

Actualización 2025 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

Marc Miravittles^{1,2*}, Myriam Calle^{2,3}, Jesús Molina⁴, Pere Almagro⁵, José-Tomás Gómez⁶, Juan Antonio Trigueros⁷, Efraín Sánchez-Angarita⁸, Borja G. Cosío^{2,9}, Ciro Casanova¹⁰, José Luis López-Campos^{2,11}, Juan Antonio Riesco^{2,12}, Pere Simonet¹³, David Rigau¹⁴, Ainel Isakova¹⁴, Mariano Pastor Sanz¹⁵, Patricia Sobradillo¹⁶, Bernardino Alcázar-Navarrete^{2,17}, Noé Garin¹⁸, Juan José Soler-Cataluña¹⁹.

1. Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron; Vall d'Hebron Institut de Recerca; Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España.
2. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España.
3. Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos; Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
4. Centro de Salud Francia, Dirección Asistencial Oeste, Grupo de Respiratorio de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Madrid, España.
5. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, España.
6. Centro de Salud de Nájera, La Rioja, España.
7. Centro de Salud de Buenavista, Toledo, España.
8. Servicio de Neumología, Omni Hospital, Guayaquil, Ecuador; Departamento de EPOC, Asociación Latinoamericana del Tórax.
9. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Son Espases; Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears, Palma de Mallorca, España.
10. Servicio de Neumología y Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria; Universidad de La Laguna, Tenerife, España.
11. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla; Hospital Universitario Virgen del Rocío; Universidad de Sevilla, Sevilla, España.
12. Servicio de Neumología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España.
13. Centro de Salud Viladecans-2, Gerència d'Atenció Primària i a la Comunitat Delta, Institut Català de la Salut; Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.
14. Asociación Colaboración Cochrane Iberoamérica; Institut de Recerca Sant Pau, Barcelona, España.
15. Federación Española de Asociaciones de Pacientes Alérgicos y con Enfermedades Respiratorias; Foro Español de Pacientes, España.
16. Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España.
17. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves; Departamento de Medicina, Universidad de Granada; Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, España.
18. Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.
19. Servicio de Neumología, Hospital Arnau de Vilanova-Lliria; Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España.

Recepción: 05/11/2024

Aceptación: 10/10/2025

Publicación: 01/12/2025

*Correspondencia: Marc Miravittles, marcm@separ.es

Resumen

La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) se publicó por primera vez en 2012 y desde entonces se han publicado diversas actualizaciones que incorporan las nuevas evidencias sobre el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. GesEPOC es una guía de práctica clínica elaborada con la colaboración de las sociedades científicas implicadas en el tratamiento de la EPOC y del Foro Español de Pacientes. Sus recomendaciones se basan en una evaluación de la evidencia mediante la metodología GRADE y en una descripción narrativa de la evidencia en aquellas cuestiones en las que la aplicación de esta metodología no es posible. En este artículo se resumen las recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento farmacológico de la EPOC estable basadas en la elaboración de 12 preguntas PICO. El proceso de tratamiento de la EPOC comprende cinco etapas: 1) diagnóstico; 2) estratificación del nivel de riesgo; 3) caracterización; 4) tratamiento inicial y de continuación y 5) seguimiento. Para la elección del tratamiento inhalado los pacientes de alto riesgo se dividirán en tres fenotipos: no agudizador, agudizador eosinofílico y agudizador no eosinofílico. Los rasgos tratables comprenden unos de tipo general, aplicables en todos los pacientes, como el tabaquismo o la técnica inhalatoria y otros más específicos, que afectan sobre todo a los pacientes graves, como la hipoxemia crónica o la infección bronquial crónica. La base del tratamiento de la EPOC la constituyen los broncodilatadores

de larga duración en monoterapia o en combinación según el nivel de riesgo del paciente. Los pacientes agudizadores eosinofílicos deben recibir corticosteroides inhalados y los no eosinofílicos requieren una evaluación detallada para elegir la mejor opción terapéutica. GesEPOC 2025 también incluye recomendaciones sobre la retirada de corticosteroides inhalados, introducción de fármacos biológicos y sobre la indicación de tratamiento con alfa-1 antitripsina. GesEPOC 2025 supone una aproximación al tratamiento de la EPOC más individualizada según las características clínicas de los pacientes y su nivel de riesgo o de complejidad.

Palabras clave: EPOC. Normativa. Tratamiento. Fenotipos. Control.

Introducción

La Guía Española de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GesEPOC) 2025 supone la quinta actualización de GesEPOC desde la primera versión publicada en 2012¹. En la elaboración de la guía han participado representantes de las sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y del Foro Español de Pacientes.

GesEPOC fue la primera guía clínica en EPOC en proponer un tratamiento guiado por fenotipos clínicos y logró una implementación importante. En la auditoría realizada en consultas externas de Neumología en España (estudio EPOCONSUL) entre mayo de 2014 y mayo de 2015, un 46,3% de las historias clínicas de pacientes con EPOC ya recogían la clasificación por fenotipos de GesEPOC 2012², cifra que ascendía hasta el 63,1% en 2021³.

La continua actividad investigadora en EPOC y la generación de nuevas evidencias hacen necesario actualizar las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de forma periódica. En este artículo se presenta el apartado de tratamiento farmacológico de la EPOC estable en la nueva GesEPOC 2025.

Objetivo y alcance de la guía

El objetivo de la guía es proporcionar ayuda para seleccionar el tratamiento farmacológico más adecuado para los pacientes con EPOC estable basada en la evidencia disponible. A través de la revisión sistemática de la literatura y la evaluación de la evidencia, se proporcionan pautas de tratamiento personalizadas de acuerdo con las características de los pacientes con EPOC para conseguir aliviar sus síntomas, mejorar su calidad de vida, prevenir las agudizaciones y mejorar su supervivencia.

El alcance de la guía se limita al tratamiento farmacológico en fase estable, por lo que otros aspectos importantes como los tratamientos no farmacológicos y el tratamiento de la agudización de la EPOC no se tratan en este documento.

Destinatarios de la guía

Esta guía GesEPOC 2025 va dirigida a profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de pacientes con EPOC, como especialistas en neumología, internistas, médicos de familia, profesionales de enfermería,

geriátras, fisioterapeutas y farmacéuticos. También va dirigida a pacientes, asociaciones de pacientes, profesionales sanitarios de fuera del ámbito asistencial como investigadores del campo de la salud y decisores sanitarios a nivel local, autonómico, nacional e incluso aplicables a países de América Latina.

Metodología

GesEPOC 2025 se ha desarrollado de acuerdo con el proceso de desarrollo de guías de práctica clínica de la SEPAR siguiendo la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁴. El grupo redactor ha usado la lista de comprobación AGREE II para su elaboración, al igual que en ediciones anteriores de esta guía^{1,5}. En esta edición de la guía se han elaborado 3 nuevas preguntas PICO (*Patient, Intervención, Comparator, Outcome*) (preguntas 3, 5 y 7) y se conservan las recomendaciones de 9 preguntas de la edición de GesEPOC 2021⁶, por considerar que no ha habido nuevas evidencias significativas en estos aspectos del tratamiento. Los detalles del protocolo que incluyen las nuevas preguntas PICO, la búsqueda bibliográfica y las tablas de evidencia se pueden consultar en el suplemento 1.

El grupo redactor de la GesEPOC 2025 está compuesto por 18 expertos: 10 especialistas en neumología, uno de ellos representando a la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), 3 especialistas en medicina de familia, 1 internista, 1 farmacéutico hospitalario, 2 metodólogos y 1 paciente experto. Todos ellos representando a sus respectivas sociedades científicas o asociaciones de pacientes.

Todos los miembros del grupo elaborador de la guía han declarado sus posibles conflictos de interés. La mayoría de los autores han tenido colaboraciones previas con la industria farmacéutica en forma de consultorías, ponencias o participación en proyectos de investigación. No obstante, se han seguido procedimientos específicos para minimizar la influencia de estos conflictos en el contenido de la guía, de manera que el comité metodológico elaboró de forma independiente la evaluación de la evidencia y propuso la redacción de las recomendaciones. La redacción final de elaboró por consenso tras una revisión detallada e independiente de la formulación de las recomendaciones por el comité metodológico para garantizar la transparencia y evitar sesgos de interpretación.

Pacientes objetivo de la guía: concepto y definición de la EPOC

GesEPOC 2025 está destinada a informar sobre el tratamiento farmacológico de la EPOC estable y también a aportar una guía al diagnóstico y al seguimiento del paciente con EPOC. La EPOC es una enfermedad respiratoria causada por la exposición a tóxicos inhalados, principalmente el humo del tabaco, que produce alteraciones estructurales de la vía aérea y/o del parénquima pulmonar que causan una obstrucción crónica al flujo aéreo. Se suele acompañar de síntomas respiratorios como la disnea, tos y expectoración, que se agravan durante los episodios de agudización. Entendemos como EPOC estable a la enfermedad fuera de los periodos de agudización. La definición, evaluación y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC ha sido motivo de otra publicación⁷.

El proceso de la atención al paciente con EPOC

GesEPOC 2025 propone una evaluación del paciente en cinco pasos: 1) diagnóstico de la EPOC y medidas generales; 2) estratificación del riesgo; 3) caracterización; 4) selección del tratamiento según los síntomas, el fenotipo clínico y los rasgos tratables; y 5) seguimiento.

1. Diagnóstico

El proceso se inicia con la sospecha diagnóstica ante un adulto fumador o exfumador de más de 10 paquetes-año o una exposición crónica a tóxicos inhalados que presenta síntomas respiratorios (disnea o tos crónica con o sin expectoración asociada). La realización de una espirometría en situación clínica de estabilidad permitirá confirmar el diagnóstico al demostrar un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) tras la prueba broncodilatadora inferior a 0,7. En tal caso, debemos tener en cuenta que este valor puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes y sobrediagnosticar a los de edad más avanzada, ya que este cociente desciende fisiológicamente con el envejecimiento^{8,9}. Por tanto, para establecer un diagnóstico de EPOC es importante considerar estos tres aspectos: exposición previa a factores de riesgo, síntomas respiratorios y obstrucción en la espirometría postbroncodilatación.

Aunque la espirometría es la prueba diagnóstica de la EPOC, ante la conocida situación de infradiagnóstico, sería necesario realizar una búsqueda oportunista en individuos en riesgo. Hay muchos datos que indican que los pacientes consultan durante años antes de recibir un diagnóstico, con lo que se pierden muchas oportunidades de efectuar un diagnóstico temprano¹⁰. Para evitarlo, existen cuestionarios de cribado que pueden ser útiles para identificar precozmente a pacientes con EPOC, como el COPD-PS (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Population Screener*) y el cuestionario PUMA (*Prevalence Study and Regular Practice, Diagnosis and Treatment, Among General Practitioners in Populations at Risk of COPD in Latin America*), que constan de preguntas

sencillas relacionadas con factores de riesgo y síntomas respiratorios. Estos cuestionarios han sido validados para su utilización en atención primaria y pueden ser una herramienta complementaria para seleccionar a aquellos individuos que requieren una espirometría diagnóstica^{11,12}.

Los miniespirómetros (COPD-6, PIKO-6) pueden ser también útiles en el diagnóstico precoz al permitir identificar a personas con obstrucción al flujo aéreo antes de presentar síntomas significativos, especialmente disnea, en poblaciones de riesgo como fumadores y exfumadores de tabaco convencional, consumidores de nuevos productos de tabaco y personas con exposición a contaminantes. Como cribado en atención primaria, es una herramienta accesible y fácil de usar en consultas médicas para seleccionar aquellos pacientes que necesitarán una espirometría completa. Realiza una medición rápida del FEV_1/FEV_6 , y proporciona una alternativa al FEV_1/FVC tradicional, con buena correlación con la espirometría para la detección de obstrucción. Al preseleccionar a los pacientes con sospecha de EPOC, optimiza el uso de la espirometría convencional, reduciendo costes, tiempos y, especialmente, para no perder pacientes que posiblemente tardan en volver a consulta. A pesar de estas ventajas, los miniespirómetros no sustituyen a la espirometría completa para el diagnóstico definitivo^{13,14}.

Tras el diagnóstico, existen una serie de medidas generales para tener en cuenta en todo paciente con EPOC que comprenden, entre otras, el abandono del tabaco, la adecuada nutrición, la vacunación, la actividad física regular adaptada a la edad, así como a las condiciones físicas del paciente¹⁵, la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades¹⁶. Todas estas medidas generales no van a ser abordadas en esta publicación. La determinación de la alfa-1 antitripsina (AAT) se debe realizar en todos los pacientes y su abordaje específico se recoge en la sección de rasgos tratables de esta guía.

2. Estratificación del riesgo

Una vez establecido el diagnóstico mediante la espirometría, se debe evaluar el nivel de riesgo. Como tal, se entiende la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad. GesEPOC 2025 propone una clasificación en dos niveles de riesgo: bajo y alto.

Los factores considerados para la evaluación del riesgo son el grado de obstrucción medido por el FEV_1 (%) post-broncodilatador, el grado de disnea medido por la escala modificada de la *Medical Research Council* (mMRC) y la historia de agudizaciones durante el año previo (**Figura 1**). Los componentes de esta clasificación de riesgo han demostrado poder predictivo sobre la mortalidad¹⁷. La inclusión del FEV_1 ha demostrado añadir valor predictivo de forma significativa a la clasificación de riesgo¹⁸. Otros estudios han demostrado la adecuación de la clasificación de riesgo a la realidad asistencial y su aportación en la selección del tratamiento farmacológico¹⁹. A mayor nivel de

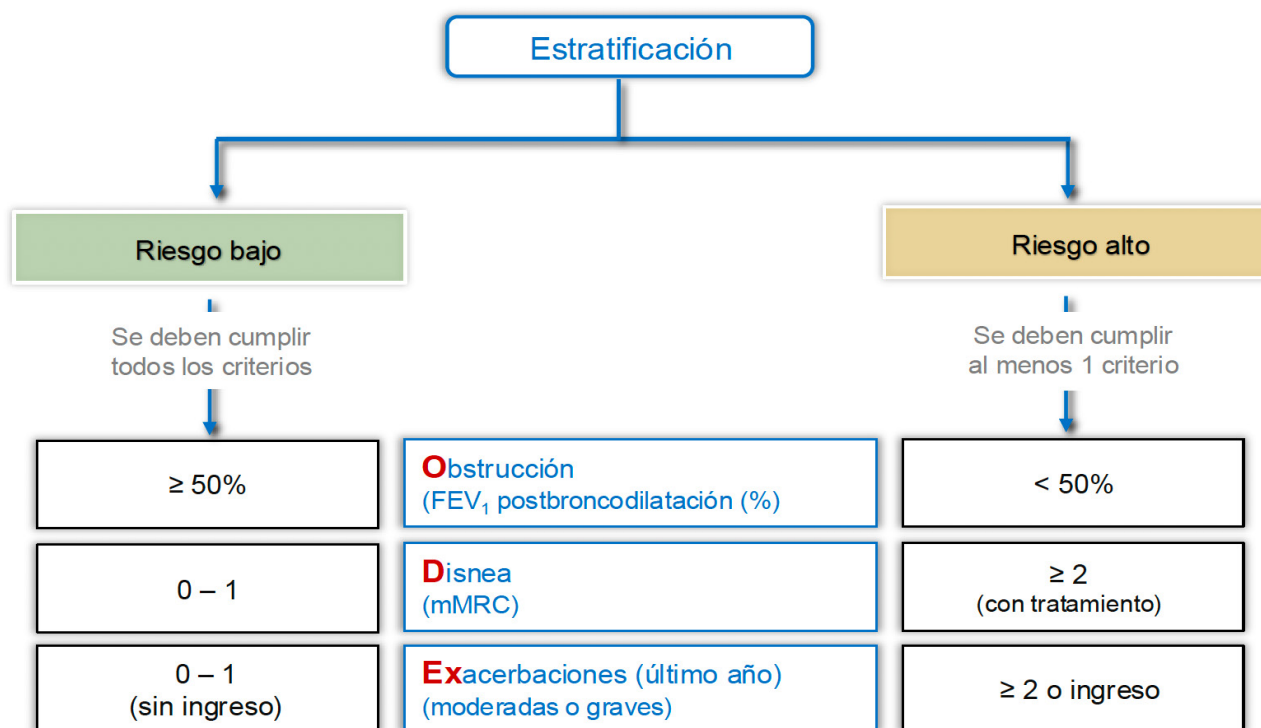


Figura 1. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC.

riesgo, la necesidad de intervenciones terapéuticas será mayor (**Tabla 1**).

3. Caracterización

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea, por lo que un tratamiento adecuado requiere una caracterización que permita un enfoque lo más personalizado posible. Esta caracterización, además del nivel de riesgo, requiere una evaluación de los síntomas predominantes, el fenotipo clínico y el endotipo inflamatorio: predominio de inflamación T1/T3 o T2. El endotipo T2 se puede identificar en la práctica clínica habitual por la eosinofilia en sangre periférica.

Otras herramientas que nos permiten una mejor caracterización y que tienen valor pronóstico son la medida de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLco) y la tomografía computarizada (TC) de tórax. Los pacientes con EPOC presentan alteraciones estructurales y anormalidades fisiológicas que en ocasiones se corresponden poco con la espirometría, especialmente a nivel alveolar o del dominio vascular pulmonar^{20,21}.

La medición de la DLco está bien estandarizada. Valores bajos de DLco se han asociado con una menor capacidad de ejercicio, peor estado de salud, complicaciones pulmonares tras resección quirúrgica pulmonar, mayor deterioro de la función pulmonar y aumento del riesgo de hospitalización y mortalidad, independientemente de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Los pacientes con EPOC presentan un descenso acelerado de la DLco en comparación con fumadores

sin la enfermedad; no obstante, dicho descenso es lento y se requieren entre 3 y 4 años para observar una disminución significativa de la DLco. La DLco ha demostrado ser un factor de riesgo independiente y aditivo al FEV₁(%), especialmente en casos más graves de EPOC²². Las mujeres con EPOC tienen una DLco más baja que los hombres, independientemente del grado de obstrucción, y parecen presentar un mayor deterioro con el tiempo²³.

Más allá de su utilidad como herramienta de cribado para nódulos pulmonares y detección precoz del cáncer de pulmón, la TC proporciona información valiosa sobre las alteraciones estructurales y fisiopatológicas presentes en la EPOC, como el enfisema, la dilatación de la arteria pulmonar, enfermedades intersticiales pulmonares y anormalidades de la vía aérea como las bronquiectasias o la impactación mucosa. La mayoría de estas alteraciones se han asociado con un mayor deterioro de la función pulmonar, más agudizaciones y mayor mortalidad, independientemente del FEV₁(%). La TC detecta lesiones enfisematosas en fumadores con espirometría normal y que podrán desarrollar obstrucción al flujo aéreo durante el seguimiento^{24,25}. Además, en pacientes con obstrucción grave de la vía aérea (FEV₁(%) entre 15–45%) e hiperinsuflación significativa, la TC se emplea para apoyar la toma de decisiones sobre la reducción del volumen pulmonar. Finalmente, la TC permite detectar comorbilidades extrapulmonares relevantes que no suelen diagnosticarse en el manejo clínico de los pacientes con EPOC: osteoporosis, hernia de hiato, esteatosis hepática, calcificación coronaria y

Tabla 1. Adecuación del nivel de intervención asistencial a los niveles de riesgo.

Nivel de riesgo	Intervenciones terapéuticas	
Bajo riesgo	Deshabitación tabáquica	Consejo Tratamiento específico
	Educación terapéutica	Programa estructurado de educación terapéutica orientado a: Fomentar el autocuidado - Adhesión terapéutica - Técnica inhalatoria
	Actividad física	Ejercicio regular
	Vacunación	Antigripal Antineumocócica (conjugada 20 valente) COVID-19 Valorar VRS, DTPa y herpes zóster
	Déficit de alfa-1 antitripsina	Tratamiento aumentativo según normativas
	Tratamiento farmacológico	Broncodilatadores
	Comorbilidad	Tratamiento de la comorbilidad
Alto riesgo	Añadir al tratamiento previo:	
	Tratamiento farmacológico	Guiado por fenotipo clínico/endotipo Identificar rasgos tratables
	Tratamiento no farmacológico	Rehabilitación pulmonar Valorar oxigenoterapia crónica domiciliar Valorar ventilación no invasiva Valorar reducción de volumen pulmonar en pacientes con enfisema extenso. Valorar trasplante pulmonar

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; VRS: Virus respiratorio sincitial; DTPa: Difteria, tétanos, pertussis acelular.

baja densidad del músculo psoas. Estas dos últimas se han identificado como factores de riesgo de mortalidad independientes²⁶.

4. Tratamiento

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

La vacunación es una estrategia farmacológica muy importante en todos los pacientes con EPOC sea cual sea su nivel de riesgo y fenotipo. Además de las vacunas

habituales frente a la influenza y la antineumocócica, otras vacunas se deben considerar en estos pacientes, como la SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*), pertussis, virus respiratorio sincitial y virus del herpes zóster. Las indicaciones precisas y modo e intervalo de administración en pacientes con EPOC pueden consultarse en revisiones recientes^{27,28}.

En cuanto al tratamiento farmacológico inicial, la guía GesEPOC propone un tratamiento basado en la administración de fármacos inhalados guiado por síntomas en los pacientes de bajo riesgo y por fenotipo clínico y endotipo en los de alto riesgo²⁹. Los puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC se exponen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Puntos clave del tratamiento farmacológico de la EPOC.

▪ La base del tratamiento de la EPOC estable la constituyen los fármacos inhalados.
▪ Los BDLT son los fármacos de primera elección en la mayoría de los pacientes y los tratamientos que se deben añadir a los BDLT en el tratamiento de inicio dependerán del grupo de riesgo, el fenotipo y endotipo.
▪ El tratamiento del fenotipo no agudizador se basa en el uso de la doble broncodilatación.
▪ El tratamiento del agudizador eosinofílico se basa en la utilización de BDLT combinados con CI.
▪ El tratamiento del fenotipo agudizador no eosinofílico se basa en los BDLT. Los CI pueden ser útiles en algunos casos, aunque su eficacia es menor.
▪ La identificación de rasgos tratables permite un tratamiento específico dirigido a las necesidades de cada paciente.
▪ El control de la EPOC es una herramienta útil para el seguimiento y la adecuación terapéutica.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; BDLT: broncodilatadores de larga duración; CI: corticosteroides inhalados.

Tratamiento inhalado del paciente de bajo riesgo

En el paciente de bajo riesgo no está indicado ningún tipo de tratamiento oral o antiinflamatorio y el tratamiento farmacológico consistirá en la prescripción de broncodilatadores de larga duración (BDLD). En el caso poco frecuente de una obstrucción leve y con escasos síntomas o síntomas intermitentes, puede estar indicada la administración de broncodilatadores de corta duración (BDCD) a demanda.

Los BDCD pueden ser de dos tipos: anticolinérgicos (SAMA, por su nombre en inglés *short-acting muscarinic antagonist*), como el bromuro de ipratropio, y beta-2 agonistas de acción corta (SABA, por su nombre en inglés *short-acting beta-agonist*), como salbutamol o terbutalina. En pacientes con síntomas ocasionales, el tratamiento con BDCD reduce los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo³⁰. Debido a su rápido mecanismo de acción, estos fármacos, añadidos al tratamiento de base, son de elección para el tratamiento a demanda de los síntomas, en cualquier nivel de gravedad de la enfermedad. Cuando el paciente tiene síntomas permanentes o sufre alguna limitación en sus actividades diarias por su problema respiratorio, requerirá un tratamiento de base regular con BDLD.

Los BDLD pueden ser beta-2 adrenérgicos (LABA por su nombre en inglés *long-acting beta-agonists*) o anticolinérgicos (LAMA por su nombre en inglés *long-acting muscarinic antagonists*). Los LABA disponibles en España son salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol y vilanterol, y los LAMA son tiotropio, aclidinio, glicopirronio y umeclidinio (**Tabla 3**). Los BDLD deben utilizarse como primer escalón en el tratamiento de todos los pacientes con síntomas persistentes que precisan tratamiento de forma regular, porque permiten un mayor control de los síntomas que el conseguido con BDCD y mejoran la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida^{31,32}. Además, los BDLD han demostrado reducir el número de exacerbaciones, tanto los LABA como los LAMA³³.

Existen diferencias entre los diversos BDLD; los hay con una duración de acción de 12 horas (aclidinio, salmeterol y formoterol) y de 24 horas (tiotropio, umeclidinio, glicopirronio, indacaterol, olodaterol y vilanterol). En relación con la prevención de agudizaciones, tiotropio ha demostrado ser más eficaz que salmeterol o indacaterol^{34,35}. Por este motivo, ante la elección de un BDLD en monoterapia, se recomienda un tratamiento de inicio con un LAMA (**Tabla 4**).

PICO 1. ¿Qué tratamiento es de elección en monoterapia, un LABA o un LAMA?

En pacientes con EPOC que precisan un broncodilatador de larga duración en monoterapia, se sugiere el tratamiento con un LAMA.

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Moderada

En general, los BDLD son bien tolerados y presentan escasos efectos adversos. No obstante, se deben tener en cuenta los siguientes. LABA: temblor fino de las extremidades, calambres musculares, taquicardia, hipertensión arterial, vasodilatación periférica, cefalea, hiperglucemia, hipopotasemia, tos, broncoespasmo, irritación orofaríngea y dispepsia. El tratamiento con LAMA se puede asociar a sequedad de boca, retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea. Se debe tener en cuenta que los ensayos clínicos excluyen a pacientes con cardiopatía significativa, por lo que se debe estar alerta con el uso de los broncodilatadores en estos pacientes^{31,32}.

En pacientes sintomáticos o con una limitación de las actividades de la vida diaria a pesar de la monoterapia broncodilatadora, se debe comprobar el cumplimiento con el tratamiento y la adecuada técnica inhalatoria; también existe la posibilidad de cambiar de BDLD³⁶.

PICO 2. Para el tratamiento inicial en un paciente de bajo riesgo no agudizador, ¿es la doble broncodilatación superior a la monoterapia?

No existe evidencia de la comparación entre uno o dos broncodilatadores como tratamiento inicial, pero en pacientes de bajo riesgo que permanecen sintomáticos con un broncodilatador de larga duración, se recomienda la terapia con doble broncodilatación.

En pacientes de alto riesgo sintomáticos (mMRC>2) se recomienda la terapia con doble broncodilatación frente al tratamiento con un solo broncodilatador.

Fuerza de la recomendación: Fuerte. **Nivel de evidencia:** Moderada

El siguiente escalón terapéutico es la doble terapia broncodilatadora; la asociación de LABA y LAMA ofrece un beneficio funcional añadido con reducción de la necesidad de medicación de rescate, mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio y de la calidad de vida frente a la monoterapia^{31,32,37-39} (**Figura 2, Tabla 3**).

A pesar de que todas las agudizaciones pueden suponer un impacto en la historia natural de la enfermedad, los pacientes con una sola agudización moderada se clasifican como de bajo riesgo debido a la posible aparición al azar de estos episodios que no siempre justificaría la escalada del tratamiento⁴⁰. La escasa evidencia disponible a partir de un subanálisis de un único ensayo clínico indica que la triple terapia (LAMA/LABA/corticosteroides inhalados (CI)) se puede asociar a una reducción significativa del 18% en el riesgo de agudizaciones en pacientes con EPOC y con historia de una sola agudización moderada el año previo frente a LABA/LAMA (RR: 0,82, IC95%: 0,71-0,95). Así, se trata de un resultado considerado escasamente relevante clínicamente, sin diferencias

Tabla 3. Características de los fármacos inhalados para el tratamiento de la EPOC.

	Principio activo	Presentación	Dosis recomendada
Beta-2 adrenérgicos	Salbutamol	ICP: 100 µg/inh	200 µg/4-6 h
	Terbutalina	Turbuhaler®: 500 µg/inh	500 µg/6 h
	Salmeterol	ICP: 25 µg/inh Accuhaler®: 50 µg/inh	50 µg/12 h
	Formoterol	ICP: 12 µg/inh Turbuhaler®: 9 µg/inh Aerolizer®: 12 µg/inh	12 µg/12 h
	Indacaterol	Breezhaler®: 150 µg/inh Breezhaler®: 300 µg/inh	150 µg/24 h
	Olodaterol	Respimat®: 2,5 µg/inh	5 µg/24 h
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	ICP: 20 µg/inh	20-40µg/6-8 h
	Bromuro de tiotropio	Handihaler®: 18 µg/inh Respimat®: 2,5 µg/inh	18 µg/24 h 5 µg/24 h
	Acclidinio	Genuair®: 322 µg/inh	322 µg/12 h
	Glicopirronio	Breezhaler®: 44 µg/inh	44 µg/24 h
	Umeclidinio	Ellipta®: 62,5 µg /inh	62,5 µg/24 h
LABA/LAMA	Indacaterol/glicopirronio	Breezhaler®: 85/43 µg/inh	85/43 µg/24 h
	Acclidinio/formoterol	Genuair®: 322/12 µg/inh	322/12 µg/12 h
	Umeclidinio/vilanterol	Ellipta®: 55/22 µg/inh	55/22 µg/24 h
	Tiotropio/olodaterol	Respimat®: 2,5/2,5 µg/inh	5/5 µg/24 h
LABA/CI	Beclometasona/formoterol	Nexthaler®: 100/6 µg/inh ICP Modulite® 100/6 µg/inh	200/12 µg/12 h
	Formoterol/budesonida	Turbuhaler®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh Spiromax®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh Easyhaler®: 4,5/160 y 9/320 µg/inh	9/320 µg/12 h
	Salmeterol/propionato de fluticasona	Accuhaler®: 50/500 µg/inh Forspiro®: 50/500 µg/inh	50/500 µg/12 h
	Furoato de fluticasona/vilanterol	Ellipta®: 92/22 µg/inh	92/22 µg/24 h
LABA/LAMA/CI	Beclometasona/formoterol/glicopirronio	pMDI Modulite: 87/5/9 microg/inh Nexthaler: 88/5/9 microg/inh	174/10/18 microg/12 h 176/10/18 microg/12 h
	Furoato de fluticasona/vilanterol/umeclidinio	Ellipta®: 92/55/22 µg/inh	92/55/22 µg/24 h
	Budesonida/formoterol/glicopirronio	ICP Aerosphere®: 160/5/7,2 µg/inh	320/10/14,4 µg/12 h

LABA/LAMA: Beta-2 adrenérgico de larga duración/antimuscarínico de larga duración; LABA/CI: Beta-2 adrenérgico de larga duración/corticosteroide inhalado; ICP: inhalador en cartucho presurizado.

en el riesgo de agudizaciones graves y sin diferencias tampoco en el tiempo hasta la primera agudización⁴¹. Además, este ensayo no era de terapia inicial, sino que incluía pacientes moderados-graves ya tratados y con agudizaciones a pesar del tratamiento, y no se puede descartar además que el escaso beneficio observado fuera a expensas de un mejor resultado con triple solo en aquellos pacientes con mayor eosinofilia. En este sentido, un estudio observacional en pacientes con una amplia gama de gravedad observó un mayor número de agudizaciones con triple frente a LABA/LAMA, aunque los resultados no fueron significativos⁴². Por este motivo se sigue recomendando el tratamiento inicial con doble broncodilatación para pacientes de bajo riesgo con una sola agudización moderada el año previo (**Figura 2**).

PICO 3. En pacientes con una agudización moderada en el año previo, ¿es superior la terapia triple LABA/LAMA/CI a la doble broncodilatación LABA/LAMA?

En pacientes con una agudización moderada en el año previo, se sugiere el tratamiento de inicio con la doble broncodilatación.

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Baja

Tratamiento inhalado del paciente de alto riesgo

En los pacientes de alto riesgo, GesEPOC 2025 reconoce tres fenotipos en el esquema de tratamiento

Tabla 4. Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico de la EPOC en fase estable.

Pregunta PICO	Recomendación	Especificaciones	Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia
1. ¿Qué tratamiento es de elección en monoterapia, un LABA o un LAMA?*	En pacientes con EPOC que precisan un broncodilatador de larga duración en monoterapia, se sugiere el tratamiento con un LAMA.	La evidencia analizada se basa en una mayor prevención de agudizaciones en estudios realizados con el LAMA tiotropio. En pacientes sin agudizaciones no hay diferencias en la eficacia clínica entre LAMA y LABA.	Débil	Moderada
2. Para el tratamiento inicial en un paciente de bajo riesgo no agudizador, ¿es la doble broncodilatación superior a la monoterapia?*	En pacientes de bajo riesgo que permanecen sintomáticos con un broncodilatador de larga duración, se recomienda la terapia con doble broncodilatación. En pacientes de alto riesgo sintomáticos (mmRC>2), se recomienda la terapia con doble broncodilatación frente al tratamiento con un solo broncodilatador.	En pacientes con afectación espirométrica grave o muy grave, la terapia con doble broncodilatación de inicio es superior a la monoterapia por su mayor efecto sobre la función pulmonar y los síntomas.	Fuerte	Moderada
3. En pacientes con una agudización moderada en el año previo, ¿es superior la terapia triple LABA/LAMA/CI a la doble broncodilatación LABA/LAMA?	En pacientes con una agudización moderada en el año previo, se sugiere el tratamiento de inicio con la doble broncodilatación		Débil	Baja
4. En pacientes con agudizaciones a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA, ¿es eficaz la triple terapia LABA/LAMA/CI?*	En pacientes con agudizaciones, a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA, se sugiere la terapia triple con LABA/LAMA/CI.	La terapia triple con LABA/LAMA/CI ofrece una mayor reducción en el riesgo de agudizaciones y una mayor mejoría en los síntomas que la doble broncodilatación (LABA/LAMA). No se puede descartar que la reducción en las agudizaciones con la triple terapia frente a LABA/LAMA en pacientes agudizadores no eosinofílicos sea clínicamente irrelevante.	Débil	Moderada
5. ¿Es eficaz el tratamiento con dupilumab en la EPOC?	Se recomienda el tratamiento con dupilumab en pacientes con EPOC con inflamación predominante de tipo 2 e hipersecreción mucosa que presentan agudizaciones a pesar de un tratamiento inhalado óptimo, usualmente con triple terapia.		Moderada	Moderada
6. Para el tratamiento inicial en un paciente agudizador no eosinofílico, ¿qué tratamiento es de elección, LABA/LAMA o LABA/CI?*	Se sugiere el tratamiento inicial con LABA/LAMA en un paciente agudizador no eosinofílico.	La comparación entre la eficacia de ambas alternativas en la prevención de agudizaciones no es concluyente, aunque la relación beneficio/riesgo parece favorecer al tratamiento LABA/LAMA en el perfil de pacientes que requieren tratamiento inicial. El tratamiento con LABA/CI es una alternativa en pacientes con agudizaciones muy frecuentes y con eosinofilia en sangre cercana a las 300 células/mm ³ .	Débil	Baja

...continuación tabla 4.

Pregunta PICO	Recomendación	Especificaciones	Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia
7. En pacientes con menos de 100 eosinófilos/mm ³ , ¿es eficaz el tratamiento triple LABA/LAMA/CI frente a LABA/LAMA?	En pacientes agudizadores con menos de 100 eosinófilos/mm ³ se sugiere el tratamiento de inicio con doble broncodilatación (LABA/LAMA).		Débil	Baja
8. ¿Es eficaz el tratamiento aumentativo con AAT para frenar la evolución del enfisema en pacientes con DAAT?*	En pacientes con enfisema por DAAT se sugiere el tratamiento aumentativo con el objetivo de reducir la pérdida de densidad pulmonar medida por TC.	El tratamiento aumentativo, sin embargo, no ha demostrado eficacia en síntomas o reducción de agudizaciones.	Débil	Moderada
9. ¿Cuándo utilizar mucolíticos en la prevención de agudizaciones?*	En pacientes con EPOC fenotipo agudizador, a pesar de un tratamiento adecuado, se sugiere añadir un mucolítico a dosis altas.	Se debe discutir con el paciente los costes asociados al tratamiento con agentes mucolíticos	Débil	Moderada
10. ¿Cuándo utilizar roflumilast en la prevención de agudizaciones?*	Se sugiere el uso de roflumilast como fármaco de segunda línea para prevenir exacerbaciones en pacientes fenotipo agudizador con bronquitis crónica y limitación grave al flujo aéreo.	Su perfil de seguridad puede hacer que la tolerancia al fármaco sea escasa. Se debe prestar atención a la posible aparición de efectos adversos.	Débil	Moderada
11. ¿Cuándo utilizar macrólidos a largo plazo en la prevención de agudizaciones?*	En pacientes con EPOC con fenotipo agudizador, con al menos tres agudizaciones el año previo a pesar del tratamiento adecuado, se sugiere el tratamiento con macrólidos a largo plazo.	Se debe restringir a pacientes graves con frecuentes agudizaciones. Realizar un control estricto ante los posibles efectos adversos como la prolongación del intervalo QT, pérdida de la capacidad auditiva o la generación de resistencias.	Débil	Moderada
12. ¿Se pueden retirar los corticosteroides inhalados en pacientes con EPOC?*	a) Considerar la retirada de CI en pacientes con agudizaciones infrecuentes (0-1 moderada el año previo) y <300 eosinófilos/mm ³ b) Se recomienda no retirar los CI en pacientes agudizadores eosinofílicos	Tras la retirada se debe continuar con un tratamiento con broncodilatadores de larga duración.	a) Débil b) Fuerte	Moderada Moderada

*Preguntas PICO de la guía GesEPOC 2021. Las tablas de evidencia se pueden consultar en el suplemento 1.

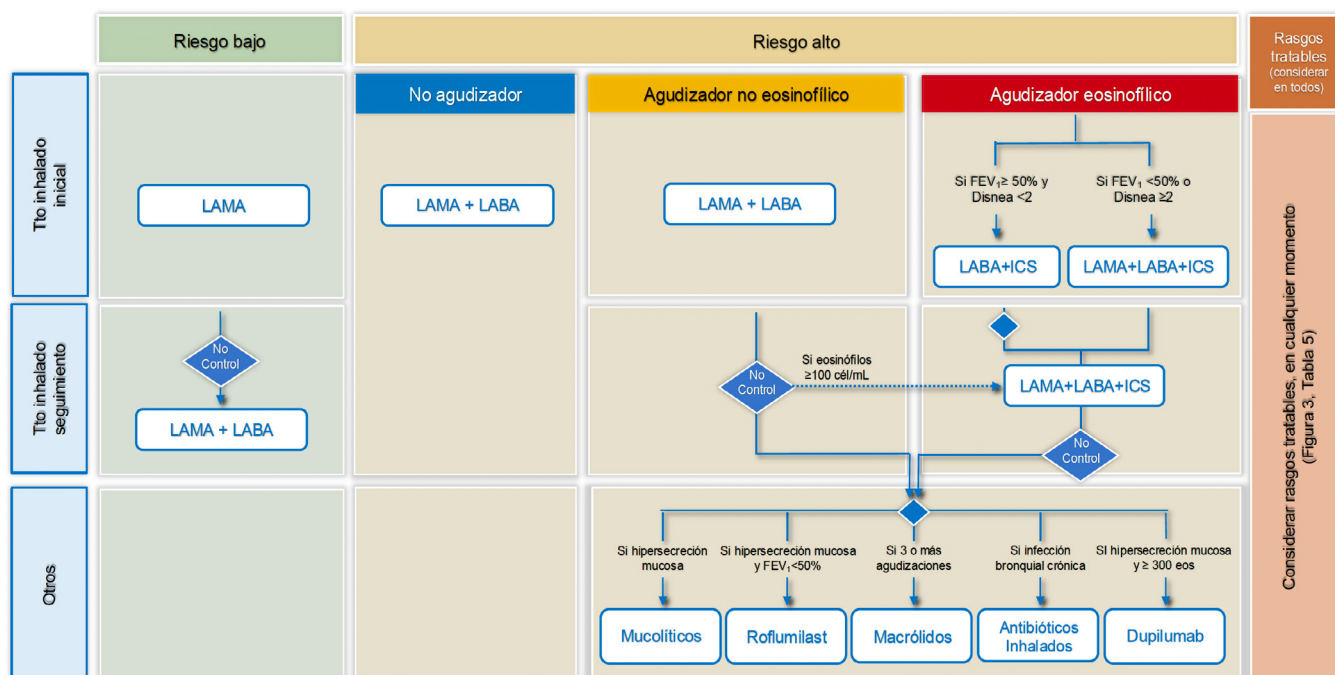


Figura 2. Tratamiento de la EPOC guiado por nivel de riesgo y fenotipo.

*De segunda elección en pacientes con eosinófilos en sangre >100 cel/mm³, según la frecuencia, gravedad y etiología de las agudizaciones, valorando el riesgo de neumonía.

farmacológico: 1) no agudizador; 2) agudizador eosinofílico y 3) agudizador no eosinofílico.

Para el tratamiento de los pacientes de alto riesgo agudizadores, se debe tener en cuenta en primer lugar que no exista un diagnóstico concomitante de asma, lo que se conoce como ACO (por sus siglas en inglés *Asthma-COPD overlap*)⁴³. La coexistencia de un diagnóstico de asma, como comorbilidad, en un paciente con EPOC, implicará que se deban tratar ambas enfermedades.

En el paciente con EPOC debemos identificar su endotipo inflamatorio. La mayoría de pacientes con EPOC presenta una inflamación predominante T1/T3 caracterizada por un aumento de los neutrófilos y macrófagos en esputo, con un aumento de linfocitos T helper (Th)1 y células linfoides innatas (ILC)1 y mediada por las citoquinas interleuquina (IL) 1 β , IL-17 y tumor necrosis factor (TNF) α ⁴⁴. La inflamación T3 también se caracteriza por una infiltración neutrofílica, impulsada por citocinas como la IL-17 y la IL-22, con infiltración de linfocitos Th17 e ILC3⁴⁴. Por otra parte, aproximadamente un 20-30%, puede presentar un predominio inflamatorio T2 caracterizado por un aumento de eosinófilos en esputo, con un aumento de linfocitos Th2 e ILC2 y mediada por IL-4, IL-5 e IL-13, y que se puede identificar por una eosinofilia en sangre periférica^{45,46} y por una elevación de la fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO)⁴⁷. Esta distinción comporta una implicación importante en el tratamiento, ya que en los últimos años se ha acumulado evidencia sobre el papel predictor de la eosinofilia periférica en la respuesta clínica a los CI y a los nuevos fármacos biológicos en la

EPOC^{46,48}. En GesEPOC 2025, la presencia de eosinofilia periférica (>300 células/ μ L) en un paciente agudizador (2 o más agudizaciones moderadas en el último año o una grave) definirá al paciente EPOC agudizador con endotipo eosinofílico.

De este modo, los fenotipos/endotipos de GesEPOC 2025 se definen como:

Fenotipo no agudizador

El fenotipo no agudizador se caracteriza por presentar como máximo una agudización moderada el año previo sin requerir hospitalización. El tratamiento inicial en un paciente con EPOC de alto riesgo no agudizador es la doble broncodilatación (LABA/LAMA). Esta recomendación se basa en la demostración de una mayor eficacia broncodilatadora frente a la monoterapia, que se acompaña de una mejoría significativa de la disnea, de la calidad de vida, de la capacidad de ejercicio y una reducción en la utilización de la medicación de rescate³⁵⁻³⁹ (**Tabla 4, Figura 2**). Tampoco se ha demostrado superior eficacia de la terapia triple sobre LABA/LAMA en pacientes con una sola agudización moderada (**PICO 3, Tabla 4**). Las combinaciones existentes de BDLD (LABA/LAMA) se presentan en la **Tabla 3**.

Fenotipo agudizador eosinofílico

Se define como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente en el año previo dos o más agudizaciones moderadas, que requieran tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o al menos una agudización grave, que precise atención hospitalaria⁷. Estas agudizaciones deben estar

separadas al menos 4 semanas desde la resolución de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de los síntomas, para diferenciar el nuevo evento de una recaída o de un fracaso terapéutico⁷. Debido a la diferente respuesta a los tratamientos farmacológicos, es importante diferenciar los que tienen un endotipo T1/T3 (no eosinofílico) o T2 (eosinofílico). Aquellos pacientes que en fase estable tengan >300 eosinófilos/mm³ en sangre periférica se clasificarán como agudizadores eosinofílicos. La concentración de eosinófilos en sangre puede variar^{49,50}, por lo que en algunos casos puede ser útil disponer de diversas determinaciones, siempre en fase estable, del mismo periodo en el que se evalúa la frecuencia de las agudizaciones para poder tomar una decisión terapéutica más fiable. Estudios amplios realizados en España demuestran que aproximadamente entre un 15%-25% de los pacientes con EPOC tienen >300 eosinófilos/mm³ en fase estable^{50,51}.

Los pacientes agudizadores que presentan una concentración elevada de eosinófilos (> 300 células/mm³) en sangre tienen una mayor probabilidad de tener una respuesta clínica a los CI^{46,48,52}; dicha respuesta presenta una gradación de acuerdo con esta concentración, por lo que los CI pueden ser útiles también a concentraciones de eosinófilos <300 células/mm³, pero su eficacia será cada vez menor a medida que disminuya la eosinofilia periférica^{46,53} (**Tabla 3**).

Los CI no pueden usarse en monoterapia en la EPOC y los ensayos con terapia combinada solo se han realizado con la combinación LABA/CI. Esta combinación ha demostrado ser superior a LABA/LAMA en pacientes agudizadores eosinofílicos y podría ser una alternativa terapéutica inicial a considerar en pacientes poco sintomáticos (disnea mMRC <2) y sin obstrucción grave.

Debido a la elevada eficacia y buen perfil de seguridad de los LAMA, es razonable iniciar un tratamiento triple (LABA/LAMA/CI) cuando el paciente presenta un elevado nivel de síntomas, definido por una escala de disnea mMRC de 2 o más o un FEV₁(%) inferior al 50% del predicho. En el resto de los casos, el tratamiento se puede iniciar con un LABA/CI y la terapia triple será el segundo escalón terapéutico en los pacientes agudizadores eosinofílicos (**Tabla 3 y Figura 2**). Los estudios recientes de triple terapia fija en un único dispositivo han demostrado una mayor eficacia en la mejoría de la función pulmonar, los síntomas respiratorios y una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/CI⁵⁴⁻⁵⁶. También la triple terapia ha demostrado una mayor reducción del riesgo de agudizaciones que la combinación LABA/LAMA, en especial en pacientes que tenían una mayor concentración de eosinófilos en sangre^{54,55,57}. Estos estudios incluyeron pacientes sintomáticos y con agudizaciones frecuentes y graves a pesar de un tratamiento regular para su EPOC, por lo que, en la mayoría de los casos, la triple terapia se considera un tratamiento de continuación y no un tratamiento inicial para la EPOC⁵⁸.

A pesar de un tratamiento inhalado máximo con triple terapia, un número importante de pacientes graves puede seguir sufriendo agudizaciones^{59,60}. En el caso

PICO 4. En pacientes con agudizaciones a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA, ¿es eficaz la triple terapia LABA/LAMA/CI?

En pacientes con agudizaciones a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA se sugiere la terapia triple con LABA/LAMA/CI, especialmente en aquellos con eosinofilia.

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Moderada

de los pacientes con un endotipo T2, se han ensayado los fármacos biológicos desarrollados inicialmente para el asma⁶¹. Entre ellos, dupilumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea el receptor compartido de la IL-4 y la IL-13, ha demostrado reducir un 31% el riesgo de agudizaciones moderadas-graves en pacientes con EPOC, hipersecreción mucosa y >300 eosinófilos/mm³ que seguían experimentando agudizaciones a pesar de la triple terapia⁶². Por este motivo, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado su utilización y está próxima su comercialización en España para la indicación de EPOC. Dupilumab representa el siguiente paso en el tratamiento de los pacientes de alto riesgo agudizadores eosinofílicos que siguen agudizando a pesar de un tratamiento triple, después de comprobar la buena adherencia y el uso adecuado de sus dispositivos de inhalación (**Tabla 4**). Existen otros fármacos biológicos en desarrollo para la EPOC, por lo que se espera el lanzamiento de nuevos productos en los próximos años⁶¹.

Fenotipo agudizador no eosinofílico

PICO 5. ¿Es eficaz el tratamiento con dupilumab en la EPOC?

Se recomienda el tratamiento con dupilumab en pacientes con EPOC con inflamación predominante de tipo 2 y bronquitis crónica que presentan agudizaciones a pesar de un tratamiento inhalado óptimo, usualmente con triple terapia.

Fuerza de la recomendación: Moderada. **Nivel de evidencia:** Moderada

Se trata de un paciente que cumple los criterios del fenotipo agudizador, pero presenta un endotipo de predominio T1 con < 300 eosinófilos/mm³ en sangre periférica. En estos pacientes la eficacia de los CI es menor, aunque esto no los excluye del tratamiento, en particular si la cifra de eosinófilos es >100 células/mm³⁵³.

En estos pacientes, la asociación LABA/LAMA ha demostrado una mejoría modesta en prevención de agudizaciones frente a LAMA^{63,64}, pero ofrece el beneficio añadido de la mejoría de los síntomas,

capacidad de ejercicio y de la calidad de vida frente a la monoterapia^{31-34,39}. La revisión sistemática y metaanálisis de los resultados de las combinaciones LABA/LAMA frente a LABA/CI en la prevención de agudizaciones muestran grandes diferencias en efectividad, debidas fundamentalmente a los distintos criterios de inclusión de los ensayos clínicos. Además, en ninguno de estos estudios se comparaba LABA/LAMA con LABA/CI como tratamiento de inicio^{54,55,65}. En general, la combinación LABA/CI ofrece mejores resultados cuando las cifras de eosinófilos son más elevadas (más cercanas a 300 eosinófilos/mm³), cuando la frecuencia de agudizaciones es mayor y cuando las agudizaciones previas respondieron bien a corticosteroides sistémicos^{55,66}; mientras que LABA/LAMA ofrece mejores resultados que LABA/CI cuando las cifras de eosinófilos son menores, las agudizaciones son menos frecuentes o requieren tratamiento con antibióticos; además, tiene un mayor efecto broncodilatador y menor riesgo de neumonía^{65,66}.

PICO 6. Para el tratamiento inicial en un paciente agudizador no eosinofílico, ¿qué tratamiento es de elección, LABA/LAMA o LABA/CI?

Se sugiere el tratamiento inicial con LABA/LAMA en un paciente agudizador no eosinofílico.

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Baja

Debido a que GesEPOC 2025 considera el diagnóstico concomitante de asma como una comorbilidad que se debe tratar, y a que aquellos con más de 300 eosinófilos/mm³ se clasifican en el fenotipo eosinofílico, además de que la mayoría de los pacientes agudizadores presentan únicamente dos agudizaciones moderadas o un ingreso en el año previo, se establece un perfil clínico claro para este grupo. En consecuencia, se recomienda el tratamiento con LABA/LAMA como primera elección en la mayoría de los pacientes agudizadores no eosinofílicos (**Tabla 4**). La combinación LABA/CI (o la triple terapia en pacientes más sintomáticos) se puede indicar cuando la frecuencia de agudizaciones es superior, las agudizaciones responden a corticosteroides sistémicos, no hay antecedentes de neumonía y la cifra de eosinófilos es más cercana a 300 eosinófilos/mm³.

El paciente agudizador no eosinofílico que sufre agudizaciones frecuentes o graves a pesar de un tratamiento con LABA/LAMA requiere una atención especializada y se debe investigar la presencia de rasgos tratables^{67,68}, tal como se indicará en el apartado correspondiente. En relación con el tratamiento inhalado, los CI en forma de triple terapia pueden ser de utilidad si presentan cifras de eosinófilos entre 100 y 300 células/mm³^{54,55,66}. En este caso, la indicación de CI debe considerar de nuevo los factores que se asocian con una mayor efectividad y seguridad de los CI,

como son: 1) agudizaciones más frecuentes o graves, 2) agudizaciones previas que responden a corticosteroides orales, 3) no fumadores activos y 4) sin antecedentes de neumonía⁶⁹.

En cambio, no hay evidencia de la eficacia de los CI en pacientes con cifras de eosinófilos <100 células/mm³. En el metaanálisis realizado para la evaluación de la evidencia de esta pregunta PICO, no existió ninguna diferencia en la tasa de agudizaciones globales, moderadas o graves, ni en el tiempo hasta la primera agudización entre pacientes con triple terapia o con LABA/LAMA, a pesar de tratarse de pacientes ya moderados-graves y previamente tratados. Sin embargo, existió un pequeño incremento significativo del 16% en la tasa de efectos adversos, en su mayoría no graves, con la triple terapia. Por este motivo se desaconseja la triple terapia en pacientes con menos de <100 eosinófilos/mm³^{54,55,66,70,71} (**Tabla 4**). Cuando el inicio de tratamiento fue con LABA/CI, la escalada será a triple terapia.

PICO 7. En pacientes con menos de 100 eosinófilos/mm³, ¿es eficaz el tratamiento triple LABA/LAMA/CI?

En pacientes agudizadores con menos de 100 eosinófilos/mm³, se sugiere el tratamiento de inicio con doble broncodilatación (LABA/LAMA)

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Baja

5. Identificación y abordaje de los rasgos tratables.

La denominación de rasgo tratable se utiliza para referirse a una característica (clínica, fisiológica, radiológica o biológica) que se puede identificar mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tiene un tratamiento específico con beneficio clínico para los pacientes^{67,68}. Es importante tener en cuenta que en un paciente determinado es probable que existan varios rasgos tratables y que todos ellos deben ser considerados. En su definición es esencial el objetivo de mejorar los resultados clínicos para pacientes individuales y minimizar los efectos secundarios innecesarios para aquellos menos propensos a tener una respuesta a un tratamiento en concreto.

Atendiendo a su relevancia y aplicabilidad, GesEPOC 2025 identifica los rasgos tratables más importantes y frecuentes que se deben investigar en pacientes de alto riesgo, con la excepción del déficit de AAT, que es un rasgo que se debe investigar en todos los pacientes con EPOC, independientemente del nivel de riesgo⁷² (**Tabla 5, Figura 3**). Los detalles sobre los tratamientos no farmacológicos de los rasgos tratables han sido objeto de otros documentos¹⁵, por lo que solo nos referiremos a ellos de forma resumida.

Disnea refractaria

La disnea debemos considerarla como un síntoma, pero por razones de organización del texto incluimos el

Tabla 5. Algunos de los rasgos tratables más relevantes de la EPOC, de especial relevancia en pacientes de alto riesgo.

Rasgos tratables	Indicadores	Relevancia e implicaciones terapéuticas
Deficiencia de alfa 1 antitripsina*	Niveles de alfa-1 antitripsina en sangre periférica	Se relaciona con un mayor riesgo de EPOC y con una progresión acelerada de la enfermedad. El tratamiento aumentativo previene la evolución del enfisema ^{72,82} .
Disnea refractaria	Escalas de disnea.	La teofilina puede mejorar la disnea ⁷³⁻⁷⁶ . La rehabilitación pulmonar es eficaz en controlar la disnea ¹⁵ . En pacientes seleccionados, las técnicas de reducción de volumen pulmonar pueden mejorar la disnea grave ⁸⁴ . Mórficos, iniciar a dosis bajas (2,5-5 mg/4 h) e individualizar según respuesta ¹⁶ .
Bronquitis crónica	Tos y esputo durante 3 meses consecutivos durante 2 años.	La presencia de bronquitis crónica es un factor que predispone a las agudizaciones en la EPOC. En el fenotipo agudizador con bronquitis crónica, roflumilast es eficaz en la prevención de agudizaciones (99,100). También los mucolíticos /antioxidantes son eficaces en la reducción de agudizaciones ⁹⁴⁻⁹⁸ .
Enfisema grave e hiperinsuflación pulmonar	Tomografía axial computerizada, medición de volúmenes pulmonares y difusión	Las técnicas de reducción de volumen pulmonar en pacientes seleccionados han demostrado mejorar la tolerancia al ejercicio, el estado de salud y la función pulmonar ⁸⁴ .
Infección bronquial crónica	Presencia de microorganismos potencialmente patógenos en los cultivos de muestras respiratorias	Se asocia con agudizaciones de etiología infecciosa, con mayor frecuencia y gravedad, y una mayor mortalidad y declive funcional. El tratamiento con antibióticos a largo plazo añadido a la medicación habitual puede reducir las agudizaciones y mejorar la calidad de vida ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ . También los mucolíticos /antioxidantes son eficaces en la reducción de agudizaciones ⁹⁴⁻⁹⁸ .
Bronquiectasias	Tomografía axial computerizada	Peor pronóstico y mayor frecuencia y gravedad de las agudizaciones. Seguir tratamiento según la guía de bronquiectasias ¹⁰⁴ .
Hipertensión pulmonar precapilar	Ecocardiograma, péptido natriurético, cateterismo	Es un factor de mal pronóstico y su tratamiento mejora los síntomas y previene las complicaciones asociadas ^{85,86} .
Insuficiencia respiratoria crónica	PaO ₂ <60 mmHg y/o PaCO ₂ >45 mmHg	La insuficiencia respiratoria crónica se asocia a una menor supervivencia. La oxigenoterapia continua a domicilio ha demostrado aumentar la supervivencia y reducir las agudizaciones y hospitalizaciones ⁸⁹ . En pacientes con hipercapnia mantenida y episodios recurrentes de acidosis respiratoria, la ventilación no invasiva ha demostrado ser de utilidad ⁹¹ .
Caquexia	Índice de masa corporal (IMC< 20 kg/m2)	La desnutrición se relaciona con mayor riesgo de hospitalización, mayor duración de la estancia y mayor riesgo de reingreso. Suplementos nutricionales, dieta y actividad física son las recomendaciones de tratamiento ^{92,122} .

*El déficit de alfa-1 antitripsina se debe investigar en todos los pacientes con EPOC, sea cual sea su nivel de riesgo y gravedad.

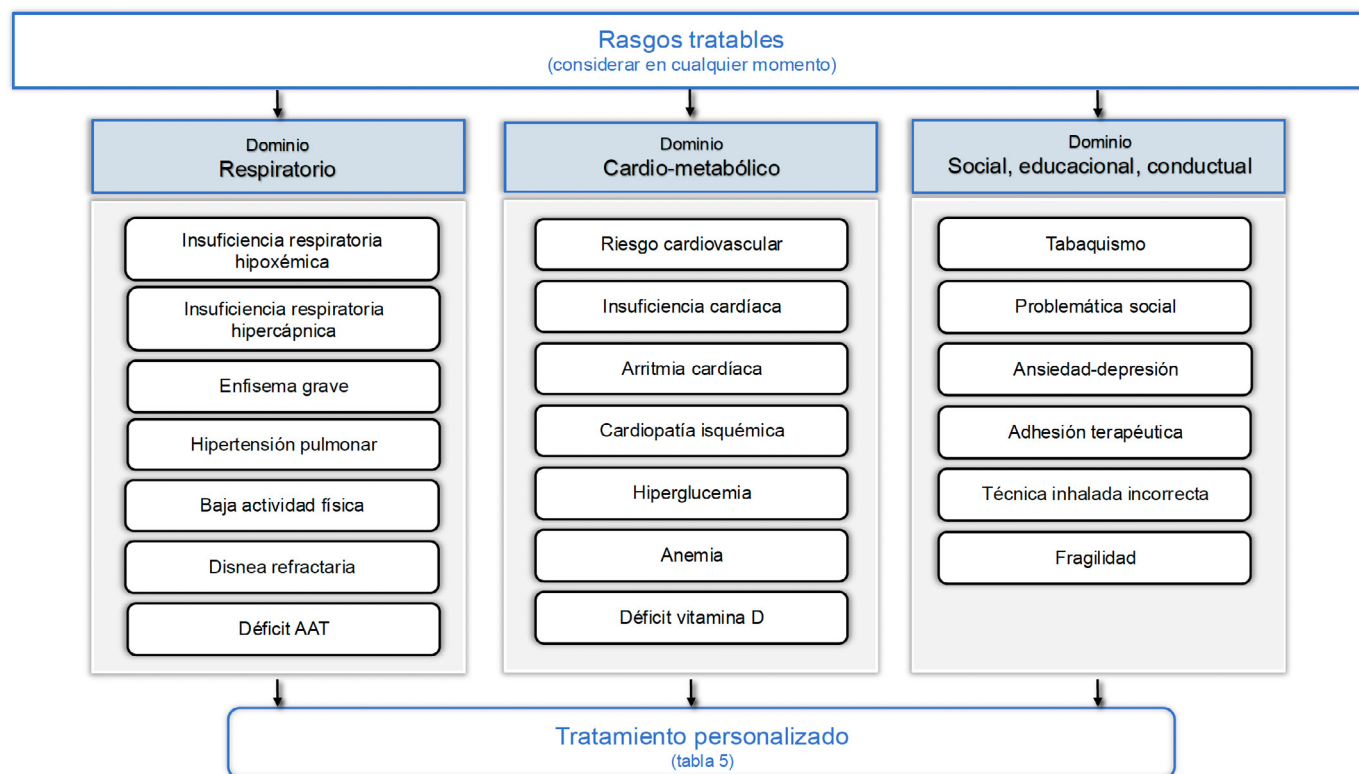


Figura 3. Principales rasgos tratables de la EPOC.

tratamiento de la disnea refractaria en este apartado. Los pacientes que persistan con disnea importante a pesar de la doble broncodilatación requieren una evaluación que incluya la posibilidad de identificar rasgos tratables y descartar la presencia de comorbilidades que pueden incrementar la disnea, como la insuficiencia cardíaca. Estos pacientes de alto riesgo deben ser valorados por unidades especializadas y requerirán estudios completos de función pulmonar, así como de imagen, para poder determinar la posibilidad de alternativas terapéuticas no farmacológicas como la rehabilitación pulmonar y/o la reducción de volumen pulmonar.

Desde un punto de vista farmacológico, se puede ensayar la adición de teofilinas, que son fármacos broncodilatadores débiles, con un efecto positivo sobre la fuerza del diafragma, un aumento del rendimiento de los músculos respiratorios, una reducción del atrapamiento aéreo y una mejoría del aclaramiento mucociliar^{73,74}. Aunque la dosis habitual es de 200-300 mg/12 horas por vía oral en comprimidos de liberación sostenida⁷⁴, se ha observado que dosis más bajas (100 mg/12 horas) pueden mejorar el FEV₁ pre-broncodilatador⁷⁵, aunque sin demostrar un efecto sobre la prevención de agudizaciones^{76,77}.

La toxicidad de la teofilina es dosis-dependiente. Cuando se administra de forma prolongada, se deben verificar sus concentraciones plasmáticas y se debe tener en cuenta el riesgo de interacciones con otros fármacos como el alopurinol, ciprofloxacino, eritromicina, benzodiacepinas o cimetidina, entre otros. En cualquier caso, su limitada eficacia clínica, su estrecho margen terapéutico y su elevado perfil de interacciones las relega a ocupar un

lugar de tercera línea, principalmente en pacientes de alto riesgo si persisten disneicos tras la doble terapia broncodilatadora⁷³.

Se sugiere el uso de mórficos a dosis bajas en pacientes con disnea refractaria a pesar de la optimización del tratamiento, anticipándose a los efectos secundarios (constipación). A dosis bajas, los mórficos no aumentan el riesgo de ingreso hospitalario ni la mortalidad, incluso en pacientes con insuficiencia respiratoria avanzada. La continuación del tratamiento debe individualizarse según la variabilidad de la respuesta¹⁶.

Déficit de alfa-1 antitripsina

El déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) es una causa congénita de enfisema en la edad adulta⁷². El DAAT grave afecta a 1/4.500 personas de raza caucásica y es responsable de aproximadamente 1 de cada 700 casos de EPOC en el sur de Europa⁷⁸. Para su correcta identificación, todo paciente con EPOC debe tener al menos una medición de sus concentraciones de AAT sérica o una determinación de su genotipo mediante técnicas no invasivas como el análisis de ADN obtenido por raspado de células de la mucosa bucal⁷⁹. Tras la identificación de un paciente con DAAT, se debe realizar un estudio familiar para detectar posibles casos no diagnosticados⁷². Los casos detectados deben ser notificados al Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1 Antitripsina, integrado en el registro europeo EARCO (European Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Research Collaboration)⁸⁰, y se deben derivar a un centro de referencia para un diagnóstico completo y evaluación del posible tratamiento sustitutivo y estudio familiar⁸¹.

PICO 8. ¿Es eficaz el tratamiento aumentativo con AAT para frenar la evolución del enfisema en pacientes con DAAT?

En pacientes con enfisema por DAAT se sugiere el tratamiento aumentativo con el objetivo de reducir la pérdida de densidad pulmonar medida por TC.

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Moderada

El tratamiento aumentativo con AAT purificada está indicado en los pacientes con enfisema pulmonar asociado a un DAAT grave por su efecto en enlentecer la pérdida de densidad pulmonar⁸² (**Tabla 4**). Es importante el diagnóstico precoz para evitar exposiciones de riesgo, en especial el tabaquismo, e iniciar el tratamiento sustitutivo cuanto antes para preservar el tejido pulmonar⁷². Sin embargo, debido a la gran variabilidad en la evolución del enfisema en el DAAT⁸³, la indicación del tratamiento debe realizarse por personal experto en centros de referencia⁸¹.

Enfisema grave e hiperinsuflación

La presencia de un enfisema grave con hiperinsuflación condiciona una disnea grave e intolerancia al ejercicio. Su evaluación requiere un análisis detallado con TC de tórax, volúmenes pulmonares, DLco y prueba de la marcha de 6 minutos. Según la gravedad y distribución del enfisema, el paciente puede ser candidato a técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópicas o quirúrgicas que no se abordan en el presente documento⁸⁴.

Hipertensión pulmonar

Se suele manifestar también con disnea grave o desproporcionada al grado de obstrucción bronquial e intolerancia al ejercicio con desaturación grave y precoz durante la prueba de marcha de 6 minutos⁸⁵. Requiere una evaluación con gasometría arterial, prueba de la marcha, ecocardiografía, péptido natriurético y cateterismo cardiaco. El tratamiento suele incorporar la oxigenoterapia además del tratamiento de la enfermedad de base⁸⁶. Se ha descrito un fenotipo vascular en la EPOC caracterizado por hipoxemia con normocapnia o hipocapnia, muy baja capacidad de difusión y una disnea a mínimos esfuerzos con un patrón de limitación al ejercicio cardiovascular en presencia de una limitación al flujo aéreo leve o moderada^{87,88}.

Insuficiencia respiratoria

En pacientes con EPOC e hipoxemia grave ($\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg) en reposo, la oxigenoterapia continua ha demostrado un beneficio en la supervivencia y la calidad de vida. La oxigenoterapia continua (al menos 15 horas al día, incluyendo las horas de sueño) está indicada cuando la PaO_2 en reposo ≤ 55 mmHg; y también con una PaO_2 en reposo entre 56-59 mmHg con evidencia de daño orgánico por hipoxia (incluyendo insuficiencia cardiaca derecha, hipertensión pulmonar o policitemia). El flujo de oxígeno debe ser el suficiente para mantener una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg o una $\text{SpO}_2 > 90\%$ ^{89,90}.

Hipercapnia crónica

Se recomienda la ventilación mecánica no invasiva domiciliar a largo plazo en los pacientes con EPOC estable hipercápnicos ($\text{PaCO}_2 > 52$ mmHg) por sus beneficios en supervivencia o en aquellos que se mantienen hipercápnicos a las 2-4 semanas tras un episodio de insuficiencia respiratoria hipercápnica que requiere soporte ventilatorio hospitalario por sus beneficios en prolongar el tiempo hasta el reingreso hospitalario o muerte^{91,92}. El síndrome de solapamiento con la apnea obstructiva del sueño y el síndrome de hipoventilación-obesidad se deben diferenciar de la hipercapnia crónica atribuible únicamente a la EPOC avanzada.

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define clásicamente como la producción de expectoración durante al menos tres meses seguidos en dos años consecutivos, aunque a efectos prácticos se puede considerar como la producción habitual de expectoración en fase estable de la EPOC. Es un factor de riesgo de agudizaciones frecuentes y tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes⁹³.

PICO 9. ¿Cuándo utilizar mucolíticos en la prevención de agudizaciones?

En pacientes con EPOC fenotipo agudizador, a pesar de un tratamiento adecuado, se sugiere añadir un mucolítico a dosis altas.

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Moderada

Los pacientes que, a pesar de un tratamiento inhalado óptimo, presentan agudizaciones y bronquitis crónica se pueden beneficiar de un tratamiento con mucolíticos / antioxidantes. La carbocisteína a dosis de 500 mg/8 o 12 horas⁹⁴ y la N-acetilcisteína (NAC) a dosis altas, consideradas antioxidantes (600 mg/12 horas), han demostrado una reducción significativa de las agudizaciones, especialmente en pacientes de alto riesgo (aquellos con $\text{FEV1} < 50\%$ o con 2 o más agudizaciones en el año previo, o ambos)⁹⁵⁻⁹⁸ (**Tabla 4**).

Una alternativa específica para pacientes agudizadores con bronquitis crónica es el roflumilast. Roflumilast es un fármaco antiinflamatorio oral, inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que ha demostrado prevenir las agudizaciones en pacientes con EPOC grave que presentan tos y expectoración crónica y además sufren agudizaciones frecuentes⁹⁹. El efecto de roflumilast en la prevención de agudizaciones se ha observado al añadirse al tratamiento de mantenimiento con BDL y e incluso al añadirse a la terapia triple y en especial en pacientes más graves que requieren ingreso hospitalario¹⁰⁰ (**Tabla 4**). La dosis habitual es de 500 µg por vía oral una vez al día.

PICO 10. ¿Cuándo utilizar roflumilast en la prevención de agudizaciones?

Se sugiere el uso de roflumilast como fármaco de segunda línea para prevenir exacerbaciones en pacientes fenotipo agudizador con bronquitis crónica y limitación grave al flujo aéreo.

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Moderada

Los efectos adversos con roflumilast suelen aparecer al inicio del tratamiento, son rápidamente detectados por el paciente y suelen desaparecer en las cuatro primeras semanas, pero en ocasiones condicionan el abandono del fármaco. Los más frecuentes son la pérdida de peso, efectos gastrointestinales, náuseas, dolor de cabeza y pérdida de apetito. El perfil de seguridad de roflumilast no se modifica en función del tratamiento concomitante que el paciente pueda estar tomando para la EPOC. Se debe evitar la utilización de roflumilast con teofilinas. GesEPOC sugiere el tratamiento con roflumilast en pacientes con EPOC y obstrucción grave, bronquitis crónica y agudizaciones a pesar de un tratamiento inhalado adecuado⁹⁷.

Bronquiectasias

El fenotipo agudizador puede presentar bronquiectasias en hasta un 70%, de los casos¹⁰¹, que pueden contribuir a mantener un círculo vicioso amplificando la inflamación subyacente e induciendo la presencia de agudizaciones frecuentes e incluso se asocian a una mayor mortalidad^{102,103}. En pacientes con EPOC y bronquiectasias se debe tratar el componente infeccioso y la hipersecreción mucosa de acuerdo con las normativas de tratamiento de las bronquiectasias¹⁰⁴.

Infección bronquial crónica

La infección bronquial crónica (IBC) se define como el aislamiento de un mismo microorganismo potencialmente patógeno en al menos 3 cultivos de esputo en un año, separados al menos un mes entre ellos¹⁰⁵. La presencia de IBC se asocia a mayor frecuencia y gravedad de las agudizaciones y peor pronóstico¹⁰⁶. El tratamiento estará indicado en el caso de que se asocie a agudizaciones frecuentes. No existe evidencia de la efectividad del tratamiento de la IBC en el caso poco frecuente de pacientes no agudizadores.

PICO 11. ¿Cuándo utilizar macrólidos a largo plazo en la prevención de agudizaciones?

En pacientes con EPOC con fenotipo agudizador, con al menos tres agudizaciones el año previo a pesar del tratamiento adecuado, se sugiere el tratamiento con macrólidos a largo plazo.

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Moderada

En pacientes agudizadores está indicado el tratamiento a largo plazo con macrólidos si presentan al menos tres agudizaciones en el año previo a pesar de un tratamiento inhalado adecuado¹⁰⁷. Los macrólidos administrados de forma prolongada han demostrado reducir de forma significativa el número de agudizaciones^{107,108}. La efectividad de los macrólidos en la EPOC se ha observado en pacientes con y sin bronquiectasias asociadas¹⁰⁷. La dosis recomendada sería azitromicina 500 mg/día, 3 días por semana o 250 mg/día todos los días. Este tratamiento debe reservarse a centros de referencia con seguimiento clínico, auditivo, ECG y de bioquímica hepática y microbiológico para descartar infección por micobacterias. Existe escasa evidencia de la eficacia de este tratamiento más allá del año de seguimiento, por lo que se recomienda evaluar el posible riesgo-beneficio de forma anual¹⁰⁹. Al igual que otras normativas internacionales, GesEPOC sugiere el tratamiento a largo plazo con macrólidos en pacientes con EPOC de alto riesgo y agudizaciones a pesar de un tratamiento inhalado adecuado⁹⁷ (**Tabla 4**).

Existe muy escasa evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con antibióticos inhalados, pero es una alternativa a considerar en pacientes de alto riesgo, con agudizaciones frecuentes e IBC, en base a la experiencia existente en el tratamiento de la IBC en las bronquiectasias^{105,110,111}. Es importante destacar que la tolerancia al tratamiento antibiótico inhalado en la EPOC puede ser inferior a lo observado en las bronquiectasias, en especial debido a la escasa reserva ventilatoria de los pacientes con EPOC¹¹².

6. Adecuación del tratamiento durante el seguimiento

Establecer el grado de control

La adecuación del tratamiento debe realizarse en cada visita médica, en la que se deberán evaluar posibles cambios en el nivel de riesgo, fenotipo o la aparición de nuevos rasgos tratables. GesEPOC propone utilizar el control clínico de la EPOC mediante la aplicación de una escala diseñada y validada para facilitar las decisiones terapéuticas, que se basa en una serie de variables de fácil obtención en cada visita¹¹³. La combinación de estas variables indica que el paciente tiene un buen control cuando presenta estabilidad (sin exacerbaciones en los 3 meses previos) y un nivel de bajo impacto, definido este por un bajo nivel de disnea, sin expectoración o expectoración mucosa, uso infrecuente de medicación de rescate y un nivel adecuado de actividad física¹¹⁴. Los criterios detallados para evaluar el control de la EPOC se presentan en la **Figura 4**. El paciente clasificado como no controlado tiene un mayor riesgo de agudización, tanto a corto plazo en los próximos 6 meses, como a largo plazo. Además de un mayor riesgo de deterioro en su calidad de vida relacionada con la salud^{113,115}, por lo que es preciso un análisis detallado de las posibles causas de esta falta de control y puede ser necesario un incremento en la intensidad del tratamiento.

Recientemente se ha desarrollado una escala de control cuantitativa, la escala RADAR que permite clasificar tres

Cuestionario de control clínico en la EPOC	
Estabilidad	E₁ ¿Cómo se encuentra usted desde la última visita? ☐ Mejor ☐ Igual ☐ Peor
	E₂ ¿Ha presentado alguna agudización en los últimos 3 meses? ☐ No ☐ Sí
	☐ Estable (Se deben cumplir los dos criterios)
	☐ Inestable (Si se cumple cualquiera de los criterios)
Impacto	I₁ ¿Cuál es el color del esputo de los últimos días? ☐ Blanco / limpio o sin esputo ☐ Oscuro / Sucio
	I₂ ¿Cuántas veces utilizó la medicación de rescate en la última semana? (Nº de ocasiones que precisa la medición de rescate, con independencia del número de inhalaciones que utiliza cada vez) ☐ < 3 veces / semana ☐ ≥ 3 veces / semana
	I₃ ¿Cuánto tiempo (en promedio) ha paseado al día en la última semana? ☐ ≥ 30 minutos al día ☐ < 30 minutos al día
	I₄ ¿Cuáles el grado de disnea actual (escala mMRC)? FEV₁ ≥ 50% ☐ Disnea 0 - 1 ☐ Disnea 0 - 2 FEV₁ < 50% ☐ Disnea ≥ 2 ☐ Disnea ≥ 3
	☐ Bajo impacto (Se deben cumplir 3 de los 4 criterios)
	☐ Alto impacto (Si se cumplen al menos 2 criterios)
☐ Grado 0: Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso ☐ Grado 1: Disnea al andar deprisa en llano, o al subir una pendiente poco pronunciada ☐ Grado 2: La disnea imposibilita mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, u obliga a detenerse o descansar al andar en llano al propio paso ☐ Grado 3: al andar en llano menos de 100 metros ☐ Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse	
Control	Estabilidad ☐ + ☐ Bajo impacto ☐ Control (Se deben cumplir los dos criterios)
	Inestabilidad ☐ o ☐ Alto impacto ☐ No control (Si se cumple cualquiera de los criterios)

Figura 4. Criterios de control de la EPOC.

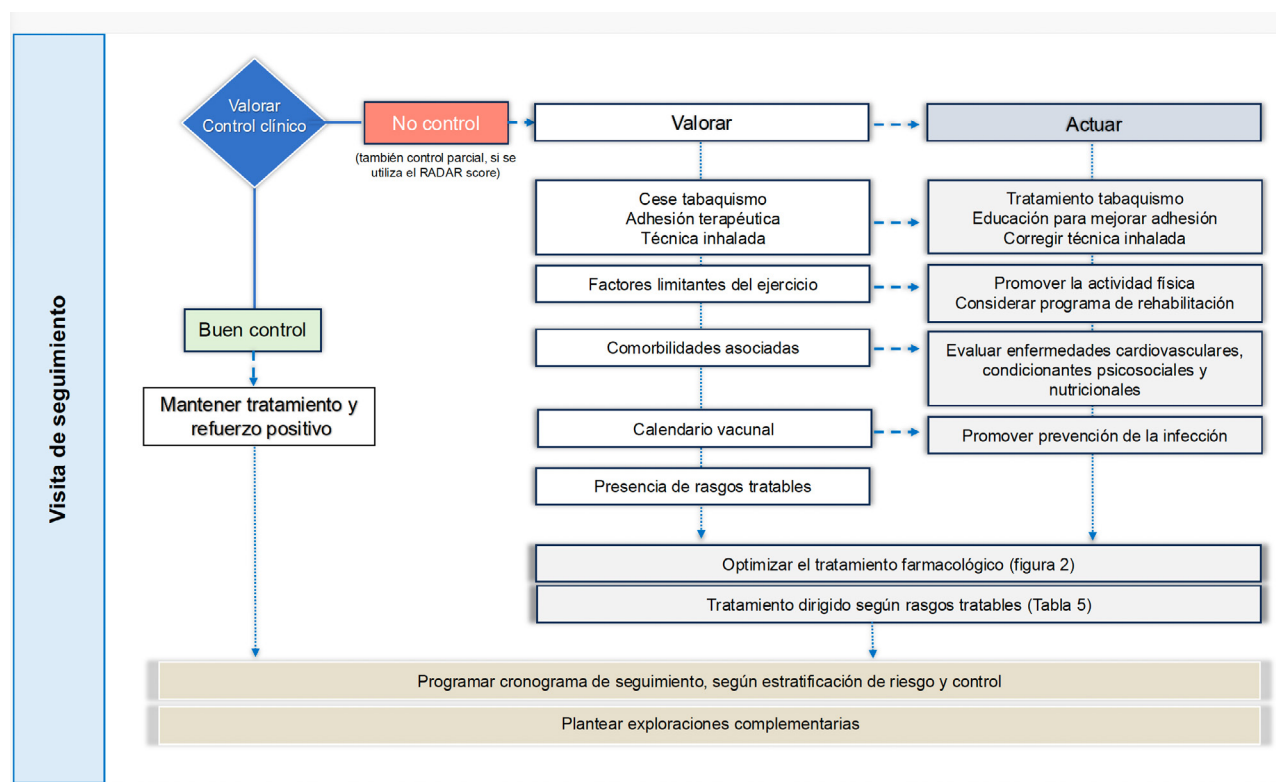


Figura 5. Seguimiento de los pacientes con EPOC de acuerdo con el nivel de control.

grados de control: no control, control parcial y control en base a los resultados observados en la valoración de la disnea, actividad física realizada, agudizaciones en los tres meses previos y utilización de la medicación de rescate¹¹⁶. Esta escala está en fase de validación¹¹⁷. En la **Figura 5** se detallan una serie de recomendaciones a seguir en el caso de identificar pacientes no controlados en las visitas de seguimiento.

Reducción de tratamiento

En pacientes controlados se puede considerar una desescalada en el tratamiento. En relación con el tratamiento broncodilatador, es conocido que ejerce su efecto solamente durante su administración, por lo que es de esperar que la retirada de un broncodilatador o su sustitución por otro de menor potencia broncodilatadora o menor duración de acción produzca un empeoramiento funcional o sintomático^{118,119}.

Por el contrario, GesEPOC sugiere la retirada de CI en pacientes que no tengan agudizaciones frecuentes (no más de una moderada en el año previo) y <300 eosinófilos/mm³. Sin embargo, en los pacientes con agudizaciones frecuentes no existe suficiente evidencia para establecer una recomendación de retirada de CI. Los estudios de retirada de CI han demostrado un aumento significativo del riesgo de agudizaciones al retirar los CI en pacientes con > 300 eosinófilos/mm³, por lo que se establece una recomendación fuerte de no retirar los CI en pacientes agudizadores eosinofílicos¹²⁰ (**Tabla 4**). El objetivo de la retirada de los CI es evitar la posible aparición de efectos adversos¹²¹ en pacientes en los que no está probada su eficacia.

PICO 12. ¿Se pueden retirar los corticosteroides inhalados en pacientes con EPOC?

a) Considerar la retirada de CI en pacientes con agudizaciones infrecuentes (0-1 moderada el año previo) y < 300 eosinófilos/mm³

Fuerza de la recomendación: Débil. **Nivel de evidencia:** Moderada

b) Se recomienda no retirar los CI en pacientes agudizadores eosinofílicos

Fuerza de la recomendación: Fuerte. **Nivel de evidencia:** Moderada

El desarrollo y redacción de la guía se ha realizado sin ninguna financiación externa.

Grupo de trabajo de GesEPOC 2025. Tratamiento farmacológico en fase estable:

Coordinador: Marc Miravittles, *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*.

Comité Ejecutivo: Pere Almagro, *Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)*; Julio Ancochea, Myriam Calle, Ciro Casanova, Borja G. Cosío, José Luis López-Campos, Juan Antonio Riesco, Patricia Sobradillo, Bernardino Alcázar-Navarrete, Juan José Soler-Cataluña (*SEPAR*); Jesús Molina, *Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC)*; Efraín Sánchez-Angarita, *Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)*; Noé Garin, *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)*; Mariano Pastor, *Asociación de Pacientes y Familiares de EPOC y Apneas del Sueño (APEAS)*, *Federación Nacional de Asociaciones de Pacientes Respiratorios (FENAER)*, *Foro Español de Pacientes (FEP)*; Pere Simonet, *Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP)*; José-Tomás Gómez, *Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen)*; Juan Antonio Trigueros, *Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)*.

Metodología: David Rigau, Ainel Iskakova, *Centro Cochrane Iberoamericano, Barcelona, España*.

Declaración de conflictos de interés

Marc Miravittles ha recibido honorarios por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Cipla, GlaxoSmithKline, Bial, Glenmark Pharmaceuticals, Menarini, Kamada, Takeda, Zambon, Tabuk Pharmaceuticals, CSL Behring, Zambon, Specialty Therapeutics, Janssen, Sanofi/Regeneron, Grifols y Novartis, honorarios por participar en reuniones de asesoría de AstraZeneca, Atriva Therapeutics, AIRNA, Boehringer Ingelheim, BEAM Therapeutics, BridgeBio, Chiesi, GlaxoSmithKline, CSL Behring, Ferrer, Inhbrx, Menarini, Mereo Biopharma, Spin Therapeutics, Specialty

Therapeutics, Palobiofarma SL, Takeda, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi/Regeneron, Zambon, Zentiva y Grifols y fondos para la investigación de Grifols. Myriam Calle ha recibido honorarios por asesoría científica y/o impartir conferencias de Novartis, Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca y GlaxoSmithKline. Jesús Molina ha recibido honorarios en los últimos tres años por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis y Pfizer. Pere Almagro ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Menarini, y Novartis. José-Tomás Gómez ha recibido honorarios por asesoría científica y/o impartir conferencias de AstraZeneca, BIAL, Chiesi, Laboratorios Esteve, Grifols, GlaxoSmithKline, Mylan, Reig-Jofré, ROVI, TEVA y Zambon. Juan Antonio Trigueros ha recibido honorarios por actividades formativas y participación en estudios clínicos de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, Mundipharma, Menarini, Pfizer y Teva. Borja G. Cosío ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de Chiesi, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Laboratorios Esteve, Faes Farma, Teva, Menarini, Sanofi y Novartis. Juan Antonio Riesco ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Rovi y Teva. Ciro Casanova ha recibido en los últimos tres años honorarios por impartir conferencias y/o asesoría científica y/o ayudas para proyectos de investigación de AstraZeneca, GlaxoSmithKline y Menarini. Pere Simonet ha recibido honorarios por actividades de formación continuada de Menarini, GlaxoSmithKline, Chiesi y AstraZeneca. David Rigau no tiene conflictos de interés. Jose Luis Lopez-Campos ha recibido honorarios en los últimos 3 años por proporcionar conferencias, asesoramiento científico, participación en estudios clínicos o redacción de publicaciones para (orden alfabético): AstraZeneca, Bial, Chiesi, CSL Behring, Faes, Gebro, Grifols, GSK, Menarini, Sanofi, Zambon. Juan José Soler-Cataluña ha recibido honorarios por asesoría científica y/o por impartir conferencias de AstraZeneca, Bial, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Menarini, Sanofi/Regeneron y Zambon. Bernardino Alcázar-Navarrete ha recibido honorarios por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Bial, Takeda, Zambon, CSL Behring, Sanofi/Regeneron, y Novartis; honorarios por participar en reuniones de asesoría de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, CSL Behring, Sanofi/Regeneron y fondos para la investigación de AstraZeneca y GSK. Efraín Sánchez-Angarita ha recibido honorarios por impartir conferencias de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim y Elea. El resto de autores no tiene conflictos de interés que declarar.

Referencias

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2012;48:247-57.

2. Calle M, Alcázar B, Soriano JB, Soler-Cataluña JJ, Rodríguez JM, Fuentes M, et al. Clinical audit of COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: the EPOCONSUL study. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2017;12:417-26.
3. Calle Rubio M, López-Campos JL, Miravittles M, Soler Cataluña JJ, Alcázar Navarrete B, Fuentes Ferrer ME, et al. Variations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outpatient Care in Respiratory Clinics: Results From the 2021 EPOCONSUL Audit. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(5):295-304.
4. Alonso-Coello P, Rigau D, Juliana Sanabria A, Plaza V, Miravittles M, Martínez L. Calidad y fuerza: el sistema GRADE para la formulación de recomendaciones en las guías de práctica clínica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:261-7.
5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324-35.
6. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:68-91.
7. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío BG, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Update. Diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(2):T159-T170.
8. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not <70%. *Chest*. 2007;131:349-55.
9. García-Río F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Overdiagnosing subjects with COPD using the 0.7 fixed ratio: correlation with a poor health-related quality of life. *Chest*. 2011;139:1072-80.
10. Johnson KM, Khakban A, Bryan S, Sin DD, Sadatsafavi M. Healthcare system encounters before COPD diagnosis: a registry-based longitudinal cohort study. *Thorax*. 2020;75(2):108-15.
11. Miravittles M, Llor C, Calvo E, Díaz S, Díaz-Cuervo H, González-Rojas N. Validación de la versión traducida del Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Population Screener (COPD-PS). Su utilidad y la del FEV1/FEV6 para el diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(12):522-30.
12. Montes de Oca M, Lopez Varela MV. Diagnostic accuracy of the combined modality of a questionnaire and a portable device for COPD case finding: experience with the PUMA questionnaire. *Arch Bronconeumol*. 2024;S0300-2896(24)00314-4.
13. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest*. 2005;127:1560-4.
14. Represas C, Botana M, Leiro V, González AI, del Campo V, Fernández-Villar A. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(8):426-32.
15. Cosío BG, Hernández C, Chiner E, Gimeno-Santos E, Pleguezuelos E, Seijas N, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC 2021): Non-pharmacological treatment update. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(4):345-51.
16. Lopez-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, Chiner E, Palacios L, Hernández C, et al. Spanish COPD Guideline (GesEPOC) update: comorbidities, self-management and palliative care. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(4):334-44.
17. Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM, de-Torres JP, Torres RS, González JM, et al. Prognostic validation using GesEPOC 2017 Severity Criteria. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(8):409-13.
18. Golpe R, Suárez-Valor M, Veiga-Teijeiro I, Veres-Racamonde A, Pérez-de-Llano LA. Should lung function be included in the risk stratification of chronic obstructive pulmonary disease proposed by GesEPOC? *Arch Bronconeumol*. 2019;55(8):436-7.
19. Erro Iribarren M, Alonso Pérez T, Soriano JB, Ancochea Bermúdez J. Adjusting the level of intervention in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to the risk stratification proposed by the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) version 2017. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(3):183-5.
20. Han MLK, Agustí A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:414-23.
21. Cosío BG, Casanova C, Soler-Cataluña JJ. Unravelling young COPD and pre-COPD in the general population. *ERJ Open Res*. 2023;9:00334-2022.
22. Casanova C, Gonzalez-Dávila E, de Torres JP, Cabrera C, Cosío BG, O'Donnel DE, et al. Lung diffusing capacity improves the prognostic validity of the GOLD spirometric staging in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2025;S0300-2896(25)00178-4.
23. Casanova C, Gonzalez-Davila E, Martínez-Gonzalez C, et al. Natural course of the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide in COPD: importance of sex. *Chest*. 2021;160:481-90.
24. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene) Investigators. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1539-49.
25. Arjomandi M, Zeng S, Barjaktarevic I, Barr RG, SPIROMICS Investigators. Radiographic lung volumes predict progression to COPD in smokers with preserved spirometry in SPIROMICS. *Eur Respir J*. 2019;54(4):1802214.
26. Ezponda A, Casanova C, Divo M, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology*. 2022;27(4):286-93.
27. Simon S, Joean O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230034.
28. de Miguel-Díez J, Torres-Castro R, Sanz Herrero F, Menéndez Villanueva R, Solís Gómez B, Quirós Fernández S, et al. SEPAR recommendations on vaccination for chronic respiratory patients. *Arch Bronconeumol*. 2025;S0300-2896(25)00218-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.06.005>
29. Polverino F, Celli B. Challenges in the pharmacotherapy of COPD subtypes. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(5):284-7.
30. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001495.
31. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249-59.
32. Anzueto A, Miravittles M. The role of fixed-dose dual bronchodilator therapy in treating COPD. *Am J Med*. 2018;131:608-22.
33. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:2.
34. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten van Molken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-103.
35. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al; INVIGORATE investigators. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:524-33.
36. Donohue JF, Singh D, Munzu C, Kilbride S, Church A. Magnitude of umeclidinium/vilanterol lung function effect depends on monotherapy responses: results from two randomised controlled trials. *Respir Med*. 2016;112:65-74.
37. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016;149(5):1181-96.
38. Mammen MJ, Pai V, Aaron SD, Nici L, Alhazzani W, Alexander PE. Dual LABA/LAMA therapy versus LABA or LAMA monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis in support of the American Thoracic Society clinical practice guideline. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1133-43.
39. Miravittles M, García-Rivero JL, Ribera X, Galera J, García A, Palomino R, et al. Exercise capacity and physical activity in COPD patients treated with a LAMA/LABA combination: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2022;23(1):347.

40. Sadatsafavi M, Aaron SD, Gershon AS, Puhan M, Adibi A, Sin DD. The hidden and unchecked judgement calls when using exacerbation history for managing COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(9):629-31.
41. Halpin DMG, Dransfield MT, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, et al. The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1901921.
42. Song Q, Cheng W, Liu C, Li X, Lin L, Peng Y, et al. The future exacerbation and mortality of different inhalation therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease in various GOLD groups: a focus on the GOLD 2017 and GOLD 2023 reports. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:17534666231213715.
43. Plaza V, Alvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;53:443-9.
44. Yehia D, Leung C, Sin DD. Clinical utilization of airway inflammatory biomarkers in the prediction and monitoring of clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2024;24(5):409-21.
45. Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):758-66.
46. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016;71:118-25.
47. Alcázar-Navarrete B, Díaz-Lopez JM, García-Flores P, Ortega-Antelo M, Aguilar-Cruz I, Ruiz-Rodríguez O, et al. T2 biomarkers as predictors of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(8):595-600.
48. Golpe R, Dacal D, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, Pérez-de-Llano LA. Plasma eosinophil count and patient-centered events in chronic obstructive pulmonary disease in real-life clinical practice. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(2):129-30.
49. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosío BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1701162.
50. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):13-20.
51. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Soriano JB, García-Río F, de Lucas P, Alfageme I, et al. Determinants of blood eosinophil levels in the general population and patients with COPD: a population-based, epidemiological study. *Respir Res*. 2022;23(1):49.
52. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(11):855-62.
53. Singh D, Bafadhel M, Brightling CE, Sciurba FC, Curtis JL, Martinez FJ, et al. Blood eosinophil counts in clinical trials for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(5):660-71.
54. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80.
55. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48.
56. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963-73.
57. 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. *Lancet*. 2018;391(10125):1076-84.
58. Riesco Miranda JA, Calle Rubio M, Díaz Pérez D, López-Campos JL, Trigueros Carrero JA, Celli B. Efficacy and safety of single-inhaler triple therapy containing dual bronchodilator with corticosteroids compared to monotherapy, dual therapy, or open triple therapy in moderate/severe COPD: a systematic literature review. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(1):55-8.
59. Alcázar-Navarrete B, García-Río F, Sánchez G, Mariscal E, García A, Cuesta M, et al. Burden of disease among exacerbating patients with COPD treated with triple therapy in Spain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2149-61.
60. Chen S, Miravittles M, Rhee CK, Pavord ID, Jones R, Carter V, et al. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and evidence of eosinophilic inflammation experience exacerbations despite receiving maximal inhaled maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2187-2200.
61. Kersul AL, Cosío BG. Biologics in COPD. *Open Respir Arch*. 2024;6(2):100306.
62. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, 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):234-43.
63. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:199-209.
64. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):337-44.
65. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-34.
66. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):745-56.
67. Agustí A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016;47(2):410-9.
68. Pérez de Llano L, Miravittles M, Golpe R, Alvarez-Gutiérrez FJ, Cisneros C, Almonacid C, et al. A proposed approach to chronic airway disease (CAD) using therapeutic goals and treatable traits: a look to the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2091-100.
69. Stolz D, Miravittles M. The right treatment for the right patient with COPD: lessons from the IMPACT trial. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000881.
70. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):731-41.
71. Bafadhel M, Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Darken P, Jenkins M, et al. Benefits of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate on COPD exacerbations, lung function, symptoms, and quality of life across blood eosinophil ranges: a post-hoc analysis of data from ETHOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:3061-73.
72. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50:1700610.
73. Ram FSF, Jardim JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2005;99:135-44.

74. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001;119(6):1661-70.
75. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006;11(5): 603-10.
76. Devereux G, Cotton S, Fielding S, McMeekin N, Barnes PJ, Briggs A, et al. Effect of theophylline as adjunct to inhaled corticosteroids on exacerbations in patients with COPD: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(15):1548-59.
77. Cosío BG, Shafiek H, Iglesias A, Yanez A, Córdova R, Palou A, et al. Oral low-dose theophylline on top of inhaled fluticasone-salmeterol does not reduce exacerbations in patients with severe COPD: a pilot clinical trial. *Chest*. 2016;150(1):123-30.
78. Blanco I, Diego I, Castañón C, Bueno P, Miravittles M. Estimated worldwide prevalence of the PI*ZZ alpha-1 antitrypsin genotype in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(7):427-34.
79. López-Campos JL, Casas-Maldonado F, Torres-Duran M, Medina-González A, Rodríguez-Fidalgo ML, Carrascosa I, et al. Results of a diagnostic procedure based on multiplex technology on dried blood spots and buccal swabs for subjects with suspected alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(1):42-50.
80. Barrecheguren M, Torres-Duran M, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Spanish implementation of the new international Alpha-1 Antitrypsin Deficiency International Registry: The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO). *Arch Bronconeumol*. 2021;57(2):81-2.
81. Miravittles M, Nuñez A, Torres-Durán M, Casas-Maldonado F, Rodríguez-Hermosa JL, López-Campos JL, et al. The importance of reference centers and registries for rare diseases: the example of alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2020;17(4):346-54.
82. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360-8.
83. Aljama C, Martin T, Granados G, Miravittles M, Barrecheguren M. Personalised indication of augmentation therapy for emphysema associated with severe alpha-1 antitrypsin deficiency: a case series. *Ther Adv Respir Dis*. 2024;18:17534666241271917.
84. Poggi C, Mantovani S, Pecoraro Y, Carillo C, Bassi M, D'Andrilli A, et al. Bronchoscopic treatment of emphysema: an update. *J Thorac Dis*. 2018;10(11):6274-84.
85. Rodríguez-Chiaradía DA, Torres-Castro R, Piccari L, García-Ortega A, Perez-Peñate GM, de Miguel-Díez J, et al. A systematic review and expert recommendation on the diagnosis of pulmonary hypertension associated with lung disease: a position paper of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2025 Mar 28:S0300-2896(25)00112-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.03.015>
86. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-31.
87. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801914.
88. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1000-11.
89. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Rio F, Güell Rous R, Morante Velez F, et al. Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(5):185-200.
90. Lacasse Y, Maltais F. When and when not to prescribe home oxygen in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2023;59(6):350-1.
91. Egea-Santaolalla CJ, Chiner Vives E, Díaz Lobato S, González Mangado N, Lujan Torné M, Mediano San Andrés O. Ventilación mecánica a domicilio. Guía SEPAR de las terapias domiciliarias. *Open Respir Arch*. 2020;2(2):67-88.
92. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:698-705.
93. Kim V, Zhao H, Boriek AM, Anzueto A, Soler X, Bhatt SP, et al. Persistent and newly developed chronic bronchitis are associated with worse outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(7):1016-25.
94. Zheng JP, Kang J, Huang SG. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 2008;371:2013-8.
95. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Ng LY, Yee KS, Tseng CZ. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. *Chest*. 2014;146:611-23.
96. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:187-94.
97. Wedzicha J, Calverley P, Albert R, Anzueto A, Criner G, Hurst J, et al. Prevention of COPD exacerbations: an European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) guideline. *Eur Respir J*. 2017;50:1602265.
98. Papi A, Alfano F, Bigoni T, Mancini L, Mawass A, Baraldi F, et al. N-acetylcysteine treatment in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic bronchitis/pre-COPD: distinct meta-analyses. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(5):269-78.
99. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:695-703.
100. 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 (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:559-67.
101. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1401-11.
102. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Blanco M, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:823-31.
103. Pan CX, He ZF, Lin SZ, Yue JQ, Chen ZM, Guan WJ. Clinical characteristics and outcomes of the phenotypes of COPD-bronchiectasis association. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(6):356-63.
104. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(2):88-98.
105. de la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-Rivero JL, et al. Consensus document on the diagnosis and treatment of chronic bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(10):651-64.
106. López-Campos JL, Miravittles M, de la Rosa Carrillo D, Cantón R, Soler-Cataluña JJ, et al. Current challenges in chronic bronchial infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med*. 2020;9:E1639.
107. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:361-8.

108. Albert RK, Connett J, Biley WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:689-98.
109. Pomares X, Montón C, Bullich M, Cuevas O, Oliva JC, Gallego M, et al. Clinical and safety outcomes of long-term azithromycin therapy in severe COPD beyond the first year of treatment. *Chest*. 2018;153(5):1125-33.
110. Montón C, Prina E, Pomares X, Cugat JR, Casabella A, Oliva JC, et al. Nebulized colistin and continuous cyclic azithromycin in severe COPD patients with chronic bronchial infection due to *Pseudomonas aeruginosa*: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2365-73.
111. De la Rosa Carrillo D, Martínez-García MÁ, Barreiro E, Tabernero Huguet E, Costa Sola R, García-Clemente MM, et al. Effectiveness and safety of inhaled antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A multicentre observational study. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:11-21.
112. Costa R, Navarro A, Leal MÁ, Hernández A, Esquinas C, Miravittles M. Tolerance and effectiveness of inhaled antibiotics at standard or low doses in COPD patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infection. *Sci Rep*. 2025;15(1):8773.
113. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Changes in control status of COPD over time and their consequences: a prospective international study. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(2):122-9.
114. Soler-Cataluña JJ, Marzo M, Catalán P, Miralles C, Alcazar B, Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3719-31.
115. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan JHY, et al. Predictive value of control of COPD for risk of exacerbations: an international, prospective study. *Respirology*. 2020;25:1136-43.
116. Calle Rubio M, Soler Cataluña JJ, Miravittles M, Alcázar Navarrete B, López-Campos JL, Fuentes Ferrer ME, et al. Development and validation of a quantitative score for the criteria clinical control in stable COPD proposed in the Spanish COPD guidelines (GesEPOC): results of the EPOCONSUL audit. *J Clin Med*. 2025;14(3):707.
117. Soler-Cataluña JJ, Villagrasa M, Catalán P, Alcázar-Navarrete B, Calle Rubio M, Miravittles M. Risk validation of a new quantitative score for clinical control of chronic obstructive pulmonary disease: the RADAR score. *Arch Bronconeumol*. 2025 Jun 16:S0300-2896(25)00216-9.
118. Adams SG, Anzueto A, Briggs DD Jr, Leimer I, Kesten S. Evaluation of withdrawal of maintenance tiotropium in COPD. *Respir Med*. 2009;103:1415-20.
119. Li C, Zhou Y, Liu S, Zheng M, Zheng J, Peng H, et al. Tiotropium discontinuation in patients with early-stage COPD: a prospective observational cohort study. *ERJ Open Res*. 2019;5(1):00175-2018.
120. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;35:2000351.
121. Miravittles M, Auladell-Rispau A, Monteagudo M, Vázquez-Niebla JC, Mohammed J, Nuñez A, et al. Systematic review on long-term adverse effects of inhaled corticosteroids in the treatment of COPD. *Eur Respir Rev*. 2021;30(160):210075.
122. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-75.