



Impacto de las nuevas opciones terapéuticas en la EPOC

Alvar Agustí

Institut del Tòrax. Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Fundación Caubet-Cimera. Mallorca. España.

Introducción

La tabla 1 presenta los siete objetivos terapéuticos identificados en la normativa GOLD para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹. Las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad, solas o en combinación, son capaces de alcanzar todos ellos. Esta constatación debe suponer un estímulo importante para los pacientes y los profesionales sanitarios, que deben desterrar cualquier nihilismo terapéutico del manejo clínico de estos enfermos. No debe impedir, sin embargo, la búsqueda y desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas mejores que las actualmente disponibles. El texto que sigue, discute algunos aspectos que debieran ser mejorados en el futuro, agrupados en tres grandes apartados: (1) prevención de la enfermedad; (2) mejora de la eficacia de las alternativas terapéuticas actualmente existentes; y, (3) desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.

Prevención de la enfermedad

El tabaco es el principal factor de riesgo de la enfermedad¹, por lo que cualquier iniciativa que evite o reduzca la prevalencia de tabaquismo entre los adolescentes debe ser bienvenida. Estudios recientes, sin embargo, indican que cerca del 25% de los pacientes con EPOC en el mundo no han sido nunca fumadores². Aunque muchos de ellos hayan estado expuestos a la inhalación de humo de leña para la cocción de alimentos, un mejor conocimiento de otros potenciales factores de riesgo es fundamental para prevenir la enfermedad. Entre ellos debe investigarse mejor el papel de la polución atmosférica (ambiental y en el puesto de trabajo), el papel de la nutrición durante e inmediatamente después del embarazo y el de las infecciones (bacterianas y víricas) durante la infancia^{3,4}.

Por otra parte, aunque debe reconocerse que el tratamiento farmacológico de la deshabitación tabáquica ha mejorado sensiblemente en los últimos años^{5,6}, es necesario mejorar de forma significativa su eficacia terapéutica⁷.

Finalmente, dado que el tabaquismo es un factor de riesgo compartido entre la EPOC y el cáncer de pulmón, que este último continúa siendo una enfermedad cuyo pronóstico está íntimamente ligado a su detección precoz y que la prevalencia de cáncer de pulmón es particularmente elevada en aquellos fumadores que han desarrollado EPOC, es necesario desarrollar estrategias de cribado dirigido a esta población de riesgo (fumadores con EPOC) y evaluar nuevas estrategias terapéuticas (fármacos antiinflamatorios) con potencial para la quimioprevención⁸.

Tabla 1

Siete objetivos terapéuticos para la EPOC propuestos por la normativa GOLD¹, listado de alternativas que permiten alcanzar cada uno de los siete objetivos y referencias correspondientes (se incluyen sólo algunas de las múltiples existentes con objeto de ilustrar la afirmación; no debe interpretarse como una revisión exhaustiva del tema).

Objetivos terapéuticos	Alternativas terapéuticas	Ref.
Aliviar síntomas	BD; Rehabilitación; Cirugía	23-27
Prevenir progresión de la enfermedad	Cese tabaquismo; LABA + ICS	28,29
Mejorar la capacidad de ejercicio	BD; Rehabilitación; Cirugía	23-27
Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud	BD; ICS; Rehabilitación	23-26
Prevenir y tratar las complicaciones	Rehabilitación; ODC	26,30,31
Prevenir y tratar las agudizaciones	BD; ICS; Roflumilast	12,13,23-25
Reducir la mortalidad	Cese tabaquismo; ODC; Cirugía	27,28,30,31

BD: broncodilatadores de larga duración (LABAs [salmeterol, formoterol] y LAMA [tiotropio]); Cirugía: incluye trasplante y cirugía de reducción de volumen; ICS: corticoides inhalados; ODC: oxigenoterapia domiciliaria; Ref: referencia bibliográfica.

Mayor eficacia de alternativas terapéuticas ya existentes

Como se ha comentado con anterioridad, las alternativas terapéuticas actualmente existentes son eficaces y permiten alcanzar todos los objetivos establecidos para el adecuado manejo clínico de los pacientes con EPOC (tabla 1). Sin embargo, es posible desarrollar nuevos fármacos que, aunque pertenezcan a las mismas familias farmacológicas actuales (LABA, LAMA, ICS), tengan una mayor eficacia farmacodinámica (indacaterol)⁹ o que complementen el arsenal terapéutico actualmente existente en el mercado (aclidinium)¹⁰. En este sentido, es importante considerar que el cumplimiento terapéutico es un elemento fundamental en el adecuado manejo clínico de la EPOC¹¹ y que, por consiguiente, cualquier alternativa que lo favorezca debe ser bienvenida. Estas pueden incluir una pauta terapéutica más sencilla (una vez al día), un sistema de inhalación mejorado o una ruta de administración diferente, como es el caso de roflumilast, un nuevo fármaco antiinflamatorio que se discute en el apartado siguiente^{12,13}.

Nuevas alternativas terapéuticas

Roflumilast pertenece a una nueva familia de fármacos antiinflamatorios (inhibidor de la fosfodiesterasa 4), que se administra por vía oral, una vez al día¹⁴ y que ha demostrado eficacia clínica (mejora de la función pulmonar, reducción del número de agudizaciones) tanto en comparación con placebo¹³ como administrado en combinación con salmeterol o tiotropio¹². Hace muy pocas semanas, roflumilast ha sido aprobado por la EMEA por lo que será comercializado en Europa en los próximos meses. Su autorización en EEUU está pendiente de la apro-

Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvar.agusti@clinic.ub.es (A. Agustí)

bación por parte de la FDA. Análisis *post-hoc* sugieren que roflumilast mantiene su efectividad terapéutica incluso si se combina con ICS, pero este aspecto concreto no ha sido investigado directamente. Igualmente, el potencial de roflumilast para reducir la inflamación sistémica que caracteriza la EPOC^{15,16} y, con ella, mejorar algunas de las manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad¹⁷ necesita ser investigado.

Existen, además, muy diversas alternativas que se están investigando para mejorar el arsenal terapéutico actualmente disponible para la EPOC. Estas incluyen, entre otras, el tratamiento de la colonización bacteriana crónica que aparece con frecuencia en pacientes con EPOC¹⁸, el empleo de diversos inmunomoduladores para el tratamiento de las alteraciones de la inmunidad adquirida descritas en estos enfermos¹⁹, la posibilidad de regenerar el parénquima pulmonar dañado²⁰ o el empleo de nuevas técnicas de bioingeniería y nanomedicina para el tratamiento del enfisema²¹. Mención aparte merece el posible papel terapéutico de fármacos no originalmente "pulmonares", pero con un potencial gran impacto en el manejo clínico de los pacientes con EPOC, como las estatinas o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina²².

Conclusión

La eficacia clínica del tratamiento actual de la EPOC es muy superior al existente hace apenas dos décadas (tabla 1). Las perspectivas de que esta situación mejore aún más en las próximas dos décadas son muy altas. Algunas de estas mejoras (roflumilast, indacaterol, aclidinium, entre otras) estarán disponibles en el mercado en los próximos meses.

Bibliografía

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-55.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009;374:733-43.
- Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010;65:14-20.
- Massaro D, DeCarlo Massaro G. Lung Development, Lung Function, and Retinoids. *N Engl J Med.* 2010;362:1829-31.
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296:47-55.
- Jorenby D, Leischow S, Nides A, Rennard S, Johnston JA, Pharm D et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1999;340:685-91.
- Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, Gratiou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J.* 2007;29:390-417.
- Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:554-9.
- Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A et al. Once-Daily Bronchodilators for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Indacaterol Versus Tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:155-62.
- Chanez P, Burge PS, Dahl R, Creemers J, Chuchalin A, Lamarca R et al. Aclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23:15-21.
- Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, Celli B, Ferguson GT, Jenkins G et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax.* 2009;64:939-943.
- Fabbri L, Calverley MPM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:695-703.
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:685-94.
- Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenkroter D, Bethke TD. Roflumilast - an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:563-71.
- Agusti A. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What We Know and What We Don't Know (but Should). *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2007;4:522-5.
- Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet.* 2007;370:797-9.
- Agusti A, Thomas A, Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:478-81.
- Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha EA, Wilson R. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010;11:10.
- Cosio M, Saetta M, Agustí A. Immunological aspects of COPD. *N Engl J Med.* 2009;360:2445-54.
- Roth MD, Connett JE, D'Armiento JM, Foronjy RF, Friedman PJ, Goldin et al. Feasibility of Retinoids for the Treatment of Emphysema Study. *Chest.* 2006;130:1334-45.
- Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, Reilly JJ, Tsai L, Hoffman A. Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:771-8.
- Mancini GB, Etmann M, Zhang B, Levesque LE, Fitzgerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2554-60.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
- Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22:912-19.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1995;122:823-32.
- National Emphysema Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348:2059-73.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-39.
- Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:332-38.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;93:391-8.
- Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;i:681-5.