

# El entrenamiento muscular debe administrarse como un fármaco

Alba Ramírez-Sarmiento<sup>a,b</sup> y Mauricio Orozco-Levi<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Unitat de Recerca en Múscul i Aparell Respiratori (URMAR). Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).

CEXS-Universitat Pompeu Fabra. Servei de Pneumologia. Hospital del Mar. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Investigador visitante. Fred Hutchinson Cancer Research Center. Seattle. Washington. EE.UU.

## Introducción

En Europa y EE.UU. la inversión en investigación y desarrollo (I+D) se orienta de forma predominante hacia el desarrollo de nuevos fármacos para las enfermedades respiratorias crónicas. Es evidente que el entrenamiento muscular no está vinculado a los sistemas de producción, difusión, publicidad y rentabilidad monetaria que están implícitos en la comercialización de fármacos que actualmente se administran de forma crónica a los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), especialmente broncodilatadores y esteroides inhalados. Sin embargo, hay claras y numerosas evidencias de los efectos beneficiosos que tiene la rehabilitación respiratoria (RR) en pacientes con enfermedades respiratorias como la EPOC, no sólo a corto sino también a largo plazo<sup>1-4</sup>. Estos efectos beneficiosos se observan sobre múltiples variables funcionales de los pacientes, como en la esfera de la calidad de vida relacionada con la salud y los costes sanitarios asociados con su atención hospitalaria. Estos beneficios de la RR se alcanzan incluso en fases evolucionadas de la enfermedad, en las cuales el tratamiento farmacológico ya no permite alcanzar una mejoría significativa. Sin embargo, se percibe con absoluta claridad que la RR no se aplica a gran escala. Esto contrasta diametralmente con el éxito que tiene la industria farmacéutica en la generalización de las indicaciones y la comercialización de fármacos para estas enfermedades respiratorias crónicas. Teniendo en cuenta estas consideraciones, resulta evidente la necesidad de definir con mayor claridad la eficacia, efectividad y eficiencia de la RR para que los organismos que financian los servicios de salud puedan evaluar su impacto y considerarla dentro de las estrategias farmacoeconómicas exitosas.

## Evidencias científicas de los efectos beneficiosos del entrenamiento muscular

Las evidencias científicas actuales han llevado a las principales sociedades científicas de neumología euro-

peas y norteamericanas a contemplar la RR como parte del tratamiento esencial en la EPOC<sup>5</sup>. El pilar fundamental de un programa de RR está constituido por el entrenamiento muscular tanto periférico<sup>5,6</sup> como específico de los músculos respiratorios<sup>7,8</sup>. El entrenamiento muscular incrementa la masa y la fuerza musculares<sup>9</sup>, reduce la fatiga muscular<sup>10</sup> y aumenta la capacidad aeróbica<sup>11</sup>. En los últimos años se han publicado numerosos estudios controlados que demuestran importantes beneficios de este tratamiento tanto a corto como a largo plazo<sup>1-3,12</sup>. Además, el entrenamiento tiene también efectos "farmacológicos" por sí mismo. De hecho, tanto en modelos animales como en seres humanos, el entrenamiento muscular induce cambios favorables a nivel sistémico tanto en el equilibrio de mediadores inflamatorios/antiinflamatorios como en la concentración de moléculas de reparación musculares<sup>13</sup>. Por lo tanto, desde la evidencia científica, los beneficios alcanzados con un programa de entrenamiento muscular no se prestan a discusión.

## El éxito de la industria farmacéutica como ejemplo de planeamiento estratégico

En tan sólo los últimos 50 años la industria farmacéutica ha crecido exponencialmente y se ha situado como una de las más prósperas del mercado. Su éxito económico, sin embargo, está acompañado de un elevado riesgo financiero. La innovación farmacéutica, es decir, el desarrollo de nuevos medicamentos, implica una gran inversión de tiempo, esfuerzo y dinero. De hecho, introducir en el mercado un fármaco nuevo resulta extremadamente costoso, en torno a 670 millones de euros (800 millones de dólares estadounidenses), y en promedio supone unos 15 años. De cada 5.000 nuevas entidades químicas sintetizadas, sólo 10 consiguen llegar a la fase clínica y apenas una consigue comercializarse. Los pocos fármacos que tienen éxito son los que pagan el coste de muchos otros descubrimientos. Se estima que tan sólo 3 de cada 10 medicamentos que llegan al mercado recuperan el coste promedio de I+D.

La ley Bayh-Dole (1980) fue concebida para aumentar la transferencia de conocimientos de los gabinetes de investigación a las aplicaciones prácticas. Sin embargo, existe preocupación por la complejidad de los sistemas vigentes de registro de medicamentos en países de-

Correspondencia: Dr. M. Orozco-Levi.  
Servei de Pneumologia. Hospital del Mar.  
Pg. Marítim, 25. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: morozco@imim.es

Recibido: 12-5-2006; aceptado para su publicación el 20-3-2007.

sarrollados, lo cual podría ser un freno relativo para otras iniciativas innovadoras. Asimismo, se ha criticado la orientación de la innovación únicamente hacia los mercados más lucrativos, dado que genera un fenómeno conocido como “enfermedades olvidadas” porque sus tratamientos son poco interesantes desde el punto de vista económico para la industria, aunque representen problemas prioritarios de salud.

### **Y... ¿qué tiene que ver la farmacoeconomía con el entrenamiento muscular?**

No hay ningún fármaco cuyos efectos en pacientes con EPOC sean tan duraderos como los del entrenamiento muscular. De hecho, la gran mayoría de los fármacos utilizados para las enfermedades respiratorias crónicas deben administrarse de forma cotidiana y a largo plazo (p. ej., anticolinérgicos, betaadrenérgicos, etc.). En este punto podemos preguntarnos: ¿qué sería del entrenamiento muscular si estuviera patrocinado y comercializado por la industria? Es posible que el acceso a esta intervención terapéutica estuviera más difundido y, con ello, muchos más pacientes resultarían beneficiados. Con la persistencia a largo plazo de los beneficios en términos de calidad de vida relacionada con la salud, reducción de las agudizaciones y hospitalizaciones, parece claro que se conseguiría una reducción sustancial de los costes sanitarios. Un programa de intervención mínima posiblemente haría perdurar durante mucho más tiempo los beneficios del entrenamiento muscular, pero estos “miniesquemas” son un campo de investigación clínica reciente.

### **Planeamiento estratégico en la investigación de fármacos: ¿puede aplicarse también al entrenamiento muscular?**

La respuesta es sí. En general, las empresas farmacéuticas contemplan 4 elementos dentro de su planeamiento estratégico. El primero es la identificación de las medidas de propiedad intelectual que se encuentran en negociación. De éstas, son primordiales la búsqueda de prolongación de las patentes, el aumento del espectro de patentabilidad, la protección de datos de prueba y la restricción del uso de la denominación común internacional. El segundo es la recopilación de informaciones sobre el mercado farmacéutico nacional, su segmentación en institucional frente a privado, el consumo de medicamentos por los hogares y las tendencias de los precios de los medicamentos. El tercer elemento es la estimación del diferencial de precios entre los productos innovadores y los genéricos. El último de los elementos es el estudio de los diferentes escenarios, la proporción de medicamentos exclusivos en el mercado, considerando que, si bien la exclusividad no siempre se debe a las patentes, sí se explica en su mayor parte por medidas de propiedad intelectual. Si vemos el entrenamiento muscular como un fármaco, estos elementos de planeamiento estratégico que contemplan las empresas farmacéuticas quedarían de forma claramente ventajosa para su aplicación a gran escala. En primer lugar, no

hay restricciones ligadas a la propiedad intelectual o patentes de entrenamiento; en segundo lugar, el entrenamiento es factible en la mayoría de instituciones públicas y no constituye una innovación tecnológica; en tercer lugar, el entrenamiento se asocia a un ahorro de esfuerzos y dinero si se estima el diferencial con la inversión en I+D para cualquier fármaco. Pero definitivamente es la última variable la que a todas luces se opone a la difusión del entrenamiento como un fármaco: no hay ningún estudio que haya evaluado de forma sistemática los diferentes escenarios generales en que puede aplicarse el entrenamiento muscular (especialmente atención primaria) ni que haya justificado la relación coste-efectividad y coste-eficiencia del entrenamiento muscular. Tanto la ausencia de intereses comerciales como la ausencia de estudios farmacoeconómicos del entrenamiento muscular explican que los pacientes no tengan un acceso normalizado o precoz al tratamiento, al mismo tiempo que dificultan que los gremios profesionales de la salud puedan indicarlo como tal.

Las evidencias científicas actuales demuestran que la estrategia a seguir está relacionada con la combinación protocolizada de farmacoterapia y entrenamiento muscular, administrados ambos de forma individualizada según las necesidades de cada paciente. Nuestro grupo ha promovido la evaluación por compartimientos musculares, tanto de los músculos periféricos como de los inspiratorios y espiratorios, a fin de definir la estrategia de entrenamiento idónea para los pacientes<sup>14</sup>. Nuestra percepción es que no todos los pacientes necesitan un entrenamiento global y que no todos ellos obtendrán el mismo beneficio de un esquema general de entrenamiento<sup>7</sup>. Este concepto de “individualización del tratamiento” es coherente con la forma en que se prescribe cualquier otro fármaco, según coexistan variables como hiperreactividad bronquial, hipoxemia, hipercapnia, bajo peso, obesidad, etc.<sup>7</sup>. Está claro que el sistema sanitario público debe cohesionar sus esfuerzos de aplicación de la RR con una política económica que permita constatar su impacto en términos de costes sanitarios. Obviamente, la obstrucción e inflamación de la vía aérea que definen la EPOC hacen que el tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio se pauten de forma precoz e ininterrumpida<sup>9</sup>. En este sentido, los efectos antiinflamatorios del entrenamiento muscular<sup>13</sup> podrían considerarse complementarios de los que se obtienen con la farmacoterapia inhalada. Teniendo en cuenta estas consideraciones, parece evidente que la clave para mantener los beneficios de la RR a lo largo del tiempo reside en el diseño y la aplicación de un programa de RR que sea sencillo y realista para facilitar su cumplimiento a largo plazo, además de buscar una estrategia regular de mantenimiento<sup>1-3,15-18</sup>.

No hay ningún fármaco que tenga efectos beneficiosos sobre tantas variables clínicas como los tiene el entrenamiento muscular; no hay ningún fármaco con efectos tan duraderos (hasta 18 meses) como los del entrenamiento muscular, y no hay ningún fármaco cuya inversión en I+D sea menor que los costes del más sofisticado programa de rehabilitación pulmonar. El entrenamiento muscular es una estrategia terapéutica útil y

eficaz, con efectos predecibles tanto desde el punto de vista biológico como de percepción, y con traducción clínica relevante en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. En definitiva, el entrenamiento muscular debe considerarse y aplicarse como un fármaco adicional en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

### Agradecimientos

Los autores agradecen los valiosos comentarios y aportaciones conceptuales al presente editorial que han realizado el Dr. Magí Farré (Unitat de Farmacologia, IMIM, UAB), Dra. Rosa Güell (Servei de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Dra. Ester Marco (Servei de Rehabilitació, IMAS) y Prof. Joaquim Gea (Servei de Pneumologia, URMAR, IMAS).

### BIBLIOGRAFÍA

- Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001; 56:143-5.
- Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Inter Med*. 2003; 18:213-21.
- Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, Van Altena R, Otten V, Kraan J, Postma DS, et al. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50:824-8.
- Singh SJ, Smith DL, Hyland ME. A short outpatient pulmonary rehabilitation programme: immediate and longer-term effects on exercise performance and quality of life. *Respir Med*. 1998;92: 1146-54.
- Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al; ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1390-413.
- Fuchs-Climent D, Le Gallais D, Varray A, Desplan J, Cadopi M, Prefaut C. Quality of life and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease: effects of a short and intensive inpatient rehabilitation program. *Am J Phys Med Rehabil*. 1999;78: 330-5.
- Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation? *Eur Respir J*. 2003;46:41S-51S.
- Orozco-Levi M. What we do not know about respiratory muscle training. *Int J COPD*. En prensa 2007.
- ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines. *Chest*. 1997;112:1363-96.
- Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:930-5.
- Maltais F, LeBlanc P, Simard C, Jobin J, Berube C, Bruneau J, et al. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:442-7.
- Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003793.
- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effects of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98:1154-62.
- Orozco-Levi M, Gea J. Cambios musculares en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: la teoría de los compartimientos. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:95-102.
- Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J*. 1999;13:125-32.
- Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med*. 2000;109: 207-12.
- Grosbois JM, Lamblin C, Lemaire B, Chekroud H, Dornis JM, Douay B, et al. Long-term benefits of exercise maintenance after outpatient rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1999;19:216-25.
- Güell R, Casan P, Belda J, Sangenís M, Morante F, Guyatt GH, et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: a randomized trial. *Chest*. 2000;117:976-83.