Protocolo de consenso de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) para el manejo de terapias biológicas en el paciente con EPOC

Marta Bacete[1], María Gómez Antúnez[1], Jesús Díez Manglano[2], Ramon Boixeda[3], Ángel Nieto[4], Francisco J. Medrano[5] y en representación del Grupo de Trabajo de la EPOC y enfermedades respiratorias de la SEMI

[1] Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
[2] Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza
[3] Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Mataró, Barcelona. Grup de Recerca GEMPAC
[4] Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
[5] Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Coordinador del Grupo de Trabajo de EPOC y Enfermedades Respiratorias de la SEMI.

SEMI SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) avanza hacia la medicina de precisión mediante la identificación del endotipo con inflamación de tipo 2. Las recientes incorporaciones de dupilumab y mepolizumab en las estrategias GOLD y GesEPOC marcan un cambio de paradigma para pacientes con un fenotipo exacerbador eosinofílico que no se controlan con la triple terapia inhalada.

El Grupo de Trabajo de EPOC y enfermedades respiratorias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha desarrollado este protocolo de consenso para optimizar la selección, administración y seguimiento de estas terapias en la práctica clínica.

Los criterios de inclusión exigen un diagnóstico de EPOC, historia de más de dos agudizaciones moderadas o una grave el año previo, y ≥300 eosinófilos/µL bajo triple terapia estable.

El documento detalla las evaluaciones previas al inicio (cribado de infecciones latentes y función pulmonar), el manejo de comorbilidades, la monitorización estructurada de la respuesta y el desarrollo de un registro nacional que permita conocer la efectividad y seguridad de la terapia en la práctica clínica habitual. Finalmente, se discuten el impacto presupuestario y las líneas de investigación emergentes. Este consenso busca guiar al internista en un manejo multidisciplinar que asegure la eficacia y equidad del tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, terapia biológica, dupilumab, mepolizumab, eosinófilos

Abreviaturas

CAT, *COPD Assessment Test*
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FeNO, fracción exhalada de óxido nítrico
FEV1, volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo
IL, interleucina
SEMI, Sociedad Española de Medicina Interna
SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*
TAI, test de adherencia a los inhaladores

0. Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad sistémica con repercusión a nivel de múltiples órganos y sistemas, que requiere de una visión y manejo integral, donde el internista juega un papel relevante, sobre todo en el paciente agudizador con ingresos hospitalarios.

El manejo clínico de la EPOC se ha mantenido prácticamente estancado durante más de una década, basándose principalmente en el uso de broncodilatadores y corticosteroides inhalados (CI) para controlar los síntomas y reducir la frecuencia de las agudizaciones (1, 2). Sin embargo, el panorama de la medicina respiratoria está experimentando actualmente un cambio transformador hacia la medicina de precisión, impulsado por la identificación de endotipos inflamatorios específicos. El endotipo de inflamación de tipo 2, caracterizado por una respuesta eosinofílica no responde de manera óptima a las terapias tradicionales (1, 2).

La aprobación reciente por las agencias reguladoras *Food and Drug Adminstration* (FDA) norteamericana, *European Medicines Agency* (EMA) y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de dupilumab y mepolizumab representa un cambio de paradigma, al introducir las primeras terapias biológicas dirigidas (3-8). Este avance ya se ha recogido en las últimas actualizaciones de las principales guías de práctica clínicas. La estrategia GOLD 2026 incluye un algoritmo específico para el uso de estos fármacos biológicos, y recomienda dupilumab en presencia de bronquitis crónica y mepolizumab en pacientes con >300 eosinófilos/µL que sufren exacerbaciones recurrentes a pesar de la triple terapia (1). En la misma línea, la guía GesEPOC 2025 incorpora el uso de biológicos como el siguiente escalón terapéutico para el fenotipo exacerbador eosinofílico tras verificar la adherencia y la técnica inhalatoria (2).

La exacerbación grave de la EPOC es una de las causas más frecuentes de hospitalización médica. En España se trata habitualmente de pacientes de edad avanzada, con elevada carga de comorbilidad, pluripatología y frecuentes reingresos, y su ingreso se realiza en el 57% de los casos en Servicios de Medicina Interna y en el 38% de Neumología (9). La afectación extrapulmonar y las comorbilidades asociadas a la EPOC hacen que la atención a estos pacientes sea compleja. Esta realidad asistencial sitúa al internista en una posición estratégica para identificar a los pacientes con inflamación tipo 2 candidatos a terapia biológica, optimizar sus comorbilidades y coordinar un seguimiento multidisciplinar.

En el grupo de trabajo de EPOC y otras enfermedades respiratorias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) hemos desarrollo el presente protocolo de administración y manejo de dupilumab y mepolizumab para optimizar el uso de biológicos en pacientes con EPOC con un perfil complejo, priorizando la estabilidad clínica y la seguridad farmacológica. Este documento ha sido revisado y aprobado por un amplio panel de expertos internistas y farmacéuticos (anexo 1).

1.Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos *PubMed*, *Cochrane Library* y *Web of Science*, abarcando publicaciones en inglés y español entre

enero de 2020 y mayo de 2026. La búsqueda combinó términos MeSH y palabras clave relativas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y a las terapias biológicas (anexo 2). Se identificaron 1462 artículos tras eliminar duplicados, de los cuales se seleccionaron 62 estudios primarios, revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica y documentos de consenso, complementados con una búsqueda manual de normativas regulatorias.

A partir de la evidencia sintetizada, se redactó un borrador inicial estructurado que fue objeto de revisión iterativa por el grupo coordinador mediante herramientas telemáticas y cuatro reuniones de consenso. Posteriormente, el documento fue sometido a una validación externa por un panel de 30 expertos, compuesto por miembros sénior del Grupo de Trabajo de EPOC de la SEMI, internistas de otros grupos con experiencia en terapias biológicas y farmacéuticos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Las observaciones se integraron hasta lograr la aprobación del texto definitivo.

Se emplearon herramientas de inteligencia artificial (ChatGPT v4, Claude 3.5 y Gemini) como apoyo en la revisión gramatical y corrección de estilo del manuscrito. Todos los contenidos científicos y conclusiones fueron revisados, evaluados y validados críticamente por los autores, quienes asumen la responsabilidad total del texto final.

2. Bases fisiopatológicas de la intervención biológica en la EPOC

La EPOC es una enfermedad pulmonar inflamatoria heterogénea con repercusión sistémica. Se caracteriza por una obstrucción progresiva del flujo aéreo y síntomas respiratorios persistentes, que incluyen disnea, tos crónica y producción excesiva de esputo (1, 2).

Tradicionalmente se ha asociado a una respuesta inflamatoria predominantemente neutrofílica asociada con la exposición prolongada a partículas o gases nocivos. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que un subconjunto significativo de pacientes, estimado entre el 20 % y el 40 %, presenta una respuesta inflamatoria eosinofílica o de tipo 2 (1, 10).

La inflamación de tipo 2 en el contexto de la EPOC se caracteriza por la presencia de niveles elevados de citoquinas específicas, incluyendo interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13, así como un aumento en el recuento de eosinófilos en sangre y tejidos (3, 11). Estos biomarcadores, sobre todo la elevación en sangre de los eosinófilos, predicen de un mayor riesgo de exacerbaciones agudas, un deterioro más rápido de la función pulmonar y una mayor carga de síntomas (12, 13).

La evolución de las terapias biológicas se ha centrado en bloquear estas vías específicas para interrumpir la cascada inflamatoria (14). Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que se une específicamente a la subunidad alfa del receptor de la IL-4 (IL-4Rα). Al unirse a esta subunidad, inhibe simultáneamente la señalización de la IL-4, fundamental para la diferenciación de linfocitos Th2 y el cambio de clase de células B para la producción de IgE, y de la IL-13, que es el efector principal de la hipersecreción de moco, la hiperplasia de las células caliciformes, la contracción del músculo liso y la remodelación de las vías respiratorias. Este bloqueo dual, demostrado

en el asma eosinofílico grave, ayuda a reducir la obstrucción del flujo aéreo y el atrapamiento de aire, mejorando la función pulmonar y reduciendo la formación de tapones de moco (12, 15, 16). Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa que se une específicamente a la IL-5, impidiendo que ésta se una a su receptor (IL-5Rα) en la superficie de los eosinófilos. Dicha acción reduce drásticamente el número de eosinófilos circulantes y pulmonares, lo que disminuye la inflamación de la vía aérea que contribuye al engrosamiento de las paredes bronquiales favoreciendo la aparición de agudizaciones de la enfermedad (17-19). Además de su acción sobre los eosinófilos, la IL-5 tiene un efecto pleiotrópico sobre otras células inmunitarias, teniendo un papel fundamental en el daño epitelial y engrosamiento del músculo liso (20), y en el aumento de la viscosidad y la producción de tapones de moco en la vía aérea (21).

3. Eficacia clínica de los fármacos biológicos en pacientes con EPOC

El objetivo principal de los fármacos biológicos en la EPOC es la reducción de la frecuencia y gravedad de las agudizaciones, especialmente aquellas que requieren hospitalización. Por el momento, los estudios posicionan a estos agentes como fármacos de mantenimiento, por lo que no deben utilizarse para tratar agudizaciones (1, 2, 22, 23).

Los programas de desarrollo clínico de dupilumab (estudios BOREAS y NOTUS) y mepolizumab (estudios METREX, METREO y MATINEE,) incluyeron pacientes con EPOC e inflamación de tipo 2 con alto riesgo de agudizaciones (12, 15-19). Aunque todos los ensayos buscaron una población con fenotipo eosinofílico, existieron matices importantes en los umbrales de inclusión: mientras que BOREAS, NOTUS y MATINEE exigieron de forma estricta un recuento de eosinófilos ≥300 cél/µL al cribado (12, 15, 16), los estudios METREX y METREO permitieron la entrada de pacientes con ≥150 cél/µL (17, 18).

La población incluida mostró una elevada carga de enfermedad, con un historial de ≥2 agudizaciones moderadas o ≥1 grave en el año anterior mientras recibían triple terapia inhalada de forma estable (12, 15-19). El perfil demográfico fue consistente: edad media de 65-66 años, predominio masculino (66-68%) y una alta carga tabáquica (>40 paquetes-año), compuesta mayoritariamente por exfumadores (12, 15-19, 24, 25). Clínicamente, presentaban un notable deterioro de la calidad de vida: puntuaciones medias de 48-55 puntos en el cuestionario *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), y de 19-20 en *COPD Assessment Test* (CAT); y una limitación del flujo aéreo de moderada a severa (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) post-broncodilatador medio del 48-51%) (12, 15-29, 24, 25). Una diferencia crítica de diseño es que los estudios de dupilumab requirieron obligatoriamente síntomas de bronquitis crónica (tos productiva ≥3 meses), mientras que los de mepolizumab incluyeron pacientes independientemente de este síntoma, abarcando también el fenotipo de enfisema (16, 18, 26).

En términos de eficacia, dupilumab demostró reducciones consistentes en la tasa anual de agudizaciones del 30% en el estudio BOREAS (RR: 0,70) y del 34% en el NOTUS (RR:

0,66), con mejoras significativas en el FEV1 pre-broncodilatador (82-83 ml) (12, 15). Se identificó una respuesta magnificada en pacientes con una fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) $\geq$ 20 ppb, alcanzando reducciones de crisis de hasta el 53% (12). Por su parte, mepolizumab en el estudio MATINEE demostró una reducción del 21% en las agudizaciones (RR: 0,79; p=0,01), prolongando de forma significativa el tiempo hasta la primera crisis (419 vs. 321 días) (19). Mepolizumab no mostró mejoras significativas en el cuestionario CAT en sus ensayos pivotales (19). En cuanto a seguridad, ambos biológicos presentan un perfil de seguridad comparable al placebo (10, 25).

Respecto a la mortalidad, ningún ensayo tuvo la potencia estadística suficiente para evaluarla como objetivo primario debido a que la incidencia de fallecimientos fue baja y equilibrada entre los grupos de tratamiento y placebo durante el año de seguimiento (16, 19, 24).

No existen ensayos comparativos directos entre ambos fármacos. Sin embargo, si existe un análisis comparativo indirecto donde se ajustaron los datos a nivel de paciente de los estudios METREX, METREO y MATINEE para alinearlos con las poblaciones de los ensayos BOREAS y NOTUS, equilibrando variables críticas como el fenotipo de bronquitis crónica y los niveles basales de eosinófilos (27). Los resultados de este análisis mostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre mepolizumab y dupilumab en la reducción de la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves cuando se comparan poblaciones con características clínicas equivalentes. Asimismo, ambas terapias mostraron una eficacia comparable en la calidad de vida, sin diferencias significativas en los cambios en el SGRQ, ni en la proporción de pacientes respondedores al año.

Consideraciones económicas y financiación en España

Las agudizaciones representan el mayor coste sanitario en la EPOC. En la Unión Europea, el gasto directo de la enfermedad se estima en 38.600 millones de euros anuales (28, 29), correspondiendo el mayor porcentaje a los ingresos hospitalarios. Estudios recientes en vida real realizados en Estados Unidos han demostrado que el tratamiento con mepolizumab produce una reducción del 25% en las hospitalizaciones, del 37 % en las visitas a urgencias y del 22% en las visitas ambulatorias (30). Sin embargo, aún no existen estudios de coste-efectividad. Desde el 15 de julio de 2026 mepolizumab (Nucala®) y dupilumab (Dupixent®) están financiados en España para el tratamiento de mantenimiento adicional de la EPOC grave no controlada con eosinofilia (niveles elevados de eosinófilos en sangre), combinados con terapia inhalada (31).

4. Criterios de selección: candidatos al tratamiento

La EPOC es una patología sistémica con repercusión a nivel de múltiples órganos y sistemas, que requiere de una visión y manejo integral, donde el internista juega un papel relevante, sobre todo en el paciente agudizador con ingresos hospitalarios.

El tratamiento biológico en el paciente con EPOC precisa de una evaluación, manejo y seguimiento multidisciplinar, por lo que recomendamos la creación de comités específicos para terapia biológica en EPOC, donde participarían internistas, neumólogos, farmacéuticos y enfermería (**figura 1**). El internista participará en la selección, fenotipado y evaluación integral del paciente, la optimización del tratamiento de las comorbilidades, el seguimiento y revaloración del tratamiento, el manejo de los efectos adversos y complicaciones y en la coordinación con atención primaria.

Los pacientes candidatos deben cumplir los siguientes criterios (1, 22, 26):

- **EPOC confirmado:** espirometría con un cociente FEV1/FVC post-broncodilatación < 0,7.
- **EPOC estable:** síntomas respiratorios estables en las 4-6 semanas previas.
- **Historia de agudizaciones frecuentes:** ≥2 agudizaciones moderadas o ≥1 grave (que requiere hospitalización) en el año anterior.
- **Perfil eosinofílico:** ≥300 eosinófilos/µL en fase estable en al menos dos determinaciones en el último año.
- **Tratamiento broncodilatador de base optimizado:** triple terapia mantenida ≥3 meses con técnica y adherencia verificadas. El paciente debe estar recibiendo triple terapia con agonistas β_2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) y CI, o doble terapia (LABA + LAMA) si el CI está contraindicado (1, 22).

Contraindicaciones para el tratamiento con agentes biológicos (5,6)

-Absolutas

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o excipientes
- Anafilaxia previa a cualquier terapia biológica
- Infección parasitaria helmíntica activa no tratada o sin respuesta al tratamiento

- Relativas

- Tuberculosis activa sin tratamiento
- Infección respiratoria aguda o exacerbación de la EPOC en las 4-6 semanas previas
- Inmunosupresión activa o uso de inmunosupresores
- Enfermedad cardiovascular inestable (insuficiencia cardiaca, ángor, infarto agudo de miocardio) en los 6 meses previos
- Insuficiencia hepática grave
- Neoplasia activa en los últimos 5 años

Recomendaciones antes del inicio del tratamiento

De acuerdo con los protocolos desarrollados por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (32) y las directrices del Ministerio de Sanidad, se recomiendan las siguientes evaluaciones y estudios complementarios antes de iniciar una terapia biológica en el paciente con EPOC:

- Evaluación de la adherencia y la técnica inhaladora: confirmación mediante observación directa que el paciente utiliza correctamente sus inhaladores de base, y verificación del cumplimiento mediante registros electrónicos de dispensación y/o cuestionarios validados como el test de adherencia a los inhaladores (TAI) (33).
- Análisis de sangre: recuento de eosinófilos en sangre durante una fase estable de la enfermedad ≥300 cél/µL (1, 22).
- Prueba de imagen: tomografía computarizada (TC) de tórax. Es aconsejable su realización para descartar otras patologías que imitan un mal control de la enfermedad (bronquiectasias extensas, cáncer de pulmón, fibrosis pulmonar, etc.) (22).
- Estudios microbiológicos: Aunque los mecanismos de acción de dupilumab y mepolizumab son más selectivos que los de otros biológicos, su naturaleza inmunomoduladora exige hacer un cribado de infecciones crónicas y/o latentes que puedan complicarse o reactivarse (22, 34).
    - Infección bronquial crónica: evaluación microbiológica del esputo u otras muestras respiratorias accesibles. En caso de detectarse, la infección debe tratarse antes del inicio del biológico (22).
    - Serologías de virus de las hepatitis B y C, y de VIH (18, 22).
    - Cribado de tuberculosis (TB): los pacientes con EPOC tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar TB activa que la población general, y el uso de terapias inmunosupresoras o corticoides inhalados a dosis altas puede aumentar el riesgo de reactivación (34). Se recomienda la realización de la prueba de tuberculina y/o ensayos de liberación de interferón gamma (34).
    - Se debe descartar y tratar cualquier infección por helmintos en pacientes procedentes de áreas endémicas (*Strongyloides stercoralis*, *Trichinella*, *Schistosoma,* filarias, etc).
- Pruebas de función pulmonar: espirometría post-broncodilatador. Es necesaria para confirmar el diagnóstico y establecer los valores basales de FEV1 y FVC, para más adelante evaluar el impacto del tratamiento (22).
- Revisar estado vacunal: se debe verificar y actualizar el calendario de vacunación (gripe, neumococo, COVID-19, herpes zóster y virus respiratorio sincitial), según disponibilidad (1, 22).
- Evaluación y optimización de las comorbilidades. Los pacientes con EPOC tienen un gran número de comorbilidades. Antes de iniciar el tratamiento biológico hay que hacer una evaluación de las enfermedades comórbidas, optimizar su tratamiento y asegurarse de que están controladas. En la **tabla 1** se incluyen las recomendaciones específicas para cada comorbilidad.
- Cuestionarios de control y síntomas: se deben cumplimentar de forma basal herramientas como el CAT, la escala de disnea mMRC y el cuestionario de control clínico RADAR, para más adelante evaluar el impacto del tratamiento (1).

Desde SEMI aconsejamos la inclusión del paciente en el sistema VALTERMED del Ministerio de Sanidad, tras la obtención de los preceptivos permisos para la dispensación hospitalaria y el seguimiento de resultados en salud si el hospital tiene protocolos específicos de financiación o por resultados; esto requiere introducir datos basales del paciente para que el servicio de farmacia pueda proceder a la dispensación hospitalaria.

Posología

- Dupilumab (Dupixent®): 300 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea (SC). Se presenta en pluma o jeringa precargada de 300 mg/2 ml (5).
- Mepolizumab (Nucala®): 100 mg cada cuatro semanas mediante inyección SC. Se presenta en jeringa precargada, pluma precargada o polvo para solución inyectable (vial) de 100 mg (6).

Efectos adversos

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Los efectos adversos más frecuentes se describen a continuación:

- Dupilumab: Monitorizar reacciones locales en el lugar de la inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, artralgias, herpes oral y eosinofilia (5).
- Mepolizumab: Supervisar cefalea, lumbalgia, artralgia, faringitis, congestión nasal, reacciones locales en el lugar de la inyección (6).

Consideraciones especiales (5,6)

- Edad: No se requiere ajuste de dosis por edad en pacientes ≥ 65 años.
- Enfermedad renal crónica: No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada, aunque los datos para casos graves son limitados. Se recomienda monitorizar la función renal periódicamente. Suspender la administración si hay un deterioro agudo de la función renal con elevación >50% de la creatinina basal.
- Hepatopatía: es necesario que el recuento basal de transaminasas (ALT/AST) sea normal o este solo mínimamente elevado (≤3 veces el límite superior de la normalidad) y que no exista insuficiencia hepática descompensada (ascitis, encefalopatía o ictericia persistente). Si se cumplen estos criterios, no es necesario el ajuste de dosis. Suspender el tratamiento si hay una elevación de transaminasas >3 veces el límite superior de la normalidad.
- Enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con insuficiencia cardiaca o arritmias deben estar estabilizados antes de iniciar el tratamiento. Dupilumab podría aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca tras un evento isquémico, con lo que se recomienda precaución especial en pacientes con infarto agudo de miocardio en los seis meses previos, angina inestable y/o revascularización coronaria reciente (5).
- Infecciones graves sistémicas, neumonía. Suspender temporalmente el tratamiento biológico hasta resolución.
- Síndrome de agudización durante el tratamiento. Se debe tratar según las recomendaciones de la guía. En exacerbación leve-moderada se puede administrar

la dosis programada, y en caso de hospitalización diferir la dosis hasta estabilización.

- Eosinofilia. Tener en cuenta que los niveles de eosinófilos pueden aumentar a las cuatro semanas en el tratamiento con dupilumab, para descender a nivel basal a los 12 meses. Los fármacos anti-IL-5 disminuyen los niveles de eosinófilos.
- Polifarmacia: El potencial de interacciones farmacológicas es bajo, ya que los anticuerpos monoclonales no se eliminan por vía renal o hepática tradicional (citocromo P450). No se han descrito interacciones de los tratamientos biológicos con los broncodilatadores o CI, corticoides sistémicos, roflumilast, teofilinas ni macrólidos. Tampoco se han descrito interacciones con antihipertensivos, betabloqueantes, diuréticos, anticoagulantes, antiagregantes, estatinas ni antidiabéticos.
- Vacunación: Se debe evitar la administración de vacunas vivas o atenuadas durante el tratamiento. Las vacunas inactivadas sí pueden administrarse y, de hecho, se debe asegurar el cumplimiento del calendario vacunal (gripe, neumococo, COVID-19, virus sincitial respiratorio, herpes zóster).
- Fragilidad y técnica: Se debe evaluar la capacidad cognitiva y manual para la autoinyección. Si el paciente presenta fragilidad o limitaciones, se debe formar al cuidador principal.

5. Seguimiento y monitorización de la respuesta terapéutica

El seguimiento del paciente con EPOC en tratamiento fármacos biológicos debe ser un proceso dinámico y estructurado, orientado a confirmar la eficacia clínica (reducción de agudizaciones), garantizar la seguridad y asegurar la adherencia terapéutica.

Para determinar la respuesta al tratamiento se deben evaluar: agudizaciones (frecuencia y gravedad comparadas con año previo al inicio del biológico), síntomas y calidad de vida (se recomienda uso de cuestionarios como CAT o mMRC) y función pulmonar (espirometria cada seis meses). Se deben medir periódicamente los eosinófilos en sangre, siempre en periodos de estabilidad clínica.

Además, se debe vigilar la aparición de infecciones respiratorias dada la inmunomodulación de estos fármacos. En caso de purulencia persistente del esputo, se recomienda el análisis microbiológico. Cada visita también es una oportunidad para evaluar el resto de comorbilidades de estos pacientes.

El Servicio de Farmacia y el personal de enfermería deben verificar la adherencia tanto al biológico como a la terapia inhalada de base, además de supervisar la técnica de autoinyección.

Criterios de valoración

Para la evaluación del éxito terapéutico a los doce meses el criterio fundamental es alcanzar una respuesta clínica sostenida (1, 2, 16, 17).

El objetivo primario de eficacia es la reducción significativa en la frecuencia anual de exacerbaciones moderadas o graves, o una disminución de su gravedad —especialmente

aquellas que requieren hospitalización— en comparación con el año previo al inicio del biológico (1, 16, 19). Si no hay respuesta tras 12 meses se recomienda la interrupción.

Como criterios secundarios de eficacia, se considera la mejoría sintomática, definida por una reducción de al menos dos puntos en el cuestionario CAT y una mejora en la escala de disnea mMRC (2). En el plano funcional, se busca un incremento en el FEV1 de al menos 100 ml respecto al basal (2, 19). Es preceptivo registrar estos resultados para asegurar la continuidad de la prestación farmacéutica y verificar que no se cumplen criterios de interrupción a los 12 meses de iniciar el tratamiento (6).

Estrategia de visitas

Se recomienda establecer un calendario de revisiones protocolizado con la siguiente temporalidad: visita basal, control inicial intermedio a los tres meses y visitas de seguimiento al menos semestrales**.**

- Visita basal (mes 0): Se establece la línea de base. Se registran agudizaciones del año previo, nivel de control (RADAR), síntomas (CAT, mMRC), función pulmonar (FEV1) y biomarcadores (eosinófilos y opcionalmente FeNO).
- Control inicial intermedio (mes 3): Enfocado en la seguridad y adherencia. Es el momento clave para revisar la técnica de autoinyección y verificar el cumplimiento mediante registros de farmacia.
- Visitas de seguimiento (cada 6 meses): Valoración de criterios primarios y secundarios (síntomas y función pulmonar) para identificar de forma temprana a los no respondedores.

Dentro del seguimiento multidisciplinar, las distintas evaluaciones pueden ser realizadas de forma coordinada por los profesionales implicados según la organización de cada centro. La consulta de farmacia hospitalaria y la enfermería pueden desempeñar un papel relevante en la evaluación de la adherencia y persistencia al tratamiento inhalado y biológico, la revisión de la técnica inhalatoria y de autoadministración, la educación terapéutica, la farmacovigilancia y la monitorización de resultados en salud. Estas intervenciones pueden estructurarse siguiendo el modelo CMO adaptado al paciente con patologías respiratorias desarrollado por la SEFH (35). La protocolización de las variables incluidas en cada visita se resume en la **tabla 2**.

Registro nacional de pacientes con EPOC en tratamiento biológico

El Grupo de Trabajo de EPOC y enfermedades respiratorias ha diseñado un registro nacional para evaluar la efectividad del tratamiento con biológicos en condiciones de práctica habitual, al que pueden adherirse los internistas de todos hospitales del país.

Estudio de los efectos inmuno-biológicos

Nuestro grupo de trabajo tiene también previsto desarrollar un estudio de investigación para profundizar en los efectos inmuno-biológicos e identificar biomarcadores que permitan una mejor selección de los pacientes tributarios de tratamiento con estos fármacos. Para ello está previsto que en los pacientes del registro se incluya de forma

opcional la obtención y almacenamiento de las siguientes muestras de archivo en las visitas de seguimiento (basal, 6, 12 meses y sucesivas):

- Suero**:** Para la determinación diferida de citoquinas (IL-4, IL-5, IL-13), quimiocinas (eotaxina-3, PARC) e IgE total.
- Lavado orofaríngeo: Para estudios de microbioma, inflamometría de la vía aérea superior y análisis de alarminas epiteliales (IL-33, TSLP).

6. Nuevas líneas de investigación

Con la aprobación de dupilumab y mepolizumab, en la EPOC se ha iniciado un periodo optimista para el desarrollo de nuevas terapias cuyo objetivo vaya más allá del control de los síntomas y trate de modificar la historia natural de la enfermedad.

Actualmente se encuentran en investigación terapias anti-IL-33 (itepekimab y tozorakimab), anti-ST2 -receptor de IL-33- (astegolimab) y anti-TSLP -Linfopoyetina Estromal Tímica- (tezepelumab) (36, 37). Todas ellas parecen reducir las agudizaciones en las primeras fases de la investigación (37, 38). Se están desarrollando moléculas como lunsekimig que combina dos dianas en una sola, lo que podría aumentar la eficacia o ampliar la población de pacientes respondedores. Asimismo, se encuentra en investigación biológicos con mayor potencia o duración de acción para reducir la frecuencia de administración, como depemokimab en asma, con potencial aplicación en EPOC (39).

También se está investigando iniciar las terapias biológicas en etapas más tempranas, a fin de prevenir el daño tisular irreversible y la pérdida de arquitectura alveolar (enfisema), emulando el modelo desarrollado en reumatología. En este sentido, se está construyendo el concepto "bajo nivel de actividad", con el que se plantea un nuevo objetivo terapéutico que busca estados de estabilidad clínica prolongada, sin recaídas (24).

La agudización también es un punto de investigación. Un ejemplo es el estudio ABRA, que evaluó una dosis única de benralizumab frente a prednisolona oral en pacientes agudizados con eosinofilia, observando una menor tasa de fracasos terapéuticos a los 90 días (40).

Encontrar subgrupos de pacientes respondedores es también objeto de estudio. Para ello, se investiga con nuevos biomarcadores de inflamación más allá de los eosinófilos en sangre, como el FeNO (óxido nítrico exhalado), la periostina sérica o niveles de IL-33 en esputo (24).

7. Conclusiones

Los tratamientos biológicos disminuyen las exacerbaciones en los pacientes con EPOC reagudizadores y con fenotipo eosinofílico. El perfil de estos pacientes suele ser complejo, especialmente por la gran carga de comorbilidades que suelen presentar, necesitando una optimización de todas las patologías antes de iniciar el tratamiento

biológico, una monitorización estrecha y ajuste continuo. La complejidad no es un problema añadido; es precisamente el motivo por el que el internista aporta valor en la selección y seguimiento del tratamiento biológico.

La evaluación, manejo y seguimiento de estas terapias debe ser multidisciplinar, donde intervengan internistas, neumólogos, farmacéuticos y enfermería gestora de casos, por lo que se recomienda la creación de comités específicos de terapia biológica en EPOC.

8. Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2026 Report). GOLD; 2026. https://goldcopd.org

2. Miravitlles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Update 2025 of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. Arch Bronconeumol. 2025;61(11):766-782. doi: 10.1016/j.arbres.2025.10.008.

3. GoodRx. La FDA aprueba Dupixent para la EPOC en septiembre de 2024 [Internet, citado 16 abr 2026]. Disponible en: https://www.goodrx.com/dupixent/dupixent-approved-copd

4. AJMC. La FDA aprueba Mepolizumab como el primer fármaco biológico de administración mensual para la EPOC con fenotipo eosinofílico [Internet; citado 6 julio 2026]. Disponible en: https://www.ajmc.com/view/fda-approves-Mepolizumab -as-first-once-monthly-biologic-for-copd-with-eosinophilic-phenotype

5. European Medicines Agency. Dupixent (dupilumab): EPAR – Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2024 [Internet; actualizado mayo 2026; citado 6 julio 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf

6. European Medicines Agency. Nucala (mepolizumab): EPAR - Summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025 [Internet; citado 6 julio 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf

7. Ministerio de Sanidad (España). Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). IPT-320/V1/27112024. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2024.

8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. PT-MEPOLIZUMAB /V1/27102016. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016.

9. Díaz-Gómez M, Gil-Bernal R, Bahamonde MA, Delgado-Cuesta J, Medrano FJ. Impacto de la pandemia COVID-19 sobre las hospitalizaciones por exacerbaciones de EPOC en España. Rev Clin Esp. 2023;224(Supl 2):S121.

10. Donovan T, Milan SJ, Wang R, Banchoff E, Bradley P, Crossingham I. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020;(12):CD013432. doi: 10.1002/14651858.CD013432.pub2.

11. Polverino F, Sin DD. Type 2 airway inflammation in COPD. Eur Respir J. 2024;63(5):2400150. doi: 10.1183/13993003.00150-2024.

12. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med. 2023;389(3):205-214. doi: 10.1056/NEJMoa2303951.

13. Komura M, Sato T, Suzuki Y, Yoshikawa H, Nitta NA, Hayashi M, et al. Blood Eosinophil Count as a Predictive Biomarker of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in a Real-World Setting. Can Respir J. 2023;2023:3302405. doi: 10.1155/2023/3302405.

14. Ohnishi H, Eitoku M, Yokoyama A. A systematic review and integrated analysis of biologics that target Type 2 inflammation to treat COPD with increased peripheral blood eosinophils. Heliyon. 2022;8(8):e09736. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09736.

15. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med. 2024;390(24):2274-2283. doi: 10.1056/NEJMoa2401304.

16. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, M. Bafadhel, S. A. Christenson, et al. Dupilumab for chronic obstructive pulmonary disease with type 2 inflammation: a pooled analysis of two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir Med. 2025;13(3):234-243. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00409-0.

17. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2017;377(17):1613-1629. doi: 10.1056/NEJMoa1708208

18. Pavord ID, Chapman KR, Bafadhel M, Sciurba FC, Bradford ES, Harris SS, et al. Mepolizumab for Eosinophil-Associated COPD: Analysis of METREX and METREO. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:1755-1770. doi: 10.2147/COPD.S294333.

19. Sciurba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martinez FJ, Papi A, Roche N, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. N Engl J Med. 2025;392(17):1710-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2413181.

20. Cheng SL. Beyond Eosinophil Depletion: IL-5 as a Context-Dependent Regulator of Airway Immune Networks. Int J Mol Sci. 2026;27(9):4077. doi: 10.3390/ijms27094077.

21. Poto R, Cottini M, Diamant Z, Lipworth B, Menzella F, Varricchi G, et al. Mucus Plugs as a Structural Treatable Trait in Asthma: Lessons from IL-5 Inhibition. J Allergy Clin Immunol Pract. 2026;14(2):415-417. doi: 10.1016/j.jaip.2025.10.048.

22. Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, López Campos JL, Alcázar Navarrete B, Callejas González FJ, Garín N, et al. Clinical protocol for the use of biologic therapy in COPD. Respir Med. 2026; 254:108718. doi: 10.1016/j.rmed.2026.108718.

23. Vogelmeier CF, Rabe KF, Bhatt SP, Hanania NA, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab reduces acute exacerbations and improves lung function in patients with COPD with type 2 inflammation irrespective of body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index scores. Respir Med. 2025;241:108015. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108015.

24. Christenson SA, Hanania NA, Bhatt SP, Bafadhel M, Rabe KF, Vogelmeier CF, et al. Type 2 inflammation biomarkers and their association with response to dupilumab in COPD (BOREAS): an analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2025;13(8):687-697. doi: 10.1016/S2213-2600(25)00044-X.

25. Suter P, Greig R, Chan R, Lipworth BJ. Comparison of biological treatments in COPD (BOREAS, NOTUS, and MATINEE). Respir Med. 2025; 248:108343. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108343.

26. Singh D, Menéndez Lobo A, Higham A, Alcázar Navarrete B. Biological Therapy in COPD Management: Current Evidence, Challenges and Opportunities. Arch Bronconeumol. 2025; 61:690-696. doi: 10.1016/j.arbres.2025.07.017.

27. Bourbeau J, Min J, Kolterer S, Yang S, Hunger M, Wang X, Bafadhel M. Indirect treatment comparison (ITC) of mepolizumab and dupilumab in treating COPD. Eur Respir J. 2025;66(Suppl 69):PA488. doi: 10.1183/13993003.congress-2025.PA488a.

28. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. COPD. 2010;7(3):214-228. doi: 10.3109/15412555.2010.481697.

29. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic literature review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:439-460. doi: 10.2147/COPD.S234942.

30. Panettieri RA, Germain G, Shah S, Laliberté F, Mei H, Klimek J, et al. Mepolizumab Is Associated with Reductions in Healthcare Resource Utilization in a Real-World Setting Among US Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [abstract]. Eur Respir J. 2026;68(Suppl 70):PA487.

31. Ministerio de Sanidad. Reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos de 15 de julio de 2026 [Internet, consultado el 23 de julio de 2026]. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/Nota_informativa_CIPM_Julio_2026.pdf

32. Del Estal J, Jornet S, Garín N (coordinadores); Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Guía de práctica farmacéutica en asma: modelo CMO. Madrid: SEFH; 2025. [Internet. Acceso 24 de julio 2026}. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/asma_cmo/guia_asma.pdf?ts=20250506182827

33. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al; TAI Study Group. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2016 Apr;29(2):142-52. doi: 10.1089/jamp.2015.1212.

34. Lobato Matilla E, García de Pedro J. Protocolo de utilización de terapias biológicas en el asma grave no controlado. Código: 2026-01-HGUGM-AGNC. Versión 3. Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón; 2026.

35. Morillo R, Garin N (coordinadores); Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Adaptación del Modelo de Atención Farmacéutica CMO al paciente con patologías respiratorias. Madrid: SEFH; 2023. [Internet. Acceso 31 de julio 2026}. Disponible en: https://www.sefh.es/mapex/images/modelo-CMO-al-paciente-con-patologias-respiratorias.pdf

36. Rabe KF, Rennard S, Martinez FJ, Celli BR, Singh D, Papi A, et al. Targeting type 2 inflammation and epithelial alarmins in chronic obstructive pulmonary disease: a biologics outlook. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208(4):395-405. doi: 10.1164/rccm.202303-0455CI.

37. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, Han MK, Christenson SA, Drummond MB, et al. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. Lancet Respir Med. 2025;13(1):47-58. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00324-2.

38. Pitre T, Lupas D, Mah J, Stanbrook M, Blazer A, Zeraatkar D, et al. Biologic Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. COPD. 2025;22(1):2449889. doi: 10.1080/15412555.2025.2449889.

39. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE, et al; SWIFT-1 and SWIFT-2 Investigators; SWIFT-1 Investigators; SWIFT-2 Investigators. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. N Engl J Med. 2024;391:2337-2349. doi: 10.1056/NEJMoa2406673.

40. Ramakrishnan S, Russell REK, Mahmood HR, Krassowska K, Melhorn J, Mwasuku C, et al. Treating eosinophilic exacerbations of asthma and COPD with benralizumab (ABRA): a double-blind, double-dummy, active placebo-controlled randomised trial Lancet Respir Med. 2025; 13:59-68. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00299-6.

Tabla 1. Recomendaciones para el tratamiento biológico en pacientes con EPOC y comorbilidad

Comorbilidad	**Evaluación pre-tratamiento**	**Precauciones**	**Monitorización**
Insuficiencia cardíaca	Ecocardiograma ECG BNP/NT-proBNP	Contraindicación relativa del tratamiento biológico en insuficiencia cardiaca descompensada. Optimizar tratamiento antes de iniciar biológico.	Nt-proBNP cada 3-6 meses Vigilar signos de descompensación
Cardiopatía isquémica	ECG Valorar prueba de esfuerzo o coronariografía según riesgo	Dupilumab podría aumentar el riesgo de insuficiencia cardiaca tras un evento isquémico. Contraindicación relativa del tratamiento biológico en angor inestable o IAM en los 6 meses previos. Optimizar tratamiento anti-isquémico antes de iniciar biológico.	ECG periódico Vigilancia de síntomas
Fibrilación auricular	ECG	Mantener anticoagulación Adecuar tratamiento para un correcto control de frecuencia cardiaca	ECG cada 6 meses Vigilancia de síntomas
HTA	Presión arterial basal	Optimizar control de presión arterial	Presión arterial en cada visita
DM	HBA1c Glucemia basal	Optimizar control glucémico	HBA1c cada 3-6 meses
Dislipemia	Perfil lipídico	Mantener estatinas	Perfil lipídico anual
Enfermedad renal	Creatinina Filtrado glomerular	No hay contraindicación absoluta de tratamiento biológico. Evaluar riesgo-beneficio en enfermedad renal crónica avanzada. Suspensión del tratamiento si deterioro agudo de la función renal, aumento de creatinina >50% del basal	Creatinina y filtrado glomerular cada 3 meses
Hepatopatía	Perfil hepático Descartar reactivación viral. Carga viral Vacunación de hepatitis A y B si no está vacunado	Tratamiento antiviral si reactivación, antes del tratamiento biológico. Contraindicación relativa del tratamiento biológico si transaminasas> 3 veces límite normal, o datos de hepatopatía descompensada. Contraindicado tratamiento biológico en cirrosis descompensada y hepatocarcinoma.	Perfil hepático cada 3 meses Vigilar signos de descompensación de hepatopatía (ascitis, encefalopatía, sangrado)
Osteoporosis	Densitometría Calcio, vitamina D Historia de fracturas previas	Suplementación si vitamina D baja Tratamiento de osteoporosis	Densitometría cada 2 años Vigilar fracturas vertebrales
Anemia	Hemograma B12, fólico, perfil férrico	Tratamiento etiológico de la anemia	Hemograma cada 3 meses.
Depresión/Ansiedad	Test de *screening*	Mantener tratamiento	*Screening* cada 6 meses
Deterioro cognitivo	Test de *screening*. Minimental	Involucrar al cuidador Entrenamiento intensivo	Verificar adherencia, técnica y autocuidados en cada visita

Tabla 2. Variables incluidas en el protocolo de consenso de la Sociedad Española de Medicina Interna para el manejo de terapias biológicas en el paciente con EPOC

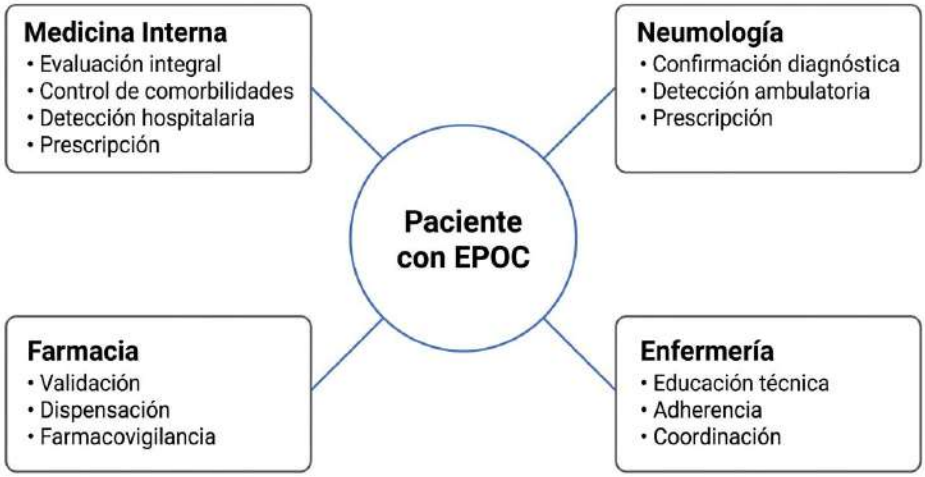
Variable	Basal mes 0	mes 3	mes 6	mes 12	Semestralmente a partir del mes 12
Clínica y seguridad					
Registro de agudizaciones (Nº y gravedad)	X	X	X	X	X
Cuestionario de control (RADAR)	X		X	X	X
Escala de disnea (mMRC)	X		X	X	X
Seguridad y eventos adversos		X	X	X	X
Adherencia (TAI)		X	X	X	X
Evaluación de comorbilidades	X	X	X	X	X
Funcional y calidad de vida					
Espirometría forzada (FEV1/ FVC, FEV1)	X		X	X	X
Cuestionario CAT	X		X	X	X
Cuestionario SGRQ (Calidad de vida)	O			O	O
Biomarcadores T2					
Recuento de eosinófilos en sangre	X		X	X	X
Investigación					
Archivo de suero (Biobanco)	O		O	O	O
Archivo de lavado orofaríngeo (Biobanco)	O		O	O	O
Fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO)	O		O	O	O

X, aconsejable; O, opcional, dependiendo de la disponibilidad del centro

TAI, test de adherencia a los inhaladores; FEV1, volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo; FVC, capacidad vital forzada; CAT, *COPD Assessment Test*; SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*; FeNO, fracción exhalada de óxido nítrico

Figura 1. Vía clínica simplificada para la selección, monitorización y evaluación de los pacientes con EPOC tratados con terapias biológicas.

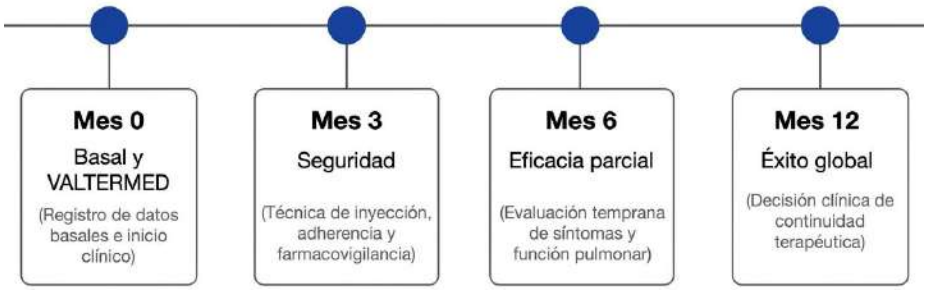
El comité multidisciplinar: decisión clínica colegiada



Criterios de inclusión: los cinco pilares



Cronograma de seguimiento protocolizado en el primer año



Evaluación de la efectividad



Anexo 1. Revisores externos del documento de consenso.

Pere Almagro. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Barcelona.

Alberto Albiñana Pérez. Servicio de Medicina Interna. Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Mari Cruz Almendros Rivas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Palamós, Girona.

Belén Alonso Ortiz. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Gran Canaria.

Jose Luis Calleja Rubio. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada.

Enrique Calderón Sandubete. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Gloria de la Red. Servicio de Medicina Interna, Hospital Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Barcelona.

Jorge del Estal Jiménez. Servicio de Farmacia. Parc Taulí Hospital Unviersitari. Sabadell, Barcelona. Coordinador el Grupo de Trabajo de Neumología de la SEFH.

José Antonio Díaz Peromingo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. A Coruña.

José María Fernández. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Asturias, Oviedo.

Nuria Galofré Álvaro. Servicio de Medicina Interna. Hospital Municipal de Badalona, Barcelona.

Francisco Garcia Hernández. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Roberto Hurtado García. Servicio de Medicina Interna. Hospital Vega Baja de Orihuela, Alicante.

Francisco López García. Servicio de Medicina Interna. Hospital Miguel Hernández de Elche, Alicante

Maria del Carmen López Ríos. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Miguel Martín Asenjo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid.

Oscar Mascaró Cavaller. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitari de Vic, Barcelona.

Lorena Montero Rivas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Margarita de Cabra, Córdoba.

Alberto Muela Molinero. Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial Universitario de León, León.

Xoel Pena Pérez. Servicio de Medicina. Servicio de Medicina Interna. Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, Barcelona,

Estefanía Pereira Díaz. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Camino, Sanlúcar de Barrameda, Cádiz

Frances Puchades. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario la Fe, Valencia.

Jesús Recio Iglesias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de València, Valencia.

Carlos San Román Terán. Director de la Revista de Casos Clínicos en Medicina Interna, Málaga.

Meritxell Salvadó Soro. Servicio de Medicina Interna. Guttmann, Hospital de Neurorehabilitación, Badalona, Barcelona.

Carlos Santiago Díaz. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Juan Carlos Piñeiro Fernández. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

Aleix Serrallonga. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Mataró, Barcelona.

Aitana Rodríguez Pérez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

José Manuel Varela Aguilar. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Anexo II. Estrategias de búsqueda bibliográfica

PubMed (Search Query)

(("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease"[Title/Abstract] OR "COPD"[Title/Abstract] OR "COAD"[Title/Abstract] OR "Chronic Airflow Obstruction"[Title/Abstract])) AND (("Biological Products"[Mesh] OR "Biological Therapy"[Mesh] OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh] OR "biologic*"[Title/Abstract] OR "biological therapy"[Title/Abstract] OR "monoclonal antibod*"[Title/Abstract] OR "mab"[Title/Abstract] OR "mabs"[Title/Abstract] OR "dupilumab"[Title/Abstract] OR "mepolizumab"[Title/Abstract] OR "benralizumab"[Title/Abstract] OR "tezepelumab"[Title/Abstract] OR "itepekimab"[Title/Abstract] OR "tozorakimab"[Title/Abstract] OR "astegolimab"[Title/Abstract]))

Filtros aplicados: Consensus Statement, Guideline, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review. Idioma: English, Spanish. Especie: Humans. Período: 2020/01/01 a 2026/05/30.

Web of Science (Core Collection)

TS=(("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR "COPD" OR "COAD" OR "Chronic Airflow Obstruction") AND ("Biological Products" OR "Biological Therapy" OR "Antibodies, Monoclonal" OR "biologic*" OR "biological therapy" OR "monoclonal antibod*" OR "mab" OR "mabs" OR "dupilumab" OR "mepolizumab" OR "benralizumab" OR "tezepelumab" OR "itepekimab" OR "tozorakimab" OR "astegolimab"))

Filtros aplicados: Document Types: Article, Review Articles, Early Access. Languages: English, Spanish. Timespan: Custom Date Range (2020-01-01 to 2026-05-30).

Cochrane Library (Search Manager)

#1 [mh "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"]

#2 ("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive" OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR "COPD" OR "COAD" OR "Chronic Airflow Obstruction"):ti,ab,kw

#3 #1 OR #2

#4 [mh "Biological Products"] OR [mh "Biological Therapy"] OR [mh "Antibodies, Monoclonal"]

#5 ("biologic*" OR "biological therapy" OR "monoclonal antibod*" OR "mab" OR "mabs" OR "dupilumab" OR "mepolizumab" OR "benralizumab" OR "tezepelumab" OR "itepekimab" OR "tozorakimab" OR "astegolimab"):ti,ab,kw

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Filtros aplicados: Search Limits: Custom Year Range (2020 to 2026), Trials (CENTRAL) and Cochrane Reviews. Language: English, Spanish.