	2	3	4

5. ¿Cuán **PREOCUPADO/A** está por su actual problema de sueño?

Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
0	1	2	3	4

- Resultado total (pregunta 1+2+3+4+5) = _____ puntos

0-7: no insomnio

8-14: insomnio por debajo del umbral

15-21: insomnio clínico de gravedad moderada

22-28: insomnio clínico grave

- **Insomnio** (puntuación entre 15 y 28): Si No

Anexo 7. Cuestionario sobre las características del paciente y de la EPOC

Nº de Cuestionario: _____

Número de Historia: _____

1. Edad: _____ años
2. Sexo: Varón Mujer
3. Hábito tabáquico: Si No
4. Consumo de tabaco: _____ paquetes/año.
5. Índice de Masa corporal (kg/m²)
 - Peso insuficiente (<18,5 kg/ m²)
 - Normopeso (18,5-24,9 kg/ m²)
 - Sobrepeso (25- 29,9 kg/ m²)
 - Obesidad (> 30 kg/m²)
6. Ejercicio físico durante la semana: Nunca Ocasional A diario
7. Exposición laboral a partículas orgánicas o humos por combustión: Si No
8. Centro sanitario: Vall d'Hebron Hospital Clínic Hospital de Sant Pau
9. Duración de la EPOC: _____ años y meses
10. Número de exacerbaciones con hospitalización (año previo):
 - 0 hospitalizaciones ≥1 hospitalizaciones exacerbaciones
11. Número de exacerbaciones (año previo): <2 2 >2
12. Índice FEV1/FVC postbroncodilatación: _____ %
13. FEV1 postbroncodilatación: _____ %

Anexo 8. Instrumentos de medida

	0 mes	4 mes	8 mes	12 mes
Características de los pacientes y de la EPOC				
Espirometría				
Número de exacerbaciones				
Cuestionario calidad de vida (CAT)				
Cuestionario depresión y ansiedad				
Cuestionario insomnio				
Cuestionario efectos adversos medicamento				

Anexo 9. Tabla sobre las características de los pacientes

	Grupo intervención (roflumilast)	Grupo control (beclometasona inhalada)	P valor
Edad (años)			
Sexo			
Varón			
Mujer			
Tabaquismo			
Si			
Consumo tabaco (paquetes/año)			
Índice de masa corporal			
Peso insuficiente			
Normopeso			
Sobrepeso			
Obesidad			
Ejercicio físico semana			
Diariamente			
Ocasional			
Nunca			
Exposición laboral a partículas orgánicas o humos por combustión			
Si			
Centro sanitario			
Vall d'Hebron			
Hospital Clínic			
Sant Pau			

Anexo 10. Tabla sobre las características de la EPOC

	Grupo intervención (roflumilast)	Grupo control (beclometasona inhalada)	P valor
Duración de la EPOC			
Exacerbaciones que hayan requerido hospitalización			
0 hospitalizaciones			
≤ 1 hospitalización			
Número de exacerbaciones			
<2			
2			
>2			
Índice FEV1/FVC postbroncodilatación			
Porcentaje FEV1 postbroncodilatación			

Anexo 11. Tabla resultados sobre los efectos adversos

	Grupo intervención (roflumilast)	Grupo control (beclometasona inhalada)	P valor
Efectos adversos severos			
Neumonías			
Eventos cardiovasculares mayores			
Ansiedad y/o depresión			
Total			
Efectos adversos moderados			
Insomnio			
Fracturas osteoporóticas			
Pérdida de peso			
Total			
Efectos adversos leves			
Cefaleas			
Síntomas gastrointestinales			
Total			

Anexo 12. Hoja de información al paciente y Consentimiento Informado

Título del estudio: Roflumilast vs. Corticoides inhalados en la reducción de las exacerbaciones en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: ensayo clínico aleatorizado de no-inferioridad

Por favor, lea esta hoja informativa con atención:

El Servicio de Neumología del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, están realizando un estudio en el que se le invita a participar. El objetivo del estudio es comparar dos tratamientos que se utilizan para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica muy severa, el roflumilast frente a los corticoides inhalados. Se compararán el número de empeoramientos bruscos de la enfermedad en cada grupo de tratamiento, así como la calidad de vida y los efectos no deseados de los tratamientos estudiados.

Nos dirigimos a usted para solicitarle su autorización para participar en este estudio, en el cual está previsto incluir un total de 688 pacientes que vayan al servicio de Neumología por control de su Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica muy severa.

Tiene que saber que su participación es voluntaria, por lo cual es necesario que antes de su inclusión en el estudio, haya otorgado por escrito su autorización mediante la firma de un consentimiento informado. Podrá retirarse del estudio o revocar su consentimiento para la utilización de sus datos cuando lo desee, sin tener que dar ninguna explicación al equipo de investigación y sin que esto suponga ninguna alteración en la relación con su médico. Además, la atención médica que reciba siempre será la mejor para usted y solo estará determinada por las características clínicas de su dolencia y el criterio de su médico, independientemente de que su decisión sea la de participar o no.

Si tiene cualquier duda, por favor, pregunte a su médico libremente. Su participación en el estudio consiste en recibir uno de los tratamientos comparados sin que ni usted ni su médico conozcan el grupo al que ha sido asignado. La duración del tratamiento será de 1 año en el cual deberá acudir a un total de 4 visitas presenciales en su propio centro sanitario.

La propuesta del estudio se realiza tras verificar que los beneficios compensan los riesgos para su salud. A nivel de beneficios derivados del estudio es importante remarcar que su participación en uno de los dos grupos es beneficioso para disminuir su número de exacerbaciones. El estudio sólo

pretende ver que los tratamientos comparados son no inferiores en la reducción del número de empeoramientos de la enfermedad.

También debe saber que en cualquier momento podrá ser excluido del estudio si, por motivos de seguridad, el médico investigador considera que lo más recomendable es interrumpir el tratamiento empleado.

En el estudio recogeremos información para evaluar su estado de salud y su respuesta al tratamiento con la ayuda de cuestionarios. Además, consiente la consulta de su historial médico para la recolección de datos.

Debemos informarle que no hay beneficios específicos relacionados con su participación y que el estudio no le supondrá ningún coste sanitario ni recibirá ningún tipo de remuneración por participar en el estudio. Todos los datos que se recojan en el estudio, serán utilizados por los investigadores de este estudio con la finalidad mencionada anteriormente, y serán tratados con total reserva.

Su participación en el estudio se tratará con la misma confidencialidad que su documentación clínica, y solo tendrán acceso los investigadores y el personal responsable del control de calidad de los datos y análisis de los mismos.

El tratamiento de sus datos personales se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. De acuerdo con lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación, supresión, limitación del tratamiento, portabilidad y oposición al tratamiento.

También es importante que sepa que este estudio ha sido sometido al criterio del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y cumple con la legislación vigente.

Si en cualquier momento tiene alguna duda o problema de salud y quiere contactar con el médico responsable del estudio del centro, Dr. _____, podrá hacerlo al teléfono_____.

Si está de acuerdo al participar en este estudio, por favor exprese su consentimiento llenando el documento disponible a continuación.

Hoja de consentimiento del paciente

Título del trabajo: Roflumilast vs. Corticoides inhalados en la reducción de las exacerbaciones en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: ensayo clínico aleatorizado de no-inferioridad

Yo,

- He leído la hoja de información al paciente que se me ha entregado, y
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr.

Entiendo que mi participación es voluntaria.

Entiendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mi atención médica.

He sido informado sobre el tratamiento de mis datos de carácter personal de acuerdo con las disposiciones que establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Doy libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante.

Firma del Investigador Principal.

Fecha

Anexo 13. Cronograma del estudio

	2020												2021												2022												
Tiempo en meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7						
PLANIFICACIÓN + INSCRIPCIÓN																																					
Elaboración del protocolo																																					
Aprobación por el comité de ética																																					
Presentación del estudio a los neurólogos																																					
Reclutamiento de participantes																																					
INTERVENCIÓN																																					
Periodo de seguimiento																																					
Introducción de resultados en una base de datos																																					
EVALUACIÓN																																					
Análisis de datos																																					
Discusión y publicación de resultados																																					