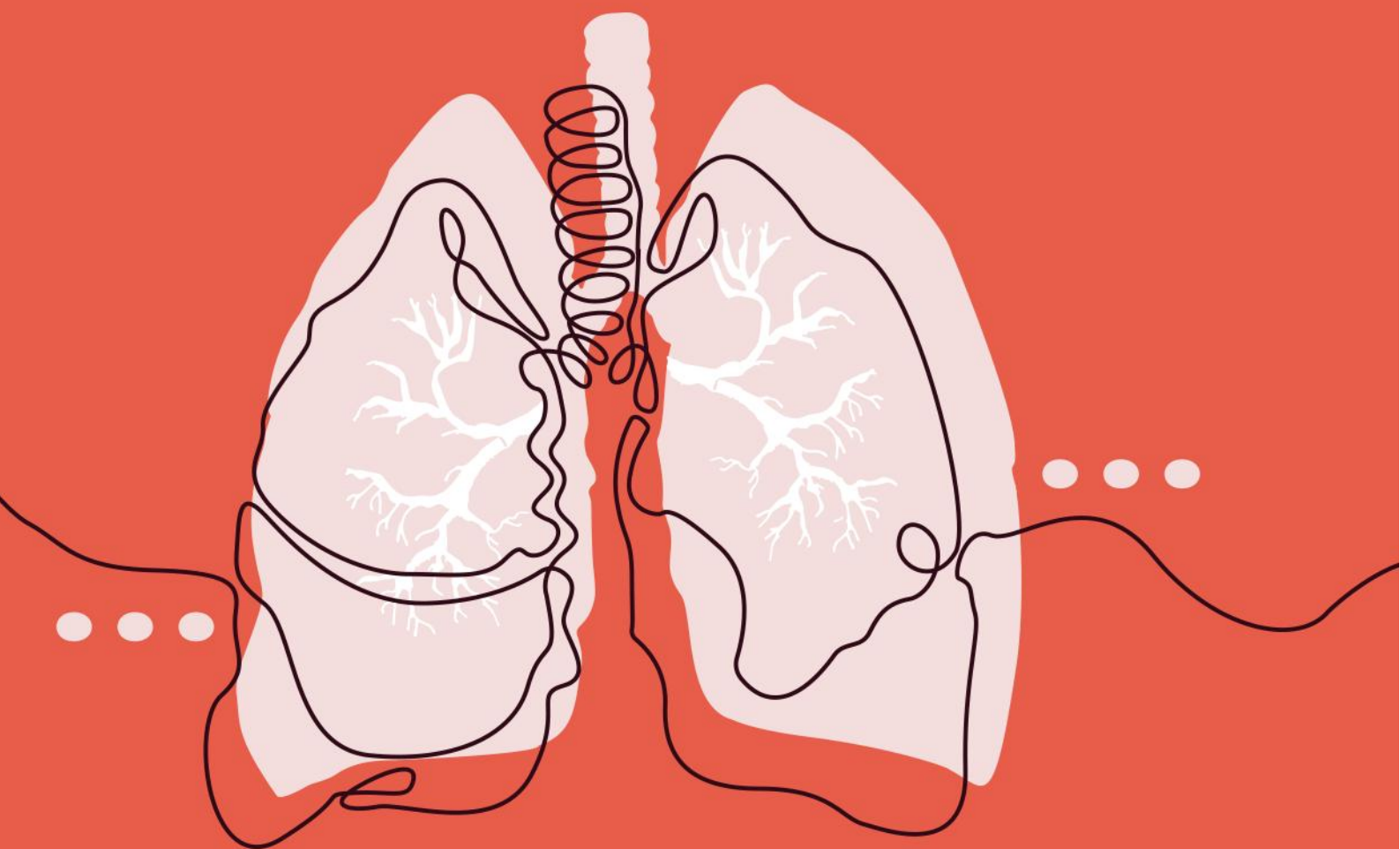


Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción, definiciones y clasificación

III. Epidemiología, impacto y carga de la enfermedad

IV. Etiopatogenia

V. Presentación clínica, diagnóstico y complicaciones

VI. Tratamiento

- Tratamiento farmacológico
- Manejo clínico de la EPOC
- Tratamiento no farmacológico

VII. El papel asistencial del farmacéutico

- Detección precoz de la EPOC y derivación
- Servicio de dispensación
- Seguimiento farmacoterapéutico y adherencia al tratamiento
- Educación sanitaria

VIII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

El 19 de noviembre se celebra el Día Mundial de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con una carga económica y social sustancial que está en aumento. Bajo el lema “*Si le cuesta respirar, puede tener EPOC*”, este año se pretende resaltar la importancia del diagnóstico precoz en esta enfermedad común, prevenible y tratable, pero altamente infradiagnosticada.

La EPOC es una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, expectoración y/o exacerbaciones), debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis) y/o alveolos (enfisema) que provocan obstrucción persistente y a menudo progresiva al flujo aéreo. Surge de la interacción entre factores ambientales y genéticos, siendo la principal exposición que conduce a su desarrollo el tabaquismo, pero también la inhalación otras partículas tóxicas y gases contaminantes.

Afecta a más de 200 millones de personas en el mundo, con 3,2 millones de muertes anuales, siendo la tercera causa de mortalidad a nivel global. En España, el 11,8 % de los mayores de 40 años padecen EPOC, siendo los estadios leves más prevalentes que los graves. No obstante, estas cifras pueden no ser del todo precisas, ya que, en el año 2017 se alcanzaron tasas de infradiagnóstico del 74,7 % a nivel nacional, siendo este uno de los principales retos epidemiológicos de la patología.

En el desarrollo de la enfermedad, la exposición pulmonar repetida a irritantes ambientales (como el humo del tabaco), genera un daño oxidativo que origina una respuesta inflamatoria anormal, deteriorando las vías respiratorias y los alveolos. Se instaura de este modo una inflamación aguda que lentamente induce un círculo vicioso hacia la inflamación crónica, con hipertrofia/hiperplasia del músculo liso, acumulación de células inflamatorias, fibrosis de la pared de las vías aéreas y destrucción de los tabiques alveolares.

La base del tratamiento farmacológico la constituye la **terapia inhalada**, fundamentalmente agentes broncodilatadores con distintas propiedades farmacocinéticas y mecanismos de acción (agonistas β_2 -adrenérgicos y antagonistas muscarínicos, de corta o larga duración). También, dependiendo del tipo específico de inflamación, se pueden emplear los corticoides inhalados. Es habitual el uso de varios fármacos combinados (terapia dual y hasta triple) en un mismo inhalador para lograr el control de la patología y la mejora del pronóstico, según la sintomatología y riesgos.

De manera complementaria a la medicación, es fundamental que el paciente reciba información adecuada sobre su condición, enfatizando especialmente la importancia de la **des-habitación tabáquica**, promoviendo la adherencia a la medicación prescrita y asegurando una correcta técnica inhalatoria. También cobran relevancia la vacunación, la promoción del ejercicio físico y de una dieta equilibrada.

Los farmacéuticos, como profesionales sanitarios de proximidad, tienen un papel clave en la detección y remisión al médico de posibles casos no diagnosticados de EPOC, en la información al paciente, el seguimiento farmacoterapéutico, la educación sobre el uso adecuado de inhaladores, la detección de efectos adversos, la promoción de la adherencia terapéutica y la educación sanitaria.

El **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos** desea sumarse a la conmemoración de este Día Mundial con la publicación de este informe en el que se revisa la sintomatología, diagnóstico, epidemiología y etiología de esta enfermedad, así como las principales alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas para su manejo, poniendo de relieve el papel fundamental del farmacéutico como parte del enfoque multidisciplinar necesario para el abordaje de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN, DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN

La **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (en adelante, EPOC)**, es una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, expectoración y/o exacerbaciones), debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alveolos (enfisema) que provocan obstrucción persistente y a menudo progresiva al flujo aéreo.

En términos generales, la EPOC surge de las interacciones entre factores genéticos y ambientales a lo largo de la vida de un individuo que pueden dañar los pulmones y/o alterar sus procesos normales de desarrollo/envejecimiento.

La **principal exposición ambiental** que conduce a la EPOC es **el tabaquismo**, pero también la inhalación de partículas tóxicas y gases contaminantes del aire domiciliario y ambiental exterior, así como la existencia de otros factores del huésped (incluyendo el desarrollo pulmonar anormal y el envejecimiento pulmonar acelerado). Por su parte, el factor de riesgo genético más relevante (aunque raro) identificado hasta la fecha son las mutaciones en el gen *SERPINA1*, que causan el déficit de α_1 -antitripsina (GOLD, 2025a).

Desde los hallazgos, hace casi 50 años, de Fletcher y Peto (Fletcher *et al.*, 1997) en un estudio observacional en jóvenes trabajadores de Londres en el que se estudiaron los factores que afectaban a la obstrucción del flujo aéreo, la EPOC se ha aceptado globalmente como una **condición autoinfligida** causada por el tabaquismo.

El concepto clásico de que, en personas susceptibles, fumar ejerce una respuesta inflamatoria anormal que daña las vías respiratorias y los alveolos, acelera el declive fisiológico de la función pulmonar, lleva a una limitación del flujo respiratorio y causa síntomas respiratorios crónicos difíciles de revertir y con exacerbaciones, se extendió y popularizó para el manejo de esta patología desde su descubrimiento.

Como resultado, el diagnóstico de la EPOC recayó en la presencia de limitación del flujo aéreo en fumadores y el tratamiento se orientó

consecuentemente a aumentar dicho flujo y a reducir los síntomas y las exacerbaciones con el uso de broncodilatadores con o sin glucocorticoides.

Sin embargo, observaciones recientes en los últimos años, matizan y amplían este paradigma etiopatogénico tradicional y muestran nueva evidencia respecto a los factores de riesgo y naturaleza de la patología.

Primero, aunque el tabaquismo se ha identificado como un factor de riesgo clave para el desarrollo de la EPOC, aproximadamente **un tercio** de los pacientes afectados a nivel global son no fumadores, por lo que se pone de manifiesto que existen otros contaminantes ambientales, como el humo de la combustión de la biomasa utilizada para cocinar y calentar en muchos lugares del mundo y otras sustancias contaminantes en el aire.

En segundo lugar, existen comorbilidades altamente asociadas a los pacientes con EPOC que no se asocian a la función pulmonar, lo que hace sospechar que la EPOC puede considerarse como el componente pulmonar de un síndrome multicomponente y sistémico.

Adicionalmente, se ha demostrado que la EPOC no siempre es una enfermedad autoinfligida. En las personas sanas, la función pulmonar, medida tradicionalmente como el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) por espirometría, alcanza su pico a los 20 años, seguido por un periodo relativamente corto estacionario de mantenimiento de la capacidad pulmonar y comenzando un declive posterior con la edad.

Por lo tanto, existe un rango de trayectoria de la función pulmonar a través de la vida. Sin embargo, entre el 4 y el 12 % de las personas en la población general no tienen un pico de FEV1 que se encuentre dentro del rango normal previsto para su edad y sexo, y muchas de esas personas acaban teniendo una limitación crónica del flujo aéreo más adelante en la vida, aunque la tasa de disminución del FEV1 después del pico sea similar a la de personas sin enfermedad.

Estas personas tienen también una mayor prevalencia y una incidencia más temprana -de aproximadamente una década- de trastornos cardíacos y metabólicos coexistentes, así como un mayor riesgo de muerte prematura. Estas observaciones muestran que los defectos en alcanzar los niveles previstos de función

pulmonar pico (medida como FEV1) en la adultez temprana, permiten identificar a un **grupo de personas de alto riesgo** de alteración en el desarrollo de la función pulmonar (y otros órganos), que podría haber sido prevenible o tratable si se conocieran mejor las bases de esta patología (**Figura 1**)

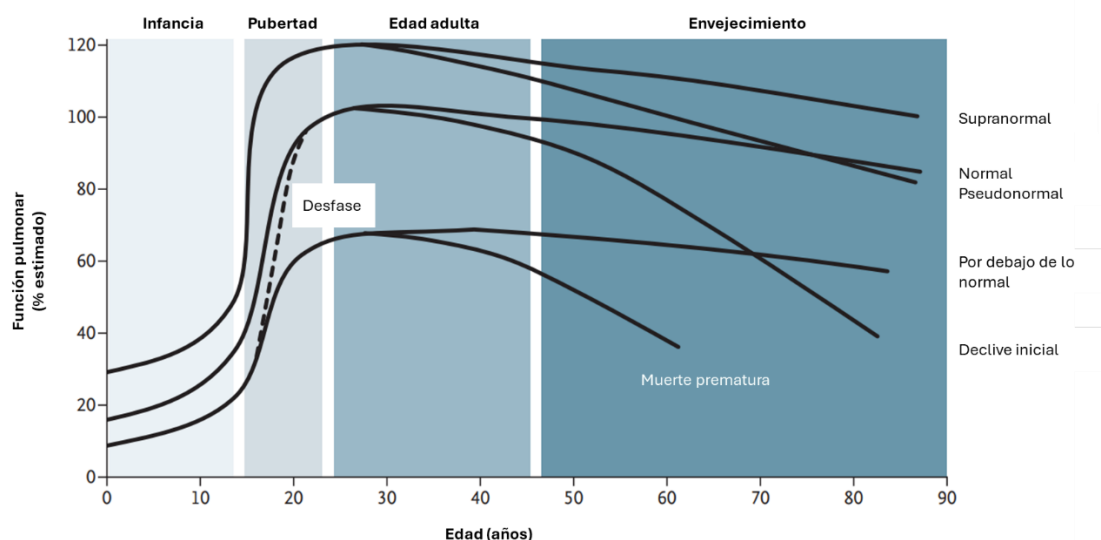


Figura 1. Distintas trayectorias en la función pulmonar desde el nacimiento hasta el fallecimiento. Adaptada de (Agustí *et al.*, 2019).

Por último, el diagnóstico de EPOC actualmente requiere de confirmación espirométrica de la limitación del flujo aéreo. Por lo tanto, los fumadores con resultados espirométricos normales, pero con síntomas respiratorios crónicos y exacerbaciones, o evidencia de enfermedad pulmonar por TAC como enfisema, no se considerarían pacientes con EPOC y no recibirían tratamiento. Este grupo de pacientes pertenecen a la trayectoria de función pulmonar supranormal, en los cuales el daño pulmonar puede haber ocurrido antes de que se refleje.

Es por lo tanto adecuado considerar ahora la EPOC como una patología más allá de la función pulmonar y el tabaquismo, presentando distintos factores de riesgo adicionales y comorbilidades asociadas cuyo descubrimiento ha supuesto un cambio de paradigma en la etiopatogenia y clasificación de esta enfermedad (Agustí *et al.*, 2019).

La EPOC es actualmente una de las tres principales causas de muerte en todo el mundo, y el 90 % de estas muertes ocurren en países de ingresos bajos y medianos, representando un importante desafío para la Salud Pública que se puede prevenir. Además, supone una de las principales causas de morbilidad crónica mundial. Por último, se prevé que la carga de EPOC aumente en las próximas décadas debido a la exposición continua a los factores de riesgo y al envejecimiento de la población.

Por todo ello, es importante concienciar sobre los factores de riesgo, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. En el presente artículo se recogen los aspectos más destacados de esta patología con el fin de profundizar sobre los mecanismos fisiopatológicos, causas y tratamiento, de cara a una mejora en la prevención, abordaje y seguimiento de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA, IMPACTO Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

La EPOC es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, con una carga económica y social sustancial que está en crecimiento. La prevalencia de esta patología y de su carga varía a través de los países, estando en muchos casos directamente relacionada con la prevalencia del tabaquismo, pero también con la contaminación ocupacional o del hogar. Además, las diferencias en la metodología de las encuestas, así como los distintos criterios diagnósticos y aproximaciones analíticas hacen complicado estimar una cifra exacta global.

No obstante, se estima que, a nivel mundial, la prevalencia de la EPOC es del 10,3 % (IC₉₅ % 8,2-12,9 %). Como proyección a futuro, los datos de estimación de riesgo procedentes de la *Global Burden of Disease database* (GBD) estiman un aumento del número de casos a nivel mundial en adultos ≥ 25 años del 23 % entre 2020 y 2050, que alcanzaría los 600 millones de pacientes para el 2050 (GOLD, 2025a).

En España, el 11,8 % de los mayores de 40 años padecen EPOC, siendo los estadios leves más prevalentes que los graves (5 % y 0,4 %, respectivamente). En la distribución por sexo, se ha observado un 14,6 % de prevalencia en hombres frente a un 9,4 % en mujeres. El consumo de tabaco supone el factor más importante asociado a la enfermedad, habitual entre los 25 y 54 años, aunque ha aumentado el porcentaje de exfumadores que padecen la enfermedad en las últimas décadas. La edad avanzada (sobre todo a partir de los 65 años) y el sexo masculino se relacionan con mayores tasas de EPOC, pero en los últimos años ha aumentado en la población joven y las mujeres, lo que supone un rejuvenecimiento y feminización del perfil de la enfermedad. La presencia de síntomas respiratorios (como bronquitis crónica) y el bajo nivel socioeconómico parecen también estar relacionados con una mayor prevalencia de la EPOC.

Sin embargo, estos datos pueden no ser del todo precisos, ya que uno de los principales retos en el conocimiento epidemiológico de esta

patología es el **infradiagnóstico**. Las cifras relacionadas, que provienen de estudios de prevalencia realizados en todo el mundo, incluyen una tasa de infradiagnóstico de hasta el 81,4 % (Ginel *et al.*, 2025).

A nivel nacional, según los datos del estudio EPISCAN II (Soriano *et al.*, 2021), en 2017, el infradiagnóstico de la EPOC en España alcanzaba el 74,7 %. Las mayores tasas de infradiagnóstico se observaron en la población joven, mujeres, personas sin hábito tabáquico activo (exfumadores o no fumadores), estadios leves de la enfermedad y población con nivel socioeconómico bajo. Así, las formas más leves de EPOC son las más prevalentes pero las más infradiagnosticadas, llegando hasta a un 50 % de infradiagnóstico, en contraposición a las fases avanzadas y graves que no superan el 6 %.

Respecto a la morbilidad, las medidas de esta incluyen normalmente las visitas al médico, a urgencias y hospitalizaciones. Hasta la fecha se estima que la morbilidad debida a EPOC aumenta con la edad y que el desarrollo de comorbilidades se da en etapas más tempranas de la enfermedad.

Como en otras enfermedades crónicas en las que es frecuente la multimorbilidad, la mortalidad directamente atribuible a la EPOC es difícil de valorar. Los datos del estudio de la GBD 2017 (GBD, 2017) estimaban una ratio de muerte atribuible a la EPOC de 42/100 000 muertes (el 4,72 % de todas las muertes por cualquier causa). Se puede estimar de manera global que suceden en torno a 3 millones de muertes anuales debido a la EPOC, pudiendo resultar en un futuro (año 2060) en aproximadamente 5,4 millones de muertes anuales debido a EPOC y comorbilidades asociadas.

En cuanto a los costes económicos, en la Unión Europea los costes asociados a enfermedades respiratorias se estiman en un 6 % del total anual del gasto sanitario, suponiendo la EPOC un 56 % dentro de este grupo (38,6 miles de millones de euros) (GOLD, 2025b).

ETIOPATOGENIA

La EPOC es el resultado final de una serie de interacciones acumulativas, complejas y dinámicas entre factores genéticos y ambientales a lo largo del tiempo. Específicamente, la etiopatogenia de la EPOC implica cambios patológicos inflamatorios y estructurales en las vías aéreas, el parénquima pulmonar y los vasos sanguíneos, que tienen como consecuencia el deterioro del flujo aéreo y del intercambio de gases.

En los pacientes con EPOC, se produce una modificación de la reacción inflamatoria normal ante la exposición a irritantes crónicos (fundamentalmente el humo del tabaco, pero también los otros factores de riesgo ambientales descritos previamente). Las causas del

aumento de esta respuesta inflamatoria aún no se conocen del todo, pero al menos en parte se sabe que se debe a causas genéticas.

En el desarrollo de la enfermedad, la exposición a estos irritantes produce un daño oxidativo que se traduce en un incremento del número de macrófagos en las vías aéreas periféricas, el parénquima y los vasos pulmonares, unido a un aumento de neutrófilos activados y de linfocitos. Estas células inflamatorias, junto a células epiteliales y otras células estructurales liberan múltiples mediadores inflamatorios quimiotácticos que atraen a más células inflamatorias y amplifican el proceso (mediante citocinas proinflamatorias) e inducen cambios estructurales (Figura 2).

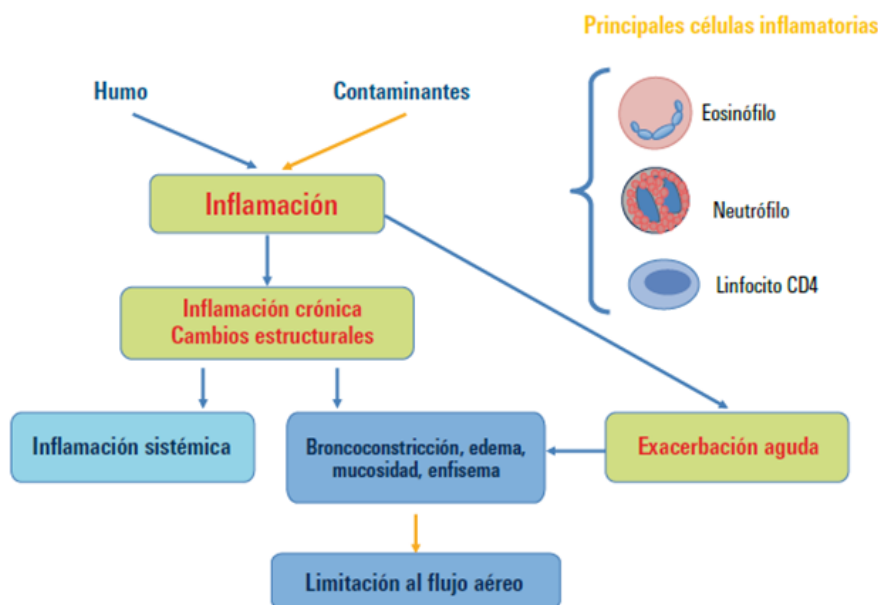


Figura 2. Inflamación crónica en la EPOC. Tomada de (CGCOF, 2017).

Se va instaurando así una inflamación aguda que lentamente induce un círculo vicioso hacia la inflamación crónica con hipertrofia/hiperplasia del músculo liso, acúmulo de células inflamatorias, fibrosis de la pared de las vías aéreas, y destrucción de tabiques alveolares (enfisema centrolobulillar) (Cortijo *et al.*, 2021; GOLD, 2025b).

En estos pacientes también se da cierta inflamación sistémica, que se refleja en la aparición en sangre de marcadores de inflamación (como $\text{TNF-}\alpha$), reactantes de fase aguda como proteína C reactiva y marcadores de activación

de neutrófilos y linfocitos, y que puede tener impacto en el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la EPOC (Cortijo *et al.*, 2021).

Las células inflamatorias más directamente implicadas en la génesis y el desarrollo de la EPOC son (CGCOF, 2017):

Linfocitos T: hay un aumento del número total en el parénquima pulmonar y en las vías respiratorias periféricas y centrales de los pacientes con EPOC, con un mayor aumento de células CD8+ en comparación con las CD4+ .

Neutrófilos: secretan serina proteasas como la elastasa de neutrófilo, la cathepsina G y la proteinasa 3, así como metaloproteinasas de matriz (MMP-8 y MMP-9), las cuales podrían contribuir a la destrucción alveolar. Estas proteasas también son potentes estimulantes de la formación de moco.

Células dendríticas: las vías respiratorias y el parénquima pulmonar contienen una red rica de células dendríticas cerca de la superficie, que controlan la entrada por vía inhalatoria de sustancias extrañas al organismo. Las células dendríticas pueden activar otras células inflamatorias e inmunes, como los macrófagos, neutrófilos o linfocitos T y B.

Células epiteliales: participan en la inmunidad adaptativa, y son una fuente importante de mediadores inflamatorios y proteasas en la EPOC. Es posible que el humo del tabaco y otros agentes nocivos alteren las respuestas inmunes y adaptativas de estas células, por lo que se aumentaría la susceptibilidad a sufrir una infección.

Macrófagos: se activan con el humo del tabaco u otras sustancias tóxicas y secretan muchas sustancias proinflamatorias (IL-8, LTB₄). Hay un aumento notable (5-10 veces más) del número de macrófagos en las vías respiratorias, el parénquima pulmonar, el fluido bronco alveolar y el esputo de los pacientes con EPOC.

Fibroblastos: son células clave en el desarrollo de la fibrosis peribronquiolar característica del remodelado bronquiolar de la EPOC.

Específicamente, en el caso del humo del tabaco, cada inhalación contiene millones de gotículas que presentan una mezcla compleja de químicos tóxicos derivados del tabaco y aditivos para modificar el sabor. Las partículas, una vez inhaladas van perdiendo fuerza de impulso a medida que avanzan por el tracto respiratorio y llegan a depositarse en las zonas terminales y bronquiolos, de forma que los gases tóxicos se reparten a través de las vías respiratorias y se depositan en los pulmones e inducen daño tisular ya sea directamente a través de la inducción de estrés oxidativo o indirectamente promoviendo la respuesta inflamatoria (Agustí *et al.*, 2019).

El monóxido de carbono (CO), los óxidos de azufre (SO₂ y SO₃), partículas en suspensión, el

ozono (O₃) y el dióxido de nitrógeno (NO₂) son los contaminantes atmosféricos más relacionados con los problemas respiratorios; por otro lado, a nivel doméstico, el aumento de los niveles de NO₂ interior, así como la humedad de las viviendas, se asocian también con síntomas respiratorios. Aunque en condiciones normales los mecanismos antioxidantes del organismo neutralizan eficazmente el estrés oxidativo, cuando éstos reducen de forma persistente su actividad se produce el proceso inflamatorio que tiene como punto final la EPOC (CGCOF, 2017).

Como consecuencia del proceso inflamatorio también se producen cambios estructurales, como el **aumento del grosor del tejido pulmonar** debido a la infiltración de las células inflamatorias y la fibrosis originada a lo largo del tiempo, que compromete el correcto paso del flujo aéreo. Además, se produce un remodelado de las vías aéreas a nivel de epitelio, lámina propia y músculo liso y adventicio, que pasan a aumentar su grosor debido a diversos factores de estimulación del crecimiento (como TGF-β o el VEGF), reduciéndose el diámetro de los espacios aéreos.

También existe evidencia de un **desequilibrio en el balance de las proteasas** presentes en los pulmones, como consecuencia de la acción de las células inflamatorias, de las epiteliales y de los mediadores detallados anteriormente, que rompen los componentes del tejido conectivo y bloquean las antiproteasas que equilibran la fisiología del tejido pulmonar. La **destrucción de elastina**, el principal componente del tejido conectivo del parénquima del pulmón, es uno de los principales mecanismos del enfisema (patología en la que las paredes del alveolo pierden su forma y se vuelven flácidas) además, disminuyen su número, lo que hace que haya menos pero más grandes, reduciendo el intercambio de gases en los pulmones.

Por último, los estudios de secuencia genómica en muestras respiratorias reflejan cambios en el microbioma en distintos compartimentos aéreos de los pacientes con EPOC, que se relaciona con la estimulación de la inflamación pulmonar, el aumento de la frecuencia de las exacerbaciones y alteración de las defensas de la mucosa, aunque esta área aún está por explorar (GOLD, 2025b).

PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES

La **sospecha clínica** de EPOC se basa en la aparición simultánea de síntomas específicos y la historia de exposición a factores de riesgo.

En cuanto a los síntomas, habitualmente se dan (APEPOC, 2021; GOLD, 2025b):

- **Disnea crónica:** progresiva, persistente y que empeora con el ejercicio. Se reconoce como ahogo o sensación de falta de aire, y es el principal síntoma de la EPOC. Aparece en fases más avanzadas de la enfermedad y se desarrolla de forma progresiva hasta limitar las actividades de la vida diaria.
- **Sibilancias recurrentes:** las sibilancias son sonidos de tono relativamente agudo producidos por el movimiento del paso del aire a través de las vías aéreas de pequeño calibre estrechadas o comprimidas.
- **Tos crónica:** puede ser intermitente y también improductiva. Se da más frecuentemente por las mañanas. La tos con expectoración se produce en casi un 30 % de los pacientes.
- **Expectoración:** la producción de esputo o el cambio en su viscosidad pueden ser habituales en la EPOC. La presencia de esputo purulento puede reflejar un incremento de mediadores inflamatorios o el inicio de una infección respiratoria. La producción regular de esputo durante tres o más meses en dos años seguidos se considera una *bronquitis crónica*.
- **Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior.**
- **Otra sintomatología:** a medida que progresa la enfermedad se pueden dar pérdida de peso o de masa muscular y anorexia. También existen ansiedad y depresión en algunos casos.

En el histórico de exposición a factores de riesgo, destacan los recogidos en la **Tabla 1** como más prevalentes.

Tabla 1. Principales factores de riesgo de la EPOC. A partir de (Ginel *et al.*, 2025; GOLD, 2025a).

Factores ambientales	• Exposición al humo del tabaco: fumador activo o pasivo, incluido intraútero (adulto fumador o exfumador de >10 paquetes/año). • Cigarrillos electrónicos. • Cannabis. • Exposición a contaminación doméstica (combustible de calefacción), ambiental o laboral (vapores, humos, polvos, gases y productos químicos ocupacionales).
Factores individuales	• Déficit de $\alpha 1$-antitripsina¹. • Nacimiento prematuro. • Bajo peso al nacer.
Factores infecciosos	• Infecciones en la infancia. • Tuberculosis. • VIH.

¹ La alfa₁-antitripsina es una enzima producida por el hígado, cuya función es inhibir la acción de otras enzimas denominadas proteasas. Las proteasas descomponen las proteínas, lo que es habitual en la reparación tisular. La alfa₁-antitripsina protege los pulmones de los efectos dañinos de estas proteasas. El déficit de alfa₁-antitripsina se produce por la herencia de una mutación en el gen que controla la producción y liberación de la enzima.

A raíz de la sospecha clínica, el diagnóstico de la EPOC se confirma midiendo la obstrucción al flujo aéreo mediante una espirometría forzada.

Espirometría

La espirometría es una prueba básica para el estudio de la función pulmonar. Los espirómetros son dispositivos que se usan para medir la cantidad de aire que se inhala y exhala y la rapidez con la que se hace. En la realización de la prueba, se requiere el máximo esfuerzo del paciente de cara a evitar la subestimación de los valores.

Las principales variables de la espirometría forzada son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). La FVC representa el volumen máximo de aire exhalado en una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, iniciada tras una maniobra de inspiración máxima y expresado en litros. El FEV1 corresponde al volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de FVC, también expresado en litros.

La realización de la espirometría consiste en inspirar todo el aire que se pueda con una pausa a capacidad pulmonar total inferior a 1 segundo, para posteriormente soplar rápido y fuerte y prolongar la espiración, seguido y sin parar. El registro debe prolongarse lo suficiente para que se alcance una meseta de volumen, que puede tardar más de 15 segundos si la enfermedad es grave. Se deben realizar un mínimo de 3 maniobras, separadas 1 minuto entre sí (García-Río *et al.*, 2013; GOLD, 2025b).

En el caso de las **espirometrías posbroncodilatación** (test clave diagnóstico en la EPOC), el FEV1 debe medirse 10-15 minutos después de administrar un agonista β_2 de acción corta o 30-45 minutos después de un anticolinérgico de acción corta o una combinación de ambos.

Las mediciones de espirometría se evalúan mediante la comparación de los resultados con los valores de referencia apropiados en función de la edad, la altura, sexo y etnia.

La presencia de un **FEV1/FVC posbroncodilatador** $< 0,7$ confirma la presencia de obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible, lo que ante una sospecha clínica permite corroborar el diagnóstico de EPOC (Figura 3).

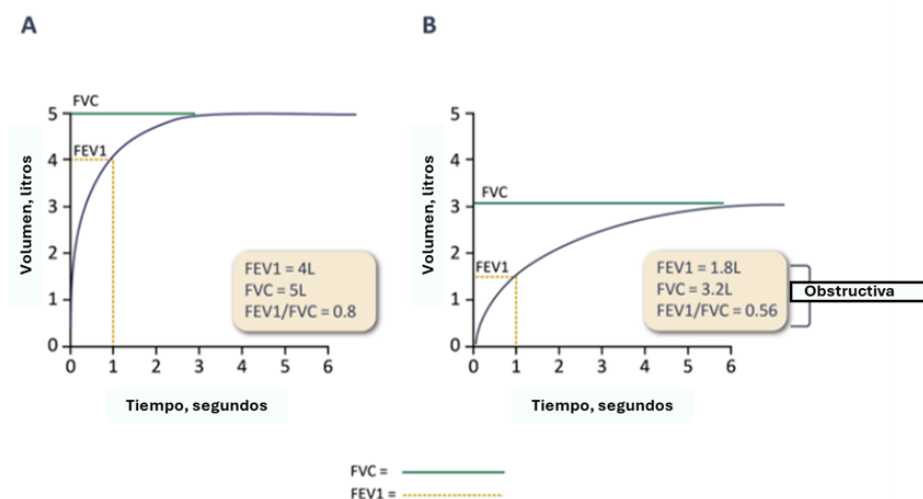


Figura 3. Flujos aéreos por espirometría. A. Curva normal. B. Curva de flujo aéreo obstruido. Adaptada de (GOLD, 2025b).

Así, para establecer el diagnóstico de la EPOC es necesario que se cumplan estos tres criterios:

- Presencia de síntomas respiratorios específicos.
- Exposición previa a factores de riesgo.

- Obstrucción del flujo aéreo medido en espirometría posbroncodilatación.

Una vez establecido el diagnóstico, se procede a la estratificación del riesgo.

El nivel de riesgo se entiende como la probabilidad de que el paciente pueda presentar agudizaciones, progresión de la enfermedad, futuras complicaciones, mayor consumo de recursos sanitarios o mayor mortalidad.

Según la actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) del 2025 (Miravittles *et al.*,

2025), se propone una clasificación en dos niveles de riesgo: bajo y alto, para la que se consideran el grado de obstrucción medio medido por el FEV1 post-broncodilatación (%), el nivel de disnea medio medido por la escala modificada de la *Medical Research Council*² (mMRC) y la historia de agudizaciones durante el año previo (Figura 4). Además, incluye distintas opciones de intervención terapéutica según la estratificación del riesgo.

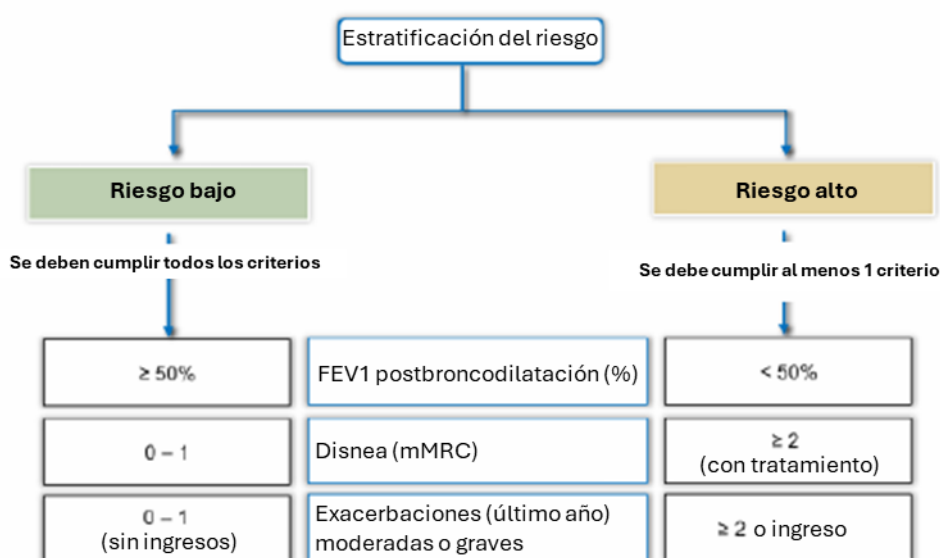


Figura 4. Estratificación del riesgo en pacientes con EPOC según GesEPOC 2025. Adaptada de (Miravittles *et al.*, 2025).

Adicionalmente, como parte de la caracterización del paciente de alto riesgo, la guía (Miravittles *et al.*, 2025), incluye la importancia de identificar el **endotipo inflamatorio**.

La mayoría de los pacientes con EPOC presentan **inflamación de predominio T1/T3** (no eosinofílica), caracterizada por el aumento de neutrófilos y macrófagos en el esputo, un mayor número de linfocitos Th-1 y células linfoides innatas (ILC)1, y mediada por citocinas como las IL-1 β , IL-17 y el TNF- α . En este grupo también se produce la infiltración de neutrófilos dirigida por citocinas como las IL-17 e IL-22, linfocitos Th17 e ILC3.

En contraste, aproximadamente el **20-30 %** de los pacientes pueden presentar **inflamación de tipo 2 (T2) predominante**, caracterizada por el incremento de eosinófilos en el esputo, mayores niveles de linfocitos Th-2 e ILC2 y mediada por IL-4 e IL-5. Puede ser fácilmente identificable por la eosinofilia periférica sanguínea y una elevada fracción de FeNO exhalada.

Esta distinción acarrea grandes consecuencias terapéuticas, ya que los niveles periféricos de eosinófilos son predictivos de una mayor respuesta a los corticosteroides inhalados y a las nuevas terapias biológicas para la EPOC.

² Esta escala se basa en la percepción del paciente sobre su propia dificultad para respirar, y se utiliza para clasificar la gravedad de la disnea en cinco niveles que van desde cero (ausencia) hasta cuatro (disnea grave que limita las actividades diarias). Es

fácil de usar y no requiere de equipos especiales ni pruebas adicionales, lo que la hace muy accesible y útil en el día a día. Se considera un predictor fiable de la mortalidad y la hospitalización en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Para la estratificación del riesgo también se dispone, basado en los mismos criterios, pero ligeramente modificados, del enfoque de la estrategia GOLD de 2025, de acuerdo con el cual se debe primero realizar una clasificación de la gravedad según la limitación al flujo aéreo (una vez confirmado el FEV₁/FCV posbroncodilatación < 0,7) (Tabla 2), y posteriormente se realiza la evaluación de los pacientes mediante herramientas como el mMRC o el cuestionario CAT (*COPD assessment test*). Tras identificar el nivel de flujo aéreo, recomienda una clasificación posterior según síntomas y/o

riesgo de exacerbaciones teniendo en consideración los cuestionarios anteriores, estableciendo 3 grupos de pacientes:

- **Grupo A:** paciente con pocos síntomas y pocas exacerbaciones.
- **Grupo B:** paciente con más síntomas y pocas exacerbaciones.
- **Grupo E:** paciente con más exacerbaciones, independientemente de la escala mMRC y el cuestionario CAT.

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de limitación al flujo aéreo en la EPOC según el enfoque de la estrategia GOLD 2025. Adaptada de (GOLD, 2025a).

Grado de gravedad	FEV ₁ (%)
Leve (Gold 1)	≥ 80 %
Moderada (Gold 2)	50-79 %
Grave (Gold 3)	30-49 %
Muy grave (Gold 4)	< 30 %

Diagnóstico diferencial con el asma

El asma y la EPOC son patologías caracterizadas por la obstrucción del flujo aéreo, crónicas, no curables y con agudizaciones intercurrentes. A pesar de diferir en su etiopatogenia, epidemiología, diagnóstico y tratamiento, no es infrecuente encontrar pacientes en los que se solapan características de ambas enfermedades.

El asma se considera una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, que cursa con una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

A diferencia de la EPOC, en el asma los síntomas pueden variar ampliamente de un día a otro (la disnea suele ocurrir solo tras exposición a alérgenos o irritantes, de manera episódica; la disminución de la ratio FEV₁/FVC se da también en los ataques de asma), y empeoran frecuentemente por la noche o a primera hora de la mañana. Además, también pueden darse conjuntamente alergias, rinitis y/o

eccema. Es más habitual que ocurra inicialmente en niños (la EPOC suele darse en pacientes de más de 40 años), y no tiene por qué estar directamente relacionada con el tabaquismo o exposición continua a factores de riesgo (aunque puede empeorarla). Además, debido a la carga genética, en el diagnóstico del asma se suelen dar antecedentes familiares (Cortijo *et al.*, 2021).

Agudizaciones y fenotipos de la EPOC

Actualmente, el concepto “agudización” se entiende como un síndrome en el que intervienen varios mecanismos etiopatogénicos con una expresión clínica similar.

Se define como un episodio de inestabilidad clínica en un paciente con EPOC debido al agravamiento de la limitación respiratoria del flujo aéreo o del proceso inflamatorio subyacente, caracterizado por un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios en comparación con la situación basal.

La **agudización** de la EPOC se caracteriza por un aumento de la disnea y/o tos y esputo que empeoran en **menos de 14 días**, pudiendo ir acompañados de taquipnea y/o taquicardia.

Los factores desencadenantes suelen ser infecciones virales respiratorias (los rinovirus son los más prevalentes), bacterianas (incluyendo microorganismos atípicos) como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros, y factores ambientales, como la contaminación del aire o el exceso de calor, que también pueden iniciar o amplificar estos eventos.

Habitualmente los síntomas suelen estar presentes durante 7-10 días. Para la valoración del episodio agudo, se consideran los cambios en la escala mMRC, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y la alteración de nivel de consciencia. Las exacerbaciones por infecciones virales suelen ser más graves, duran más y provocan más hospitalizaciones (Ginel *et al.*, 2025).

Para los pacientes de alto riesgo, dependiendo del número de exacerbaciones, según la GesEPOC se plantean **tres fenotipos distintos** de cara a individualizar el tratamiento de acuerdo con los síntomas (Maravittles *et al.*, 2025):

- **Fenotipo no agudizador:** se caracteriza por presentar como máximo una agudización el año previo sin requerir atención hospitalaria.
- **Fenotipo agudizador no eosinofílico:** aquellos pacientes con EPOC de alto riesgo en los que se presenten en el año previo dos o más agudizaciones ambulatorias moderadas que hayan requerido tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos, o al menos una agudización grave que precisen de atención hospitalaria, separadas al menos cuatro semanas desde la resolución de cada una, o 6 semanas desde el inicio del tratamiento. Además, estos pacientes han de presentar preferentemente un endotipo T1/T3, con < 300 eosinófilos/mm³ en sangre periférica.
- **Fenotipo agudizador eosinofílico:** Además de ser fenotipo agudizador, es

requisito para esta clasificación presentar > 300 eosinófilos/mm³ en fase estable (no durante la exacerbación), medidos durante diferentes momentos. Esto es un endotipo predominantemente eosinofílico o T2. Este fenotipo se presenta en un 15-25 % de los pacientes con EPOC, que son más sensibles a los corticoides inhalados, aunque la eficacia de estos disminuye con la reducción de la eosinofilia en sangre.

En los pacientes de alto riesgo, además, existen una serie de “rasgos” derivados de la progresión de la enfermedad que son tratables y pueden variar en función del paciente, si bien pueden coexistir todos ellos a la vez. Se trata de características clínicas, fisiológicas o biológicas que pueden cobrar entidad propia y tratarse de forma adicional a la EPOC. En la **Tabla 3** se recogen los rasgos tratables más relevantes con sus características más destacadas.

Comorbilidades de la EPOC

Además de los rasgos descritos a nivel respiratorio, los pacientes con EPOC presentan comorbilidades con más frecuencia que la población general (una media de seis). Estas enfermedades interactúan entre ellas empeorando el pronóstico y dificultando su diagnóstico y tratamiento.

Como comorbilidades más frecuentes, destacan la patología cardiovascular (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o trastornos del ritmo cardíaco), la diabetes *mellitus* (que empeora la evolución y aumenta la mortalidad), el cáncer (significativamente el de pulmón), la insuficiencia renal crónica (presente en el 21 % de los pacientes con EPOC, puede complicar el manejo debido a los efectos de la hipoxemia y daño endotelial por procesos inflamatorios), la osteoporosis, las enfermedades psiquiátricas (ansiedad y depresión), la anemia, el déficit de vitamina D (que se asocia a un deterioro de la función pulmonar, un incremento de exacerbaciones y pérdida de la masa ósea), las alteraciones nutricionales y el deterioro cognitivo (Ginel *et al.*, 2025).

Tabla 3. Rasgos tratables de la EPOC. Adaptada de (Santos-Lasaosa *et al*, 2020).

Riesgo tratable	Descripción
Deficiencia de alfa ₁ -antitripsina (DAAT)	La DAAT grave afecta aproximadamente a 1 de cada 4500 individuos caucásicos. Se debe realizar al menos una medida de las concentraciones séricas de AAT o una determinación genotípica.
Disnea refractaria	Aunque se considere un síntoma, la disnea a pesar del tratamiento con broncodilatación dual requiere una evaluación que incluya la posibilidad de identificar comorbilidades que puedan empeorarla, como la insuficiencia cardíaca.
Enfisema grave e hiperinsuflación	La presencia de un enfisema grave con hiperinsuflación ³ condiciona una disnea grave e intolerancia al ejercicio.
Hipertensión pulmonar	Principalmente en pacientes fumadores, se observan anomalías en la circulación pulmonar que incluyen hipertrofia de las células musculares lisas o incremento de la respuesta inflamatoria en los vasos sanguíneos que llevan a disfunción endotelial. Es un factor de mal pronóstico. Se suele manifestar también con disnea grave o desproporcionada e intolerancia al ejercicio.
Insuficiencia respiratoria	Presión parcial de oxígeno (PaO ₂) < 60 mm Hg y/o PaCO ₂ > 45 mm Hg.
Hipercapnia crónica	Es una condición médica caracterizada por niveles elevados de dióxido de carbono (CO ₂) en la sangre. Si no se trata, la hipercapnia puede ocasionar complicaciones graves, como insuficiencia respiratoria.
Bronquitis crónica	Producción de expectoración durante al menos tres meses seguidos en dos años consecutivos. Es un factor de riesgo de agudizaciones frecuentes y tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes.
Bronquiectasias	Son dilataciones de los bronquios que causan infecciones bronquiales de repetición y, en ocasiones, otros síntomas como hiperreactividad bronquial o hemoptisis. El fenotipo agudizador puede presentar bronquiectasias en hasta un 70 % de los casos.
Infección bronquial crónica (IBC)	La IBC se define como el aislamiento de un mismo microorganismo potencialmente patógeno en al menos tres cultivos de esputo en un año, separados al menos un mes entre ellos. La presencia de IBC se asocia a mayor frecuencia y gravedad de las agudizaciones y peor pronóstico.

³ La hiperinsuflación se da cuando el volumen de gas en los pulmones se ve incrementado comparado con los valores normales al final de una espiración espontánea. Se debe a la pérdida de elastina y la obstrucción de las vías aéreas a la hora de expulsar el aire.

TRATAMIENTO

Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento que cure o revierta los daños crónicos producidos por la EPOC, por lo que la aproximación actual comprende medidas generales no farmacológicas, tratamiento farmacológico sintomático, vacunación y abordaje de los rasgos tratables.

El objetivo general de todas las medidas se resume en:

- Reducir los síntomas.
- Disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones.
- Mejorar la calidad de vida.
- Mejorar el pronóstico.

Todas estas medidas suponen beneficios tanto a corto plazo (control de la enfermedad) como objetivos a medio y largo plazo (reducir el riesgo asociado y mejorar el pronóstico) (GOLD, 2025b).

La terapéutica se fundamenta en la administración de fármacos inhalados, con distintos mecanismos, rapidez de acción y perfiles de eficacia y seguridad.

A continuación, se describen las principales familias de tratamientos indicados en el manejo de la EPOC.

Tratamiento farmacológico

La base del tratamiento farmacológico la constituyen los broncodilatadores y, en determinados casos, los corticoides inhalados.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores son fármacos capaces de relajar el músculo liso de las vías aéreas, por lo que provocan la reversión inmediata de la obstrucción al flujo aéreo. También previenen la broncoconstricción. En el tratamiento de la EPOC, han demostrado mejorar el FEV1 y otras variables espirométricas. Aunque existe una diversidad de mecanismos relajantes del músculo liso de las vías aéreas (**Figura 5**), solo tres categorías farmacológicas han demostrado eficacia clínica:

1. Agonistas β_2 -adrenérgicos.
2. Antagonistas muscarínicos.
3. Metilxantinas (teofilina).

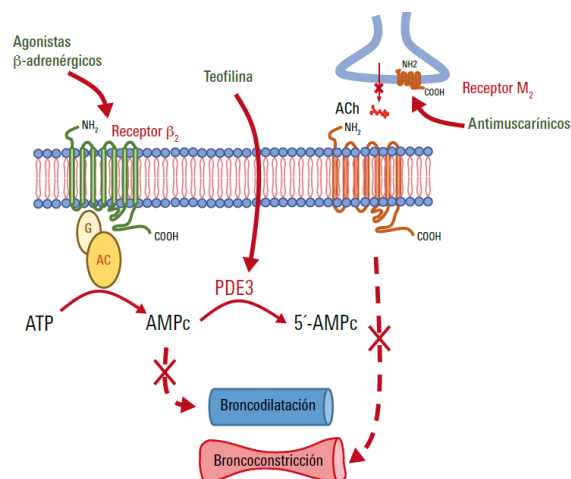


Figura 5. Mecanismo de acción de los fármacos broncodilatadores. Tomada de (Cortijo *et al.*, 2021). ACh: acetilcolina; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; ATP: adenosín trifosfato; G: proteína G; PDE3: fosfodiesterasa 3; Receptor M2: receptor muscarínico tipo 2.

Agonistas β_2 -adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos β_2 están presentes en el músculo liso de las vías aéreas, sobre todo en las vías periféricas, aunque también en el epitelio, la pared alveolar, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular pulmonar, células con capacidad de liberar mediadores (mastocitos, basófilos, eosinófilos) y en los ganglios y las terminaciones nerviosas postganglionares colinérgicas (CGCOF, 2017).

Como otros receptores de membrana, los receptores β_2 se encuentran ligados a proteínas reguladoras fijadoras de guanosina trifosfato (proteínas G). La unión de los agonistas a los receptores β_2 -adrenérgicos activa la proteína G, lo cual va a facilitar la estimulación de la adenilato ciclasa (AC), que aumenta la formación de AMPc intracelular, activando a la proteína cinasa A (PKA), que va a fosforilar enzimas y proteínas intracelulares.

A través de este mecanismo de acción, se desencadenan las siguientes respuestas farmacológicas (Cortijo *et al.*, 2021):

- Disminución de la liberación de mediadores a partir de mastocitos pulmonares humanos.
- Disminución de la extravasación microvascular y, por tanto, reducción del desarrollo de edema en la mucosa bronquial.
- Mejora de la eliminación mucociliar.
- Relajación del músculo liso bronquial por fosforilación de la miosina, que se separa de la actina; por hiperpolarización de la membrana plasmática y reducción del Ca^{2+} citosólico y por la reducción de la neurotransmisión en los nervios colinérgicos de las vías respiratorias, al inhibir la liberación de acetilcolina (ACh).

Existe una gran diversidad de fármacos agonistas adrenérgicos β_2 selectivos disponibles, que se distinguen básicamente en función de la duración de sus efectos. Se utilizan mayoritariamente en forma de aerosol (Tabla 4), aunque también existen formulaciones orales de terbutalina y de salbutamol, e incluso parenterales. Por vía inhalatoria, con diferentes formulaciones y dispositivos están disponibles:

- **Agonistas β_2 de acción corta (*short-acting β_2 agonists*; SABA):** tienen un inicio de acción rápido (5-30 minutos), que se mantiene durante 4-6 horas. Proporcionan alivio rápido de la broncoconstricción aguda. Los efectos adversos, como taquicardia, hiperglucemia, hipopotasemia, hipomagnesemia y temblores musculares mediados por β_2 , son menores con la administración inhalada que con la administración sistémica. Los principios activos disponibles en España son salbutamol y terbutalina.
- **Agonistas β_2 de acción larga (*long-acting β_2 agonists*; LABA):** la lipofilia de estos compuestos (Figura 6) les confiere duración de acción prolongada, proporcionando broncodilatación durante más de 12 horas, pudiendo superar en algunos casos las 24 h; esto permite una posología regular con una o dos administraciones diarias. Actualmente están disponibles en España salmeterol, formoterol, indacaterol, vilanterol (solo en combinación) y olodaterol.

Tabla 4. Fármacos agonistas β_2 -adrenérgicos, dispositivos y perfiles farmacocinéticos. A partir de (Cortijo *et al.*, 2021; Miravittles *et al.*, 2025)

Fármaco	Dispositivo	Dosis	Inicio de acción (minutos)	Duración de la acción (horas)
SABA				
Salbutamol	ICP: 100 µg/inh.	200 µg/4-6 h	3-5	3-6
Terbutalina	Turbuhaler®: 500 µg/inh. (IPS)	500 µg/6 h	3-5	3-6
LABA				
Indacaterol	Breezhaler®: 150 µg o 300 µg/inh. (IPS)	150 µg/24 h	7-15	> 24
Formoterol	Aerolizer®: 12 µg/inh. (IPS) ICP: 12 µg/inh. Turbuhaler®: 9 µg/inh. (IPS)	9-12 µg/12 h	5-7	11-12
Olodaterol	Respimat®: 2,5 µg/inh. (IVS)	5 µg/24 h	7-20	> 24
Salmeterol	ICP: 25 µg/inh. Accuhaler®: 50 µg/inh. (IPS)	50 µg/12 h	20-45	11-12
Vilanterol	<i>En combinaciones</i>	22 µg/día	7-15	> 24

ICP: inhaladores de cartucho presurizado; IPS: inhaladores de polvo seco; IVS: inhaladores de vapor suave. LABA: *long-acting β_2 agonists*. SABA: *short-acting β_2 agonists*.

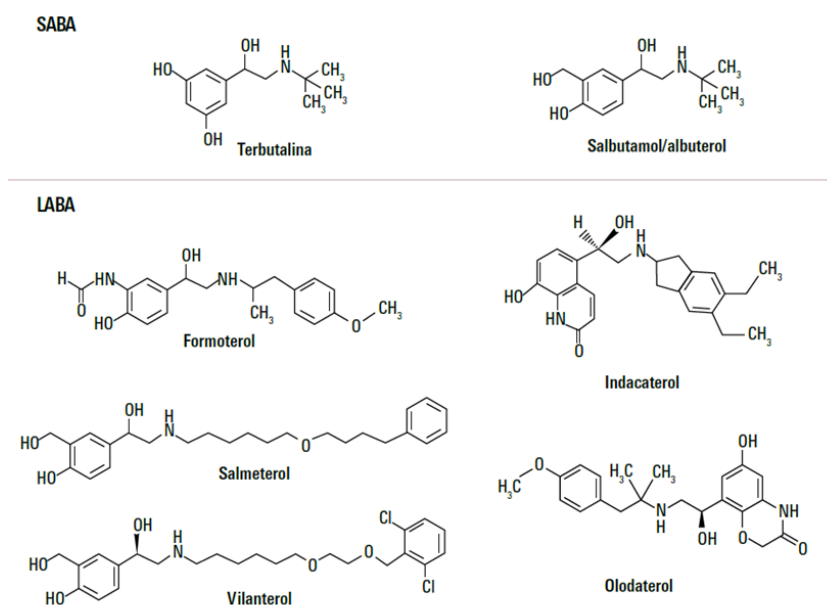


Figura 6. Estructura química de los agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (SABA) y larga (LABA). Tomada de (Cortijo *et al.*, 2021).

Para evaluar la eficacia de los SABA en EPOC estable, se dispone de una revisión Cochrane que incluyó a 30 ensayos clínicos aleatorizados y comparados con placebo de pacientes con EPOC estable en tratamiento con alguno de estos fármacos durante al menos una semana. El uso de SABA de manera regular durante al menos 7 días se asoció a mejoras en la función pulmonar medida por espirometría forzada post-broncodilatación (mejora ligera pero estadísticamente significativa de la FEV1 respecto a placebo) y a mejoras en la puntuación de la disnea (Sestini *et al.*, 2002).

En lo que respecta a los LABA, para establecer su eficacia en monoterapia, se dispone de una revisión Cochrane en la que se incluyeron 26 ensayos clínicos aleatorizados que reclutaron a un total de 14 939 pacientes y que evaluaban el tratamiento con formoterol 12 o 24 μ g, salmeterol 50 μ g con un mínimo de 12 semanas de duración respecto a placebo. La administración de estos agentes por vía inhalatoria dos veces al día mostró una mejora estadísticamente significativa en la FEV1 y volúmenes pulmonares, así como en la sintomatología de la disnea, estado de salud, ratio de exacerbaciones y número de hospitalizaciones, sin mostrar efecto en la reducción de la mortalidad o el deterioro de la función pulmonar (Kew *et al.*, 2013).

Indacaterol administrado una vez al día ha demostrado mejoría en la disnea, estado de salud y disminución de las exacerbaciones; sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar tos después de la inhalación del fármaco. Olodaterol y vilanterol también son LABAs que han demostrado mejorar la función pulmonar y la sintomatología (GOLD, 2025b).

Los principales **eventos adversos** derivados del tratamiento con este grupo se deben a su acción adrenérgica, y dependen en gran medida de la dosis y la vía de administración. La vía inhalatoria permite reducir la frecuencia e intensidad de estos eventos adversos, que prácticamente son indetectables si se administran adecuadamente y a las dosis prescritas.

La estimulación de los receptores β_2 -adrenérgicos puede producir taquicardia sinusal en reposo y precipitar alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes susceptibles. Además, se ha observado temblor fino de las extremidades en pacientes ancianos a dosis elevadas, independientemente de la ruta de administración. Las caídas moderadas en la presión parcial de oxígeno (PaO_2) también pueden darse tras la administración de estos fármacos, aunque la importancia clínica de este evento es aún incierta (CGCOF, 2017).

Antagonistas muscarínicos

Los fármacos antimuscarínicos bloquean de forma competitiva la unión al receptor muscarínico de la acetilcolina (ACh) liberada en las terminaciones nerviosas que llegan a la musculatura lisa bronquial (fundamentalmente receptores M3, responsables de la broncoconstricción). El efecto se ha observado principalmente en bronquios grandes y medianos. Además, el bloqueo colinérgico reduce la secreción bronquial, aunque sus consecuencias son variables; en situaciones de hipersecreción bronquial es conveniente limitar la

secreción, pero la densificación del esputo puede hacer más difícil su expulsión (Cortijo *et al.*, 2021).

Según las características farmacocinéticas, también se pueden distinguir dos grandes grupos de antagonistas muscarínicos: los SAMA: *short-acting muscarinic antagonist* (únicamente se incluye en este grupo el bromuro de ipratropio) y los LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (bromuro de tiotropio, bromuro de aclidinio, bromuro de glicopirronio y bromuro de umeclidinio) (Tabla 5).

Tabla 5. Fármacos antagonistas muscarínicos, dispositivos y perfiles farmacocinéticos. A partir de (Cortijo *et al.*, 2021; Miravittles *et al.*, 2025)

Fármaco	Dispositivo	Dosis	Inicio de acción (minutos)	Duración de la acción (horas)
SAMA				
Bromuro de ipratropio	ICP: 20 µg/inh.	20-40 µg/4-6 horas	15	6-8
LAMA				
Bromuro de tiotropio	Respimat®: 2,5 µg/inh. (IVS) Handihaler® y Glenmark®: 18 µg/inh. (IPS) Zonda®: 10 µg/inh. (IPS)	5 µg/24 horas 18 µg/24 horas	> 30	≥ 24
Bromuro de aclidinio	Genuair®: 322 µg/inh. (IPS)	322 µg/24 horas	15	12
Bromuro de glicopirronio	Breezhaler®: 44 µg/inh. (IPS)	44 µg/ 24 horas	5	12-24
Bromuro de umeclidinio	Ellipta®: 55 µg/inh. (IPS)	55 µg/24 horas	15	≥ 24

ICP: inhaladores de cartucho presurizado; IPS: inhaladores de polvo seco; IVS: inhaladores de vapor suave. LAMA: *long-acting muscarinic antagonist*; SAMA: *short-acting muscarinic antagonist*.

La actuación a nivel pulmonar se debe a la presencia de amonio cuaternario en los compuestos, lo que impide su absorción a nivel sistémico (Figura 7).

Como particularidad, cabe destacar que el bromuro de ipratropio también ejerce un bloqueo inhibitorio del receptor neuronal M2, que potencialmente puede causar broncoconstricción vagal. *Grosso modo*, los LAMA parecen presentar una unión prolongada a los receptores muscarínicos M3 y una velocidad de disociación más rápida de los receptores M2, lo

que prolonga la duración del efecto broncodilatador.

Con respecto a la eficacia de bromuro de ipratropio como antagonista muscarínico de corta duración se ha demostrado en una revisión sistemática de 7 ensayos clínicos aleatorizados que la combinación de este con los LABA no presenta beneficios adicionales respecto a los LABA en monoterapia en términos de función pulmonar, mejora del estado de salud general y necesidad de corticoides orales (Appleton *et al.*, 2006).

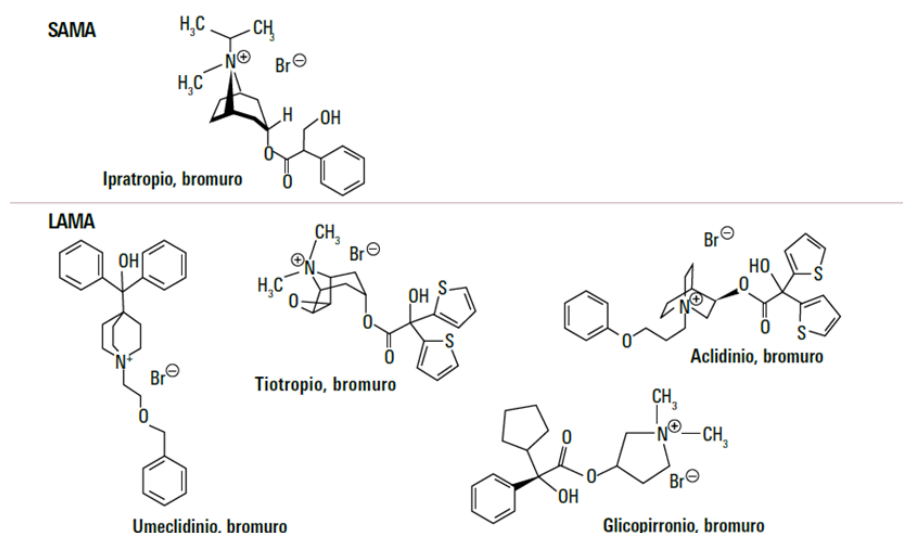


Figura 7. Estructura química de los antagonistas muscarínicos de acción corta (SAMA) y de acción larga (LAMA). Tomada de (Cortijo *et al.*, 2021).

Para los LAMA, se dispone de una revisión sistemática en la que se demostró que la administración inhalada de este tipo de fármacos (principalmente bromuro de tiotropio y aclidinio) mejoraba la hipersecreción de esputo y la tos en EPOC moderada a grave (Calzetta *et al.*, 2022). Además, de manera comparativa, se dispone de dos ensayos clínicos que demostraron mayor efectividad de bromuro de tiotropio vs. dos LABA (salmeterol e indacaterol) en términos de prevención de exacerbaciones (GOLD, 2025b).

Los fármacos antimuscarínicos por vía inhalatoria se absorben poco, lo que limita la aparición de eventos adversos sistémicos. No obstante, durante la administración de estos medicamentos puede aparecer sequedad de boca, retención urinaria, incremento de la presión ocular e irritación faríngea. Además, pueden aumentar el efecto de otros anticolinérgicos utilizados en otras indicaciones clínicas.

Metilxantinas (teofilina)

Las metilxantinas son fármacos broncodilatadores débiles cuyo mecanismo de acción no se conoce del todo. Se cree que su acción farmacológica se debe a un efecto antagonista sobre la adenosina, un mediador que produce broncoconstricción a través de la interacción con

receptores prurinérgicos tipo A_2 . También se baraja una inhibición de la liberación de mediadores, la disminución de la permeabilidad vascular, el aumento del transporte mucociliar, así como un aumento de la apoptosis de células inflamatorias (neutrófilos), del rendimiento de los músculos respiratorios y la inducción de la actividad de la enzima histona desacetilasa, lo que inhibiría la expresión de genes proinflamatorios (CGCOF, 2017).

Aunque la dosis habitual de la teofilina (Figura 8) es de 200-300 mg/12 horas por vía oral en comprimidos de liberación sostenida, se han obtenido buenos resultados con dosis de 200 o 300 mg/día en preparados de liberación retardada de 24 horas. Dosis más bajas (100 mg/12 h) han demostrado efectos beneficiosos sobre la FEV1 pre-broncodilatador, aunque no han mostrado efecto sobre la prevención de exacerbaciones.

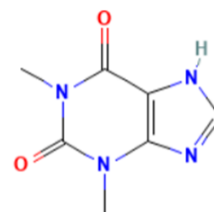


Figura 8. Estructura química de la teofilina.

Corticoides inhalados (CI)

Los corticosteroides –y más concretamente, los glucocorticoides– son los medicamentos antiinflamatorios más potentes y eficaces actualmente disponibles para el tratamiento del asma y de la EPOC.

Los glucocorticoides, tras unirse a sus receptores intracelulares, actúan como factores de transcripción capaces de modular la expresión génica, induciendo, entre otras acciones, la síntesis de lipocortina-1, polipéptido que inhibe la fosfolipasa A2 (enzima clave en la producción de mediadores de la inflamación como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador plaquetario) y disminuyen la formación de citocinas tales como la IL-5, la IL-3 y el TNF.

Por vía inhalatoria permiten conseguir un efecto antiinflamatorio local con poca o nula repercusión adversa sistémica. Con indicación autorizada para la EPOC, destacan budesonida y fluticasona (Figura 9) solas o en combinación con algunos agonistas β_2 , o beclometasona, siempre en combinaciones (CGCOF, 2017).

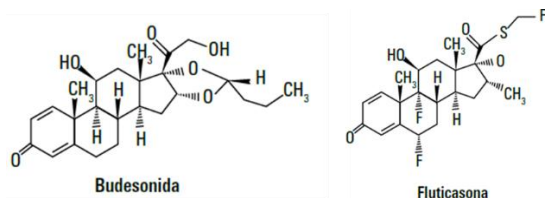


Figura 9. Estructura química de budesonida y fluticasona. Tomada de (Cortijo *et al.*, 2021).

La mayoría de los estudios con CI en monoterapia han demostrado que su administración no modifica el declive de la FEV1 o la mortalidad a largo plazo en los pacientes con EPOC. Sin embargo, sí que existe evidencia de la eficacia de la combinación de un CI con un LABA en la mejora de la función pulmonar, estado de salud y reducción de exacerbaciones (GOLD, 2025b).

Adicionalmente, se dispone de los datos de un análisis en el que se investigó la eficacia de vilanterol en monoterapia y la combinación de este con fluticasona respecto a placebo en términos de reducción del deterioro en la FEV1 en un total de 16 485 pacientes con EPOC moderada. La combinación mostró una reducción

mayor que la monoterapia (Calverley *et al.*, 2018).

En términos de seguridad, el uso de corticoides inhalados se ha relacionado con alteraciones del microbioma del flujo aéreo y con la prevalencia de candidiasis oral, disfonía, hematomas y, más recientemente, aumento relevante del riesgo de neumonía. Cuando se administran dosis elevadas, pueden, a la larga, causar efectos nocivos similares a los causados por la administración oral. Por otra parte, cuando el paciente ha sido tratado con glucocorticoides de forma continuada durante meses o años, no deben retirarse de forma brusca, ya que ello puede causar agudizaciones graves de la enfermedad. La retirada se debe hacer de forma lenta y progresiva, durante semanas o incluso meses (CGCOF, 2017).

Inhibidores de la PDE4 (IPDE4)

Se ha demostrado la existencia de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) en el bronquio humano y en células inflamatorias (monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y neutrófilos), así como la capacidad de los inhibidores de la PDE4 de interferir en la transducción de señales en estas células inflamatorias.

Roflumilast (Figura 10) es un inhibidor selectivo de la PDE4 que se utiliza por vía oral y que inhibe la formación de radicales libres de oxígeno en las células epiteliales, neutrófilos y células musculares lisas. Además, permite reducir la liberación de diversos mediadores inflamatorios, como leucotrieno B₄ (LTB₄); interleucinas (IL-2, IL-4, IL-5); TNF α e interferón gamma (IFN- γ), entre otros. También inhibe la proliferación de las células musculares lisas de la arteria pulmonar, de las células endoteliales y de los fibroblastos.

Además de su actividad antiinflamatoria, roflumilast mejora el aclaramiento mucociliar de los pulmones (CGCOF, 2017). Los efectos secundarios causados por el roflumilast se observan principalmente durante las 4 primeras semanas, y los más comunes son diarreas (9 %), náuseas (5 %) y cefaleas (6 %). Aunque hay que señalar que la mayor parte de estos efectos secundarios duraron menos de 4 semanas y se resolvieron a medida que continuaba el tratamiento.

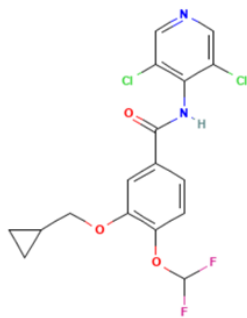


Figura 10. Estructura química de roflumilast.

Combinaciones en terapia inhalada

Las combinaciones de broncodilatadores con distintos mecanismos y duraciones de acción han demostrado incrementar el nivel de broncodilatación con un bajo riesgo de eventos adversos, comparado con el incremento de la dosis de un solo broncodilatador. La administración de estas combinaciones en un único dispositivo proporciona mejoras en la adherencia.

Las combinaciones de SABAs con SAMAs han demostrado superioridad respecto a las dos medicaciones por separado en la mejora de la FEV1 y los síntomas.

Existen numerosas combinaciones de LABA y LAMA disponibles en un único inhalador (Tabla 6) que han mostrado una mejoría en la función pulmonar superior a los agentes en monoterapia. Hay numerosos estudios que reflejan esta mejoría en las variables reportadas por los pacientes, función pulmonar y síntomas, independientemente de las características basales (GOLD, 2025b).

Se dispone de un ensayo clínico doble ciego de grupos paralelos con EPOC estable y bajo riesgo, que no recibían corticoides y se aleatorizaron a la combinación umeclidinio/vilanterol (62,5/25 µg una vez al día), umeclidinio (62,5 µg una vez al día) o salmeterol (50 µg dos veces al día) en el que tras 24 semanas el cambio respecto a basal en la FEV1 fue mayor con la combinación respecto a ambas monoterapias ($p < 0,001$). Además, esta combinación también demostró mejorías consistentes en la disnea y en el resto de las medidas sintomáticas en todos los puntos temporales. Los perfiles de seguridad a lo largo del estudio fueron similares (Maltais *et al.*, 2019).

Respecto a la combinación de LABA+LAMA vs. LABA+CI, existe evidencia contradictoria respecto a la disminución del riesgo de exacerbaciones. En un estudio observacional de vida real realizado para pacientes con EPOC de 55 o más años en Reino Unido, después 1 año de seguimiento, ambas combinaciones mostraron una eficacia similar en la incidencia de las exacerbaciones moderadas o graves (*hazard ratio*, HR= 1,04; IC₉₅ % 0,65 a 1,36), si bien la **incidencia de neumonía grave** que requiere hospitalización fue menor con el tratamiento con LABA+LAMA (HR= 0,66; IC₉₅ % 0,41 a 1,05) (Suisse *et al.*, 2019).

La terapia triple (LAMA+LABA+CI) se puede utilizar en pacientes no adecuadamente controlados, y ha demostrado mejorar la función pulmonar, las variables reportadas por el paciente y reducir las exacerbaciones comparada con LAMA en monoterapia, LABA+LAMA y LABA+CI.

Como ejemplo, se puede aludir a un ensayo clínico fase 3, aleatorizado de 52 semanas de duración en el que se evaluó la eficacia y seguridad de la triple terapia con LAMA+LABA+CI en pacientes con EPOC moderada-grave, y al menos una exacerbación en el año anterior. En este estudio, se aleatorizó a los pacientes (N= 8509) en proporción 1:1:1 a recibir triple terapia con budesonida (con 320 o 160 µg de budesonida + 18 µg de glicopirronio y 9,6 µg de formoterol), o a dos terapias duales distintas (18 µg de glicopirronio y 9,6 µg de formoterol o 9,6 µg de formoterol y 320 µg de budesonida). Con similar incidencia de eventos adversos entre los distintos grupos, los resultados de eficacia mostraron una tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves de 1,09 y 1,07 en los grupos de 320 y 160 µg de budesonida en la triple terapia frente a 1,42 en el grupo de glicopirronio-formoterol y 1,24 en el grupo de budesonida-formoterol (Rabe *et al.*, 2020).

Por último, existe evidencia procedente de dos ensayos clínicos controlados de un año de duración con un amplio grupo de pacientes que han proporcionado nueva evidencia en la **reducción de la mortalidad por todas las causas** con las combinaciones a dosis fijas de triple terapia vs. terapia dual (GOLD, 2025b).

Tabla 6. Combinaciones de fármacos en doble o triple terapia inhalada. Adaptada de (Miravittles *et al.*, 2025; Ginel *et al.*, 2025).

	Principios activos	Dispositivo	Dosis
SABA + SAMA	Salbutamol/ipratropio	Solución para inhalación: 2,5 mg/0,5 mg (nebulización)	2,5/0,5 mg/6-8 horas
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
	Fluticasona furoato/vilanterol	Ellipta®: 92/22 µg/inh	92/22 µg / 24 h
LABA + LAMA	Acilidinio/formoterol	Genuair®: 340/12 µg/inh. (IPS)	340/12 µg/24 horas
	Umeclidinio/vilanterol	Ellipta®: 55/22 µg/inh. (IPS)	55/22 µg/24 horas
	Glicopirronio/indacaterol	Breezhaler®: 85/43 µg/inh. (IPS)	85/43 µg/24 horas
	Tiotropio/olodaterol	Respimat®: 2,5/2,5 µg/inh. (IVS)	5/5 µg/24 horas
LABA + LAMA + CI	Vilanterol/umeclidinio/fluticasona	Ellipta®: 92/55/22 µg/inh (IPS)	1 inh./24 horas
	Beclometasona/formoterol/glicopirronio	ICP: 88/5/9 µg/inh. Nexthaler®: 88/5/9 µg/inh. (IPS)	2 inh./12 horas
	Budesonida/formoterol/glicopirronio	ICP Aerosphere®: 160/5/7,2 µg/inh	2 inh./12 horas

ICP: inhaladores de cartucho presurizado; IPS: inhaladores de polvo seco; IVS: inhaladores de vapor suave.

Agentes biológicos: dupilumab

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana, de administración subcutánea, que inhibe la señalización de la IL-4 y la IL-13. Dupilumab inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor de tipo I (IL-4Rα/γc), así como la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα). La IL-4 e IL-13 son los principales impulsores en la inflamación T2 presente en enfermedades como la EPOC. El bloqueo de la ruta de la IL-4/IL-13 mediante dupilumab disminuye muchos de los mediadores de la inflamación T2.

La eficacia en EPOC se sustenta en dos ensayos clínicos de fase 3, con diseño aleatorizado,

doble ciego, controlado con placebo en pacientes con EPOC, bronquitis crónica e historial de dos o más exacerbaciones moderadas o una o más exacerbaciones graves en el último año, además del tratamiento con LABA+LAMA+ICS, y con un recuento de eosinófilos ≥ 300 células/ μ l. Dupilumab demostró una reducción clínica y estadísticamente significativa en la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC durante un periodo de 52 semanas, en comparación con el placebo. La reducción relativa en la tasa de exacerbaciones fue del 33 % en los datos combinados de ambos estudios. La reducción de los eventos de exacerbación se debió principalmente a las exacerbaciones moderadas, sin diferencias estadísticamente significativas en las exacerbaciones graves.

En ambos estudios, los pacientes mostraron una mejora en la función pulmonar, determinada por el cambio en la FEV1 pre-broncodilatador desde el inicio hasta la semana 12 y la semana 52 (variables de eficacia secundarias). La mejora en la FEV1 pre-broncodilatador fue rápida, con una diferencia inicial entre dupilumab y el placebo que comenzó en la semana 2 y se mantuvo hasta la semana 52. El perfil de seguridad es similar al conocido para otras indicaciones previamente autorizadas, siendo los eventos adversos más frecuentes las infecciones, trastornos gastrointestinales y respiratorios (AEMPS, 2024).

Además de dupilumab, en la actualidad se está investigando la eficacia de otros agentes biológicos para la reducción de las exacerbaciones en grandes ensayos clínicos, fundamentalmente en las poblaciones que presentan un recuento de eosinófilos mayor (predominio de endotipo T2).

Manejo clínico de la EPOC

En consonancia con los dos tipos de estratificación del riesgo (GesEPOC y GOLD), también existen dos aproximaciones al manejo clínico de la EPOC muy similares. Por aplicación en el ámbito nacional, en este informe se expondrá el manejo descrito por las guías GesEPOC (Miravittles *et al.*, 2025), puntualizando en algún caso la diferencia respecto a la estrategia GOLD.

Tratamiento farmacológico de la EPOC estable

La aproximación al tratamiento de la EPOC debe ser individualizada, según las características clínicas de los pacientes; guiada por los síntomas en los pacientes de bajo riesgo y por el fenotipo clínico descrito en el apartado de aspectos clínicos en los pacientes de alto riesgo.

Pacientes de bajo riesgo

En los pacientes de bajo riesgo, con síntomas escasos o intermitentes, se pueden indicar

broncodilatadores inhalados de corta duración a demanda (SABA o SAMA).

Debido a su rapidez de acción, estos tratamientos en adición a la terapia de base pueden ser de elección para el alivio sintomático a demanda en **cualquier nivel de riesgo**.

En el caso de que la sintomatología sea diaria (aunque sea mínima) o si hay limitación al ejercicio, se recomienda, preferentemente, un LAMA (por mayor prevención de agudizaciones) o un LABA.

Si incluso con los fármacos de larga duración se sigue presentando sintomatología, se puede considerar la combinación de dos broncodilatadores, ya que han demostrado superioridad respecto a la monoterapia en reducción en la necesidad de medicación de rescate, mejora sintomática, de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida.

Antes de aumentar la medicación broncodilatadora, siempre hay que comprobar el grado de adherencia del paciente y la adecuación de la técnica inhalatoria.

Pacientes de alto riesgo

Fenotipo no agudizador: el tratamiento inicial es la doble broncodilatación (LABA+LAMA).

Fenotipo agudizador eosinofílico: los pacientes agudizadores que presentan una concentración elevada de eosinófilos en sangre (> 300 células/mm³) experimentan una mayor respuesta clínica a los CI, por ello se justifica el uso de LABA+CI como primera opción para reducir el riesgo de agudizaciones. Sin embargo, debido a la eficacia y perfil de seguridad favorable de la triple combinación LABA+LAMA+CI, cuando el paciente presenta mayor carga sintomática - mMRC de 2 o más o una FEV1 (%) por debajo del 50 % -, según la guía, se podría considerar esta triple terapia como inicial⁴. La respuesta es dependiente del nivel de eosinófilos. El siguiente escalón después de la terapia dual es la triple terapia LABA+LAMA+CI.

⁴ Cabe destacar que, en la actualidad, la combinación triple inhalatoria no presenta indicación autorizada en

España como tratamiento inicial, sino en pacientes no controlados con otras combinaciones duales.

Fenotipo agudizador no eosinofílico: en estos pacientes la eficacia de los CI es menor, aunque esto no los excluye del tratamiento. En general, para estos pacientes, la asociación de elección es LABA+LAMA. La combinación LABA+CI 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 (pueden ser útiles en recuentos eosinofílicos mayores a 100 células/mm³). En los casos de ausencia de control a pesar de la terapia dual y recuento de eosinófilos menor a 100 células/mm³, se recomienda identificar factores de riesgo tratables.

La estrategia GOLD, habida cuenta de la reciente evidencia sobre la triple combinación LABA+LAMA+ICS respecto a LABA+CI, en los pacientes susceptibles al uso de CI (grupo E (≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 exacerbación con hospitalización) con recuento de eosinófilos ≥ 300 eosinófilos/mm³, considera **instaurar directamente dicha terapia frente a la dual**, y no se contempla el uso de LABA+CI en los pacientes recién diagnosticados (aunque la triple terapia no tiene indicación autorizada en inicio del tratamiento) (GOLD, 2025b).

Durante el **seguimiento** del tratamiento, según GesEPOC, deben valorarse posibles cambios en el nivel de riesgo, fenotipo o la aparición de rasgos tratables. El control se establece como estabilidad (sin exacerbaciones en los tres meses previos), bajo nivel de disnea, sin expectoración, uso infrecuente de medicación de rescate y un nivel adecuado de la actividad física. Es habitual el empleo de herramientas y cuestionarios que recogen todas estas variables. En estas reevaluaciones, se puede valorar retirar los CI en pacientes que no tengan agudizaciones frecuentes y presenten un nivel menor de eosinofilia.

Las recomendaciones de la estrategia GOLD recogen además varias consideraciones específicas de la sintomatología en el **tratamiento de seguimiento**:

- Si aun con los broncodilatadores la disnea persiste, se debe considerar un cambio de dispositivo o de

molécula, así como investigar otras causas.

- Si se presenta exacerbación persistente pese a la triple terapia, se debe considerar incluir otras moléculas, como roflumilast, azitromicina o, en caso de eosinofilia (> 300 células/mm³), **dupilumab**.

Identificación y manejo de los rasgos tratables

Como parte de la individualización del tratamiento, se deben considerar los rasgos tratables descritos en el apartado de manifestaciones clínicas, con el fin de mejorar la sintomatología y la calidad de vida del paciente, especialmente en los pacientes con alto riesgo y mal controlados (sobre todo los fenotipos agudizadores no eosinofílicos).

- En el tratamiento farmacológico de la **disnea grave** se consideran las teofilinas en dosis de 200-300 mg cada 12 horas en fórmulas de liberación prolongada. También se puede valorar una cirugía para reducir el volumen pulmonar que requiere previamente de un TC torácico y de rehabilitación pulmonar efectiva para controlar la dificultad respiratoria. También pueden considerarse los opioides a dosis bajas.
- En los casos de **DAAT** grave se puede iniciar el tratamiento con AAT purificada, reduciendo la progresión del enfisema.
- Para el **enfisema grave e hiperinsuflación pulmonar** se puede proceder a la reducción quirúrgica o endoscópica del volumen pulmonar.
- **HTP**: se aborda con oxigenoterapia y tratamiento de la causa subyacente.
- **Insuficiencia respiratoria**: se maneja con oxigenoterapia continua.
- **Hipercapnia crónica**: se recomienda la ventilación mecánica no invasiva de alta intensidad y a largo plazo, especialmente para pacientes con episodios previos de acidosis respiratoria.
- **Bronquitis crónica**: se emplean los mucolíticos y antioxidantes (carbocisteína y N-acetilcisteína) en dosis altas de 500 mg cada 12 horas. También los inhibidores de la PDE-4 como roflumilast si tienen exacerbaciones recurrentes.

- **Infecciones bronquiales crónicas:** si cumple el criterio se debe valorar el uso de macrólidos como azitromicina (500 mg al día, tres veces por semana). También mucolíticos y antioxidantes.
- **Caquexia:** el manejo incluye una combinación de actividad física, dieta y suplementos nutricionales para contrarrestar la desnutrición.

Tratamiento farmacológico de las exacerbaciones

Los tres tipos de medicación que más comúnmente se emplean en las agudizaciones de la EPOC son broncodilatadores, corticoides y antibióticos (GOLD, 2025b)

Para el tratamiento de las exacerbaciones, inicialmente se considera el empleo de **SABA** (como el salbutamol a 2,5 mg cada 20 minutos durante la primera hora, y luego cada 4-6 horas según la respuesta clínica), con o sin **SAMA** (bromuro de ipratropio a 0,5 mg por nebulización cada 20 minutos durante la primera hora, luego cada 4-6 horas), con el fin de mejorar la disnea y la función pulmonar por la relajación del músculo liso.

El uso de **corticoides sistémicos** está recomendado para los pacientes con exacerbaciones moderadas a graves, ya que reducen la inflamación y el tiempo de recuperación. Existen datos de estudios, principalmente del ámbito hospitalario, que demuestran que los glucocorticoides vía sistémica reducen el tiempo de recuperación y mejoran la función pulmonar (FEV1), aumentan la oxigenación y reducen el riesgo de recaída temprana, fracaso terapéutico y longitud de la hospitalización (GOLD, 2025).

En España, la prednisona en una dosis de 40 mg diarios durante 5 días es el tratamiento estándar recomendado (Ginel *et al.*, 2025), aunque la budesonida nebulizada también puede ser una opción en algunos pacientes.

Debido a que los agentes infecciosos causantes de las exacerbaciones en la EPOC pueden ser virales o bacterianos, el uso de antibióticos es controvertido en algunos casos. En una revisión sistemática de estudios controlados con placebo se demostró que el uso de antibióticos

independientemente de la elección, en exacerbaciones de la EPOC con aumento de tos y esputo purulento, redujo el riesgo a corto plazo de mortalidad en un 77 % con una reducción de fracaso terapéutico del 53 % y del riesgo de esputo purulento en un 44 % (Ram *et al.*, 2006). Las opciones preferentes en este tipo de pacientes son el uso de amoxicilina-clavulánico, macrólidos como la azitromicina o quinolonas como el levofloxacino, dependiendo del perfil de resistencia local y las comorbilidades del paciente (Ginel *et al.*, 2025).

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico de la EPOC debe erigirse como una terapia complementaria a la medicación y formar parte siempre del manejo integral de la EPOC.

Después de recibir el diagnóstico, el paciente debería recibir la información sobre la patología y medidas no farmacológicas, enfatizando siempre y especialmente **la importancia de la deshabituación tabáquica**.

Según la estratificación del riesgo, se pueden considerar unas medidas no farmacológicas u otras. Así, según la GesEPOC (Miravittles *et al.*, 2025), se recomiendan:

En los **pacientes de bajo riesgo**, se recomienda la deshabituación tabáquica que incorpora consejo y tratamiento farmacológico si es necesario. Además, dentro de la educación sanitaria, se intenta fomentar el autocuidado, la adherencia terapéutica y revisar continuamente la correcta técnica inhalatoria. Se recomendará también la realización de ejercicio regular, y la prescripción de vacunación antigripal, antineumocócica y COVID-19, considerando también las vacunas de VRS, herpes zóster y Tdap. Adicionalmente, se recomienda el manejo de las comorbilidades que puedan agravar la sintomatología.

En los pacientes **con alto riesgo**, a las medidas anteriores, hay que añadirle la rehabilitación pulmonar (que ha demostrado mejora de los síntomas y la calidad de vida), la oxigenoterapia crónica domiciliaria (en pacientes con hipoxemia crónica grave), la ventilación no invasiva y, en caso de enfisema extenso, la reducción del volumen pulmonar y en casos extremos el trasplante pulmonar.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

El manejo del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representa un reto clínico que requiere un enfoque integral, interdisciplinario y continuo.

Los farmacéuticos, como profesionales sanitarios de proximidad, tienen un papel clave en la detección y remisión al médico de posibles casos no diagnosticados de EPOC, en la información sobre la patología al paciente, en el seguimiento farmacoterapéutico, la educación sobre el uso adecuado de inhaladores, la detección de posibles efectos adversos y la promoción de la adherencia terapéutica.

Detección precoz de EPOC y derivación

La Farmacia Comunitaria es un centro sanitario de referencia por su proximidad física, sin necesidad de cita previa, sin listas de espera, de amplio horario, con profesionalidad y capacidad para detectar signos y síntomas que, de manera aislada, puedan pasar desapercibidos.

Es importante recordar que el 50-75 % de los casos de EPOC no están diagnosticados y, por tanto, el farmacéutico, por su proximidad al paciente, está en una posición privilegiada para contribuir a detectar posibles casos de EPOC.

En este sentido y como se ha descrito previamente, debería sospecharse un posible caso de EPOC en pacientes mayores de 35 años con potenciales factores de riesgo como tabaquismo, exposición a irritantes pulmonares y polvo del ambiente de trabajo, unidos a la presencia de síntomas crónicos compatibles, como tos, expectoración o disnea de esfuerzo (FIP, 2022).

Existe una amplia casuística de participación de los farmacéuticos comunitarios en la detección de EPOC a nivel ambulatorio. Un ejemplo paradigmático fue la iniciativa llevada a cabo por la *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR) y el *Col·legi Oficial de Farmacèutics de Barcelona* (COFB) para el estudio *FarmaEPOC 2*, que pretendía evaluar el rendimiento de la implantación de un

programa de diagnóstico precoz de EPOC basado en la búsqueda de casos.

Participaron en esta iniciativa 100 farmacias comunitarias de la provincia de Barcelona, cuyos farmacéuticos investigadores fueron previamente instruidos en el empleo de espirómetros *Easy-One*.

Durante tres meses, las oficinas de farmacia fueron reclutando sujetos susceptibles de padecer EPOC mediante el *Cuestionario GOLD de probabilidad de EPOC*.

Los sujetos que contestaron positivamente a tres o más preguntas fueron sometidos a una espirometría forzada. Aquellos con una relación FEV₁/FVC inferior a 0,7 (70 %) fueron derivados a su médico de atención primaria para realizar el diagnóstico.

Los resultados finales mostraron que, en total, 2295 (73,5 %) de las 3121 personas invitadas en las farmacias a participar en el programa fueron aceptadas y 1456 (63,4 %) fueron identificadas como de alto riesgo para la EPOC utilizando el cuestionario GOLD.

Se confirmó la existencia de una limitación del flujo aéreo previo al broncodilatador en 282 (19,8 %); 244 de ellas fueron remitidas a su médico de atención primaria para el diagnóstico definitivo y tratamiento terapéutico (Castillo *et al.*, 2015).

Otro estudio descriptivo, transversal y multicéntrico, ha sido llevado a cabo por la delegación balear de la *Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria* (SEFAC IB), con la colaboración de la *Associació Balear de Medicina Familiar i Comunitaria* (AMFIC), realizado en 30 farmacias comunitarias (Moranta, 2015).

La población de estudio estuvo constituida por personas mayores de 40 años de ambos sexos, fumadores, exfumadores, y fumadores pasivos, que presentasen signos o síntomas crónicos, y que en el cuestionario *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population Screener* (COPD-PS) hubiesen obtenido una puntuación ≥ 4 .

A los pacientes se les realizó la prueba de espiración forzada mediante el dispositivo portátil *Vitalograph COPD-6*⁵.

Se encuestaron un total de 198 pacientes, encontrándose que 154 de ellos presentaban COPD-PS ≥ 4 y un 25 % de ellos presentaron resultados del cociente FEV1/FEV6 $< 0,75$, lo que supone que la prevalencia de posible EPOC en este estudio se ha estimado en un 19,2 % de los pacientes encuestados.

También las farmacias comunitarias de la Comunidad de Madrid facilitaron a los ciudadanos la posibilidad de someterse a una prueba espirométrica para detectar la EPOC o comprobar su función pulmonar, en una campaña iniciada en 2016 por el *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid* (COFM) en colaboración con los servicios de Neumología de los Hospitales de la Paz y la Princesa de Madrid. En concreto, en torno a medio centenar de farmacias madrileñas participaron en el proyecto de *Detección precoz de EPOC en fumadores*, habiendo derivado a la consulta médica de diagnóstico a cerca de 80 pacientes.

Adicionalmente, existen publicaciones para el ámbito de la Farmacia Comunitaria sobre protocolos de detección y derivación al Médico de Atención Primaria, que recogen tanto los cuestionarios como la posibilidad de disponer de un espirómetro portátil para la detección precoz de casos de EPOC (Figura 11).

Cabe destacar, que, en todos los casos, independientemente del resultado obtenido, tanto en el test COPD-PS como a través del microespirómetro, se recomendará a los usuarios dejar de fumar mediante un consejo breve, resaltando los beneficios que obtendría asociados a su situación específica. En los casos que sea pertinente, se remitirá al usuario al SPFA de deshabituación tabáquica de la farmacia.

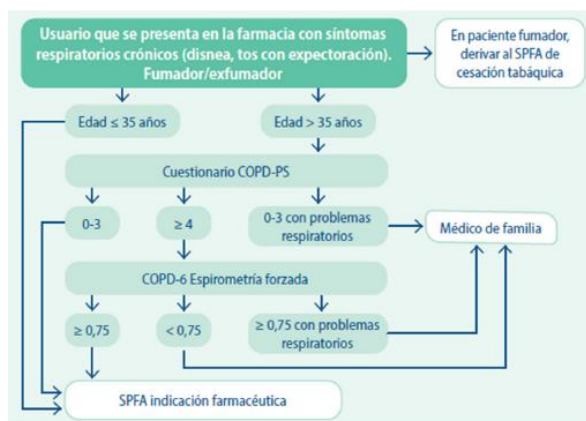


Figura 11. Algoritmo de cribado de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en farmacia comunitaria. COPD-PS: *Chronic Obstructive Disease-Population Screener*; SPFA: Servicio Profesional Farmacéutico Asistencial. (Plaza *et al.*, 2024)

Servicio de Dispensación

Una vez se ha establecido el diagnóstico y se acude a la Farmacia por primera vez, se desarrolla el Servicio de Dispensación. Son clásicas las cuestiones que el farmacéutico debe plantear antes de realizar la dispensación: ¿Conoce la indicación? ¿Conoce el medicamento? ¿Conoce la dosis? ¿Conoce la posología? ¿Conoce el dispositivo de administración? ¿Conoce la forma de administrar el medicamento? ¿Conoce cómo limpiar el dispositivo? ¿Conoce las medidas higiénicas? (CGCOF, 2017).

En este punto, al igual que en el seguimiento farmacoterapéutico para comprobar la adherencia, es fundamental una explicación detallada para el correcto **manejo de inhaladores**.

Generalmente, la elección del dispositivo inhalado es una decisión conjunta entre el médico y el paciente, considerando sus necesidades y capacidades individuales para su correcta utilización. Cuando se dispensa un inhalador es necesario proporcionar la información adecuada, información sobre su uso y seguimiento posterior (Ginel *et al.*, 2025).

⁵ Para una derivación más específica al MAP, se pueden usar espirómetros portátiles validados como el Vitalograph® COPD-6. Un cociente entre el volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) y el volumen espirado forzado a los 6 segundos (FEV6) menor de 0,75 orienta a que el usuario presenta una posible obstrucción al flujo aéreo, por lo que debe recomendarse una

valoración por parte de su MAP. Esta derivación debería recoger la intervención farmacéutica realizada, así como toda la información recogida en la misma (resultado del test COPD-PS y del microespirómetro, así como la historia tabáquica). Además, en aquellos usuarios con cocientes FEV1/FEV6 mayores de 0,75, será necesario realizar un seguimiento.

Los factores que influyen en el depósito pulmonar en la terapia inhalatoria son los siguientes (Cases *et al.*, 2017):

1. **Tamaño de las partículas:** los inhaladores y nebulizadores generan aerosoles de partículas de distinto tamaño que se clasifican por el diámetro de masa media aerodinámica (DMMA). El tamaño óptimo para que las partículas se depositen en los alveolos y pequeñas vías respiratorias es de 0,5-5 μm de DMMA. (Las partículas de diámetro entre 0,5 y 2 μm se desplazan de forma errática por las vías aéreas y alveolos, depositándose en las zonas más periféricas). Tras la inhalación, estas sedimentan en los bronquios distales por la acción de la gravedad. El efecto se potencia cuando los flujos inspiratorios son bajos (30 L/min), ya que favorecen la sedimentación al alargar el tiempo de residencia de las partículas, lo que permite acceder a las pequeñas vías aéreas si se realiza un tiempo de apnea post inhalación adecuado.

Las partículas grandes, de 5-10 μm , se impactan por inercia en las grandes vías respiratorias y aquí su depósito es mayor si el flujo es alto. Las mayores de 10 μm se depositan en la orofaringe y el 90 % de ellas se absorbe por vía sistémica. Las partículas inferiores a 0,5 μm de diámetro, no llegan a depositarse y, o bien se expulsan con la espiración, o atraviesan la membrana alveolo-capilar.

2. **Calibre y anatomía de la vía aérea:** las diferencias anatómicas intervienen en el depósito del fármaco.
3. **Velocidad de emisión:** cuanto mayor es la velocidad de salida de las partículas, mayor es el impacto en la vía aérea superior.
4. **Volumen de aire inhalado:** un volumen inspiratorio alto favorece el depósito intrapulmonar
5. **Flujo inspiratorio:** el ideal es entre 30 y 60 L/min.

6. **Apnea post-inhalación:** debe ser de unos 10 segundos, lo que favorece la sedimentación de partículas en la vía aérea inferior.

7. **Técnica de inhalación:** es uno de los factores más importantes que determina la biodisponibilidad del fármaco en la vía aérea inferior y la eficacia terapéutica de los inhaladores.

La técnica de inhalación variará en función del tipo de dispositivo:

- **Inhaladores de polvo seco (IPS):** requieren una inhalación rápida y profunda. Se debe confirmar que el paciente tiene la fuerza necesaria para utilizar este tipo de dispositivo. Existen unidosis y multidosis, y la carga de este variará en función del tipo.
- **Inhaladores de cartucho presurizado (ICP) e inhaladores de vapor suave (IVS):** exigen una coordinación adecuada entre la activación del dispositivo y la inhalación, además de la capacidad de realizar una inhalación lenta y profunda.
- **Nebulizadores:** son los recomendados para pacientes que no puedan utilizar otros dispositivos.

Reflejo de la importancia de la explicación del uso de los inhaladores es el estudio en España sobre el correcto uso de inhaladores por parte de la Farmacia Comunitaria, que incluyó a 152 pacientes y 26 cuidadores y evaluó el uso de 202 inhaladores de 11 sistemas diferentes, independientemente de la patología para la que estaban indicados. Los errores más frecuentes fueron: el 59,3 % de los casos no espiraban lentamente por la nariz tras la inhalación, el 57,2 % no contenían la respiración 10 segundos o lo máximo posible tras la inspiración y el 48,5 % no espiraban completamente vaciando los pulmones antes de la inspiración. Además, el 60,9 % de los usuarios no sabía limpiar el inhalador, el 43,9 % no conocía cuando el inhalador estaba vacío y el 36,1 % no se enjuagaba la boca tras su uso. Por último, el 99,4 % de los usuarios respondió que la actitud activa del farmacéutico mejora el uso de sus inhaladores (Palo, 2016).

De manera general, los pasos que hay que seguir en la técnica inhalada son:

- Posición cómoda: sentado o de pie, con la espalda recta para facilitar la capacidad pulmonar.
- Preparación del dispositivo: en este punto, dependiendo del tipo de dispositivo, se tendrá que agitar (ICP convencional) o cebar (IVS).
 - Adaptar el dispositivo a la cámara espaciadora si esta se emplea.
 - Insertar la cápsula (IPS unidosis) o cargar cartucho (IPS multidosis de depósito).
- Exhalación completa: realizar una espiración completa lejos de la boquilla.
- Inhalación acorde al tipo de inhalador que se use:
 - En los ICP convencionales e inhaladores de vapor suave se realizará una inhalación de forma lenta y constante (durante más de 4-5 seg), asegurando una adecuada sincronización pulsación-inhalación.
 - IPS: inhalar de forma rápida y profunda (durante 2-3 segundos) realizando desde el principio el máximo esfuerzo inspiratorio, tan profundo y fuerte como se pueda hasta llegar a los pulmones.
- Retención de la respiración (apnea): tras completar la inhalación y retirar el inhalador de la boca, aguantar la respiración unos 5-10 segundos o lo que sea posible.
- Espiración lenta (por la nariz).
- Cuando se requiera una segunda dosis, esperar durante al menos 30-60 segundos respirando

normalmente antes de la repetición de todas las maniobras anteriores.

- Es importante después de cada administración de inhaladores, especialmente en el caso de corticoides, enjuagar la boca y hacer gárgaras con agua, para prevenir la aparición de hongos.
- Cierre del dispositivo.
- Limpieza del material.
- Si se toma más de un medicamento inhalado: primero administrar el broncodilatador y a los 10-20 minutos en antiinflamatorio.

Seguimiento farmacoterapéutico y adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento es importante en cualquier tratamiento, pero en el caso de la EPOC es vital, por motivos obvios. Debido a la complejidad de la vía de administración inhalada, a las frecuentes comorbilidades y a los síntomas variables, las tasas de adherencia en la EPOC pueden ser muy bajas, llegando a ser de media menos de la mitad de los pacientes.

Tanto es así que se estima que aproximadamente la mitad (50,9 % de media) de los pacientes con EPOC no son adherentes a su medicación en los países industrializados. Esta cifra es incluso mayor en los países de ingresos medios o bajos.

De ahí que un seguimiento farmacoterapéutico estricto del paciente incluya una vigilancia de la frecuencia con que el paciente o sus cuidadores acuden a la farmacia a retirar los medicamentos prescritos, comprobando que dicha frecuencia se corresponda aproximadamente con la duración prevista de cada envase de medicamento prescrito y dispensado.

Se define como adherencia al tratamiento el grado de coincidencia entre la conducta de los pacientes y el consejo médico acerca de tomar una medicación, seguir una dieta determinada o realizar cambios en los hábitos de vida.

Los factores que pueden suponer barreras a la adherencia de forma decisiva son la falta de conocimiento o comprensión de la enfermedad, su tratamiento y la prescripción, las barreras cognitivas, la complejidad del tratamiento o de las dosis, la creencia sobre los medicamentos (baja percepción de la necesidad de la toma o preocupación elevada sobre la toma de este) y una comunicación subóptima entre el profesional sanitario y el paciente.

Para ello, las estrategias a implementar pueden ser la información verbal y escrita sobre el problema de salud y los medicamentos, la recomendación de sistemas de recuerdo como alarmas, aplicaciones, o sistemas recordatorios; el aumento de la necesidad de tomar la medicación incrementando la susceptibilidad de empeorar en ausencia de farmacoterapia o disminución de las preocupaciones derivadas del uso del tratamiento explicando la frecuencia de los posibles eventos adversos y cómo abordarlos.

Específicamente en la EPOC de nuevo se identifica el uso incorrecto del inhalador como barrera principal, destacando la figura del farmacéutico para monitorizar su uso correcto por parte del paciente según las instrucciones de uso. Para este fin se puede emplear una prueba de adhesión a inhaladores, que permite de forma sencilla identificar al paciente de baja adhesión (buena, intermedia o mala) y orientar sobre el tipo o patrón de incumplimiento del paciente (errático, deliberado o inconsistente).

Este servicio en cuestión es el Servicio Farmacéutico de Adherencia terapéutica, y el impacto de su implementación se ha medido poniendo de manifiesto la importancia crucial de los farmacéuticos en el aseguramiento de la adherencia.

Es especialmente ilustrativo el proyecto AdherenciaMED (García *et al.*, 2017), un proyecto de investigación en fases en el que se desarrolla y evalúa el Servicio Profesional Farmacéutico Asistencial enfocado a la mejora, mantenimiento y refuerzo de la adherencia terapéutica en pacientes en tratamiento farmacológico para la EPOC, entre otros.

Para el estudio se incluyó a un total de 299 pacientes con EPOC en distintas provincias, 154

en el grupo control (GC, grupo sin el Servicio de Adherencia) y 145 en el grupo de intervención (GI). Los pacientes del grupo intervención partieron con una situación más desfavorable al inicio del estudio (únicamente el 30 % de los pacientes tenían una técnica de inhalación apropiada), mostrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,0132$).

En este servicio, tras seis meses en los que una vez al mes se entrevistaba al paciente sobre el uso de su inhalador y cuestiones relativas a su salud, ambos grupos de pacientes mostraron un incremento en el porcentaje de pacientes que utilizaban correctamente sus inhaladores, aunque el incremento fue mayor en el grupo de intervención (incremento en el GC: 15,47 % y en el GI: 32,17 %). En cuanto a los resultados en la prevalencia de la adherencia terapéutica en EPOC, la proporción de pacientes adherentes tras los seis meses de estudio fue significativamente superior en el GI en comparación con el GC (91,9 % vs. 71,2 %; $p<0,0001$).

La atención continuada del paciente con visitas apropiadas en un proceso de seguimiento farmacoterapéutico permite mejorar la adherencia al tratamiento.

En la línea de esta actuación, es importante informar cuidadosamente, pero sin alarmismos acerca de los posibles efectos adversos que pueden aparecer, y remitir al médico en caso de que aparezcan para que lleve a cabo la correspondiente evaluación clínica.

Los principales son la sequedad de boca o irritación faríngea con el uso de antimuscarínicos, la posibilidad de aparición de alteraciones del ritmo cardíaco en individuos susceptibles durante el uso de agonistas β_2 -adrenérgicos, o de disfonías, candidiasis oral o aumento del riesgo de neumonía durante el uso de corticoides inhalados, haciendo hincapié en la importancia del enjuague bucal tras el uso de inhaladores que contengan este fármaco.

Por último, también es fundamental interesarse por los cambios clínicos experimentados por el paciente (esputo purulento, fiebre, aumento de la disnea) que puedan ser indicativos de una agudización de su enfermedad; y en caso de confirmarse, derivar siempre al paciente al médico.

Educación Sanitaria

La Educación Sanitaria es un aspecto fundamental del manejo de las enfermedades crónicas respiratorias, y distintos estudios han evaluado el impacto de estrategias educativas sobre el bienestar respiratorio por parte de los farmacéuticos, mejorando la gravedad y control del asma/EPOC y calidad de vida. Una Educación Sanitaria adecuada en el paciente reduce las exacerbaciones, disminuye la morbilidad, mejora el control de la enfermedad y reduce el malgasto de fármacos, los ingresos hospitalarios y las exacerbaciones graves.

El objetivo de este Servicio es alcanzar un autocuidado óptimo, mejorar la adherencia al tratamiento (detallado con anterioridad), aumentar el conocimiento sobre la patología, el reconocimiento de los síntomas, y fomentar estilos de vida saludables que permitan el control de patología.

Durante este proceso, se debe asegurar que el paciente conoce:

- Que padece una enfermedad crónica que precisa de tratamiento continuo, incluso si no existe deterioro sintomático.
- Reconocer los síntomas de la enfermedad y los síntomas de posibles exacerbaciones.
- Monitorizar los síntomas y, en la medida de lo posible, el FEV1.
- Actuar ante los factores de riesgo y de exposición para evitar la precipitación de las exacerbaciones.

Adicionalmente, los farmacéuticos pueden desempeñar un papel clave en promover el bienestar respiratorio, haciendo a los pacientes conscientes de los factores de riesgo a los que se están exponiendo y proporcionando vías para evitar las exacerbaciones (como, por ejemplo, el uso de mascarillas ante niveles elevados de contaminación atmosférica o durante exposiciones ocupacionales, o el lavado de manos y evitar exponerse a otros pacientes con infecciones respiratorias), así como recomendar la vacunación.

También proporcionan consejos destinados a favorecer estilos de vida saludables, especialmente en la **deshabitación tabáquica**, pero también en la adopción de medidas preventivas como el manejo del estrés, consejos higiénico-dietéticos y el aumento en la actividad física (FIP, 2022).

Una dieta saludable y nutritiva permite mantener un peso corporal saludable, lo que ayuda a los pulmones a funcionar mejor. Por su parte, el ejercicio físico, si se hace de manera correcta y segura es una de las mejores medidas higiénico-dietéticas para controlar la EPOC. Ayuda a tener menos dificultad para respirar por fortalecer los músculos, aumentar progresivamente la cantidad de ejercicio que se puede hacer y mejorar la salud en general. Los ejercicios importantes para los pacientes con EPOC incluyen estiramientos (cinco veces a la semana, inhalando antes de estirar y exhalando mientras se mantiene el estiramiento, manteniendo durante 10 a 30 segundos), ejercicios de resistencia (bicicleta, andar o pedalear, empezando de manera lenta y con calma e intentando hacer un poco más cada semana), y el fortalecimiento muscular, usando pesas o bandas de resistencia como bandas elásticas.

Por último, también existen programas de rehabilitación pulmonar sobre los que el farmacéutico puede asesorar o recomendar, en los que se explican técnicas de respiración (como la respiración con labios fruncidos, que permite mantener las vías abiertas por más tiempo, o la respiración diafragmática que disminuye la sensación de dificultad para respirar durante las actividades diarias) y de relajación, consejos para viajes, necesidades de oxígeno y formas de sobrellevar la EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). IPT-320/V1/27112024. V1. 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-320-Dupixent-dupilumab.pdf>
- **Agustí A, Hogg J.** Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(13): 1248-56. DOI: [10.1056/NEJMra1900475](https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475).
- **Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson T et al.** Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2006(3): CD006101. DOI: [10.1002/14651858.CD006101](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006101).
- **Asociación de Pacientes con EPOC (APEPOC).** Cómo convivir con EPOC. 2021. Disponible en: <https://apepoc.org/epoc/que-es-la-epoc?iij=1760356374406>
- **Calverley P, Anderson J, Brook R, Crim C, Gallot N, Kilbride S et al.** Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(1): 47-55. DOI: [10.1164/rccm.201610-2086OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2086OC).
- **Calzetta L, Ritondo B, Zappa M, Manzetti G, Perduno A, Shute J et al.** The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2022; 31(164): 210196. DOI: [10.1183/16000617.0196-2021](https://doi.org/10.1183/16000617.0196-2021).
- **Cases S, Caro I, Aguinalde A, Márquez J, Gaspar M.** Grupo de Productos Sanitarios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Dispositivos y guía de administración vía inhalatoria. 2017. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/dispositivos%20de%20inhalacion_gps.pdf
- **Castillo D, Burgos F, Guayta R, Giner J, Lozano P, Estrada M et al.** Airflow obstruction case finding in community-pharmacies: a novel strategy to reduce COPD underdiagnosis. *Respir Med.* 2015; 109(4): 475-82. DOI: [10.1016/j.rmed.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.02.009).
- **Cortijo J, Milara J, Morcillo E.** Terapéutica del asma y EPOC. En: Trastornos respiratorios, genitourinarios, dermatológicos, oftalmológicos y otológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2021; p. 43-76.
- **Fletcher C, Peto R.** The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-8.
- **García V, Gastelurrutia MA, Malet A, Peiró T, Pérez B, Saez L et al.** Proyecto Adherencia-MED. Servicio de Adherencia Terapéutica. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). 2017. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2020/02/2019-infografia-resultados-adherenciamed.pdf>
- **García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz J et al.** Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013; 49(9): 388-401. DOI: [10.1016/j.arbres.2013.04.001](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.04.001).
- **Ginel L, Amado C, Aleri M, Arjona A, Carabot A, Delia B et al.** Guías Clínicas SEMERGEN. Manejo práctico del paciente con EPOC. 2025. Disponible en: <https://semergen.es/files/docs/grupos/respiratorio/guiasClinicasEPOC.pdf>
- **GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators.** Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun; 8(6): 585-96. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3).
- **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 pocket guidelines). 2025a. Disponible en: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/03/GOLD-guidelines-POCKET-Spanish WMV.pdf>
- **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).** Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 Report). 2025b. Disponible en: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
- **International Pharmaceutical Federation (FIP).** Chronic respiratory diseases: A handbook for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022. Disponible en: <https://www.fip.org/file/5230>
- **Kew K, Mavergames C, Walters J.** Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.*

- 2013; 2013(10): CD010177. DOI: [10.1002/14651858.CD010177.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010177.pub2).
- **Maltais F, Bjermer L, Kerwin E, Jones P, Watkins M, Tombs L *et al***. Efficacy of umecclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res*. 2019; 20(1): 238. DOI: [10.1186/s12931-019-1193-9](https://doi.org/10.1186/s12931-019-1193-9).
 - **Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez J-Tomás, Trigueros J *et al***. Update 2025 of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2025. DOI: [10.1016/j.arbres.2025.10.008](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2025.10.008)
 - **Moranta F, Gorreto L**. Detección precoz de EPOC en las farmacias comunitarias de Baleares (FARBALEPOC). *Farmacéuticos Comunitarios*. 2015; 7(3): 7-13. DOI: [10.5672/FC.2173-9218](https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218).
 - **Palo J**. Uso de inhaladores: detección de errores e intervención por el farmacéutico comunitario. *Farm Comunitarios*. 2016; 8(4): 18-25. DOI: [10.5672/FC.2173-9218.\(2016/Vol8\).004.03](https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.(2016/Vol8).004.03)
 - **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF)**. EPOC. Panorama Actual Med. 2017; 41(408): 913-31. Disponible en: https://www.farmaceticos.com/wp-content/uploads/pam/articulo/pdf/2020/11/PAM_408_04_913-931_REVISION_1.pdf
 - **Plaza Zamora F, Figueira-Gonçalves J, de Miguel-Díez J**. Colaboración del farmacéutico comunitario en el infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Open Respir Arch*. 2024; 6(3): 100329. Spanish. DOI: [10.1016/j.opresp.2024.100329](https://doi.org/10.1016/j.opresp.2024.100329).
 - **Rabe K, Martinez F, Ferguson G, Wang C, Singh D, Wedzicha J, *et al***. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020; 383(1): 35-48. DOI: [10.1056/NEJMoa1916046](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046).
 - **Ram F, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes N**. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2): CD004403 DOI: [10.1002/14651858.CD004403.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004403.pub3).
 - **Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram S**. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (4): CD001495. DOI: [10.1002/14651858.CD001495](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001495).
 - **Soriano J, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña J, García-Río F *et al***. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021; 57(1): 61-69. DOI: [10.1016/j.arbres.2020.07.024](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.024).
 - **Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P**. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest*. 2019; 155(6): 1158-65. DOI: [10.1016/j.chest.2019.03.005](https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.005).