

**GUÍA DE ATENCIÓN
FARMACÉUTICA**

Terapia biológica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

COORDINADOR
Javier de Miguel Díez

Con los avales de:

separ
Sociedad Española
de **Neumología y**
Cirugía Torácica



GUÍA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Terapia biológica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

COORDINADOR

Javier de Miguel Díez

Especialista en Neumología. Jefe de Sección de Neumología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

AUTORES

Carlos Antonio Amado Diago

Especialista en Neumología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
Universidad de Cantabria. Instituto de investigación IDIVAL

Carlos Cabrera López

Especialista en Neumología.
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín.
Responsable de la consulta monográfica de Asma y EPOC grave.
Las Palmas de Gran Canaria

Noé Garin Escrivà

Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna. Universidad Ramon Llull. Barcelona.
Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona. Barcelona

Emilio Monte Boquet

Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-19460-68-4
D. L.: M-4239-2026

Ni el propietario del copyright, ni el patrocinador, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Índice

Introducción..... 5

Javier de Miguel Díez

1. Necesidad de equipos multidisciplinares para la terapia biológica en la EPOC: lecciones aprendidas desde el asma..... 9

Noé Garin Esquivà

2. Bases inmunológicas de los fármacos biológicos en la EPOC: similitudes y diferencias con el asma..... 27

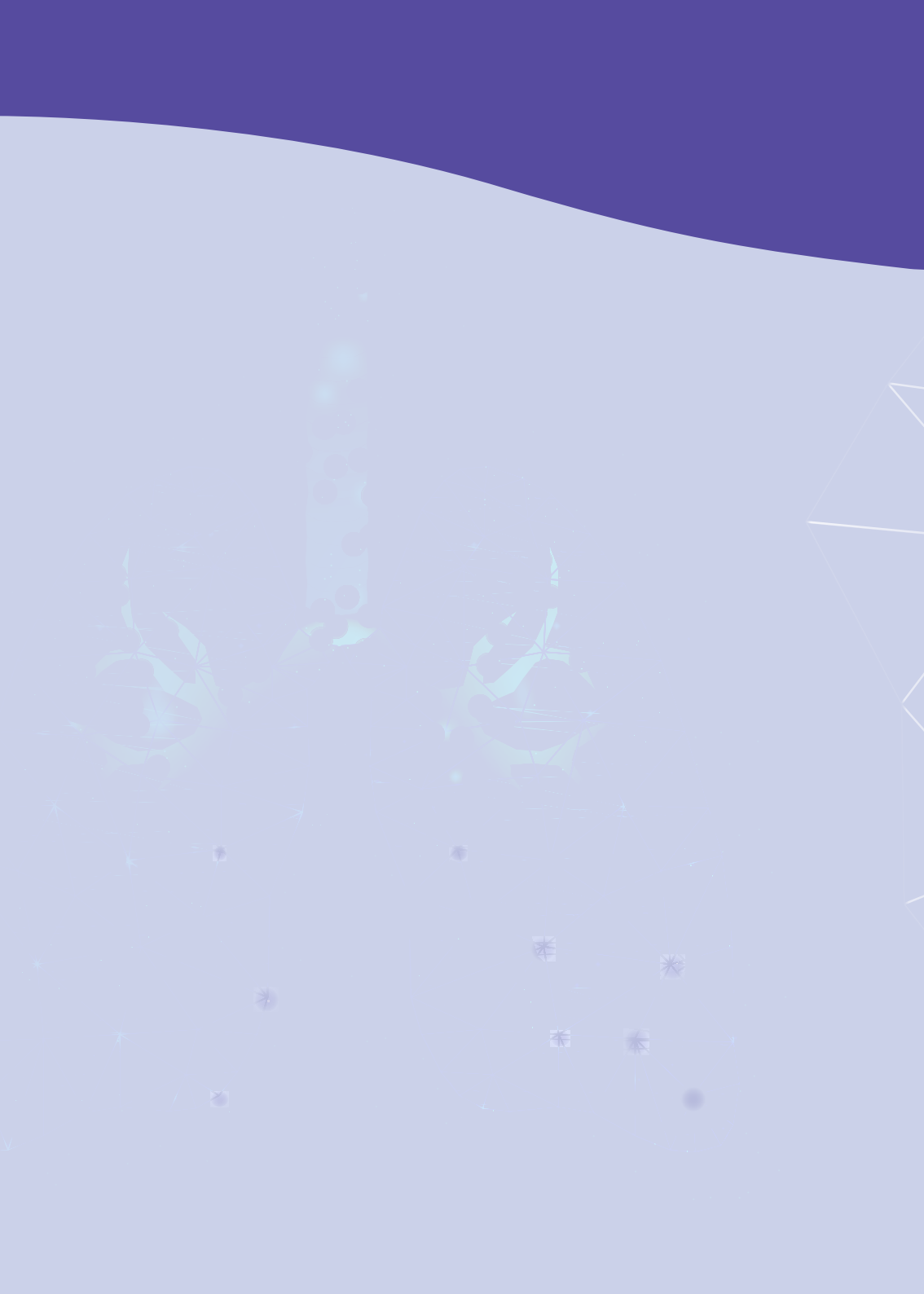
Carlos Cabrera López

3. Tratamiento biológico en la EPOC: retos y oportunidades..... 43

Carlos Antonio Amado Diago

4. Atención farmacéutica hospitalaria al paciente con EPOC que requiere tratamiento con biológicos: asma como modelo..... 65

Emilio Monte Boquet



Introducción

Javier de Miguel Díez

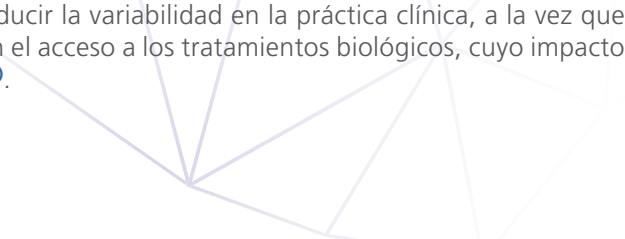
La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección respiratoria heterogénea caracterizada por una limitación persistente del flujo aéreo, acompañada de síntomas respiratorios crónicos como disnea, tos y producción de esputo. Esta condición se debe principalmente a una respuesta inflamatoria anómala del pulmón que suele estar provocada por la exposición al tabaco y a otras partículas o gases tóxicos. Representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial⁽¹⁾.

Tradicionalmente, la EPOC se ha asociado con la inmunidad Th1 y la inflamación neutrofílica. No obstante, en los últimos años se ha identificado un subgrupo de pacientes con EPOC que presenta alguna característica similar al asma, en el que predomina la inflamación tipo 2 (T2), mediada por citocinas como la interleucina (IL) 4, la IL-5 y la IL-13, y células efectoras como linfocitos Th2, células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) y eosinófilos, entre otras, que se asocia con niveles elevados de eosinófilos^(2, 3). Este endotipo inflamatorio tipo 2 comparte ciertos mecanismos fisiopatológicos con el asma eosinofílica grave, si bien el papel del eosinófilo parece diferir entre ambas enfermedades. En este contexto, el uso de anticuerpos monoclonales (fármacos biológicos) dirigidos a distintas dianas terapéuticas inmunológicas ha abierto un nuevo paradigma terapéutico en la EPOC, alineado con los principios de la medicina de precisión.

A pesar de recibir el tratamiento máximo disponible, muchos pacientes con EPOC continúan sufriendo exacerbaciones, con una elevada carga de enfermedad y un impacto significativo en su calidad de vida. Por ello, el desarrollo de fármacos biológicos dirigidos a los procesos fisiopatológicos subyacentes (endotipos) de la EPOC representa una nueva vía de abordaje terapéutico, similar a lo que ocurrió previamente en el asma. Aunque se están desarrollando este tipo de fármacos tanto para la EPOC con inflamación T2 como para la no T2, el avance más significativo hasta la fecha se ha producido en los tratamientos dirigidos a la EPOC con inflamación T2 (eosinofílica).

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor α de IL-4, bloquea las vías de señalización de IL-4 e IL-13. En los estudios clínicos de fase III BOREAS y NOTUS, este fármaco ha demostrado eficacia en pacientes con EPOC no controlada, a pesar de recibir el tratamiento inhalado máximo de referencia, y que presentaban eosinofilia periférica (≥ 300 células/ μ l), reduciendo significativamente la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves en comparación con placebo^(4, 5). También produce una mejoría rápida y sostenida en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), lo que sugiere un potencial efecto adicional en la eliminación de moco, además de sus propiedades antiinflamatorias. Asimismo, se han observado mejoras en los síntomas respiratorios y en la calidad de vida relacionada con la salud. Más recientemente, mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, en los estudios clínicos de fase III METREX y MATINEE, también ha demostrado que reduce de forma significativa la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves cuando se añade a la terapia inhalada triple de base en los pacientes con EPOC y fenotipo eosinofílico, en este caso sin mejoría del FEV₁ ni de los síntomas ni de la calidad de vida⁽⁶⁾. Por otra parte, los resultados con benralizumab —un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-5 que depleciona los eosinófilos— en los estudios de fase III GALATHEA y TERRANOVA en pacientes con EPOC no controlada y fenotipo eosinofílico, cuando se añade a la terapia triple de base, no han mostrado beneficio clínico hasta la fecha⁽⁷⁾. Esto hace pensar que el papel del eosinófilo en la EPOC, a diferencia de lo que ocurre en el asma, se limite más a ser un biomarcador que un motor de la enfermedad. En cualquier caso, los hallazgos descritos representan un cambio de paradigma, al introducir los tratamientos biológicos como una opción en un subgrupo bien definido de pacientes con EPOC, tradicionalmente considerados de difícil control con las terapias convencionales⁽⁸⁾.

La introducción de terapias biológicas en la EPOC requiere una evaluación rigurosa de criterios clínicos, funcionales y biológicos. La correcta identificación del fenotipo inflamatorio, el diagnóstico diferencial con el asma, la valoración de las comorbilidades, la adherencia terapéutica y la evaluación riesgo-beneficio de dichos tratamientos justifican la necesidad de un abordaje integral⁽⁹⁾. En este sentido, resulta esencial la implementación de comités multidisciplinarios, similares a los establecidos en el asma grave⁽¹⁰⁾. Dichos comités, en los que deberían incluirse neumólogos y farmacéuticos hospitalarios, entre otros profesionales, permiten consensuar protocolos de indicación, asegurar la selección de candidatos, establecer los objetivos terapéuticos y realizar una monitorización periódica de la eficacia y la seguridad del tratamiento. De esta forma, contribuyen a reducir la variabilidad en la práctica clínica, a la vez que garantizan la equidad en el acceso a los tratamientos biológicos, cuyo impacto económico es elevado⁽¹¹⁾.



El neumólogo desempeña un rol fundamental en el diagnóstico, el fenotipado, el endotipado y la indicación del tratamiento biológico en pacientes con EPOC. Su papel es clave en la identificación de la inflamación T2, especialmente mediante la determinación de los eosinófilos en sangre. La interpretación de estos biomarcadores, junto con la evaluación de la historia de exacerbaciones y la respuesta al tratamiento inhalado, es crucial para seleccionar a los candidatos idóneos. Además, debe liderar el seguimiento clínico y funcional de la respuesta al tratamiento biológico. A su vez, el farmacéutico hospitalario desempeña un papel estratégico en la validación de la idoneidad terapéutica, la evaluación farmacoeconómica y la garantía de seguridad del paciente. Su participación activa permite establecer circuitos de prescripción segura, mejorar la adherencia y monitorizar posibles interacciones. Ambos perfiles profesionales aportan también valor en la formación de pacientes y profesionales sanitarios, así como en la recopilación de datos de la vida real y en la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico locales, especialmente en el contexto de estos fármacos de elevado coste. Su colaboración en el seno de los comités multidisciplinares fortalece la toma de decisiones clínicas basadas en la evidencia y promueve una medicina personalizada, eficiente y centrada en el paciente⁽¹²⁾.

Cada uno de estos aspectos se desarrolla de manera más detallada en la presente *Guía de atención farmacéutica. Terapia biológica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, en la que se reconoce la necesidad de adaptar la experiencia acumulada en otras enfermedades respiratorias como el asma. Mediante un enfoque multidisciplinar, se busca integrar el conocimiento inmunológico, clínico y farmacoterapéutico para optimizar la selección, el seguimiento y la evaluación de estos tratamientos innovadores.

En el primer capítulo se explora la necesidad de disponer de equipos multidisciplinarios para el abordaje de la terapia biológica en la EPOC, resaltando las lecciones aprendidas desde el asma como un modelo de atención colaborativa. El segundo capítulo aborda las bases inmunológicas que sustentan el uso de fármacos biológicos en la EPOC, analizando sus similitudes y diferencias con el asma desde una perspectiva fisiopatológica. A continuación, el tercer capítulo plantea una reflexión sobre el presente y futuro de la terapia biológica en la EPOC, identificando los principales retos y oportunidades que enfrenta su implementación en la práctica clínica. Finalmente, el cuarto capítulo se centra en la atención farmacéutica hospitalaria del paciente con EPOC candidato a fármacos biológicos, destacando el papel del farmacéutico en la selección, educación y seguimiento terapéutico, tomando como referencia el modelo del asma.

En definitiva, esta guía pretende ser una herramienta útil para neumólogos, farmacéuticos hospitalarios y otros profesionales implicados en el manejo de pacientes con EPOC, fomentando así una atención de calidad, segura y basada en la evidencia.

Bibliografía

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease (2025 report). Disponible en: <https://goldcopd.org/2025-gold-report>
2. Lee YL, Heriyanto DS, Yuliani FS, Laiman V, Choridah L, Lee KY, et al. Eosinophilic inflammation: a key player in COPD pathogenesis and progression. *Ann Med*. 2024;56(1):2408466.
3. Toumpanakis D, Bartzikas K, Bakakos A, Fouka E, Bakakos P, Loukides S, et al. Monoclonal Antibodies for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Ther*. 2025;11(2):177-93.
4. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-14.
5. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274-83.
6. Sciruba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martínez FJ, Papi A, Roche N, et al. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2025;392(17):1710-20.
7. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-34.
8. Bolger GB. Therapeutic Targets and Precision Medicine in COPD: Inflammation, Ion Channels, Both, or Neither? *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17363.
9. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016;47(2):410-9.
10. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JA, et al. Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update. *Open Respir Arch*. 2022;4(3):100192.
11. McQueen RB, Sheehan DN, Whittington MD, van Boven JFM, Campbell JD. Cost-Effectiveness of Biological Asthma Treatments: A Systematic Review and Recommendations for Future Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(8):957-71.
12. Climente-Martí M, Ausín-Herrero P, Carballo-Martínez N, Merino-Bohórquez V, Gómez-Bastero A, López-García VM. Best practices for interdisciplinary care of uncontrolled severe asthma patients (TEAM project). *Farm Hosp*. 2020;44(5):230-7.

Necesidad de equipos multidisciplinares para la terapia biológica en la EPOC: lecciones aprendidas desde el asma

Noé Garin Escrivà

1. Importancia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria crónica de carácter obstructivo que destaca tanto por su elevada prevalencia como por su impacto clínico a nivel funcional, calidad de vida y mortalidad, lo que a su vez repercute en un gran consumo de recursos.

La prevalencia de la EPOC aumenta con la edad, afectando a más del 10 % de los pacientes mayores de 40 años. A nivel mundial, las proyecciones indican un aumento del 23,3 % en su prevalencia hasta 2050, momento en el que alcanzarían los 592 millones de afectados. La enfermedad afecta a la vida diaria de la población, con valores de 940,7 DALY (años de vida ajustados por discapacidad) por cada 100.000 habitantes, debido a la sensación de disnea, pérdida de capacidad funcional y calidad de vida características de la enfermedad^(1, 2). En España, las personas con EPOC acuden a Atención Primaria 2,5 veces más que la población general, con una media de 25 visitas anuales. A nivel hospitalario, las visitas anuales a urgencias alcanzan las 90.000, con 1,5 ingresos anuales por 1.000 habitantes y una estancia media de 7,9 días/paciente⁽³⁾. De hecho, esta patología supone la cuarta causa de mortalidad en el mundo, y en el caso de España, más de 12.000 muertes anuales. A nivel europeo, se estima que la mitad de los costes asociados a patologías respiratorias se deben a la EPOC, con más de 38.600 millones de euros al año⁽⁴⁾.

A pesar de que España cuenta con un destacado *COPD index* para el cuidado de la EPOC, existe el reto de mejorar diversas áreas, desde la prevención y el diagnóstico hasta un mejor tratamiento para los pacientes exacerbadores, con

más síntomas respiratorios y peor función pulmonar⁽⁵⁾. Los tratamientos biológicos específicos para la EPOC pueden ser una respuesta a este nivel para determinados subgrupos, por lo que el manejo multidisciplinar surge como una oportunidad única para mejorar el cuidado individualizado de estos pacientes. El caso del asma constituye un buen espejo en el que la EPOC puede mirarse para crear y utilizar equipos multidisciplinares especializados.

2. Similitudes y diferencias con el asma que justifican el trabajo en unidades multidisciplinarias

El asma y la EPOC son patologías que convergen en varios aspectos, por lo que la experiencia adquirida en las unidades hospitalarias multidisciplinarias de asma grave puede resultar de gran ayuda para la formación y el desarrollo de unidades de EPOC.

Por una parte, se trata de patologías respiratorias crónicas de carácter obstructivo, con síntomas de base y la aparición de desarrollo de exacerbaciones en caso de mal control de la patología. Por tanto, a pesar de las diferencias en la etiopatogenia o en la reversibilidad de ambas enfermedades, coinciden aspectos como el diagnóstico (importancia de la espirometría), el seguimiento de la función pulmonar, gran parte de los tratamientos, así como la necesidad de la individualización de los tratamientos del paciente en función de su evolución y sus comorbilidades (tabla 1)⁽⁶⁻⁹⁾.

Tabla 1. Características diferenciales entre el asma y la EPOC

Variable	Asma	EPOC
Patrón respiratorio	Obstructivo	Obstructivo
Afectación	Reversible	No reversible
Edad de aparición	Cualquier edad (frecuente en la infancia). General < 40 años	Adultos > 40 años
Alergias	Frecuente	No relación

Continúa

Tabla 1. Características diferenciales entre el asma y la EPOC (*continuación*)

Variable	Asma	EPOC
Déficit α_1-antitripsina	No	Puede ser el responsable en algunos casos
Relación con el tabaco	No, pero empeora los síntomas	Alto (> 10 paquetes-año)
Patología	Problemas crónicos +/- exacerbaciones	Problemas crónicos +/- exacerbaciones
Síntomas	Intermitentes y variables	Persistentes, progresivos
Variabilidad de síntomas entre días o dentro del mismo día	Alta	Baja
Función pulmonar entre síntomas	Normal generalmente	Disminuida
Rayos X	Normal-moco	Puede haber hiperinsuflación
Tos	Variable	Muy frecuente
Espujo	Menos frecuente	Muy frecuente
Diagnóstico	Síntomas + factores de riesgo + espirometría + frecuente otros test por dificultad de diagnóstico	Síntomas + factores de riesgo + espirometría
Evolución	No progresiva generalmente, pero con niveles de estabilidad muy variables	Progresiva
Tratamiento basal de elección	Corticoides inhalados	Broncodilatadores de acción larga
Tratamientos que se añaden si no hay control	Broncodilatadores de acción larga y otros fármacos	Corticoides inhalados y otros fármacos
Solapamiento asma-EPOC⁽¹⁰⁾	26,5 % de los pacientes adultos con asma	29,5 % de los pacientes con EPOC

Continúa

Tabla 1. Características diferenciales entre el asma y la EPOC (*continuación*)

Variable	Asma	EPOC
Comorbilidades respiratorias	Altas (poliposis nasal, etc.)	Variables
Comorbilidades no respiratorias	Variables	Altas, especialmente cardiovasculares
Relación con el ejercicio	Puede desencadenarse por el ejercicio	Generalmente empeora con el esfuerzo
Eosinofilia/IgE	Elevada en muchos casos (fenotipo T2)	Normal generalmente. Elevada en EPOC eosinofílica
Fármacos biológicos disponibles	Omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab	Dupilumab ⁽¹¹⁾

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IgE: inmunoglobulina E.

Elaboración propia.

Sin embargo, también existen diferencias que justifican una aproximación diferencial en el manejo de los pacientes con EPOC. Entre estas se incluyen la importancia e impacto del tabaquismo, la presencia de más comorbilidades no respiratorias, la coexistencia con otras enfermedades respiratorias, la progresión de la enfermedad o la selección del tratamiento farmacológico en cada momento^(7, 8). En este sentido, de la misma forma que en el asma resulta esencial el uso de corticoides inhalados y en la EPOC se restringen a pacientes exacerbadores graves con eosinofilia, la selección de biológicos también será diferente entre ambas patologías.

La disponibilidad de tratamientos para el asma grave no controlada ha sido progresiva. Al inicio se dispuso de terapia para pacientes alérgicos tratados con omalizumab, para luego aumentarse a pacientes con inflamación tipo 2 (T2) con eosinofilia (+/- alergia) tratados con mepolizumab, reslizumab, benralizumab o dupilumab. Recientemente, tezepelumab, además de actuar sobre el fenotipo T2, también cubre la necesidad de tratamiento en pacientes no T2⁽⁶⁻⁹⁾. El trabajo en unidades multidisciplinarias permite, entre otros asuntos, decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente, así como su seguimiento y decisiones posteriores. Para ello, los diversos profesionales aportan sus perspectivas para obtener los mejores resultados posibles en cada momento.

3. Composición de los equipos multidisciplinares

A pesar de las diferencias entre el manejo del asma y la EPOC, la mayor parte de perfiles profesionales necesarios en las unidades de asma son recomendables en las unidades de EPOC ^(12, 13):

- **Neumólogos:**

- Profesionales de referencia y responsables del abordaje integral del paciente.
- Encargados del diagnóstico, estadificación, tratamiento no farmacológico y farmacológico, y seguimiento de la función pulmonar y síntomas.

- **Enfermería especializada:**

- Rol transversal y esencial en ambas unidades, aunque especialmente activa en el seguimiento del paciente con EPOC por su deterioro progresivo a nivel funcional, el soporte tras los ingresos hospitalarios, entre otros.
- Tareas clave:
 - > Educación sanitaria personalizada.
 - > Realización e interpretación de pruebas funcionales.
 - > Seguimiento telefónico o presencial.
 - > Detección de exacerbaciones moderadas en pacientes exacerbadores frecuentes.
 - > Control de adherencia y técnica inhalatoria en coordinación con el equipo de Farmacia Hospitalaria.
 - > Educación en administración de biológicos en coordinación con el equipo de Farmacia Hospitalaria.
 - > Apoyo en programas de deshabituación tabáquica.
 - > Coordinación directa habitual con la mayoría de profesionales.

- **Fisioterapeutas respiratorios:**

- Poco habituales en las unidades de asma, a pesar de coordinarse con ellos en los casos graves.

- En la EPOC tendrán un papel clave en:
 - > Programas de rehabilitación respiratoria; entrenamiento muscular; mejora de la calidad de vida y reducción de hospitalizaciones.

- **Psicólogos o psiquiatras:**

- Muy útiles en el manejo de ambas enfermedades, pero especialmente en la EPOC debido a la alta prevalencia de ansiedad, depresión y aislamiento social.
- Su abordaje puede ayudar en diversos niveles, incluida la adherencia terapéutica, el control de síntomas y la mejor adaptación al tratamiento.

- **Farmacéuticos hospitalarios:**

- Contribuyen a la revisión de los criterios de indicación de tratamientos específicos, especialmente en terapias hospitalarias (como biológicos), asegurando el cumplimiento de los criterios de financiación establecidos a nivel nacional y los posibles requisitos adicionales fijados por la comunidad autónoma.
- Participan en la optimización de la farmacoterapia, especialmente en pacientes con polimedicación y comorbilidades frecuentes en la EPOC.
- Evalúan interacciones, duplicidades y adecuación del tratamiento según las guías clínicas, las características clínicas del paciente y la evolución.
- Tienen un papel clave en la educación sobre el uso correcto de inhaladores, instruyendo en la técnica, el mantenimiento y la elección del dispositivo más adecuado.
- Educan en la administración de biológicos.
- Realizan el seguimiento de la adherencia al tratamiento, identificando barreras (olvido, efectos adversos, dificultad de manejo, etc.) e implementando estrategias individualizadas para mejorarla.
- Supervisan la correcta administración de fármacos complejos, participan en la farmacovigilancia y colaboran con el resto del equipo en el seguimiento clínico y terapéutico a largo plazo.

- **Medicina interna:**

- En general, no forman parte del equipo multidisciplinar en asma.
- En la EPOC, dada la elevada complejidad y comorbilidad de estos pacientes, puede ser interesante su inclusión.

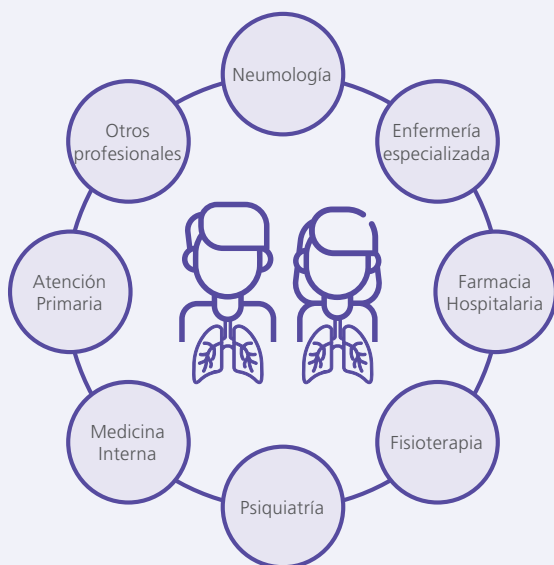
- **Médicos de Atención Primaria:**

- Hasta el momento, no han formado parte activa de las unidades de asma de forma generalizada.
- En la EPOC, su colaboración es especialmente valiosa por:
 - > Detección temprana de la enfermedad.
 - > Seguimiento compartido del tratamiento.
 - > Prevención y manejo de exacerbaciones.
 - > Educación sanitaria y control del tabaquismo.

- **Otros:**

- **Nutricionistas o dietistas:** poco frecuentes en asma, pero pueden ser útiles en la EPOC avanzada, especialmente en pacientes con caquexia pulmonar o malnutrición. También en casos con obesidad, que pueden empeorar la disnea y el control de los síntomas.
- **Cardiólogos:** pueden ser útiles en el trabajo conjunto en pacientes con EPOC por la alta frecuencia de enfermedad cardiovascular concomitante.
- **Geriatras:** en pacientes ancianos con fragilidad y pluripatología.
- **Especialistas en sueño:** en casos con sospecha de apnea obstructiva del sueño o alteraciones neuromusculares asociadas.
- **Farmacéuticos comunitarios:** un contacto estrecho con Atención Primaria puede ser importante para detectar potenciales pacientes con diagnóstico de EPOC, fallos de adherencia, problemas con la técnica de inhalación, etc.
- **Otorrinolaringólogos:** en el caso de comorbilidad con asma y rinosinusitis con poliposis nasal.
- **Alergólogos e inmunólogos:** su participación en la EPOC resulta interesante de forma puntual, sobre todo en casos de alergia o solapamiento asma alérgica-EPOC, etc.

La experiencia en las unidades multidisciplinarias de asma permite observar los beneficios globales de estas unidades, pero también desde un punto de vista individual para el desarrollo profesional de cada una de las profesiones implicadas (figura 1).

Figura 1. Profesionales en una unidad multidisciplinar

Elaboración propia.

4. Objetivos generales de las unidades multidisciplinarias

Los objetivos generales asignados por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) a las unidades multidisciplinarias del asma son los siguientes⁽¹⁴⁾:

- Mejorar el nivel de cuidado de los pacientes, asegurando un marco de calidad asistencial.
- Establecer los recursos y facilitar la gestión de estos.
- Impulsar el desarrollo de planes formativos en asma y avanzar en el concepto de “acreditación del conocimiento”.
- Favorecer la colaboración con profesionales de otras disciplinas clínicas en un entorno de cooperación.
- Promover la investigación en dicha patología.

Por tanto, estas unidades priorizan el cuidado integral del paciente y desarrollan actividades transversales alineadas con este objetivo, garantizando la estandarización entre hospitales a través de procesos organizados. Todo ello se articula mediante una atención especializada, una evaluación global, una coordinación interdisciplinar, un enfoque en la humanización y un uso eficiente y coste-efectivo de los recursos.

Las unidades multidisciplinarias, siguiendo el ejemplo del asma, son coste-efectivas y tienen un impacto beneficioso en el control del asma. En el caso de la EPOC, se pueden adoptar líneas generales similares adaptadas a los objetivos del manejo de estos pacientes⁽¹⁵⁾.

5. Objetivos relativos al tratamiento biológico

El uso de terapias biológicas en el manejo de ambas patologías debe estar guiado por una serie de objetivos clínicos y organizativos (figura 2) que aseguren su correcta indicación, eficacia, seguridad y eficiencia^(6-9, 12, 13, 15).

5.1. Confirmación diagnóstica y evaluación de gravedad

Antes de iniciar un tratamiento biológico es fundamental confirmar el diagnóstico de la enfermedad respiratoria. En el caso del asma grave no controlada, este paso es especialmente crucial antes de iniciarse un biológico, ya que existen varias enfermedades respiratorias con manifestaciones clínicas similares. De igual manera, en la EPOC, hay otras condiciones que pueden presentar síntomas comunes o incluso coexistir, lo que puede ser responsable de los problemas respiratorios del paciente.

Algunas de estas patologías son:

- **Asma:** aunque también es una enfermedad crónica, el asma tiene variabilidad en los síntomas de obstrucción y responde bien al tratamiento, siendo esencial el uso de corticoides inhalados.
- **Bronquiectasias:** caracterizadas por tos crónica con esputo abundante y persistente, las bronquiectasias pueden confundirse o coexistir con la EPOC debido a la obstrucción crónica de las vías respiratorias.
- **Insuficiencia cardiaca:** los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva pueden presentar disnea y síntomas respiratorios similares a los de la EPOC, pero la causa subyacente es cardiovascular y no pulmonar, requiriendo un tratamiento específico.

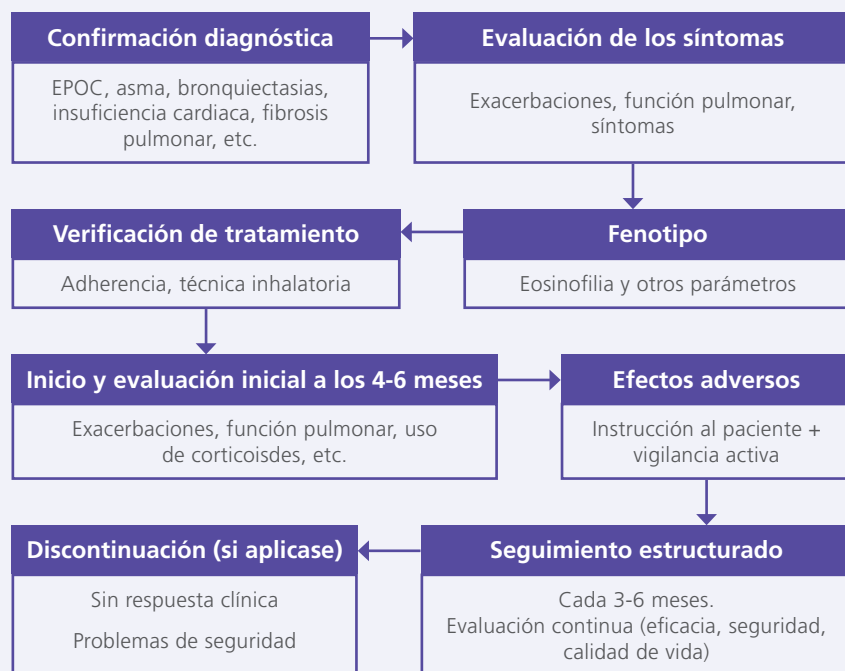
- **Fibrosis pulmonar:** la disnea progresiva es común tanto en la fibrosis pulmonar como en la EPOC. Sin embargo, la fibrosis pulmonar suele ser una enfermedad restrictiva y tiene características radiológicas distintas.
- **Tuberculosis pulmonar:** la tos crónica con expectoración, pérdida de peso y fiebre pueden ser indicativas de tuberculosis, la cual puede confundirse con EPOC, especialmente si se trata de infecciones pulmonares recurrentes.
- **Reflujo gastroesofágico (RGE):** el RGE puede causar tos crónica, disnea y otros síntomas respiratorios, que pueden confundirse con los de la EPOC.
- **Infecciones respiratorias recurrentes:** las infecciones crónicas pueden provocar un empeoramiento de los síntomas respiratorios, que se pueden interpretar erróneamente como una exacerbación de la EPOC.

En muchos casos, estas patologías son la causa principal de los síntomas respiratorios y, por lo tanto, su diagnóstico y tratamiento adecuado debe priorizarse para asegurar un manejo efectivo de la patología respiratoria. Aunque puede parecer un paso redundante, este proceso de confirmación diagnóstica es esencial para evitar diagnósticos incorrectos y asegurar que el tratamiento biológico sea adecuado y realmente beneficioso para el paciente.

5.2. Criterios de indicación: gravedad del paciente

Debe establecerse la gravedad del paciente según los síntomas, las exacerbaciones y la función pulmonar, así como el tratamiento de base que estuviera recibiendo en ese momento. En el caso del asma, se estratifica en escalones terapéuticos, considerando plantear el biológico cuando el paciente no está controlado a pesar de recibir todo el tratamiento del penúltimo escalón (corticoides inhalados a dosis altas, agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada [LABA], agente antimuscarínico de acción prolongada [LAMA] y otros tratamientos según sea necesario). En el caso de la EPOC, se espera que la gravedad se evalúe según las exacerbaciones en los últimos 12 meses, aunque los próximos años son clave para la toma de decisiones. Durante este periodo se irán posicionando los biológicos en las recomendaciones de las guías según criterios específicos.

Figura 2. Flujo de manejo de la terapia biológica



Elaboración propia.

5.3. Criterios de inicio: fenotipo, criterios de financiación por agencias regulatorias

Los criterios de inicio incluyen la indicación por patología y gravedad (véase el punto anterior), pero también criterios de fenotipado. En el asma se debe caracterizar al paciente con inflamación T2 y no T2, pudiendo diferenciarse diferentes tipos de pacientes T2 según parámetros específicos como la eosinofilia, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y la inmunoglobulina E (IgE). En el caso de la EPOC, es necesario evaluar la eosinofilia como indicador de inflamación bronquial. Se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica, los criterios de financiación del Ministerio y los requerimientos adicionales, si los hubiera, marcados por las comunidades autónomas.

5.4. Verificación de adherencia y técnica inhalatoria

Antes de iniciar el tratamiento debe comprobarse la correcta adherencia al tratamiento de base y el buen uso de los dispositivos de inhalación. En cuanto a la adherencia al tratamiento inhalado (y sistémico, si procede) es importante utilizar, si es posible, dos sistemas de medición. Estos pueden incluir la revisión de la dispensación en receta electrónica o cuestionarios como el Test de adherencia a los inhaladores, entre otros. En relación con la técnica inhalatoria, se sabe que puede ser incorrecta en más de la mitad de los pacientes, por lo que es importante asegurar el uso correcto de los inhaladores antes de plantear el tratamiento biológico. Si se detecta algún problema en alguno de estos aspectos, se recomienda un periodo de optimización de unos meses y plantear el biológico si a pesar de ello no se observa mejoría.

5.5. Evaluación inicial de respuesta

Debe establecerse un marco temporal para la valoración inicial de la respuesta al tratamiento, que, por extrapolación del asma, puede ser a los 4-6 meses desde el inicio del tratamiento biológico. En algunas patologías se define la respuesta total o parcial según los resultados obtenidos en los parámetros establecidos: exacerbaciones, función pulmonar, etc. Sin embargo, estos parámetros están pendientes de ser definidos para la EPOC.

5.6. Seguimiento estructurado

Una vez iniciado el tratamiento biológico, debe establecerse un plan de seguimiento regular (habitualmente cada 3-6 meses), con evaluación de variables clínicas (exacerbaciones, síntomas, uso de corticoides orales, función pulmonar), efectos adversos y de calidad de vida.

5.7. Monitorización de efectos adversos

El equipo debe estar entrenado en la detección precoz y el manejo de posibles efectos secundarios, así como en la educación del paciente para su autoobservación. Los biológicos aprobados para el asma, y el aprobado para el EPOC, no producen grandes problemas de seguridad comparados con otros fármacos de dispensación hospitalaria en la mayor parte de los pacientes. Si se considera el caso de dupilumab, pueden destacarse los siguientes efectos adversos:

- Relacionados con el lugar de administración (frecuentes, pero poco graves en general): eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón.

- Conjuntivitis: un efecto adverso relativamente frecuente y característico que se ha observado en otras indicaciones de dupilumab.
- Incremento de los eosinófilos en sangre: es importante valorarlo antes de empezar el tratamiento (en caso de valores basales muy altos de inicio se debe valorar no iniciar el tratamiento) y, en caso de incrementarse de forma importante durante el tratamiento, valorar su discontinuación.
- Artralgias.
- Otros efectos adversos menos frecuentes: angioedema, reacción anafiláctica, queratitis ulcerosa, etc.

5.8. Discontinuación

Tanto en el momento de la evaluación inicial como durante el seguimiento posterior se debe valorar la respuesta al medicamento según los criterios de discontinuación establecidos. En caso de considerarse que el paciente no responde o de existir problemas de seguridad relevantes, se debe considerar la discontinuación del tratamiento. Si se dispone de otras alternativas, como en el asma, se puede valorar el inicio de otro biológico si el paciente cumple los criterios. En el caso de la EPOC, en el momento de desarrollo de este capítulo, solo existe un biológico con indicación, por lo que no es posible plantear cambios en caso de falta de respuesta. Sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos puede cambiar esta situación en el futuro.

6. Acreditación de unidades multidisciplinarias

En España, la SEPAR ofrece la acreditación para las unidades asistenciales especializadas en EPOC, que constituye una base fundamental para el adecuado manejo de los pacientes. Sin embargo, la aparición de tratamientos biológicos exige una apuesta decidida por un enfoque multidisciplinar, así como la incorporación de nuevas consideraciones, flujos clínicos y protocolos asistenciales adaptados. La experiencia acumulada en el ámbito del asma grave puede servir como referente en algunos de estos aspectos, ofreciendo un modelo del que las unidades de EPOC pueden aprender y aprovechar sus aciertos para mejorar los sistemas de acreditación existentes.

A continuación se resumen los criterios de cumplimiento para la acreditación de unidades multidisciplinarias presentes tanto en el asma como en la EPOC^(16, 17):

- **Estructura:** recursos de diagnóstico, espacio físico, acceso a pruebas (función pulmonar, laboratorio, imagen, etc.), personal entrenado.

- **Profesionales:** neumólogo, alergólogo (en el caso del asma), enfermería especializada, fisioterapeuta, farmacéutico, etc.
- **Actividad clínica:** diagnóstico clínico diferencial, evaluación fenotípica, revisión de adherencia, manejo multidisciplinar, rehabilitación, educación sanitaria, seguimiento estructurado, etc.
- **Indicadores de calidad:** tasa de exacerbaciones, tiempos de atención, control del asma, seguimiento, satisfacción, etc.
- **Investigación y formación:** participación en ensayos, publicaciones, formación, etc.
- **Evaluación y renovación:** reacreditación periódica, diversos niveles de acreditación, etc.

Más allá de diferencias menores derivadas de las características propias de cada patología, se trabajan los mismos puntos principales en las acreditaciones de asma y EPOC. En el caso del asma, la experiencia de estos últimos años ha conllevado el desarrollo de documentos, posicionamientos y publicaciones adicionales que muestran características específicas de estas unidades, especialmente en aspectos como el equipo multidisciplinar.

Las acreditaciones tienen una serie de ítems mínimos de obligado cumplimiento (criterios imprescindibles). Además, según la superación de otros requisitos (recomendables y de excelencia), se pueden obtener diferentes niveles de acreditación. En concreto, en la acreditación de SEPAR, cada nivel supone un mayor grado de complejidad:

- **Unidad Básica:** consulta dirigida por un neumólogo con dedicación significativa a la EPOC, dotada de pruebas básicas y estructura organizativa reconocida. Permite el control y seguimiento de los pacientes. Debe disponer de mecanismos para derivar, si es necesario, a un paciente concreto a una unidad superior.
- **Unidad Especializada:** centro con recursos humanos y técnicos que ofrece atención especializada, con actividad asistencial, docente e investigadora. Debe disponer de mecanismos para derivar, si es necesario, a un paciente concreto a una unidad superior.
- **Unidad Especializada de Alta Complejidad:** centro altamente capacitado para desarrollar cualquier actividad clínica, formativa o investigadora relacionada con la EPOC, cumpliendo criterios avanzados. Debe contar con un organigrama de funcionamiento estable y multidisciplinar en el que se facilite la consulta desde las otras unidades de menor acreditación.

Conclusiones

- La EPOC constituye una de las principales amenazas para la salud respiratoria global, con un impacto creciente a nivel clínico, económico y social. Su carácter progresivo y su elevada carga de comorbilidades obligan a replantear su abordaje de manera más integral y personalizada.
- El modelo organizativo de las unidades multidisciplinarias de asma grave ha demostrado ser eficaz, coste-efectivo y reproducible, convirtiéndose en un referente válido para la EPOC. Adaptar esta experiencia permite avanzar hacia una atención más coordinada y centrada en el paciente.
- El uso de terapias biológicas en la EPOC, aunque aún en una fase inicial, representa una oportunidad clave para mejorar el manejo de subgrupos específicos de pacientes, como los exacerbadores frecuentes con eosinofilia. Sin embargo, este avance solo puede consolidarse con estructuras clínicas que garanticen una correcta indicación, seguimiento y evaluación del tratamiento.
- En este sentido, las unidades multidisciplinarias son esenciales para asegurar el cumplimiento de los pasos críticos del manejo con biológicos, incluyendo la confirmación diagnóstica, la caracterización fenotípica, la evaluación de gravedad, la optimización previa del tratamiento inhalado y el seguimiento estructurado de la respuesta y de los efectos adversos. Su papel es clave para evitar usos inapropiados, garantizar la eficacia terapéutica y maximizar la seguridad del paciente.
- La participación activa de perfiles profesionales diversos (neumólogos, farmacéuticos, enfermeros, fisioterapeutas, Atención Primaria, psicólogos, entre otros) es imprescindible para una evaluación global del paciente y una toma de decisiones compartida. Esta colaboración asegura la continuidad asistencial y permite abordar dimensiones clínicas, funcionales y psicosociales de forma simultánea.

- Avanzar hacia la creación y acreditación de unidades multidisciplinarias específicas para la EPOC se plantea como un paso necesario para estandarizar procesos asistenciales, facilitar el acceso a terapias innovadoras y promover tanto la equidad como la eficiencia en el sistema sanitario.
- Además de mejorar los resultados clínicos, estas unidades impulsan la formación, la investigación y la innovación organizativa, consolidándose como un pilar estratégico para el futuro del manejo de enfermedades respiratorias crónicas.

Bibliografía

1. Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, et al. Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Through 2050. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2346598.
2. Wang Z, Lin J, Liang L, Huang F, Yao X, Peng K, et al. Global, regional, and national burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors from 1990 to 2021: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Respir Res*. 2025;26(1):2.
3. Ministerio de Sanidad. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2023. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2023/INFORME_ANUAL_2023.pdf [citado en mayo de 2025].
4. ELF, ERS. La salud pulmonar en Europa. Hechos y cifras 2014. ISBN 978-1-84984-058-3. Disponible en: https://issuu.com/separ/docs/lung_health_in_europe_facts___figur [citado en mayo de 2025].
5. Copenhagen Institute for futures studies. COPD Index. Disponible en: <https://respiratoryhealth.org/copd> [citado en mayo de 2025].
6. Grupo de trabajo de GEMA. GEMA 5.4: Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzán 5 Health Consulting; 2024. Disponible en: https://www.semgi.es/imagenes/2024/documentos/GEMA_54.pdf [citado en mayo de 2025].
7. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Update 2025 of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2025 Oct 14:S0300-2896(25)00374-6.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report; 2024. Disponible en: <https://goldcopd.org> [citado en mayo de 2025].

9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024 Update; 2024. Disponible en: <https://ginasthma.org/2024-report/10> [citado en mayo de 2025].
10. Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):229.
11. Ficha técnica de dupilumab. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/ft_1171229006.html [citado en mayo de 2025].
12. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, et al. [Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update]. *Open Respir Arch.* 2022;4(3):100192.
13. Marqués Espi JA, Crespo-Lessmann A, Domínguez Ortega J, Pérez de Llano L, Blanco-Aparicio M, Santiñá M, et al. Proyecto Carabela: caracterización del modelo asistencial de Asma Grave para la mejora de la eficiencia de las Unidades de Asma. 2021. Disponible en: <https://sedisa.net/2021/02/09/proyecto-carabela-caracterizacion-del-modelo-asistencial-de-asma-grave-para-la-mejora-de-la-eficiencia-de-las-unidades-de-asma/> [citado en mayo de 2025].
14. SEPAR. Acreditación de unidades asistenciales de asma. Disponible en: <https://www.separ.es/justificacion-acreditaciones-asma> [citado en mayo de 2025].
15. Pérez de Llano LA, Villoro R, Merino M, Gómez Neira Mdel C, Muñiz C, Hidalgo Á. Coste-efectividad de una unidad monográfica de asma. *Arch Bronconeumol.* 2016;52(4):196-203.
16. SEAIC. Acreditación de las unidades de asma grave. Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/acreditacion-unidades-de-asma-grave> [citado en mayo de 2025].
17. SEPAR. Acreditación de las unidades de asma grave. Disponible en: <https://www.separ.es/niveles-de-acreditacion-asma> [citado en mayo de 2025].

Bases inmunológicas de los fármacos biológicos en la EPOC: similitudes y diferencias con el asma

Carlos Cabrera López

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea cuyo daño es ocasionado en su gran mayoría por el humo del tabaco. Los efectos se pueden observar en los tres principales compartimentos del pulmón: bronquial, parenquimatoso y vascular. Se trata de una patología que presenta una infiltración de predominio neutrofílico, con implicación de los macrófagos y de los linfocitos CD8. Además, destacan la hiperplasia de células caliciformes y la hipertrofia de los conductos glandulares, con el aumento del índice de Reid. Los mediadores más habituales son los leucotrienos, la interleucina 8 (IC-8) y la CCL2, junto con el factor de necrosis tumoral α . El hallazgo más característico de la EPOC desde un punto de vista histológico y de imagen es el enfisema centrolobulillar, que progresa desde los ápices en sus manifestaciones más leves hasta los lóbulos inferiores cuando el daño es mayor. Así pues, la inflamación tipo 2 (T2) en la EPOC no tiene el papel central que en la patología asmática. No obstante, el abordaje terapéutico de la EPOC se encuentra en una fase de transformación con la incorporación de los primeros fármacos biológicos, dirigidos a dianas moleculares asociadas a la inflamación T2. Para interpretar adecuadamente su impacto en esta enfermedad, es fundamental comprender las características de esta vía inflamatoria en el contexto de la EPOC. En este capítulo se revisarán los fundamentos de la inflamación T2, los mecanismos de acción de los agentes biológicos, así como la prevalencia de dicha inflamación en pacientes con EPOC.

1. Inflamación tipo 2

La inflamación T2 se ha dividido históricamente en dos tipos: la mediada por alérgenos y la que es independiente de estos. El mayor exponente de la inflamación T2 alérgica es el asma mediada por alérgenos, mientras que el

asma del adulto o la dermatitis atópica no precisan del mecanismo alérgico para su desarrollo. Este tipo de inflamación puede aparecer en cualquier etapa de la vida, y no es inusual que su expresión y su gravedad puedan variar en el tiempo. Este mecanismo inflamatorio es la base de la fisiopatología del asma, pero no de la EPOC. La etiología de esta inflamación es aún objeto de debate. Mientras que el componente genético y ambiental parece tener una relación clara con su aparición en la infancia, en la edad adulta parece estar relacionado con agresiones de la vía aérea que desencadenarán una respuesta inflamatoria anómala en los sujetos susceptibles. Esta etiología es totalmente diferente a la que se conoce de la EPOC, donde el consumo de tabaco es el responsable de la casi totalidad de los casos en los países occidentales, mientras que la exposición a biomasa cobra especial relevancia en los países en vías de desarrollo. Esta diferencia en la etiología se refleja en una diferencia clara en la inflamación bronquial de cada patología, donde la EPOC presenta una infiltración celular mediada no por eosinófilos, sino por neutrófilos, que suele ocasionar daños histológicos irreversibles. En el asma, la inflamación T2 puede ser revertida parcial o totalmente por el tratamiento esteroideo o biológico⁽¹⁾.

Con independencia del mecanismo que la active, la inflamación T2 presenta características determinadas. Ya sea por la activación de células dendríticas o por la estimulación de la célula linfoide innata de tipo 2 (ILC2) por alarminas epiteliales, el resultado final es la liberación de citocinas inflamatorias comunes: IL-4, IL-5 e IL-13⁽²⁾. Las acciones más relevantes de estas citocinas se muestran en la tabla 1.

Esta inflamación presenta múltiples mecanismos redundantes, ya que produce la activación coordinada de células inmunitarias innatas y adaptativas. Dichas células inducen la producción de IL-4, IL-5 e IL-13, claves en el mantenimiento, amplificación y redundancia del proceso inflamatorio (figura 1).

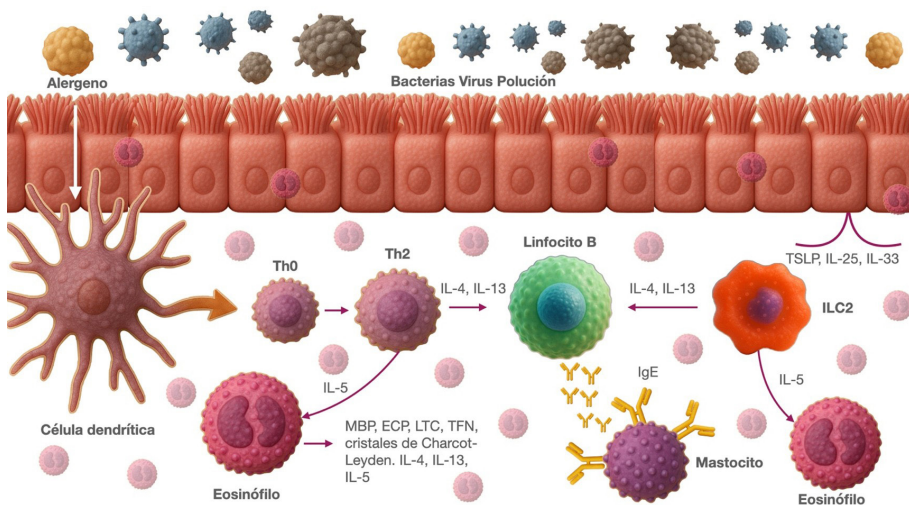
Las células T *helper* tipo 2 (Th2) son las principales orquestadoras de esta respuesta adaptativa. Su diferenciación se produce en un contexto de presentación antigénica por células dendríticas en presencia de IL-4.

Estas células secretan a su vez IL-4 (indispensable para el cambio de isotipo de inmunoglobulina hacia IgE en los linfocitos B, así como para la expresión de moléculas de adhesión), IL-5 (principal citocina para la producción eosinofílica en la médula ósea y que inhibe su apoptosis en los tejidos) e IL-13 (implicada en la hipersecreción mucosa, hiperreactividad bronquial y remodelado epitelial).

Tabla 1. Acciones de las interleucinas 4, 5 y 13 en la inflamación T2

Interleucina	Origen celular	Acciones principales
IL-4	Linfocitos Th2, ILC2	• Promueve la diferenciación de linfocitos <i>naïve</i> hacia Th2 • Induce el cambio de isotipo hacia IgE en linfocitos B • Potencia la expresión de VCAM-1 en endotelio • Participa en la amplificación de la respuesta T2
IL-5	Linfocitos Th2, ILC2, eosinófilos activados	• Principal citocina en la diferenciación, maduración y supervivencia de eosinófilos • Aumenta la liberación de eosinófilos desde la médula ósea • Facilita el reclutamiento de eosinófilos al tejido inflamado • Potencia la actividad efectora de eosinófilos en tejido • Inhibe la apoptosis de los eosinófilos
IL-13	Linfocitos Th2, ILC2, eosinófilos activados	• Induce la metaplasia de células caliciformes y la producción de moco • Contribuye a la hiperreactividad bronquial • Promueve el remodelado de la vía aérea (fibrosis subepitelial) • Participa en la regulación de la expresión de receptores de IgE en mastocitos y basófilos
IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina; ILC2: célula linfoide innata de tipo 2; Th2: células T <i>helper</i> tipo 2; VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular 1. Elaboración propia.		

En paralelo, las células ILC2 representan asimismo una fuente importante de IL-5 e IL-13, activadas en respuesta a las proteínas epiteliales: linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33. Estas moléculas, también denominadas alarminas, se liberan tras la exposición epitelial a alérgenos, infecciones víricas o contaminantes ambientales, y son fundamentales en la activación precoz de la inflamación T2 en ausencia de sensibilización IgE mediada⁽³⁾.

Figura 1. Inflamación T2

ECP: proteína catiónica eosinofílica; IL: interleucina; ILC2: célula linfoide innata de tipo 2; LTC: leucotrienos; MBP: proteína básica mayor; TFN: factor de necrosis tumoral; TSLP: linfopoyetina estromal tímica; Th2: células T helper tipo 2.

Elaboración propia.

Los eosinófilos desempeñan un papel central como efectores tisulares, reclutados desde la médula ósea bajo la acción de IL-5 y eotaxinas. Una vez en el tejido bronquial, liberan gránulos citotóxicos como la proteína básica mayor, la peroxidasa eosinofílica o la proteína catiónica del eosinófilo, causando daño epitelial, disrupción de la barrera mucosa e incremento de la permeabilidad.

La infiltración tisular eosinofílica es la característica más llamativa del remodelado bronquial que ocurre en el asma⁽⁴⁾.

La IL-13 también actúa sobre las células epiteliales bronquiales, promoviendo la metaplasia de células caliciformes, el incremento de la producción de moco y la disminución de la función de aclaramiento mucociliar. Además, contribuye al remodelado tisular al inducir proliferación de miofibroblastos, aumento de la matriz extracelular y engrosamiento de la membrana basal subepitelial⁽⁵⁾.

Desde un punto de vista biológico, la inflamación T2 bronquial se asocia con determinados biomarcadores: niveles elevados de eosinófilos en sangre y es-

puto, incremento de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), niveles elevados de IgE total o específica, mientras que a nivel clínico se asocia a una mayor frecuencia de exacerbaciones, hiperreactividad bronquial y pobre control sintomático.

Desde un punto de vista terapéutico, la comprensión detallada de la inflamación T2 ha posibilitado el desarrollo de fármacos biológicos dirigidos específicamente contra IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), IL-4/13 (dupilumab), anti-IL-33 (itepekimab o tozorakimab), antirreceptor de la IL-33 o TSLP (astegolimab y tezepelumab). Estos agentes permiten una reducción significativa de la inflamación eosinofílica y de las exacerbaciones en pacientes con asma grave tipo 2 por vías diferenciadas⁽⁶⁻⁹⁾.

2. Anticuerpos monoclonales: mecanismos y diferencias

Esta sección se centra más detenidamente en los mecanismos de acción de dupilumab y mepolizumab, dado que en la actualidad son los fármacos que han demostrado un beneficio terapéutico en los enfermos con EPOC.

2.1. Dupilumab

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado de tipo IgG4 que se dirige contra la subunidad α del receptor de la IL-4 (IL-4R α), bloqueando de forma simultánea la señalización de las citocinas IL-4 e IL-13, pilares centrales de la inflamación T2 en enfermedades alérgicas como el asma grave, la rinosinusitis crónica con poliposis nasal, la esofagitis eosinofílica y la dermatitis atópica. Al actuar sobre IL-4R α , dupilumab interfiere en ambas vías de señalización: la mediada exclusivamente por IL-4 (receptor tipo I: IL-4R α + γ c) y la compartida por IL-4 e IL-13 (receptor tipo II: IL-4R α + IL-13R α 1)⁽¹⁰⁾.

La IL-4 y la IL-13 son citocinas producidas principalmente por linfocitos Th2 y células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2). Ambas promueven la transcripción de genes proinflamatorios a través de la activación de STAT6, un factor de transcripción clave que regula múltiples efectos tisulares y sistémicos. Dupilumab, al bloquear la interacción de IL-4 e IL-13 con su receptor compartido, inhibe la activación de STAT6, con lo cual se impide la transcripción de genes implicados en la diferenciación Th2, el cambio de isotipo hacia IgE en los linfocitos B, la expresión de receptores de IgE en mastocitos y basófilos, y la sobreexpresión de quimiocinas como las eotaxinas (CCL11, CCL24, CCL26), que dirigen el re-

clutamiento de eosinófilos, así como la producción de moléculas de adhesión celular vascular (VCAM), que permiten el paso de estos al tejido.

En el contexto bronquial, dupilumab reduce la producción de moco al interferir con la señalización de IL-13 sobre las células epiteliales (que induce metaplasia de células caliciformes y sobreexpresión de MUC5AC), disminuye la hiperreactividad bronquial y modula el remodelado de la vía aérea, ya que IL-13 también estimula la proliferación de miofibroblastos y la deposición de matriz extracelular. Además, el bloqueo de IL-4 previene la expansión clonal de células Th2 y la amplificación autocrina del eje T2. Este mecanismo revierte el remodelado de la vía aérea, recuperando la integridad epitelial y disminuyendo los tapones de moco, al tiempo que reduce la frecuencia de exacerbaciones, aumentando la función pulmonar y la calidad de vida en los sujetos con asma. También está indicado para la EPOC, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, dermatitis atópica, prurigo nodular y esofagitis eosinofílica.

A diferencia de los fármacos dirigidos contra IL-5, dupilumab no induce una depleción directa de eosinófilos, pero reduce su activación y su reclutamiento tisular. De forma paradójica, en algunos pacientes puede observarse un aumento transitorio de eosinófilos circulantes tras la administración de este fármaco, atribuible a la inhibición del tráfico tisular en ausencia de las moléculas de adhesión, lo cual no suele asociarse con efectos clínicos adversos. Este incremento de eosinófilos suele ser transitorio⁽⁸⁾. Merece la pena destacar que esta elevación es menor en la EPOC que en el asma de forma general.

Dupilumab presenta, por tanto, un mecanismo de acción más amplio y pleiotrópico que las terapias anti-IL-5. Este bloqueo dual de IL-4 e IL-13 lo convierte en una herramienta terapéutica estratégica en enfermedades impulsadas por inflamación T2 heterogénea, donde múltiples mediadores están implicados simultáneamente en la patogenia.

2.2. Mepolizumab

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1/k que se une específicamente a la IL-5 que, como se ha referido previamente, es una citocina clave en la fisiopatología de las enfermedades eosinofílicas mediadas por inflamación T2. La IL-5 es la principal responsable del crecimiento, activación, diferenciación y supervivencia de los eosinófilos, actuando a través de su receptor específico IL-5R α , expresado de forma selectiva en eosinófilos y, en menor medida, en basófilos⁽¹¹⁾.

Mepolizumab ejerce su efecto terapéutico al unirse con alta afinidad a la IL-5 soluble, impidiendo su interacción con la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5R α) y bloqueando así la activación de la vía de señalización mediada por JAK-STAT (principalmente JAK2/STAT1 y STAT5). Este bloqueo inhibe la transcripción de genes implicados en la supervivencia y funcionalidad eosinofílica, lo que conduce a una apoptosis acelerada de estas células tanto en la médula ósea como en el tejido periférico.

El resultado es una reducción significativa de eosinófilos en sangre periférica, pero también en tejidos diana como el pulmón, sin depleción absoluta, lo que diferencia a mepolizumab de otros agentes como benralizumab. La farmacodinámica de mepolizumab muestra una disminución sostenida de eosinófilos tras dosis repetidas, con una cinética de reducción gradual y un perfil de seguridad excelente⁽⁷⁾.

Asimismo, al bloquear la IL-5, mepolizumab reduce relativamente la capacidad de los eosinófilos maduros para migrar hacia el tejido inflamado, liberar gránulos citotóxicos (proteína catiónica eosinofílica, peroxidasa eosinofílica, MBP) y modular la respuesta inmunitaria local mediante citocinas y leucotrienos. Este mecanismo revierte el remodelado tisular inducido por eosinófilos, recuperando la integridad epitelial al tiempo que disminuye la frecuencia de exacerbaciones, aumentando la función pulmonar y la calidad de vida en las personas con asma. En los sujetos con EPOC, los resultados no alcanzan la significación estadística en términos de función pulmonar ni calidad de vida. Además, mepolizumab está aprobado para el tratamiento de la poliposis nasal y el síndrome hipereosinofílico.

El efecto de este fármaco sobre los eosinófilos circulantes y tisulares no se limita al recuento absoluto, sino que modula subpoblaciones funcionales de eosinófilos, particularmente los eosinófilos inflamatorios (iEos), más activados y con mayor capacidad de daño tisular, frente a los eosinófilos residentes o homeostáticos (rEos), que pueden persistir tras el tratamiento. Esta distinción funcional tiene implicaciones potenciales en la respuesta clínica y en el uso de biomarcadores dinámicos para monitorizar el tratamiento.

2.3. Benralizumab

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal afucosilado IgG1 κ dirigido contra la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5R α), expresado en eosinófilos y basófilos. A diferencia de mepolizumab, no bloquea la IL-5 soluble, sino que media citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediante la interacción con receptores Fc γ R11a de células NK, provocando apoptosis directa y rápida de

eosinófilos y basófilos⁽⁹⁾. Esta depleción completa de eosinófilos en sangre se acompaña de una bajada casi total en tejido.

2.4. Tezepelumab

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2λ que bloquea la TSLP, una citocina clave liberada por las células epiteliales bronquiales en respuesta a alérgenos, virus, bacterias y contaminantes ambientales. Al neutralizar la TSLP, inhibe la activación temprana de múltiples células inmunes, incluyendo las ILC2, células dendríticas, mastocitos y basófilos, interfiriendo con la iniciación y amplificación de la respuesta tipo 2. Su efecto no depende de niveles elevados de eosinófilos ni de IgE, lo que lo hace eficaz en los diferentes endotipos asmáticos⁽⁶⁾. Además, atenúa la producción de IL-5, IL-13 e IL-4 de forma indirecta, modulando la inflamación no T2.

2.5. Tozorakimab

Tozorakimab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa neutralizando la señalización de la IL-33. Específicamente, inhibe la señalización de la IL-33 en su forma reducida (IL-33red) a través de la vía ST2, y también previene la señalización de la forma oxidada de la IL-33 (IL-33ox) a través de la vía RAGE/EGFR. Este mecanismo de acción dual tiene el potencial de reducir tanto la inflamación como la sobreproducción de moco en pacientes con EPOC. En algunos estudios ha mostrado una reducción de citocinas inflamatorias como IL-5 e IL-13, y ha disminuido las células productoras de moco, mejorando la función de las células club⁽¹²⁾. Actualmente está en fase III de estudio.

2.6. Astegolimab

El mecanismo de acción de astegolimab consiste en la inhibición selectiva del receptor ST2 (receptor de la IL-33). Astegolimab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que bloquea la señalización de la IL-33, implicada en la amplificación de la inflamación T2 y en la respuesta inmunitaria frente a infecciones. Al bloquear la vía IL-33/ST2, astegolimab reduce la activación de los linfocitos Th2 y las células ILC2, disminuyendo la inflamación eosinofílica y la liberación de mediadores proinflamatorios a nivel bronquial⁽¹³⁾.

2.7. Itepekimab

Se trata de otro anticuerpo monoclonal anti-IL-33. En este caso no presenta la especificidad dual de tozorakimab. Tiene los mismos efectos fisiopatológicos que los dos anticuerpos previos, aunque su eficacia parece reducida a los exfumadores⁽¹⁴⁾.

3. Inflamación tipo 2 en la EPOC

La inflamación T2 en la EPOC no está tan estudiada como en el asma. Los endotipos asmáticos no tienen por ahora una traducción en el mundo de la EPOC, que aún se sigue guiando fundamentalmente por fenotipos⁽¹⁵⁾. Los biomarcadores de asma no se presentan con tanta frecuencia en la EPOC y, cuando lo hacen, no son tan indicativos de inflamación T2 como en el asma.

La prevalencia de la inflamación T2 en la EPOC se ha estudiado principalmente mediante el recuento de eosinófilos en sangre (BEC), equiparando un recuento total > 300 células/ μ l a la presencia de este tipo de inflamación. Los estudios que evalúan la presencia de esta eosinofilia son dispares, con muestras distintas, dinteles diferentes y realizados en situaciones clínicas desiguales. En múltiples artículos se expone que la proporción de sujetos con EPOC con señal T2 puede llegar al 40 %; sin embargo, solo algunos estudios muestran esta señal, trabajos con poco tamaño muestral, realizados durante las agudizaciones, algunos en sangre y otros en esputo⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

No obstante, son muchos los artículos que revelan que la eosinofilia en sangre > 300 células/ μ l de forma mantenida se da solo en una pequeña proporción de los enfermos con EPOC. En el estudio de Vedel-Krogh et al., con una cohorte de más de 7.000 pacientes, se demostró que la distribución de la eosinofilia seguía el mismo patrón que la de los sujetos sanos de la población general⁽¹⁹⁾. Esto coincide con el estudio de Casanova et al., que mostró que la eosinofilia en la población de la cohorte de BODE era similar a la observada en los fumadores sin EPOC. Alrededor del 15 % de la muestra de este trabajo tenían de forma sostenida un BEC > 300 células/ μ l⁽²⁰⁾. Esto concuerda además con las poblaciones de la mayoría de los ensayos clínicos realizados en EPOC. Tanto el estudio IMPACT como el ETHOS indican que un 15 % de los pacientes con EPOC presentan eosinofilia clínicamente relevante en una muestra muy amplia de enfermos^(21, 22).

La presencia de eosinofilia se ha utilizado como biomarcador para intentar endotipar a los pacientes con EPOC. Sin embargo, existen varios estudios que no han demostrado diferencias clínicas o funcionales entre ambos subgrupos. Tampoco ha quedado aclarada o totalmente demostrada la relación entre la eosinofilia y la evolución de la enfermedad. Algunos artículos exponen que a mayor número de eosinófilos hay más probabilidad de exacerbación, mientras que otros indican que a mayor eosinofilia hay mayor supervivencia⁽²⁰⁾. Los estudios que analizan el bronquio de los enfermos con EPOC demuestran que, independientemente de la cantidad de eosinófilos en sangre, estos no son una célula predominante en la inflamación bronquial de dichos enfermos⁽²³⁾.

Lo que sí está fuera de toda duda es que la presencia de un BEC > 300 células/ μ l se relaciona con el efecto de los esteroides inhalados para reducir las exacerbaciones^(21, 22). Hay que recalcar que, en casi todos los estudios, la dosis de esteroides inhalados necesaria para alcanzar el efecto máximo suele ser la más baja posible. De hecho, la adición de anticuerpos monoclonales como el mepolizumab o el benralizumab a los esteroides inhalados en una población no seleccionada de enfermos con EPOC no aumentó el beneficio en la reducción de las exacerbaciones^(24, 25). Esto muestra que los fármacos antieosinófilicos deben estar dirigidos a enfermos específicos que tengan una inflamación T2 comprobada.

En este sentido, algunos artículos indican que los subtipos de eosinófilos son diferentes entre los enfermos con asma y aquellos con EPOC, con un mayor porcentaje de eosinófilos inflamatorios en los primeros⁽²⁶⁾. Esto explicaría las diferencias en la efectividad de los tratamientos entre sujetos con asma y EPOC que presentan el mismo BEC. Estos estudios abren la puerta a endotipar a los enfermos según los subtipos de eosinófilos que estén presentes en sangre.

La FeNO es otro de los marcadores estudiado en la EPOC. En general, los niveles de FeNO en pacientes con EPOC tienden a ser más altos que en los controles sanos, aunque son más bajos que en pacientes con asma. Sin embargo, el tabaquismo activo suele asociarse con niveles más bajos de FeNO en pacientes con EPOC y en individuos sanos. En los pacientes con EPOC estable, incluso una respuesta broncodilatadora parcial se asoció con niveles elevados de FeNO y con eosinofilia en esputo⁽²⁷⁾. Sin embargo, la respuesta broncodilatadora en la EPOC no se ha asociado con una mejoría ante el uso de esteroides inhalados o anticuerpos monoclonales, siendo una respuesta muy inespecífica. Es interesante recalcar que los niveles de FeNO tienden a ser más altos en las exacerbaciones y que, cuando los valores en fase estable superan los 20 ppb, hay mayor probabilidad de exacerbación⁽²⁸⁾. La combinación de niveles elevados de FeNO y eosinófilos en sangre podría tener un valor aditivo para identificar subgrupos de pacientes con EPOC y señal T2.

4. Diferencias principales entre EPOC y asma

El asma y la EPOC son dos enfermedades claramente diferenciadas en la inmensa mayoría de los casos. De forma habitual tienen etiologías, patobiologías, histologías y radiologías, pruebas funcionales, comorbilidades y evoluciones totalmente diferentes (tabla 2).

Tabla 2. Diferencias entre asma y EPOC en los dominios más importantes

	EPOC	Asma
Etiología	• Tabaco (activo y pasivo) como factor principal • Exposición a biomasa y humos ocupacionales	• Predisposición genética y atopia; sensibilización a alérgenos • Desencadenantes virales, ocupacionales (sensibilizantes), ejercicio, AINE en AERD • Obesidad y disbiosis de la vía aérea como moduladores • Tabaco y contaminación empeoran el control, pero no son la causa primaria
Fisiopatología	• Limitación crónica del flujo aéreo no totalmente reversible que puede presentar positividad en la broncodilatación (sin revertir nunca la obstrucción) • Bronquiolitis obstructiva con inflamación neutrofílica/macrofágica y fibrosis peribronquiolar • Enfisema (destrucción de espacios aéreos), atrapamiento aéreo e hiperinsuflación estática/dinámica • Disfunción mucociliar y producción crónica de moco	• Obstrucción variable con hiperrespuesta bronquial frecuente • Inflamación T2 (IL-4/IL-13/IL-5) con eosinofilia en la inmensa mayoría; también fenotipos no T2 (neutrofílico/paucigranulocítico), mucho menos estudiados y caracterizados • Remodelado bronquial habitual: engrosamiento de membrana basal, hipertrofia del músculo liso, tapones mucosos, infiltración eosinofílica, alteración epitelial • Gran reversibilidad con broncodilatadores y esteroides
Pruebas funcionales	• Espirometría: FEV₁/FVC posbroncodilatador < 0,70 de forma persistente • Respuesta broncodilatadora errática • Volúmenes: ↑RV, ↑TLC; hiperinsuflación • DLCO reducida, sobre todo en relación con enfisema • Test de marcha con desaturación; gases arteriales con hipercapnia en fases avanzadas	• Espirometría: obstrucción variable; respuesta broncodilatadora significativa (≥ 12 % y ≥ 200 ml FEV₁) de forma habitual • Variabilidad del PEF > 10 % día a día • Pruebas de provocación (metacolina, manitol) positivas • FeNO elevada en fenotipo T2; DLCO normal o alta • Volúmenes pulmonares y gases arteriales habitualmente normales entre crisis

Continúa

Tabla 2. Diferencias entre asma y EPOC en los dominios más importantes (continuación)

	EPOC	Asma
Comorbilidades	• Enfermedad cardiovascular (IAM, IC, arritmias) • Cáncer de pulmón • Osteoporosis, caquexia, fragilidad • Bronquiectasias, HTP, AOS (síndrome de solapamiento) • Ansiedad/depresión, síndrome metabólico, ERGE	• Rinitis y rinosinusitis crónica con pólipos (sobre todo T2) • Dermatitis atópica, alergias alimentarias • Obesidad, AOS, ERGE • Ansiedad/depresión • EGPA y AERD en subgrupos
Evolución y mortalidad	• Curso progresivo con declive del FEV₁ y exacerbaciones que aceleran la pérdida funcional • Mortalidad elevada por insuficiencia respiratoria, causas cardiovasculares y neoplasias • Los índices pronósticos (BODE/BODEx) son útiles para estratificar el riesgo • El abandono del tabaco modifica la historia natural; la oxigenoterapia prolonga la supervivencia en pacientes con hipoxemia grave • Intervenciones como rehabilitación, reducción de volumen o trasplante están indicadas en casos seleccionados	• Con tratamiento adecuado, suele tener una expectativa de vida cercana a la de la población general • Mortalidad baja; riesgo en asma grave y mal controlada • Factores de riesgo: episodios casi fatales previos, sobreuso de SABA, ausencia de CI, mala adherencia

AERD: enfermedad respiratoria exacerbada por AINE; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AOS: apnea obstructiva del sueño; CI: corticoides inhalados; DLCO: capacidad de difusión de CO; EGPA: granulomatosis eosinofílica con poliangéitis; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV₁/FVC: volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada; HTP: hipertensión pulmonar; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; IL: interleucina; PEF: flujo espiratorio máximo; RV: volumen residual; SABA: β -agonista de acción corta; TLC: capacidad pulmonar total.

Elaboración propia.

Sin embargo, al ser dos entidades tremendamente prevalentes, hay casos de solapamiento. Los enfermos con asma con un índice paquete-año mayor a 10 son los exponentes de este grupo. También hay que tener en cuenta que el asma hipereosinofílica tardía puede presentarse en sujetos fumadores, lo que daría lugar a un solapamiento entre ambas enfermedades de la vía aérea.

En los enfermos con EPOC que fueron asmáticos en la infancia existe una alta probabilidad de que presenten una señal T2 concomitante. Lo mismo sucede con los enfermos que presentan eosinofilias muy elevadas.

Quizás resulte más interesante saber cómo diferenciar a los enfermos con EPOC que tienen una señal T2 alta sin haber presentado asma en la infancia o una hipereosinofilia marcada en la madurez. Hay que tener en cuenta que, en la EPOC, la señal T2 se ha asociado invariablemente con la eosinofilia en sangre. Esto viene derivado de la efectividad de los esteroides inhalados en la reducción de las exacerbaciones según el nivel de eosinófilos en sangre.

No obstante, los resultados de los estudios pivotaes de asma de dupilumab y mepolizumab son mejores que los de la EPOC en la reducción de exacerbaciones, a pesar de que los sujetos con asma tenían una media de eosinófilos más bajos en sangre que aquellos con EPOC. Esto parece indicar que la eosinofilia no es específicamente un marcador T2 en esta patología o que la EPOC, dado el componente inflamatorio y de destrucción de la vía respiratoria, tendrá siempre una respuesta menor al asma.

Una explicación puede ser la existencia de diversos subtipos de eosinófilos en los sujetos asmáticos, que presentan unos marcadores de activación mayores en sangre que los que tienen los sujetos con EPOC⁽²⁶⁾. Es posible que el recuento total de eosinófilos en sangre no sea lo suficientemente específico para valorar la señal T2 a nivel bronquial. Esto podría explicar la diferencia de los resultados que se han observado en los estudios de los anticuerpos monoclonales entre ambas patologías y el porqué de la eficacia de dupilumab independientemente del número de eosinófilos (partiendo de que todos los sujetos de los estudios tenían una eosinofilia de cierto grado).

También hay que tener en cuenta que existen otros marcadores de inflamación T2 que se pueden usar para valorar la inflamación T2 en los sujetos con EPOC; es, por ejemplo, el caso de FeNO. Existen artículos que vinculan los valores elevados de FeNO con una mayor frecuencia de exacerbaciones en la EPOC⁽²⁸⁾.

Sin embargo, la FeNO cuenta con algunos inconvenientes: sus valores en la EPOC difieren entre fumadores y no fumadores, suelen ser más bajos que en los pacientes asmáticos, su límite superior no está claramente establecido y algunos datos en cuanto a su relación con las exacerbaciones son inconsistentes en otros artículos⁽²⁹⁾.

La IgE puede ser también un complemento importante al valorar la presencia de inflamación T2 en la EPOC. Por ejemplo, en los estudios de subgrupos de dupilumab, tanto la presencia de IgE como los valores de FeNO elevados estaban relacionados con una mayor eficacia⁽³⁰⁾. El asma y la EPOC son enfermedades muy distintas, pero pueden compartir una señal T2 que actuaría como rasgo tratable.

Conclusiones

- Aunque la inflamación T2 ha sido extensamente caracterizada en el asma, su papel en la EPOC continúa siendo objeto de investigación. En el asma, la respuesta T2 está bien definida tanto desde el punto de vista inmunológico como clínico, con biomarcadores consistentes (eosinofilia sanguínea, FeNO elevada, IgE específica) que predicen la gravedad de la enfermedad y la respuesta a terapias dirigidas. En este contexto, los anticuerpos monoclonales como mepolizumab, benralizumab y dupilumab han demostrado una eficacia robusta y reproducible.
- En contraste, en la EPOC, la inflamación T2 se presenta de manera más heterogénea y menos prevalente. La eosinofilia sanguínea ≥ 300 células/ μ l es menos frecuente que en el asma, y no se ha demostrado de forma consistente una traducción bronquial o funcional de esa eosinofilia. Esta incertidumbre se refleja en la variabilidad de los resultados de los ensayos clínicos con biológicos. Benralizumab, a pesar de lograr una depleción completa de eosinófilos, no mostró eficacia significativa en la reducción de exacerbaciones. En cambio, dupilumab y mepolizumab han ofrecido resultados más prometedores, pero restringidos a subgrupos cuidadosamente seleccionados con fenotipo eosinofílico y exacerbador.
- Estas diferencias reflejan no solo una divergencia en la fisiopatología de base entre asma y EPOC, sino también la necesidad de una caracterización más precisa del endotipo inflamatorio en la EPOC. La identificación de subpoblaciones eosinofílicas (iEos vs. rEos) y la combinación de biomarcadores (eosinofilia + FeNO) pueden ser clave en el futuro para personalizar la terapia biológica en esta enfermedad, que hasta ahora se ha guiado principalmente por fenotipos clínicos más que por mecanismos moleculares.

Bibliografía

1. Castro M, Papi A, Porsbjerg C, Lugogo NL, Brightling CE, González-Barcala F-J, et al. Effect of dupilumab on exhaled nitric oxide, mucus plugs, and functional respiratory imaging in patients with type 2 asthma (VESTIGE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13(3):208-20.

2. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):22-37.
3. Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Front Microbiol*. 2013;4:263.
4. Sánchez Santos A, Socorro Avila I, Galván Fernández H, Cazorla Rivero S, Lemes Castellano A, Cabrera López C. Eosinophils: old cells, new directions. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1470381.
5. Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front Immunol*. 2018;9:888.
6. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377(10):936-46.
7. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207.
8. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-96.
9. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multi-centre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
10. Hamilton JD, Harel S, Swanson BN, Brian W, Chen Z, Rice MS, et al. Dupilumab suppresses type 2 inflammatory biomarkers across multiple atopic, allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(7):915-31.
11. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
12. Singh D, Guller P, Reid F, Doffman S, Seppälä U, Psallidas I, et al. A phase 2a trial of the IL-33 monoclonal antibody tozorakimab in patients with COPD: FRONTIER-4. *Eur Respir J*. 2025;66(1):2402231.
13. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, Yavari Ramsheh M, Micieli C, Mistry V, et al. Astegolimumab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):469-77.
14. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1288-98.
15. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2021.
16. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-71.

17. Leigh R, Pizzichini M, Morris M, Maltais F, Hargreave F, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J*. 2006;27(5):964-71.
18. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1697-700.
19. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-74.
20. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-González C, Cosío BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50(5).
21. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80.
22. Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35-48.
23. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tine M, Torrecilla N, et al. Blood Eosinophilia Neither Reflects Tissue Eosinophils nor Worsens Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(9):1216-9.
24. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-29.
25. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-34.
26. Cabrera López C, Sánchez Santos A, Lemes Castellano A, Cazorla Rivero S, Brena Atienza J, González Davila E, et al. Eosinophil Subtypes in Adults with Asthma and Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(2):155-62.
27. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1773-7.
28. Alcázar-Navarrete B, Díaz-López JM, García-Flores P, Ortega-Antelo M, Aguilar-Cruz I, Ruiz-Rodríguez O, et al. T2 Biomarkers as Predictors of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(8):595-600.
29. Higham A, Beech A, Dean J, Singh D. Exhaled nitric oxide, eosinophils and current smoking in COPD patients. *ERJ Open Res*. 2023;9(6).
30. Christenson SA, Hanania NA, Bhatt SP, Bafadhel M, Rabe KF, Vogelmeier CF, et al. Type 2 inflammation biomarkers and their association with response to dupilumab in COPD (BOREAS): an analysis of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2025;13(8):687-97.

Tratamiento biológico en la EPOC: retos y oportunidades

Carlos Antonio Amado Diago

1. Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y representa una carga sanitaria creciente para los sistemas de salud⁽¹⁾. A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico convencional, que incluyen broncodilatadores de larga duración y corticoides inhalados, una proporción significativa de pacientes (entre el 45 % y el 51 %, según datos del ensayo clínico IMPACT) continúa presentando exacerbaciones de forma reiterada, lo que implica un deterioro progresivo de la función pulmonar, la calidad de vida y un aumento de riesgo de mortalidad⁽²⁾. Esta falta de control clínico ha impulsado la búsqueda de estrategias terapéuticas más eficaces y personalizadas, entre ellas el desarrollo de tratamientos biológicos dirigidos a fenotipos específicos de la enfermedad.

La visión de la EPOC como una enfermedad homogénea ha sido sustituida por un enfoque basado en su diversidad fenotípica e inflamatoria. Este cambio ha permitido identificar rasgos tratables, como la inflamación tipo 2 (T2) y la eosinofilia periférica, que abren la puerta a intervenciones más precisas. En este nuevo contexto, diversos anticuerpos monoclonales que bloquean dianas como la interleucina 5 (IL-5) o el receptor α de la interleucina 4 (IL-4R α) han sido evaluados en ensayos clínicos, mostrando beneficios relevantes en subgrupos bien caracterizados de pacientes con EPOC.

En el presente capítulo se revisan los fundamentos fisiopatológicos que sustentan el uso de terapias biológicas en EPOC, se analiza la evidencia clínica disponible, se describen los principales retos de implementación y se abordan las oportunidades desde el prisma de la atención farmacéutica especializada.

2. Fundamentos fisiopatológicos para el tratamiento biológico

2.1. Heterogeneidad en la EPOC y rasgos tratables

La EPOC se caracteriza tradicionalmente por una inflamación crónica con predominio de infiltrado neutrofílico. Sin embargo, a día de hoy es considerada una enfermedad en la que intervienen distintos tipos de inflamación, y se admite que en algunos pacientes con EPOC la inflamación eosinofílica es un factor fundamental.

2.2. Función de la inflamación tipo 2 y la eosinofilia

La T2, mediada por citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, se ha descrito en un subgrupo de pacientes con EPOC, particularmente en aquellos con eosinofilia periférica persistente. La IL-5 regula la maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos, lo que la convierte en una diana lógica para su neutralización. De igual forma, la vía del receptor IL-4/IL-13 (compartida por estas dos citocinas) participa en la amplificación de la inflamación T2, la metaplasia de células caliciformes, la sobreexpresión de MUC5AC, la modulación del remodelado de la vía aérea y en la hiperreactividad bronquial⁽³⁾.

Se estima que entre un 20 % y un 40 % de los pacientes con EPOC presentan eosinofilia en sangre periférica (≥ 150 -300 células/ μ l), lo que se ha correlacionado con una mayor tasa de exacerbaciones y mejor respuesta a corticoides sistémicos e inhalados. Este perfil inflamatorio ha servido como base para investigar la eficacia de terapias biológicas originalmente desarrolladas para el asma eosinofílica, adaptadas ahora a un subgrupo concreto de pacientes con EPOC y predominio de inflamación T2⁽⁴⁾.

2.3. Justificación del uso de anticuerpos monoclonales

Los fármacos biológicos son anticuerpos monoclonales diseñados para bloquear dianas específicas de la respuesta inmunitaria. En la EPOC, los fármacos más estudiados hasta la fecha son aquellos que actúan sobre la IL-5 (mepolizumab) y su receptor (benralizumab), la vía IL-4 e IL-13 (dupilumab), la IL-33 (itepekimab, tozorakimab), su receptor ST2 (astegolimab) o la linfopoyetina estromal tímica (TSLP, tezepelumab).

3. Evidencia clínica sobre el uso de terapias biológicas en EPOC

Durante los últimos años se han desarrollado diversos ensayos clínicos para evaluar la eficacia de anticuerpos monoclonales en pacientes con EPOC caracterizados por inflamación T2, con especial énfasis en aquellos con eosinofilia sanguínea persistente y exacerbaciones frecuentes. Si bien los resultados han sido variables, en conjunto permiten delinear un perfil de paciente potencialmente beneficiario de estas terapias.

3.1. Mepolizumab: estudios METREX, METREO y MATINEE

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 que reduce la supervivencia y activación de eosinófilos. Su eficacia en la EPOC se evaluó en los ensayos METREX, METREO y MATINEE^(5, 6), donde participaron más de 1.500 pacientes con EPOC grave o muy grave, antecedentes de exacerbaciones y tratamiento de base optimizado (tabla 1).

En el estudio METREX no se alcanzó el objetivo primario, ya que no se demostró una disminución de las agudizaciones moderadas o graves a las 52 semanas de seguimiento en la totalidad de los pacientes incluidos (tabla 1). Sin embargo, sí se demostró en el subgrupo de pacientes con eosinofilia sanguínea ≥ 150 células/ μ l, en quienes se registró una reducción del 18 % respecto a placebo (1,40 vs. 1,71 exacerbaciones/año; riesgo relativo [RR]: 0,82; intervalo de confianza del 95 % [IC del 95 %]: 0,68-0,98).

En el estudio METREO, un ensayo con diseño similar pero estudiando dos dosis diferentes de mepolizumab, tampoco se logró una reducción significativa en la cohorte general, aunque se mostraron tendencias favorables en pacientes con eosinofilia más elevada.

Estos hallazgos se han confirmado y ampliado recientemente en el ensayo MATINEE, un estudio de fase III en pacientes con EPOC, antecedentes de exacerbaciones frecuentes y eosinofilia ≥ 300 células/ μ l a pesar de recibir triple terapia, con un seguimiento de entre 52 y 104 semanas (tabla 1). En este ensayo, mepolizumab redujo significativamente la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves frente a placebo (0,80 vs. 1,01; RR: 0,79; IC del 95 %: 0,66-0,94; $p = 0,01$), y prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación (mediana de 419 vs. 321 días; *hazard ratio* [HR]: 0,77; IC del 95 %: 0,64-0,93; $p = 0,009$). Asimismo, se observó una menor tasa de exacerbaciones que requirieron la visita a urgencias u hospitalización (0,13 vs. 0,20 episodios/año;

RR: 0,65; IC del 95 %: 0,43-0,96). Aunque no se alcanzaron diferencias significativas en la calidad de vida o la función pulmonar, el perfil de seguridad fue comparable al de placebo (tabla 2).

Estos resultados refuerzan el papel de mepolizumab como opción terapéutica en pacientes con EPOC e inflamación T2 bien definida, sobre todo en aquellos con elevada carga eosinofílica y exacerbaciones recurrentes, consolidando la evidencia obtenida previamente en los estudios METREX y METREO, lo que llevó en mayo de 2025 a la aprobación de este fármaco por parte de la Food and Drug Administration (FDA) para pacientes con EPOC no controlada y fenotipo eosinofílico.

En diciembre de 2025, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la aprobación de mepolizumab como tratamiento de mantenimiento para la EPOC no controlada, caracterizada por un aumento de eosinófilos en sangre. Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo clínico fase III MATINEE. La decisión final de la EMA se espera para el primer trimestre de 2026⁽⁷⁾.

3.2. Benralizumab: GALATHEA, TERRANOVA y estudios de fase II

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-5R α que induce depleción rápida de eosinófilos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Su eficacia en la EPOC se evaluó en los ensayos GALATHEA y TERRANOVA⁽⁸⁾, ambos de fase III, con más de 2.500 pacientes incluidos, seguidos durante 56 semanas. A pesar de una adecuada selección basada en eosinofilia (≥ 220 células/ μ l) y antecedentes de agudizaciones, ninguno de los ensayos logró su objetivo primario, ya que la reducción de exacerbaciones no fue estadísticamente significativa frente a placebo. De forma similar, en septiembre de 2025 se comunicaron los resultados del tercer estudio fase III, RESOLUTE, en el que el objetivo primario tampoco mostró una reducción significativa de las exacerbaciones en comparación con placebo⁽⁹⁾.

Sin embargo, un estudio de fase IIa más temprano sí mostró mejoras numéricas (aunque no de forma estadísticamente significativa) en la función pulmonar y reducción de exacerbaciones en pacientes con eosinofilia persistente ≥ 300 células/ μ l, aunque con diferencias no significativas.

En este trabajo, benralizumab logró una depleción prácticamente completa de eosinófilos en sangre y esputo, y un aumento medio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) prebroncodilatador de + 130 ml frente a placebo ($p = 0,014$), que se mantuvo durante 80 semanas.

La interpretación global es que benralizumab podría tener eficacia en un subgrupo más definido de pacientes, y que su utilidad dependería de criterios de selección más estrictos. Aunque induce una depleción casi completa de eosinófilos, este efecto no se ha traducido en una reducción significativa de exacerbaciones, lo que sugiere que la eosinofilia por sí sola podría no ser suficiente como marcador de respuesta en EPOC.

3.3. Dupilumab: estudios BOREAS y NOTUS

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la subunidad α del receptor de IL-4, inhibiendo la señalización mediada tanto por IL-4 como por IL-13. A diferencia de los anti-IL-5, dupilumab actúa sobre una vía más amplia de la inflamación T2. El ensayo BOREAS, publicado recientemente, incluyó a 939 pacientes con EPOC moderada-grave, eosinofilia sanguínea ≥ 300 células/ μ l y dos agudizaciones moderadas o una grave en el año previo. Los pacientes recibían triple terapia o doble si no toleraban el corticoide inhalado, y la duración del ensayo fue de 52 semanas (tabla 1).

El estudio demostró una reducción del 30 % en la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves con dupilumab respecto a placebo (0,78 vs. 1,10; RR: 0,70; IC del 95 %: 0,58-0,85; $p < 0,001$), junto con una mejora significativa del FEV₁ (+ 160 ml a la semana 12) y de la calidad de vida medida por el índice de Saint George⁽¹⁰⁾ (tabla 2).

Los hallazgos de BOREAS fueron confirmados por el ensayo NOTUS, un segundo estudio de fase III que incluyó a 935 pacientes con EPOC e inflamación T2 definida por eosinofilia ≥ 300 células/ μ l (tabla 1). En este caso, los pacientes tratados con dupilumab presentaron una reducción del 34 % en la tasa anual de exacerbaciones moderadas o graves frente a placebo (0,86 vs. 1,30; RR: 0,66; IC del 95 %: 0,54-0,82; $p < 0,001$) y una mejora significativa del FEV₁ prebroncodilatador a las 12 semanas (+ 82 ml vs. placebo; $p < 0,001$) y a las 52 semanas (+ 62 ml; $p = 0,02$)⁽¹¹⁾ (tabla 2).

Tabla 1. Criterios de selección de pacientes en los ensayos METREX, METREO, BOREAS, NOTUS y MATINEE

	METREX	METREO
Obstrucción del flujo aéreo (posbroncodilatador)	FEV ₁ /FVC < 0,70 y FEV ₁ > 20 % y ≤ 80 % predicho	FEV ₁ /FVC < 0,70 y FEV ₁ > 20 % y ≤ 80 % predicho
Antecedentes de exacerbaciones (año previo)	≥ 2 moderadas o ≥ 1 grave	≥ 2 moderadas o ≥ 1 grave
Eosinófilos en la inflamación T2	Fenotipo eosinofílico (recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150/mm³ al cribado O ≥ 300/mm³ durante el año previo) y no eosinofílico. El análisis primario se realizó en la población con fenotipo eosinofílico	Solo fenotipo eosinofílico: recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150/mm³ al cribado O ≥ 300/mm³ durante el año previo
Síntomas	No listado como criterio principal de inclusión	No listado como criterio principal de inclusión

ATB: antibióticos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁/FVC: volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada; GC: glucocorticoides.

Elaboración propia.

Estos resultados posicionan a dupilumab como el primer fármaco biológico con beneficios clínicos significativos, tanto estadística como clínicamente, en ensayos de fase III en pacientes con EPOC e inflamación T2. Dupilumab obtuvo la aprobación de la EMA⁽¹²⁾ y de la FDA⁽¹³⁾ en julio y septiembre de 2024, respectivamente.

BOREAS	NOTUS	MATINEE
FEV ₁ /FVC < 0,70 y FEV ₁ 30 % a 70 % predicho	FEV ₁ /FVC < 0,70 y FEV ₁ > 30 % y 70 % predicho	FEV ₁ /FVC < 0,70 y FEV ₁ > 20 %, pero ≤ 80 % predicho (moderada a muy grave)
≥ 2 moderadas o ≥ 1 grave. Al menos 1 moderada requirió GC sistémicos, y al menos 1 ocurrió mientras recibía triple terapia	≥ 2 moderadas o ≥ 1 grave. Al menos 1 moderada requirió GC sistémicos, y al menos 1 ocurrió mientras recibía triple terapia	≥ 2 moderadas (tratadas con GC sistémicos con o sin ATB) o ≥ 1 grave (resultó en hospitalización ≥ 24 h)
Recuento absoluto de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/μl en al menos un análisis durante el periodo de cribado antes de la aleatorización	Recuento absoluto de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/μl en al menos un análisis durante el periodo de cribado antes de la aleatorización	Recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/μl al cribado y ≥ 150 células/μl documentado durante los 12 meses previos o 14 a 21 días antes de la aleatorización
EPOC sintomática: puntuación de disnea ≥ 2 en la escala MRC. Síntomas de bronquitis crónica (tos productiva crónica) durante 3 meses en el año previo	EPOC sintomática: puntuación de disnea ≥ 2 en la escala MRC. Síntomas de bronquitis crónica (tos productiva crónica) durante 3 meses en el año previo	Se incluyeron pacientes independientemente de los síntomas de bronquitis crónica o del tipo de EPOC. Disnea (escala mMRC) fue evaluada

3.4. Otras moléculas en investigación

Diversos fármacos están en fase de evaluación clínica, como tezepelumab (anti-TSLP)⁽¹⁴⁾, itepekimab (anti-IL-33)⁽¹⁵⁾, tozorakimab (anti-IL-33R)⁽¹⁶⁾ y astegolimab (anti-ST2)⁽¹⁷⁾. Si bien los resultados de los ensayos de fase II han generado expectativas, ninguno de ellos ha conseguido demostrar el criterio principal de valoración, aunque es probable que sean útiles en subgrupos de pacientes con EPOC. Será necesario esperar a tener resultados de las fases III, que se encuentran actualmente en curso.

Tabla 2. Principales resultados de los estudios NOTUS, BOREAS, METREX, METREO y MATINEE

	Tratamiento (dosis)	Objetivo primario
NOTUS	Dupilumab 300 mg subcutáneo c/2 semanas	Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves en EPOC Eosinófilos ≥ 300 células/ μ l, riesgo elevado a pesar de recibir triple terapia Duración: 52 semanas
BOREAS	Dupilumab 300 mg subcutáneo c/2 semanas	Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves a las 52 semanas Población: EPOC Eosinófilos ≥ 300 células/ μ l, riesgo elevado a pesar de recibir triple terapia
METREX	Mepolizumab 100 mg subcutáneo c/4 semanas	Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves en 1 año en EPOC eosinofílica Eosinófilos $\geq 150/\text{mm}^3$ al cribado o $\geq 300/\text{mm}^3$ en el año previo a pesar de recibir triple terapia
METREO	Mepolizumab 100 mg o 300 mg subcutáneo c/4 semanas	Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves en 1 año en EPOC eosinofílica Eosinófilos $\geq 150/\text{mm}^3$ al cribado o $\geq 300/\text{mm}^3$ en el año previo a pesar de recibir triple terapia

Resultado objetivo primario (vs. placebo)	Objetivo secundario clave	Resumen de seguridad
Tasa con dupilumab: 0,86 Tasa con placebo: 1,30 Ratio de tasa: 0,66 (IC del 95 %: 0,54 a 0,82; $P < 0,001$) Significativamente menor con dupilumab	Función pulmonar a la semana 52: diferencia de 62 ml; $P = 0,02$ Calidad de vida (SGRQ)/ síntomas (E-RS-COPD): diferencias nominales	La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (66,7 % dupilumab vs. 65,9 % placebo)
Tasa con dupilumab: 0,78 Tasa con placebo: 1,10 Ratio de tasa: 0,70 (IC del 95 %: 0,58 a 0,86; $P < 0,001$) Significativamente menor con dupilumab	Función pulmonar a la semana 52: diferencia de 83 ml; $P < 0,001$ Calidad de vida (SGRQ) a la semana 52: diferencia de -3,4 puntos; $P = 0,002$ Gravedad sintomatológica por E-RS-COPD: diferencia de -1,1 puntos; $P = 0,001$	La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (77,4 % dupilumab vs. 76,0 % placebo)
Mepolizumab: 1,40 Placebo: 1,71 Ratio de tasa: 0,82 (IC del 95 %: 0,68 a 0,98; $P = 0,04$) En la población general del estudio METREX no hubo diferencia significativa	Tiempo a la primera exacerbación con mepolizumab (HR: 0,75; IC del 95 %: 0,60 a 0,94; $P = 0,04$) en la población con fenotipo eosinofílico Función pulmonar (FEV₁), calidad de vida (SGRQ) y CAT: no hubo diferencias significativas	La incidencia de efectos adversos y efectos adversos serios fue similar entre los grupos
No significativo después del ajuste por multiplicidad. Un metaanálisis de METREX/ METREO sugirió mayor efecto con recuentos de eosinófilos más altos	Debido a que el objetivo primario no fue significativo, ninguno de los resultados para los objetivos secundarios fue significativo	La incidencia de efectos adversos y efectos adversos serios fue similar entre los grupos

Continúa

Tabla 2. Principales resultados de los estudios NOTUS, BOREAS, METREX, METREO y MATINEE (*continuación*)

	Tratamiento (dosis)	Objetivo primario
MATINEE	Mepolizumab 100 mg subcutáneo c/4 semanas	Tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves Eosinófilos ≥ 300 células/ μ l en triple terapia Duración: 52 a 104 semanas (variable)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

Elaboración propia.

4. Retos actuales en la implementación

El beneficio de los tratamientos biológicos no es extrapolable a todos los pacientes con EPOC. Los estudios han demostrado que su eficacia depende, en gran medida, de la adecuada identificación del fenotipo inflamatorio y del uso de biomarcadores validados clínicamente. Este enfoque, enmarcado en la medicina de precisión, permite optimizar el empleo de tratamientos dirigidos y evitar exposiciones innecesarias a terapias de alto coste. Hasta la fecha, los estudios de fase III han demostrado que el fenotipo agudizador eosinofílico, que presenta una inflamación T2 de base, es el que podría beneficiarse en mayor medida de algunos de los nuevos tratamientos biológicos.

4.1. Eosinofilia sanguínea: el biomarcador más accesible

El biomarcador más utilizado y validado en este contexto es la concentración de eosinófilos en sangre periférica, que ha demostrado capacidad predictiva tanto para la respuesta a corticoides como a algunos tratamientos biológicos.

Resultado objetivo primario (vs. placebo)	Objetivo secundario clave	Resumen de seguridad
Tasa con mepolizumab: 0,80 Tasa con placebo: 1,01 Ratio de tasa: 0,79 (IC del 95 %: 0,66 a 0,94; $P = 0,01$) Significativamente menor con mepolizumab	Tiempo a la primera exacerbación con mepolizumab (HR: 0,77; IC del 95 %: 0,64 a 0,93; $P = 0,009$) Calidad de vida (SGRQ)/síntomas (CAT, E-RS-COPD): no significativa Función pulmonar: no significativa	La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos (74 % mepolizumab vs. 77 % placebo)

Aunque no existe un consenso único, los puntos de corte más empleados en los ensayos han sido:

- ≥ 150 células/ μl : punto de corte inferior para considerar posible beneficio.
- ≥ 300 células/ μl : umbral a partir del cual se han observado mejoras más consistentes en exacerbaciones, función pulmonar y calidad de vida.

El papel de este marcador para el uso de los agentes biológicos resulta fundamental en la actualidad; sin embargo, la eosinofilia periférica se caracteriza por variar a lo largo del tiempo en los pacientes con EPOC⁽¹⁸⁾. Identificar otros biomarcadores que permitan una selección mejor de los candidatos a tratamiento con biológicos es un reto fundamental de cara al futuro.

4.2. Frecuencia de exacerbaciones y respuesta previa a corticoides

Los pacientes con EPOC que presentan ≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 grave al año a pesar de recibir tratamiento inhalado triple (anticolinérgicos

de larga duración [LAMA]/agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración [LABA]/corticoides inhalados [CI]) constituyen la principal población diana para evaluar el uso de terapias biológicas. Además, la respuesta previa a corticoides sistémicos o inhalados refuerza la sospecha de un fenotipo inflamatorio T2.

En los ensayos BOREAS y NOTUS, todos los participantes tenían al menos una exacerbación en el año anterior y una cifra basal de eosinófilos ≥ 300 células/ μ l, criterios que podrían orientar la selección inicial en la práctica clínica.

Distintos estudios han identificado potenciales biomarcadores asociados con el riesgo de desarrollar agudizaciones en el futuro⁽¹⁹⁾. Además, las agudizaciones no son necesariamente predictoras de futuras agudizaciones⁽²⁰⁾. Por tanto, debe evaluarse el papel de los biológicos más allá de los pacientes que han agudizado en el año previo.

4.3. Exclusión de asma y diagnóstico diferencial

Es esencial descartar la presencia de asma, dado que en este contexto los biológicos ya disponen de indicación aprobada y el efecto terapéutico podría confundirse con el beneficio observado en el asma. Esto requiere una valoración clínica minuciosa, pruebas funcionales y, en algunos casos, estudios inmunológicos complementarios.

Una incorrecta clasificación fenotípica podría llevar al uso inadecuado de estas terapias, con el consiguiente impacto en coste y eficacia.

4.4. Limitaciones actuales en la estratificación

Existen varias barreras para una adecuada identificación de candidatos:

- Variabilidad intraindividual de los eosinófilos (por infecciones, comorbilidades o uso reciente de corticoides).
- Ausencia de protocolos normalizados para el manejo basado en biomarcadores.
- Dificultad de acceso a pruebas más específicas como la citometría de flujo, la medición de eosinófilos en esputo o el análisis de IL-5 o TSLP en esputo inducido.
- Falta de algoritmos de decisión compartidos entre Neumología y Farmacia Hospitalaria.

Por ello, es clave implementar modelos de trabajo multidisciplinar que permitan integrar criterios clínicos, biológicos y funcionales para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta.

5. Retos en la implementación clínica

Pese al creciente interés que han despertado las terapias biológicas en el tratamiento de la EPOC, su incorporación a la práctica clínica real presenta desafíos importantes, tanto desde el punto de vista científico como organizativo y regulatorio. Superarlos requerirá un enfoque integral que combine evidencia, consenso y coordinación multidisciplinar.

5.1. Barreras de financiación y avances en guías

En la actualidad solo hay un biológico que dispone de aprobación por la EMA, dupilumab, aunque todavía no está financiado en España. Mepolizumab obtuvo en diciembre del 2025 la opinión positiva del CHMP; la decisión de la EMA se espera para el primer trimestre de 2026⁽⁷⁾. Los documentos de consenso, como GOLD, ya incluyeron a dupilumab en el algoritmo terapéutico de la EPOC en la edición de 2025 para pacientes con bronquitis crónica. En la actualización de 2026 (publicada en noviembre de 2025) se ha incorporado también mepolizumab. En dicho algoritmo, GOLD remite a la tabla donde se resume la evidencia disponible para cada biológico: dupilumab, con un beneficio significativo en reducción de exacerbaciones, función pulmonar y calidad de vida; mepolizumab, con un beneficio significativo en reducción de exacerbaciones, pero no en función pulmonar ni en calidad de vida⁽²¹⁾. Por su parte, las guías nacionales de tratamiento de la EPOC (GesEPOC) también incorporan dupilumab en el algoritmo terapéutico, específicamente para pacientes con EPOC que ya reciben tratamiento óptimo con inhaladores (habitualmente triple terapia), presentan inflamación de tipo 2 predominante e hipersecreción bronquial, y continúan experimentando agudizaciones de la enfermedad⁽²²⁾.

5.2. Incertidumbre sobre el beneficio clínico en la población general

Los ensayos con biológicos en EPOC han mostrado resultados heterogéneos. Mientras que dupilumab ha demostrado beneficios claros en el subgrupo con inflamación T2, otros fármacos como mepolizumab⁽⁵⁾ y benralizumab⁽⁸⁾ han arrojado resultados inconsistentes o modestos, especialmente cuando se evalúan en poblaciones menos seleccionadas.

La variabilidad biológica de la EPOC, la coexistencia de otros fenotipos (neutrofílico, infeccioso) y la dificultad para definir con precisión la inflamación eosinofílica estable complican la extrapolación de los datos a la práctica clínica real.

5.3. Coste-efectividad y sostenibilidad

Los tratamientos biológicos implican un elevado coste directo, que puede superar los 10.000-15.000 € anuales por paciente. Aunque los análisis farmacoeconómicos en asma grave han mostrado resultados favorables en términos de reducción de exacerbaciones graves y hospitalizaciones, en EPOC aún no se dispone de modelos coste-efectivos robustos, debido a la falta de datos en vida real y a la heterogeneidad de los estudios.

Los comités de farmacia y terapéutica de los hospitales deben valorar no solo la eficacia, sino también el impacto presupuestario, la duración esperada del tratamiento y la disponibilidad de alternativas.

5.4. Barreras organizativas y asistenciales

La implementación de biológicos en EPOC requiere una coordinación estrecha entre Neumología, Farmacia Hospitalaria y Enfermería, además de la creación de circuitos específicos para la selección, autorización y seguimiento del paciente como pueden ser las comisiones de biológicos para EPOC. Entre las dificultades más habituales se encuentran:

- Ausencia de protocolos multidisciplinares.
- Limitada disponibilidad de biomarcadores en algunos centros.
- Escasa experiencia previa del personal clínico y farmacéutico en su uso en EPOC.
- Falta de herramientas digitales para el registro y monitorización estructurada.

5.5. Necesidad de evidencia en vida real

Los ensayos clínicos aportan datos valiosos pero controlados que no siempre reflejan la complejidad del paciente con EPOC en la práctica habitual. En este contexto, los registros prospectivos son fundamentales para generar evidencia en condiciones reales de uso, identificar predictores de respuesta y evaluar seguridad y costes en el entorno asistencial español.

Este tipo de registros puede facilitar el desarrollo de algoritmos de decisión compartidos, generar criterios de inclusión en programas hospitalarios y apoyar informes de posicionamiento terapéutico.

6. Oportunidades y líneas de investigación futura

A pesar de las barreras actuales, existen múltiples factores que anticipan una progresiva integración de los tratamientos biológicos en el manejo de la EPOC. Desde los avances en la medicina de precisión hasta el desarrollo de nuevos fármacos y herramientas digitales, el escenario futuro ofrece numerosas oportunidades para transformar la práctica clínica en determinados subgrupos de pacientes.

6.1. Consolidación de la medicina personalizada

La EPOC ha pasado de concebirse como una enfermedad homogénea a entenderse como un conjunto de fenotipos y endotipos con mecanismos patogénicos diferenciados. En este contexto, el uso de biomarcadores (IL-5, TSLP, perfiles transcriptómicos) permite individualizar el tratamiento y predecir la respuesta a terapias biológicas. Además, el desarrollo tecnológico actual ha permitido nuevas formas de estudiar los potenciales biomarcadores mediante técnicas como la metabolómica o la proteómica.

Algunos de estos marcadores pueden ayudar a identificar a los pacientes que respondan de forma más intensa a determinados tratamientos biológicos; por tanto, este es un camino muy relevante para la investigación clínica.

6.2. Integración en futuras guías clínicas

Documentos científicos recientes, como GOLD 2026⁽²¹⁾ y GesEPOC 2025⁽²²⁾, ya contemplan el uso de agentes biológicos como dupilumab en el tratamiento de la EPOC. No obstante, aún existen diversos aspectos que requieren mayor evidencia para poder establecer recomendaciones más precisas, entre ellos:

- Criterios de inicio del tratamiento en pacientes que reciben otras terapias sistémicas, como inhibidores de la fosfodiesterasa 4 u otros inmunomoduladores.
- Puntos de corte de los biomarcadores.
- Duración óptima del tratamiento.

- Comparación con las terapias convencionales (broncodilatadores inhalados, antiinflamatorios sistémicos, etc.).
- Criterios para la retirada del tratamiento.

La inclusión formal en las guías facilitaría su incorporación en los protocolos hospitalarios y en los circuitos de financiación. Asimismo, estas guías clínicas deben tener en cuenta el abordaje multidisciplinar de estos tratamientos y la implicación de los distintos profesionales del ámbito sanitario (enfermería, especialistas en neumología u otras especialidades médicas, farmacéuticos hospitalarios, etc.).

6.3. Desarrollo de registros nacionales y datos en vida real

La entrada de los tratamientos biológicos en la EPOC constituye una oportunidad estratégica para recoger datos observacionales sobre el uso de biológicos en la práctica clínica, identificar variables clínicas y biológicas predictoras de respuesta, y generar modelos coste-efectivos. Este tipo de registros multicéntricos permite:

- Validar algoritmos de selección de pacientes.
- Monitorizar la seguridad y la adherencia.
- Evaluar el impacto presupuestario.
- Fomentar la investigación colaborativa Neumología-Farmacia Hospitalaria.

La unificación de los registros debe ser una estrategia clave que permita obtener datos certeros sobre el efecto en vida real, con un número suficiente de pacientes que facilite la obtención de resultados robustos, como el caso del BI-EPOC.

6.4. Innovación en dianas terapéuticas

Además de los biológicos con un desarrollo más avanzado como el dupilumab, hay varias moléculas en investigación que actúan sobre nuevas dianas como las alarminas:

- Tezepelumab (anti-TSLP)⁽¹⁰⁾.
- Itepekimab y tozorakimab (anti-IL-33)^(11, 14).
- Astegolimab (anti-ST2, receptor de IL-33)⁽¹⁵⁾.

Estas estrategias buscan modular de forma más temprana y amplia la inflamación relacionada con la EPOC, y podrían ser especialmente útiles en pacientes con comorbilidades o respuesta parcial a otros biológicos.

Asimismo, se están explorando combinaciones de biológicos o su asociación con antibióticos moduladores del microbioma, antiinflamatorios inhalados innovadores y terapias dirigidas al envejecimiento celular.

6.5. Aplicación de la inteligencia artificial y medicina digital

Paralelamente al desarrollo de los agentes biológicos se están llevando a cabo importantes innovaciones tecnológicas, como es el caso de la inteligencia artificial. El uso de algoritmos de inteligencia artificial aplicados a datos clínicos, biológicos y de imagen puede facilitar la estratificación de pacientes, la predicción de la respuesta a tratamientos biológicos y la detección precoz de efectos adversos.

Del mismo modo, las plataformas digitales integradas en la historia clínica electrónica permitirán realizar:

- Alertas automatizadas para candidaturas a biológicos.
- Registro sistemático de variables clínicas y analíticas.
- Seguimiento estructurado desde la Farmacia Hospitalaria.

7. Implicaciones para la atención farmacéutica

La introducción de los tratamientos biológicos en la EPOC no solo representa una innovación terapéutica, sino también un reto organizativo y asistencial que requiere la participación activa del farmacéutico hospitalario. Su papel es esencial para garantizar un uso racional, eficiente y seguro de estos fármacos, desde la evaluación inicial hasta el seguimiento a largo plazo.

7.1. Selección y validación farmacoterapéutica

El farmacéutico hospitalario debe formar parte del equipo multidisciplinar que evalúa la idoneidad del paciente para recibir tratamiento biológico. Sus funciones clave incluyen:

- Verificación del cumplimiento de criterios clínicos y biológicos (exacerbaciones, eosinofilia y exclusión de asma).
- Revisión de tratamientos concomitantes y posibles interacciones.
- Confirmación de que el tratamiento de base (terapia inhalada) está optimizado.

Este trabajo conjunto contribuye a mejorar la selección de candidatos y a evitar tratamientos ineficaces o injustificados.

7.2. Seguimiento de eficacia y seguridad

Una vez iniciado el tratamiento, es fundamental establecer un plan de seguimiento conjunto neumología-farmacía, que incluya:

- Evaluación periódica de exacerbaciones, uso de medicación de rescate y función pulmonar.
- Registro de efectos adversos, especialmente infecciones, reacciones alérgicas y episodios cardiovasculares.
- Monitorización de marcadores de respuesta, como eosinofilia y escalas de calidad de vida.

El farmacéutico puede diseñar herramientas para la recogida de datos estructurados e integrarlas en sistemas digitales de gestión clínica. Los registros nacionales e internacionales sobre los agentes biológicos deberían tener en cuenta el papel de los farmacéuticos en el proceso.

7.3. Educación del paciente y mejora de la adherencia

El inicio de una terapia biológica requiere que el paciente comprenda adecuadamente su indicación, los beneficios esperados, el modo de administración y los posibles efectos adversos. El farmacéutico desempeña un papel fundamental en:

- Informar y resolver dudas sobre la terapia.
- Supervisar la autoadministración si procede.
- Detectar posibles barreras a la adherencia (miedo, olvido o expectativas no cumplidas).

Esto adquiere especial relevancia en un perfil de paciente con EPOC moderada-grave, habitualmente polimedicado, con múltiples comorbilidades y en muchas ocasiones con edades avanzadas.

7.4. Gestión y posicionamiento terapéutico

En un entorno de creciente presión económica, el farmacéutico también debe participar en la evaluación coste-efectividad de estos tratamientos. Entre sus competencias destacan:

- Elaboración de informes de posicionamiento terapéutico internos, como el Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab⁽²³⁾.

- Participación en comisiones de farmacia y terapéutica para establecer criterios locales de uso.
- Asesoramiento sobre la duración del tratamiento y los criterios de reevaluación o retirada.

Finalmente, su implicación en proyectos de investigación permite aportar datos reales sobre el uso de biológicos en EPOC, apoyar la toma de decisiones clínicas y contribuir a la mejora continua de la atención sanitaria.

Conclusiones

- Los tratamientos biológicos han irrumpido en el campo de la EPOC como una alternativa prometedora, especialmente en los pacientes que presentan un fenotipo exacerbador con inflamación T2. Aunque el empleo de muchos agentes biológicos aún no se ha aprobado para su uso en la EPOC (salvo dupilumab), los resultados obtenidos en ensayos clínicos recientes —como BOREAS y NOTUS con dupilumab o METREX y MATINEE con mepolizumab— muestran señales claras de eficacia en subgrupos bien definidos.
- A pesar de ello, su implementación clínica se enfrenta a retos significativos, entre los que destacan la ausencia de una indicación formal, la escasez de protocolos estandarizados, el coste elevado y la necesidad de una correcta selección de pacientes. La eosinofilia sanguínea ha demostrado ser un biomarcador útil y accesible, pero se requieren más herramientas y estudios para afinar el perfil de respuesta.
- En este escenario, el papel del farmacéutico hospitalario resulta clave. Su participación en la evaluación inicial, el seguimiento clínico y la gestión farmacoeconómica es esencial para garantizar un uso racional y sostenible de estos tratamientos. Además, su colaboración en iniciativas como un registro nacional de manejo de biológicos en la EPOC contribuirá a generar evidencia real y a consolidar criterios de práctica asistencial.

- El futuro del tratamiento biológico en la EPOC dependerá de la capacidad para integrar la medicina personalizada, la tecnología, los datos en vida real y el trabajo multidisciplinar. Solo así será posible ofrecer soluciones eficaces, seguras y ajustadas a las necesidades de los pacientes más complejos.

Bibliografía

1. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101936.
2. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiña M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
3. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):16-27.
4. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: how many swallows make a summer? *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170033.
5. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1613-29.
6. Sciruba FC, Criner GJ, Christenson SA, Martínez FJ, Papi A, Roche N, et al; MATINEE Study Investigators. Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2025;392(17):1710-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413181>
7. Nucala (mepolizumab) receives positive CHMP opinion for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). GSK. Disponible en: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/nucala-mepolizumab-receives-positive-chmp-opinion-for-treatment-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease/> [acceso: 30/12/2025].
8. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, Agusti A, Papi A, Singh D, et al. Benralizumab for the prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023-34.
9. Update on the RESOLUTE Phase III trial for FASENRA in chronic obstructive pulmonary disease. AstraZeneca. Disponible en: <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2025/Update-on-the-RESOLUTE-Phase-III-trial-for-FASENRA-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease.html> [acceso: 30/12/2025].
10. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-14.
11. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al; NO-TUS Study Investigators. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med*. 2024;390(24):2274-83.

12. Press Release: Dupixent approved in the EU as the first-ever targeted therapy for patients with COPD. Sanofi. Disponible en: Press Release: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2024/07-03-05-38-39-2907918> [acceso: 30/12/2025].
13. Dupixent® (dupilumab) Approved in the U.S. as the First-ever Biologic Medicine for Patients with COPD. Regeneron. Disponible en: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/dupixent-dupilumab-approved-us-first-ever-biologic-medicine> [acceso: 30/12/2025].
14. Singh D, Brightling CE, Rabe KF, Han MK, Christenson SA, Drummond MB, et al; COURSE study investigators. Efficacy and safety of tezepelumab versus placebo in adults with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease (COURSE): a randomised, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Respir Med.* 2025;13:47-58.
15. Rabe KF, Celli BR, Wechsler ME, Abdulai RM, Luo X, Boomsma MM, et al. Safety and efficacy of itepekimab in patients with moderate-to-severe COPD: a genetic association study and randomised, double-blind, phase 2a trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1288-98.
16. Singh D, Guller P, Reid F, Doffman S, Seppälä U, Psallidas I, et al. A phase 2a trial of the IL-33 mAb tozorakimab in patients with COPD: FRONTIER-4. *Eur Respir J.* 2025;3:2402231.
17. Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, Yavari Ramsheh M, Micieli C, Mistry V, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): a phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10:469-77.
18. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-González C, Cosío BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2017;50:1701162.
19. Amado CA, Martín-Audera P, Agüero J, Lavín BA, Guerra AR, Muñoz P, et al. Associations between serum mitokine levels and outcomes in stable COPD: an observational prospective study. *Sci Rep.* 2022;12:17315.
20. Golpe R, Figueira-Gonçalves JM, Amado-Diogo CA, Expósito-Marrero A, González-Ramos L, Dacal-Rivas D, et al. Trajectories of Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Their Relationship with Mortality Risk. *Lung.* 2022;200:601-7.
21. 2026 GOLD Report and Pocket Guide. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2026 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/><https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>
22. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Update 2025 of the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of Stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2025 Oct 14:S0300-2896(25)00374-6.
23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2024/IPT-320-Dupixent-dupilumab.pdf>

Atención farmacéutica hospitalaria al paciente con EPOC que requiere tratamiento con biológicos: asma como modelo

Emilio Monte Boquet

1. Introducción

En los últimos años, la introducción de anticuerpos monoclonales en el manejo del asma grave no controlada (AGNC) ha transformado el pronóstico de muchos pacientes, reduciendo de forma drástica las exacerbaciones y permitiendo disminuir el uso crónico de corticoides orales. Paralelamente, se han desarrollado modelos integrales de atención farmacéutica (AF) específicos para estos pacientes, en los que el farmacéutico de hospital (FH) forma parte activa del equipo asistencial. La experiencia acumulada en AGNC constituye un modelo valioso para extrapolar al contexto de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con posible indicación de terapia biológica, dado que ambas patologías comparten la condición de enfermedades crónicas respiratorias que requieren un seguimiento estrecho, educación al paciente y estratificación del riesgo⁽¹⁻⁴⁾.

En efecto, tanto el asma como la EPOC son enfermedades respiratorias crónicas e inflamatorias que representan un desafío significativo para el sistema sanitario. Comparten síntomas cardinales como disnea, tos y sibilancias, y ambas pueden cursar con exacerbaciones que impactan en su pronóstico. Sin embargo, sus diferencias son clave y deben tenerse en cuenta por el FH en el momento de realizar el seguimiento de estos pacientes. El asma se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo y generalmente reversible, a menudo con un componente atópico y un inicio más temprano en la vida. En contraste, la EPOC presenta una limitación persistente del flujo aéreo y no totalmente reversible, causada con frecuencia por la exposición prolongada a irritantes como el tabaco y diagnosticada en adultos mayores, lo que implica un peor pronóstico y una mayor mortalidad^(1, 5).

Este capítulo aborda la AF hospitalaria al paciente con EPOC candidato a terapia biológica, tomando como modelo de referencia el manejo del AGNC.

2. Importancia del seguimiento farmacéutico en pacientes con EPOC tratados con biológicos

El seguimiento farmacoterapéutico activo y sistemático es fundamental en pacientes con EPOC que inician una terapia biológica, ya que estos suelen presentar una enfermedad de larga evolución, con tratamiento de base complejo (múltiples inhaladores, oxigenoterapia, etc.), alta carga de comorbilidades y un riesgo elevado de exacerbaciones. La introducción de un fármaco biológico añade más complejidad (criterios específicos de indicación, administración parenteral, alto coste, posibles efectos adversos inmunológicos), por lo que la participación del FH resulta fundamental para garantizar un uso seguro y eficaz de la terapia⁽³⁻⁵⁾.

Diversos estudios y experiencias clínicas han demostrado que la implicación activa del farmacéutico en el cuidado de pacientes respiratorios crónicos mejora los resultados en salud^(1, 2). En el caso del asma, la intervención farmacéutica ha logrado aumentar la proporción de pacientes con asma controlada, mejorar parámetros clínicos como la función pulmonar y reducir los efectos adversos relacionados con la medicación. En pacientes con EPOC, aunque la evidencia específica sobre biológicos es aún incipiente, cabe esperar un impacto similar, dado que muchos de los problemas a abordar son compartidos (adherencia al tratamiento, técnica inhalatoria, educación del paciente sobre la enfermedad, coordinación del plan terapéutico, etc.). Así, el seguimiento farmacéutico especializado en el paciente con EPOC tratado con biológicos es indispensable para alcanzar los objetivos terapéuticos propuestos (reducción de exacerbaciones, mejora de la calidad de vida y ralentización del deterioro funcional), minimizando a la vez los riesgos asociados. Es un proceso proactivo, continuo y multidimensional que abarca educación sanitaria, validación farmacoterapéutica, monitorización de la efectividad y seguridad, y coordinación con el resto del equipo asistencial⁽³⁻⁶⁾.

3. Lecciones aprendidas del manejo farmacéutico en el AGNC con biológicos

La experiencia acumulada en la última década en el manejo de pacientes con AGNC tratados con medicamentos biológicos ha proporcionado lecciones va-

lios que pueden guiar la AF en la EPOC⁽³⁾. Algunas de las principales enseñanzas son:

- Estructuración de la AF en consultas monográficas.
- Importancia de la validación inicial y la conciliación de tratamientos.
- Énfasis en la adherencia al tratamiento y técnica inhalatoria antes de escalar la terapia.
- Monitorización de parámetros de control y resultados clínicos con herramientas objetivas.
- Coordinación efectiva dentro de equipos multidisciplinares.
- Telemedicina y seguimiento remoto como complemento al seguimiento presencial.

En síntesis, el manejo farmacéutico del AGNC ha demostrado la importancia de un enfoque proactivo, protocolizado y centrado en el paciente, donde el FH ejerce roles de educador, gestor del tratamiento y coordinador asistencial, y es esperable que los pacientes con EPOC también puedan beneficiarse de un enfoque similar^(3, 4, 6-8).

4. Adaptación del modelo de atención CMO a la EPOC

El modelo CMO de AF, desarrollado en el seno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), es un marco estructurado que busca optimizar la intervención del FH que se centra en tres pilares: capacidad, motivación y oportunidad. Este modelo se ha aplicado con éxito en la atención de pacientes crónicos complejos, incluyendo enfermedades respiratorias como el AGNC, para mejorar la adherencia y los resultados en salud. A continuación se describe el modelo CMO para el paciente con EPOC candidato a terapia biológica, fundamentada en la experiencia con pacientes asmáticos^(3, 4):

- 1. Capacidad (C).** Se define como la habilidad de proveer a todos los pacientes de AF en función de sus necesidades. Esta no solo abarca necesidades farmacoterapéuticas, sino que va más allá. Todas las necesidades del paciente se deben comprender y atender adecuadamente para establecer una relación integral y de manera continuada en el tiempo. La herramienta fundamental para realizar esto se basa en modelos de estratificación. El objetivo principal de estos modelos consiste en identificar a los pacientes que puedan beneficiarse en mayor medida de las actuaciones de la AF, para optimizar los resultados en salud y planificar las

intervenciones farmacéuticas más efectivas y orientarlas en función de las características individuales de cada paciente. Esto permite diseñar un modelo individual de AF que dependa de la complejidad de la patología, del propio paciente y de su tratamiento⁽³⁾.

La SEFH ha desarrollado un modelo de estratificación de pacientes con patologías respiratorias, que permite estratificar a pacientes que padezcan diferentes patologías, incluida la EPOC. En las tablas 1 a 5 se muestra una versión resumida de las variables incluidas en el modelo de estratificación para pacientes con EPOC⁽⁴⁾.

La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones individuales de cada variable y, en función de ello, el paciente se clasifica en uno de los tres niveles de estratificación definidos, los cuales determinan la AF que recibirá dicho paciente⁽⁴⁾:

- Prioridad 3: 20 puntos o menos de puntuación total.
- Prioridad 2: de 31 a 21 a puntos (ambos valores incluidos).
- Prioridad 1: 32 puntos o más y menores de 18 años derivados en consultas adultas.

Tabla 1. Variables demográficas

Variable	Descripción	Puntuación
Embarazo	Paciente embarazada y puerperio	Prioridad 1*
Edad	0-15 años, o hasta la edad en la que el paciente sea derivado a la consulta de adultos	Utilizar modelo de paciente crónico pediátrico*
	< 18 años atendido en la consulta de adultos	Prioridad 1*
	> 65 años	2
Índice de masa corporal	Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	3
	Desnutrición (IMC < 18,4 kg/m ²)	1

*Estas variables se consideran excepciones del modelo y, por tanto, no llevan asociadas un valor numérico.

Adaptada de la referencia 4.

Tabla 2. Variables clínicas para la medición del riesgo global del paciente con EPOC

Variable	Descripción	Puntuación
Comorbilidad respiratoria	Paciente con más de una patología respiratoria que requiere medicación	2
Comorbilidad no respiratoria	Paciente con presencia de al menos una patología no respiratoria que requiere medicación. Se excluyen las enfermedades psiquiátricas	3
Desórdenes mentales	Paciente con desórdenes mentales o conductuales no transitorios con prescripción de medicamentos específicos	3
Deterioro cognitivo	Paciente con presencia de deterioro cognitivo-sensorial, desde leve hasta grave	4
Gravedad de la afectación	Paciente con afectación grave de la patología o que requiere oxigenoterapia En la EPOC, se considerará afectación grave en las siguientes situaciones: (1) El paciente se encuentra clasificado en el grupo E según la guía GOLD 2023 (2) El paciente se encuentra estratificado con riesgo alto según la guía GesEPOC	2

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Adaptada de la referencia 4.

Tabla 3. Variables relacionadas con el tratamiento para la medición del riesgo global del paciente con EPOC

Variable	Descripción	Puntuación
Falta de adherencia	Paciente con falta de adherencia a cualquier medicamento	4
Medicamentos que pueden empeorar la patología respiratoria	Paciente que recibe medicamentos prescritos que pueden empeorar la patología respiratoria	4
Medicamentos de alto riesgo	Paciente que recibe medicamentos prescritos que figuran en el listado ISMP	4
Objetivos farmacoterapéuticos*	El paciente no ha alcanzado los objetivos relacionados con la farmacoterapia (incluidas las comorbilidades) La respuesta será “No” si el paciente no ha alcanzado los objetivos establecidos en relación con la farmacoterapia o si acaba de empezar su tratamiento y no tiene objetivos farmacoterapéuticos previos La respuesta será “Sí” si el paciente ha alcanzado los objetivos establecidos en relación con la farmacoterapia	2
Polimedicación	Uso de 6 principios activos o más	3
Medicamentos complejos	Prescripción de medicamentos hospitalarios que requieren una manipulación previa a la administración y/o un dispositivo para su administración (p. ej., nebulizadores, pluma, inyección intravenosa, etc.)	2
Paciente no tratado previamente (naïve)	Paciente naïve que recibe terapia de uso hospitalario	1
Cambios en la medicación en los últimos 6 meses	Modificación en el régimen regular de la medicación prescrita en los últimos 6 meses	1

ISMP: Institute for Safe Medication Practices.

*Esta variable se podrá obtener mediante la entrevista con el paciente.

Adaptada de la referencia 4.

Tabla 4. Variables sociosanitarias para la medición del riesgo global del paciente con EPOC

Variable	Descripción	Puntuación
Tabaco	Paciente fumador	4
Alcohol/drogas*	Paciente con alcoholismo y/o drogadicción	3
Exposición laboral a partículas	Paciente con exposición laboral a partículas	3
Bajo nivel socioeconómico*	Paciente con condiciones socioeconómicas desfavorables	3
Calidad de vida	Paciente con disminución o afectación grave en alguna de las dimensiones de la calidad de vida del Cuestionario EQ-5D-5L	3

*Esta variable se podrá obtener mediante la entrevista con el paciente.

Adaptada de la referencia 4.

Tabla 5. Variables relacionadas con el uso de recursos sanitarios para la medición del riesgo global del paciente con EPOC

Variable	Descripción	Puntuación
Hospitalizaciones y visitas a urgencias	El paciente ha tenido al menos dos ingresos y/o dos visitas a urgencias, tanto en Atención Primaria como Hospitalaria, por descompensación de su patología respiratoria en el último año	3

Adaptada de la referencia 4.

En las tablas 6 a 8 se muestran las actuaciones farmacéuticas para pacientes con patologías respiratorias en los ámbitos de seguimiento farmacoterapéutico, formación y educación del paciente y coordinación asistencial, según su nivel de prioridad⁽⁴⁾.

Tabla 6. Actuaciones farmacéuticas para el seguimiento farmacoterapéutico

Actuaciones farmacéuticas	Prioridad 3	Prioridad 2	Prioridad 1
Estratificación o reestratificación para cada paciente en seguimiento de acuerdo con los criterios ordinarios establecidos o situaciones clínicas extraordinarias que así lo aconsejen	✓	✓	✓
Revisión, validación y conciliación de la medicación concomitante (automedicación, medicina alternativa, etc.) y monitorización de todas las posibles interacciones, ofreciendo alternativas	✓	✓	✓
Control y seguimiento de la adherencia (registros y cuestionarios validados), y del uso adecuado de los dispositivos	✓	✓	✓
Valoración multidimensional y análisis de la situación de objetivos farmacoterapéuticos (OFT)	✓	✓	✓
Monitorización y toma de decisiones multidisciplinares en función de los resultados reportados por el paciente (PRO, <i>patient reported outcomes</i>) y las mediciones de experiencia del paciente (PREM, <i>patient reported experience measurements</i>)	N/A	✓	✓
Contacto adicional con el paciente entre visitas mediante teleasistencia (SMS, llamadas telefónicas, etc.), en su caso	N/A	✓	✓
Establecimiento de OFT a corto plazo definidos en el modelo y a criterio del farmacéutico de hospital	N/A	N/A	✓

N/A: no aplica.

Adaptada de la referencia 4.

Tabla 7. Actuaciones farmacéuticas para la formación y educación del paciente con patologías respiratorias

Actuaciones farmacéuticas	Prioridad 3	Prioridad 2	Prioridad 1
Promoción de la adherencia	✓	✓	✓
Identificación de pacientes no adherentes primarios y secundarios. Refuerzo de la entrevista motivacional e intervenciones específicas en aquellos cuya falta de adherencia repercute en el cumplimiento de los objetivos farmacoterapéuticos establecidos	N/A	✓	✓
Fomento de un paciente activo e informado que se corresponsabilice del resultado del tratamiento	✓	✓	✓
Proporción de información y resolución de dudas:			
- Sobre la enfermedad y el tratamiento			
- Sobre los hábitos de vida saludable	✓	✓	✓
- Sobre la higiene ambiental			
- Sobre la prevención de enfermedades infectocontagiosas			
Formación del correcto manejo de dispositivos de administración, inyectores/perfusión, inhaladores, nebulizadores y ejercicios respiratorios (técnicas y objetivo)	✓	✓	✓
Proporción de recursos web y apps con fines informativos para la formación del paciente, así como de herramientas de monitorización basadas en nuevas tecnologías, aplicando programas de telefarmacia y de dispensación domiciliaria*	✓	✓	✓
Aportación de material personalizado para el paciente y/o familiares/cuidador (hoja de medicación, diario o similar), en formato papel o digital	N/A	N/A	✓
N/A: no aplica.			
*Para pacientes de prioridad 2 y 1 se proporcionarán recursos web y apps también a sus familiares/cuidadores.			
Adaptada de la referencia 4.			

Tabla 8. Actuaciones farmacéuticas para la coordinación asistencial

Actuaciones farmacéuticas	Prioridad 3	Prioridad 2	Prioridad 1
Colaboración con las asociaciones de pacientes	✓	✓	✓
Desarrollo de programas orientados a cumplir los objetivos en relación con la farmacoterapia	✓	✓	✓
Coordinación de la siguiente visita con la Unidad de Paciente Externo de Farmacia Hospitalaria y el equipo multidisciplinar (neumología, alergia, etc.). Optimización de la agenda para dispensaciones	✓	✓	✓
Coordinación intrahospitalaria especializada (Servicio de Neumología, Psiquiatría y/o Servicios Sociales)	N/A	✓	✓
Recomendación o información del uso de sistemas de fomento de la adherencia, tales como los sistemas personalizados de dosificación (SPD), en coordinación con Farmacia Comunitaria y Atención Primaria	N/A	N/A	✓
Reuniones periódicas con todo el equipo asistencial que atiende al paciente	N/A	N/A	✓
N/A: no aplica.			
Adaptada de la referencia 4.			

Cabe destacar que, independientemente del nivel de prioridad, los FH podrán utilizar diferentes herramientas de soporte recomendadas para llevar a cabo las actuaciones farmacéuticas^(4, 7, 8):

- Atención farmacéutica dual (telefarmacia y *Mobile Health*): prestación de servicios de información y asistencia a distancia de manera complementaria a la atención presencial, ya sea de manera sincrónica o asincrónica.
- Herramientas de comunicación bidireccional: facilitan la interacción entre los diferentes profesionales sanitarios implicados en todos los niveles asistenciales (atención hospitalaria, atención primaria y oficina de farmacia).

- Procedimientos normalizados de trabajo y registro de actuaciones en la historia clínica electrónica: proporcionan directrices de las actividades a realizar, asegurando la calidad y la estandarización del proceso, así como del registro de las actuaciones en la historia clínica.
- 2. Motivación (M).** Este pilar aborda los aspectos motivacionales y actitudinales del paciente hacia su tratamiento y propone el uso de la entrevista motivacional como herramienta clave para alinear objetivos terapéuticos con las expectativas y valores del paciente. En pacientes con EPOC, la motivación puede ser un desafío particular, ya que algunos pueden sentirse desanimados tras años de enfermedad progresiva o pueden infraestimar la gravedad de su condición (p. ej., normalizar la disnea). El FH debe explorar las creencias, los temores y las preferencias del paciente para conectar la terapia con sus metas personales. En EPOC, un aspecto motivacional crítico es el abandono del tabaco, así como la práctica regular de ejercicio físico y la participación en programas de rehabilitación pulmonar. La entrevista motivacional, las técnicas de refuerzo positivo (elogiar los logros, por pequeños que sean) y el establecimiento de un compromiso compartido ayudan a mejorar la motivación intrínseca del paciente con EPOC ^(3, 4).
 - 3. Oportunidad (O).** Este pilar se define como la realización de acciones necesarias que permitan la AF más allá de la presencia física en las consultas del hospital y que rompan con el modelo clásico de paciente-profesional sanitario en el que el paciente es un sujeto pasivo. Se trata de ofrecer al paciente la información adecuada y empoderarlo en la toma de decisiones clínicas. Esto se hace posible, entre otras cosas, gracias a la transformación digital, es decir, la telefarmacia y el uso de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación. De esta manera, el paciente informado no solo dispone de datos de manera oral o escrita, sino también de recursos electrónicos que completan su formación en el propio tratamiento ^(3, 4).

5. Atención farmacéutica a pacientes con EPOC

Teniendo en cuenta todo lo anterior, a continuación se propone un esquema de intervención para la AF del paciente con EPOC que inicia tratamiento con un biológico ^(3, 4, 6-8). Cada fase incluye actividades específicas del FH dirigidas a optimizar la farmacoterapia y el autocuidado del paciente.

5.1. Evaluación inicial y primera visita de tratamiento

Antes de la visita inicial, el FH debe preparar una evaluación farmacoterapéutica integral del paciente. Esto implica revisar la historia clínica para recopilar diagnósticos y gravedad de la EPOC, fenotipo y criterios que motivan la indicación del biológico, comorbilidades relevantes y su tratamiento, alergias medicamentosas y otros fármacos concomitantes. Con esta información, el FH valida la indicación del biológico según guías y criterios de financiación vigentes. Asimismo, realiza la conciliación de medicamentos, verificando que el plan terapéutico registrado en la historia es correcto y completo, e identificando fármacos duplicados o potencialmente inapropiados que convendría optimizar antes de añadir el biológico.

Con esta preparación se procede a la visita inicial en Farmacia Hospitalaria, idealmente programada poco antes o el mismo día de la primera administración del biológico. Los objetivos de esta visita son establecer contacto con el paciente y proporcionarle toda la información necesaria, evaluando y reforzando a la vez aspectos de adherencia y autocuidado. Siguiendo la estructura recomendada, las acciones a realizar en la visita inicial incluyen:

- **Presentación y contextualización:** el FH se presenta e informa al paciente sobre el propósito de la consulta en Farmacia Hospitalaria.
- **Conocimiento de la enfermedad y objetivos terapéuticos:** el FH explora la comprensión que el paciente tiene de su EPOC y brinda una explicación adaptada sobre la enfermedad y el tratamiento, alineando expectativas y estableciendo objetivos concretos y realistas de manera conjunta con el paciente, ya que así aumenta su compromiso con el plan terapéutico.
- **Revisión del tratamiento farmacológico actual:**
 - **Tratamiento de la EPOC actual:** repasar la medicación que toma el paciente, evaluar la técnica inhalatoria (corrigiendo posibles errores) y valorar la adherencia, planteando acciones concretas en caso necesario.
 - **Nuevo medicamento biológico:** se debe explicar detalladamente al paciente el tratamiento que va a iniciar, asegurando que conozca todos los aspectos necesarios para hacer un buen uso del medicamento.
 - **Efectos adversos:** se le debe informar sobre los posibles efectos secundarios más frecuentes del biológico y cómo manejarlos.
 - **Interacciones:** se debe revisar si hay interacciones relevantes del biológico con la medicación del paciente (en general, los anticuerpos monoclonales no tienen interacciones farmacocinéticas clásicas, pero sí

puede haber consideraciones como evitar concomitancia con inmunosupresores potentes, etc.).

- Dudas y plan de seguimiento: el FH debe invitar al paciente a plantear cualquier duda o inquietud sobre su tratamiento. Finalmente, se informa sobre el plan de seguimiento, tanto de la frecuencia de las próximas visitas o llamadas, como de la forma de contactar ante posibles problemas. También se le comunica el horario de atención de la farmacia y las normas de funcionamiento.

Esta primera visita debe quedar documentada en la historia farmacoterapéutica del paciente, registrando la intervención realizada, los problemas detectados y el plan acordado. Por último, se programa la siguiente visita de seguimiento, generalmente en 1 mes desde el inicio del tratamiento para ver la evolución inicial.

En caso de que el paciente inicie el biológico durante un ingreso hospitalario (escenario posible si la prescripción se realiza tras una exacerbación), el FH puede hacer esta visita inicial junto al alta hospitalaria, coordinando con el equipo para no duplicar información y asegurando que el paciente recibe toda la información necesaria y la medicación suficiente hasta la siguiente visita ambulatoria.

5.2. Seguimiento farmacoterapéutico periódico

El seguimiento del paciente con EPOC en terapia biológica debe ser continuado y proactivo. Consiste en visitas de reevaluación en las que el FH comprueba la evolución clínica, la adherencia a todos los tratamientos y la posible aparición de efectos adversos, al tiempo que refuerza las medidas educativas. La periodicidad de este seguimiento puede variar según la prioridad del paciente.

Cada visita de seguimiento, ya sea presencial o remota, debe incluir al menos los siguientes aspectos clave, adaptados a la EPOC:

- Evaluación del control actual de la enfermedad.
- Evaluación de la efectividad del biológico en la reducción de exacerbaciones.
- Adherencia al biológico y tratamientos concomitantes.
- Detección de efectos adversos y problemas de seguridad.
- Refuerzo de la educación y adherencia en cada visita.
- Planificación de próximas acciones.

El seguimiento farmacéutico se prolongará mientras el paciente continúe con la terapia biológica, adaptando el modelo y la frecuencia del seguimiento en función de la situación del paciente.

5.3. Medición de los resultados reportados por los pacientes

La adopción de los “resultados reportados por los pacientes” (PRO, *patient reported outcomes*) en la práctica clínica puede ayudar a los profesionales sanitarios a tomar decisiones individualizadas para cada paciente, ya que permiten estandarizar la evaluación de la salud desde la perspectiva del paciente y complementar la información recopilada con marcadores clínicos⁽³⁾.

El FH debe integrarse en el proceso de medición de PRO, de forma coordinada con el resto del equipo asistencial, tanto al inicio del tratamiento como durante la fase de seguimiento, para poder evaluar adecuadamente la efectividad y seguridad del tratamiento⁽³⁾.

5.4. Evaluación de continuidad, derivación o finalización del tratamiento biológico

Un elemento crítico de todo plan de seguimiento es la evaluación formal para decidir mantener o suspender el tratamiento biológico en el momento adecuado. En este sentido, es imprescindible tener siempre presente cuáles son los objetivos del tratamiento que, tal como se refleja en la Guía Española de la EPOC (GesEPOC), son reducir los síntomas de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la supervivencia. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad), como los objetivos a medio y largo plazo (reducción del riesgo)⁽⁵⁾.

El proceso de AF en la cadena asistencial del paciente sitúa al FH en una posición muy ventajosa para anticiparse a las necesidades de los pacientes en tratamiento biológico.

En general, si se cumplen los objetivos marcados con el tratamiento, se mantendrá el tratamiento biológico. En esta situación, el FH continuará con su seguimiento, aunque podría pasar a un mantenimiento menos intensivo, enfocado en preservar la adherencia a largo plazo y en vigilar la aparición de posibles problemas con el tiempo.

Sin embargo, puede ser necesario derivar al paciente al especialista en cualquier momento del proceso (inicio, cambio, mantenimiento/seguimiento o

finalización del tratamiento). Los puntos críticos para que el FH detecte la necesidad de derivación del paciente son⁽³⁾:

- Reacciones adversas a medicamentos.
- Seguimiento de comorbilidades y/o nuevos diagnósticos.
- Adherencia al tratamiento farmacológico y técnica inhalatoria.
- Interacciones farmacológicas.
- Falta de respuesta al tratamiento.

En cualquier caso, es recomendable establecer un proceso de registro de las derivaciones al especialista que incluya, al menos, los siguientes datos: fecha derivación, causa de derivación y propuesta de decisión clínica como consecuencia de la derivación (p. ej., cambio de terapia biológica, suspensión, administración a nivel hospitalario, etc.).

En síntesis, la intervención del FH no concluye al iniciar el tratamiento con el biológico, sino que abarca todo el ciclo terapéutico, incluyendo la decisión de continuar, cambiar o suspender, siempre buscando maximizar los resultados en salud y minimizar las cargas para el paciente y el sistema. La documentación continua en la historia farmacoterapéutica de todo este proceso es importante, de modo que quede constancia de la contribución de Farmacia al manejo del paciente y se pueda realizar también la evaluación de resultados poblacionales.

Conclusión

- En conclusión, la AF al paciente con EPOC en tratamiento con un medicamento biológico requiere una combinación de capacitación técnica, comunicación efectiva y adaptabilidad para asegurar una buena integración en el equipo asistencial y ofrecer una adecuada asistencia a los pacientes. Apoyándose en herramientas clínicas validadas y en la experiencia adquirida con el modelo de asma, el FH puede ofrecer un servicio de alto valor añadido, contribuyendo a lograr los mejores resultados posibles con nuevos tratamientos, que se traduzcan en mejoras reales en la salud y calidad de vida de los pacientes. El enfoque centrado en el paciente, junto con una metodología estructurada de seguimiento farmacoterapéutico, constituyen la base para el éxito en esta nueva área de práctica farmacéutica. La expe-

riencia adquirida en el seguimiento de pacientes con AGNC, sin duda, contribuirá a empoderar al FH para desempeñar su rol asistencial de forma óptima ante el desafío y la oportunidad que supone la introducción de la terapia biológica en la EPOC.

Bibliografía

1. Garin N, Zarate-Tamames B, Jornet S, García EM, López-Gile MM, Romero G, et al. Atención farmacéutica en enfermedades respiratorias: situación y oportunidades de la farmacia hospitalaria en España. *Farm Hosp*. 2024;48:164-70.
2. Gómez-Bastero Fernández A, Merino Bohórquez V. Papel del farmacéutico en el control del asma grave. *Rev Asma*. 2022;7(1):21-6. Disponible en: <https://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/191/299>
3. Del Estal J, Jornet S, Garin N (coord.). Guía de práctica farmacéutica en asma. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2025. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/asma_cmo/guia_asma.pdf?ts=20250506182827
4. Morillo-Verdugo R, Garín-Escrivá N (coord.). Adaptación del Modelo de Atención Farmacéutica CMO al Paciente con Patologías Respiratorias. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2023. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/images/mode-lo-CMO-al-paciente-con-patologias-respiratorias.pdf>
5. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:69-81.
6. Montero Pérez O, Salazar González F, Sánchez Gómez E, Pérez Guerrero C. Impact of pharmaceutical care for asthma patients on health-related outcomes: An umbrella review. *Pharmacol Res Perspect*. 2024;12:e1195.
7. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Guía de Telefarmacia para Profesionales Sanitarios. Madrid: SEFH; 2022. Disponible en: https://www.sefh.es/mapex/images/Guia-profesionales-TF_VF.pdf
8. Blanco-Aparicio M, Almonacid C, Calvin Lamas M, Delgado J, Gandolfo-Cano M, López-Carrasco V, et al. Telemedicina y asma grave en nuestro entorno: reflexiones sobre la experiencia de los profesionales y propuestas para hacerla realidad. *Open Respir Arch*. 2023;5:100239.

Con la colaboración de:

sanofi | **REGENERON®**