



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Limitaciones del tratamiento actual: necesidades no cubiertas en el tratamiento de la EPOC

Pilar de Lucas Ramos*, Soledad López Martín y José Miguel Rodríguez González-Moro

Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

EPOC
Broncodilatadores
Antiinflamatorios
Rehabilitación
Tabaquismo

En las 2 últimas décadas se ha despertado un considerable interés en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y se ha pasado de una situación de nihilismo terapéutico a otra mucho más proactiva, plasmada en la aparición de diferentes guías y recomendaciones de sociedades científicas. Podemos distinguir 3 peldaños fundamentales en el tratamiento: la prevención de la enfermedad, el tratamiento de sus síntomas, progresión y complicaciones, así como la recuperación de la función física de los pacientes mediante la rehabilitación respiratoria. En las 3 dimensiones se han producido considerables avances pero se detectan limitaciones y, por tanto, áreas de mejora. El tratamiento del tabaquismo es la mejor terapéutica para prevenir la enfermedad, pero, si bien se dispone de fármacos de moderada eficacia para la abstinencia puntual, no ocurre lo mismo a la hora de evitar recaídas. Además, razones de política sanitaria hacen que la mayoría de los pacientes con EPOC no accedan al tratamiento farmacológico del tabaquismo. En relación con el tratamiento de la enfermedad y sus complicaciones, éste se apoya en la utilización de broncodilatadores, capaces de mejorar síntomas, calidad de vida y, en mayor o menor medida, evitar exacerbaciones. Sin embargo, el tratamiento dirigido a las bases patogénicas de la enfermedad, que debería ser el tratamiento antiinflamatorio, continúa siendo una asignatura pendiente debido a los escasos resultados ofrecidos por los corticoides inhalados, que siempre deben utilizarse combinados con un broncodilatador. La aparición de nuevos antiinflamatorios, como el roflumilast, puede mejorar el manejo de los pacientes más graves y con repetidas exacerbaciones. Por último, aunque la rehabilitación respiratoria muestra una gran eficacia en la recuperación de la capacidad de ejercicio de los pacientes, son pocos los enfermos que pueden acceder a aquella, y tal como ocurría con el tratamiento del tabaquismo, se detecta la necesidad de implementar su utilización a través de nuevos programas sencillos, eficaces y con apoyo de la administración sanitaria.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Limitations of current treatment: unmet needs in the treatment of COPD

ABSTRACT

Keywords:

COPD
Bronchodilators
Antiinflammatory agents
Rehabilitation
Smoking

In the last few years, considerable interest has been aroused in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the dearth of therapeutic options has been replaced by a far more proactive treatment approach, reflected in the development of the various guidelines and recommendations of the scientific societies. There are three main steps in the treatment of COPD: prevention of the disease, treatment of its symptoms, progression and complications, and recovery of physical function through respiratory rehabilitation. Considerable advances have been produced in these three dimensions, but limitations have been detected, indicating areas for improvement. The most effective means to prevent the disease is smoking cessation. While there are moderately effective drugs to help individuals quit, no drugs are available to prevent relapses. Moreover, due to health policies, most patients with COPD do not receive drug treatment for smoking. The treatment of COPD and its complications is based on the use of bronchodilators, which improve symptoms and quality of life and, to a greater or lesser extent, prevent exacerbations. However, treatment aimed at the underlying pathogenic causes of the disease, which should be antiinflammatory treatment, remains an unresolved issue due to the discouraging results obtained with inhaled corticosteroids, which should always be used in combination with a bronchodilator. The development of new antiinflammatory agents, such as roflumilast, could improve the management of patients with the most severe disease and repeated exacerbations. Lastly, although respiratory rehabilitation is highly effective in helping patients recover their ability to exercise, few patients have access to this option. As with the treatment of smoking, there is a need to implement respiratory rehabilitation through simple and effective programs and with the support of the health administration.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: plucasr.hgugm@salud.madrid.org (P. de Lucas Ramos).

Introducción

La concepción y repercusión que tiene en la salud de la población la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha experimentado un cambio dramático en las últimas décadas. Por un lado, asistimos a un crecimiento en la población que la padece, crecimiento que motiva su posicionamiento entre las primeras causas de muerte de los países del mundo occidental. Pero, por otro, existe la evidencia de que ese crecimiento se fundamenta sobre todo en cambios demográficos relacionados con el envejecimiento poblacional más que en un incremento real de la prevalencia. Así, en el recientemente publicado estudio EPISCAN¹, de referencia epidemiológica en España, asistimos a una prevalencia de la EPOC del 10,2% en la población comprendida entre los 40 y los 80 años, superior a la observada en un estudio precedente realizado con similar metodología, el IBERPOC, publicado en el año 2000, en el cual la prevalencia observada era del 9,2%. Sin embargo, este segundo estudio estaba referido a una población de edad comprendida entre los 40 y los 65 años y, además, el criterio diagnóstico era diferente al utilizado en el EPISCAN. La realidad es que, si se hubiesen seguido los mismos criterios, la prevalencia en el EPISCAN habría sido sensiblemente menor a la encontrada en el IBERPOC y, por tanto, estaríamos hablando de una reducción de la misma.

Por otra parte, también se ha observado un cambio radical en la consideración terapéutica de la enfermedad. Se ha pasado de lo que Celli denominó "nihilismo terapéutico"³ a una actitud claramente proactiva en la que las guías y recomendaciones establecidas por las sociedades científicas preconizan tratamientos farmacológicos de mayor o menor complejidad, determinados no ya por el estadio de afectación de la función pulmonar, sino por la sintomatología referida por el paciente y por las complicaciones observadas en el devenir de la enfermedad⁴⁻⁷. Este cambio de actitud tiene sin duda mucho que ver con el hecho de que, pese a que no exista evidencia de que esas intervenciones incidan en la supervivencia de los pacientes, sí que existe evidencia de que el tratamiento farmacológico actualmente disponible alcanza objetivos, aunque sean parciales, en el control de los síntomas, la reducción de las exacerbaciones y la mejora de la calidad de vida⁸⁻¹¹.

Un último factor que hay que considerar son las características de la población afectada por la EPOC y que de alguna manera ya se han mencionado en el primer párrafo. Aunque no se haya demostrado que el tratamiento de la enfermedad mejore la supervivencia de los pacientes, observamos un envejecimiento progresivo de éstos, quizá como consecuencia del incremento de la esperanza de vida en la población general. El resultado es que en el crecimiento de la EPOC desempeña un papel destacado la presencia de un importante número de enfermos de edad avanzada, en estadios graves y que llegan a desarrollar insuficiencia respiratoria, como se desprende de un reciente estudio llevado a cabo en la Comunidad de Madrid, donde la mediana de edad de los pacientes en oxigenoterapia crónica domiciliar se situaba en los 79 años¹².

En consecuencia, nos hallamos ante una enfermedad prevalente, que afecta a un gran número de sujetos y para la cual, aunque disponemos de fármacos que permiten el control de los síntomas, la reducción de las exacerbaciones y la mejora de la calidad de vida, estos logros son relativos, de forma que, además de no ser capaces de revertir la enfermedad ni de evitar su progresión, o quizá como consecuencia de esto, existe un elevado número de pacientes en los cuales, ya sea por su fenotipo o por su gravedad, no se alcanzan estos objetivos.

Junto a la necesidad de disponer de fármacos capaces de controlar la enfermedad en todos sus estadios, no puede olvidarse, en una enfermedad crónica de las características de la EPOC, las limitaciones existentes en el tratamiento preventivo y rehabilitador.

EPOC, etiopatogenia, clínica y dianas terapéuticas

La iniciativa GOLD (Global Obstructive Lung Disease) define la EPOC como una enfermedad caracterizada por la presencia de obs-

trucción crónica progresiva y no totalmente reversible al flujo aéreo, que se produce como consecuencia de una reacción inflamatoria anómala en respuesta a un agente nocivo, habitualmente el tabaco. De acuerdo con esta definición, al abordar el tratamiento de la EPOC deberían afrontarse 3 aspectos: *a*) el tratamiento del agente causal más importante, es decir, el tabaquismo; *b*) el tratamiento de la reacción inflamatoria y de sus consecuencias últimas, la desestructuración del parénquima pulmonar, y *c*) el tratamiento de la alteración funcional, la obstrucción (fig. 1). Sin embargo, a fecha de hoy, es el último peldaño —el tratamiento de la obstrucción— lo que prima en el abordaje terapéutico de la EPOC, de manera que, de acuerdo con la evidencia disponible, todas las guías establecen que el tratamiento broncodilatador es la piedra angular en el tratamiento de la EPOC. Si bien esto es hoy incuestionable, viene a reflejar la carencia de medidas terapéuticas que incidan en la patogénesis de la enfermedad o que sean capaces de revertir las alteraciones estructurales. Partiendo de la situación actual, trataremos de ver sus limitaciones e identificar las necesidades. Por último, no se puede olvidar que en una inflamación crónica y progresiva vamos a asistir a una limitación en la capacidad funcional física del paciente que sólo podrá manejarse con medidas rehabilitadoras.

Necesidades en la profilaxis y prevención del deterioro funcional

La supresión del hábito tabáquico no sólo constituye la medida fundamental para prevenir la enfermedad, sino que además está demostrado que se asocia a una reducción en la progresión de la enfermedad. El Lung Health Study, un ensayo clínico en el que se incluyó a 5.887 sujetos con EPOC leve y que cuenta con un seguimiento superior a 15 años, ha puesto de manifiesto que los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento del tabaquismo y que alcanzaron la abstinencia presentaban una disminución en la tasa de declive del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)¹³. Además, se ha observado una reducción a largo plazo de la mortalidad tanto por todas las causas como por enfermedad respiratoria crónica¹⁴.

Las medidas reguladoras introducidas por la administración sanitaria han redundado en un claro descenso de la prevalencia de tabaquismo. Sin embargo, son muy numerosos los sujetos con EPOC y tabaquismo. Aunque la intervención mínima educativa muestra modestos beneficios, en estos pacientes el tratamiento farmacológico del tabaquismo es un aspecto fundamental. Aparte de la terapia sustitutiva con nicotina, tanto el bupropión como, sobre todo, la vareniclina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de pacientes fumadores con EPOC. En un ensayo clínico publicado el año 2005, en el que se comparaban los resultados obtenidos en el tratamiento del tabaquismo de pacientes con EPOC con bupropión y nortriptilina¹⁵, se puso de manifiesto que el bupropión alcanzaba unas tasas de abstinencia significativamente más elevadas que las observadas con placebo, con una diferencia entre grupos del 13% tanto a las 12 semanas como a las 26 semanas de tratamiento. Más recientemente, en este mismo año, otro ensayo aleatorizado y controlado con placebo, dirigido por Tashkin et al¹⁶, en el cual se incluyó a 504 pacientes con EPOC leve y moderada, el grupo tratado con vareniclina mostró cifras de abstinencia significativamente mayores que las obtenidas con placebo, tanto en las semanas 9-12 de tratamiento (43 frente a 9%) como en las semanas 12-52 (19 frente a 6%). Con estos datos resulta evidente la necesidad de implementar el tratamiento del tabaquismo en los pacientes con EPOC, tratamiento que debería recibir el mismo apoyo por parte de la administración sanitaria que cualquier otra medida terapéutica farmacológica. Otra limitación detectable es la falta de fármacos eficaces en la prevención de recaídas. Aunque se está investigando en vacunas dirigidas a este objetivo, los resultados hasta ahora son poco satisfactorios.

Teniendo en cuenta que no siempre va a ser posible evitar el factor desencadenante, parece necesario actuar sobre los determinantes genéticos de la respuesta inflamatoria anómala. Aunque esto último se-

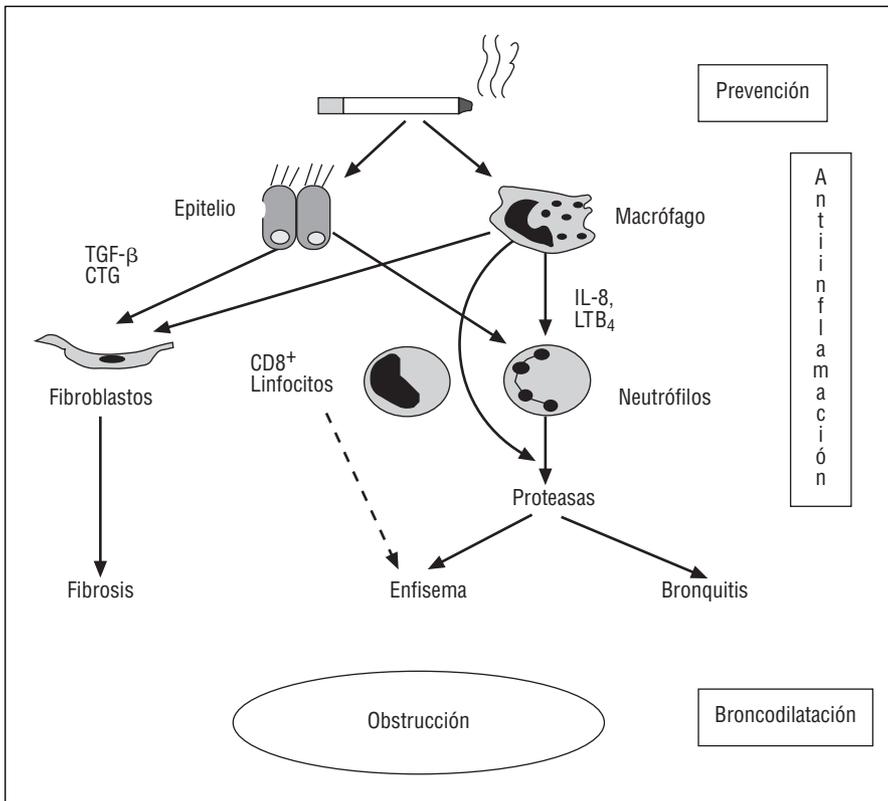


Figura 1. Patogénesis de la obstrucción al flujo aéreo y dianas terapéuticas. CTG: IL-8; interleucina-8; LTB₄: leucotrieno B₄; TGF-β: factor de crecimiento tumoral beta.

ría la solución ideal, implicaría conocer dichos determinantes, lo cual no sucede en el momento actual.

Broncodilatadores: ¿qué podemos esperar?

Resulta paradójico que en una enfermedad cuya definición incluye la presencia de obstrucción crónica y no reversible al flujo aéreo, el tratamiento se fundamente en la administración de fármacos broncodilatadores. Esto explica en parte el fracaso de la medicación antiinflamatoria hasta ahora disponible, pero también es cierto que, dejando al margen que estos fármacos asocien mecanismos de acción adicionales como son la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora¹⁷, un elevado número de pacientes con EPOC muestra una reversibilidad parcial de la obstrucción. Además, incluso en el peor escenario, que es el representado por los ensayos clínicos en los cuales habitualmente se excluye de forma explícita a los pacientes con obstrucción reversible, los broncodilatadores han demostrado su eficacia sobre las consecuencias clínicas fundamentales de la enfermedad como son la disnea, la limitación al ejercicio y la pérdida de calidad de vida. Aunque disponemos de 3 grupos de sustancias broncodilatadoras —los agonistas β₂, los anticolinérgicos y, finalmente, los derivados de las xantinas—, las indicaciones de estas últimas se encuentran muy limitadas, debido a sus importantes efectos adversos, por lo que sólo se contemplan en pacientes muy graves cuyas opciones terapéuticas restantes no consiguen controlar la sintomatología. Así, actualmente el tratamiento broncodilatador se sustenta en agonistas β₂ y anticolinérgicos de acción prolongada.

Con respecto a los agonistas β₂ de acción prolongada (salmeterol y formoterol), disponemos de estudios aleatorizados y controlados con placebo que muestran su eficacia en la mejoría de la sintomatología y la calidad de vida^{7,9}. Tanto el formoterol^{18,19} como el salmeterol²⁰ han demostrado que su uso se asocia a una disminución de las exacerbaciones. Por último, también se ha puesto de manifiesto que la utilización del salmeterol mejora la tolerancia al ejercicio²¹.

En relación con el tiotropio, existe una amplia evidencia de su eficacia, basada en estudios aleatorizados y controlados con placebo^{22,23}.

Además de mejorar las pruebas de la función pulmonar, su administración se asocia a una disminución en la sensación de disnea, una mejoría en la calidad de vida y una reducción del número de exacerbaciones, así como una mejoría en la tolerancia al ejercicio²⁴.

Existen varios anticolinérgicos en investigación y se dispone ya de un nuevo agonista β₂, el indacaterol, de estas características. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, de 1 año de seguimiento, ha demostrado que el indacaterol consigue un incremento en el FEV₁ valle a las 24 h de administración, significativamente mayor que el producido tanto con placebo como con formoterol²⁵. En otro ensayo clínico, éste de 6 meses de duración²⁶, en el cual fueron aleatorizados 1.683 pacientes, se ha podido apreciar una mejoría en la calidad de vida, similar a la obtenida con el tiotropio. Por último, en el estudio de más reciente publicación, un ensayo clínico comparativo con el salmeterol, en el que se incluyó a 1.002 pacientes, los sujetos del grupo tratado con indacaterol alcanzaron una mejoría en la calidad de vida significativamente mayor que la referida por los del grupo salmeterol²⁷.

Una interesante opción terapéutica es la asociación de broncodilatadores, y son numerosos los estudios enfocados a valorar los resultados obtenidos con esta estrategia; en esta línea, los últimos estudios disponibles hacen referencia a la asociación de formoterol y tiotropio. Aunque se trata de ensayos clínicos a corto plazo, se ha observado que el uso de formoterol y tiotropio consigue un mayor efecto broncodilatador que el observado con tiotropio²⁸. En un reciente ensayo cuyo objetivo era analizar el efecto del tratamiento broncodilatador sobre la tolerancia al ejercicio —más interesante, por su impacto en la actividad del paciente— se apreció que la asociación de tiotropio y formoterol reducía la hiperinsuflación dinámica e incrementaba la tolerancia al ejercicio, con resultados significativamente mejores que los obtenidos con el uso aislado de cada uno de los agentes comparados²⁹.

A pesar de estos resultados, que pueden considerarse satisfactorios, resultan limitados, puesto que están enfocados exclusivamente al control de los síntomas. Más allá de esto, la cuestión es si pueden actuar sobre el desarrollo de la enfermedad. El estudio UPLIFT³⁰, un ensayo clínico a 4 años, diseñado para evaluar el impacto del tiotropio

en la progresión de la enfermedad, en el cual fueron aleatorizados 5.993 pacientes, confirmó los datos previos existentes en relación con la mejoría de la calidad de vida y la reducción de exacerbaciones, pero no se observaron cambios en la tasa de declive del FEV₁. Así pues, con los datos actuales, la eficacia del tratamiento broncodilatador parece haber tocado techo y no satisface las expectativas de revertir o, cuando menos, frenar la enfermedad.

Inflamación y reparación: mecanismos y oportunidades terapéuticas

La EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica que se desarrolla a lo largo de los años y que, a diferencia del asma, implica fundamentalmente a neutrófilos, macrófagos y linfocitos T. El humo del tabaco va a generar la activación del macrófago alveolar y daño epitelial. Como consecuencia, se va a producir la liberación de mediadores químicos, quimiotácticos de neutrófilos y linfocitos T, así como de células implicadas en la reparación. La ulterior liberación de mediadores y proteasas por neutrófilos, macrófagos y linfocitos T perpetúa el proceso inflamatorio y conduce a los cambios estructurales de remodelado y destrucción pulmonar responsables de la alteración fisiológica. Los principales mediadores implicados son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-8 (IL-8), con un papel también importante del leucotrieno B₄ (LTB₄), la IL-10 o el interferón gamma. Junto a éstos, radicales libres presentes en el humo del tabaco o liberados por los macrófagos generan daño pulmonar por estrés oxidativo, daño que se suma al inferido por elastasas y metaloproteinasas implicadas en el proceso^{31,32}. La inflamación, la destrucción del parénquima pulmonar y los mecanismos de remodelado y reparación subsiguientes van a constituir el sustrato anatómico para la obstrucción al flujo aéreo y la posterior insuficiencia ventilatoria y respiratoria. El tratamiento de la enfermedad debería ir encaminado a limitar el proceso inflamatorio y revertir las alteraciones estructurales. Sin embargo, los logros alcanzados en esta aproximación terapéutica son muy limitados.

Los corticoides inhalados tienen una eficacia limitada en la reducción de la inflamación existente en la EPOC, por lo que se ha postulado que existiría una situación de resistencia a éstos, consecuencia de la acción de las especies oxidantes sobre el metabolismo de las histonas. En cualquier caso, ocupan un papel destacado en el manejo de la enfermedad estable, con indicaciones muy precisas, pero no existen evidencias que justifiquen su uso en todos los estadios de la enfermedad; e incluso su escasa eficacia a la hora de reducir diversos tipos celulares y mediados inflamatorios ha motivado que algunos autores consideren que el proceso inflamatorio característico de la EPOC es resistente a los corticoides³³. Siete estudios aleatorizados y controlados con placebo³⁴⁻⁴⁰, 2 de ellos en combinación con agonistas β_2 ^{39,40}, han analizado su eficacia en el tratamiento de pacientes con EPOC estable, en términos de cambios en la función pulmonar, la progresión de la enfermedad, la prevención de las exacerbaciones y las modificaciones en la calidad de vida. Lo único que se ha encontrado es que en pacientes con enfermedad grave y frecuentes exacerbaciones se consigue reducir el número de éstas y mejorar la calidad de vida. Un último y fundamental estudio, el TORCH⁴¹, diseñado para evaluar resultados en supervivencia, de la combinación fluticasona-salmeterol confirmó los hallazgos previos de reducción de exacerbaciones y mejora en la calidad de vida, pero no el objetivo primario. Además, y esto es lo más importante, los beneficios del tratamiento se obtenían con el uso combinado de fluticasona y salmeterol, pero no con la fluticasona de forma aislada, medida terapéutica que incluso parecía reducir la supervivencia. Así, a fecha de hoy, la indicación de corticoides inhalados queda reducida a pacientes graves, con exacerbaciones frecuentes y siempre asociado a un broncodilatador.

La búsqueda de nuevos antiinflamatorios encaminados al tratamiento de la EPOC es un continuo objeto de investigación⁴². Dentro de esta línea y en diferentes estadios de evaluación y desarrollo se en-

cuentran: antagonistas de leucotrienos, inhibidores de moléculas de adhesión, anticitocinas y antiquimiocinas, inhibidores de la fibrogénesis, mucorreguladores, antioxidantes, antiproteasas y sustancias reparadoras del daño tisular (tabla 1).

Los antagonistas de los cisteinil leucotrienos no han demostrado su utilidad en el tratamiento de la EPOC y se siguen buscando nuevos antagonistas del LTB₄ o inhibidores de la 5-lipooxigenasa que bloqueen su formación⁴³.

En fase preclínica se encuentran los estudios cuyo objetivo es la neutralización de IL-8, bien a través de anticuerpos bloqueantes de la propia citocina, bien mediante bloqueantes selectivos de los receptores de IL-8⁴⁴⁻⁴⁶.

Otra posible diana para el tratamiento de la EPOC sería el TNF- α , puesto que éste se encuentra elevado en los pacientes con EPOC. Sin embargo, mientras que la utilización de anticuerpos anti TNF- α obtiene buenos resultados en otras enfermedades crónicas, su posicionamiento en el tratamiento de la EPOC permanece indeterminado⁴⁷.

Debido a su actividad antiinflamatoria, una posible estrategia terapéutica sería la de incrementar los valores de IL-10. Sin embargo, aunque su eficacia se ha analizado en otros trastornos inflamatorios crónicos, no existen datos que avalen su posible utilización en la EPOC.

Puesto que el estrés oxidativo está aumentado en pacientes con EPOC, sobre todo durante los períodos de exacerbaciones, y los radicales libres desempeñan un importante papel en la fisiopatología de la enfermedad, el uso de antioxidantes puede ser otra terapéutica adecuada. Clásicamente se ha utilizado la n-acetilcisteína (NAC), que presenta capacidad antioxidante in vitro e in vivo. Sin embargo, los estudios clínicos encaminados a demostrar su eficacia han arrojado resultados inconsistentes, si bien el más importante de ellos, el estudio BRONCUS, puso de manifiesto que la utilización de NAC, durante un período de 3 años, disminuía en un 23% las exacerbaciones en pacientes con EPOC moderada que no se encontraban en tratamiento con esteroides inhalados y que, aunque no se modificaba la tasa de caída del FEV₁, sí se observó una mejoría en la insuflación pulmonar que puede ser de gran importancia y que obliga a realizar nuevos estudios que investiguen en esta dirección⁴⁸. En la actualidad se encuentran en fase de desarrollo clínico nuevos compuestos antioxidantes

Tabla 1
Niveles de tratamiento antiinflamatorio y reparador en la EPOC*

Inhibidores de los mecanismos de los procesos de la inflamación:
+ Corticoides inhalados
+ Inhibidores de la fosfodiesterasa-4: roflumilast
+ Inhibidores de las moléculas de adhesión
+ Interleucina-10
+ Inhibidores del factor nuclear KB
Antagonistas de los mediadores:
+ Antagonistas de los leucotrienos
+ Antagonistas de la interleucina-8
+ Anti-TNF- α
+ Antagonistas de los receptores
Inhibidores de las proteasas:
+ Inhibidores de la elastasa de los neutrófilos
+ Inhibidores de la cathepsina
+ α -antitripsina (limitada)
+ Inhibidores secreción leucoproteasa
Fármacos antioxidantes:
+ N-acetilcisteína
+ Resveratrol
+ Derivados del glutatión
Fármacos mucorreguladores:
+ Gefitinib
+ Inhibidores de canales de calcio
Inhibidores de la fibrosis:
+ Inhibidores de TGF- β
Fármacos reparadores:
+ Retinoides
+ Células madre

TGF- β : factor de crecimiento tumoral beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. Modificada de Barnes et al⁴².

*Sólo los fármacos en cursiva tienen indicación clínica.

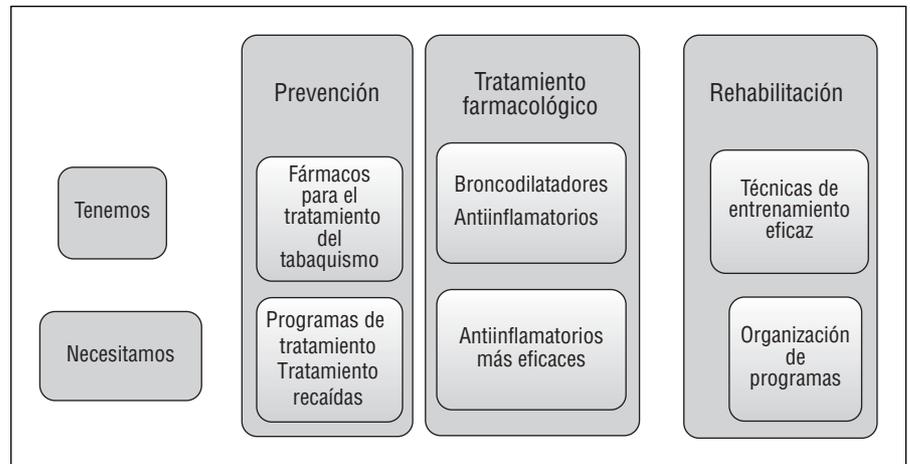


Figura 2. Dónde estamos y qué necesitamos en el tratamiento de la EPOC.

como componentes estables de glutatión, análogos de la superóxido dismutasa y fármacos derivados del selenio, que podrían presentar un poder antioxidante más efectivo.

Dejando a un lado el tratamiento sustitutivo con α_1 -antitripsina en los casos de enfisema primario producido como consecuencia de esta enzima —tratamiento actualmente en entredicho—, varias líneas de investigación se centran en el posible desarrollo de moléculas más pequeñas con actividad antiproteasa.

En cuanto al tratamiento reparador del daño tisular, estudios llevados a cabo en animales pusieron de manifiesto la regeneración de alvéolos en ratas; los primeros resultados clínicos, a corto plazo, no fueron satisfactorios, si bien la investigación sigue en marcha. Tampoco la investigación con células madre, avanzada en otros campos, permite albergar esperanzas a corto plazo.

Sin duda, dentro del campo del tratamiento antiinflamatorio en la EPOC, la aportación más novedosa viene representada por el roflumilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE₄) de reciente aparición. Este fármaco, cuyo mecanismo de acción es ampliamente revisado en otro artículo de esta monografía⁴⁹ —motivo por el cual no nos extenderemos en este momento—, inhibe la degradación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular, con lo cual aumenta su concentración, lo que va a redundar en una supresión de la actividad de las células responsables de la inflamación. Los ensayos clínicos realizados, también objeto de amplia revisión en otro artículo de este número⁵⁰, han puesto de manifiesto la eficacia del roflumilast en la reducción de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave y muy grave⁵¹. Además, en estos pacientes su utilización adicional a un agonista β_2 de acción prolongada (salmeterol) o tiotropio determina un incremento significativo en el FEV₁⁵². Estos hallazgos son de enorme interés por cuanto permiten mejorar el manejo de pacientes con enfermedad grave y muy grave que presentan frecuentes exacerbaciones, un subgrupo de población que reviste especial gravedad clínica y en el cual las exacerbaciones ensombrecen el pronóstico.

En resumen, el tratamiento antiinflamatorio es un aspecto clave en el manejo de la EPOC, pero se requiere seguir avanzando en busca de fármacos eficaces en este terreno. Aparte de los corticoides inhalados, a fecha de hoy sólo el roflumilast supone una opción terapéutica adecuada en este campo.

La importancia de la rehabilitación del paciente: ¿cómo lo hacemos?

Aunque una revisión extensa de las indicaciones y resultados de la rehabilitación respiratoria queda fuera de este artículo, hay que dejar claramente establecido que existe una evidencia científica incuestionable para afirmar que la rehabilitación respiratoria⁵³ —concretamente, el entrenamiento muscular al ejercicio— mejora de forma muy

significativa la tolerancia al mismo así como la calidad de vida de los pacientes. Además, cada vez son más numerosos los estudios que indican que la rehabilitación reduce el número de ingresos hospitalarios y de exacerbaciones graves, si bien estos resultados requieren un mayor contraste. Las limitaciones con las que nos encontramos en este terreno vienen marcadas por el escaso número de pacientes que acceden a los programas de entrenamiento, probablemente debido al importante consumo de recursos sanitarios que conllevan. Es necesario, pues, desarrollar estrategias terapéuticas que permitan la aplicación de programas de rehabilitación en todos aquellos pacientes que, con un tratamiento farmacológico adecuado, continúen refiriendo disnea durante sus actividades cotidianas⁵⁴.

Como conclusión puede afirmarse que, aunque en los últimos años hemos asistido a numerosos avances en el manejo de la EPOC, se detectan importantes limitaciones tanto en la prevención como en el tratamiento farmacológico y rehabilitador de la enfermedad (fig. 2). Fundamentalmente, es necesario disponer de fármacos más eficaces para el tratamiento del tabaquismo así como incluir el mismo en proyectos globales de manejo del proceso. En el tratamiento farmacológico, el área de la inflamación es la que precisa un mayor desarrollo. Finalmente, la rehabilitación respiratoria debe ser potenciada a través de protocolos sencillos y eficaces incluidos, como ocurría con el tratamiento del tabaquismo, en el seno de programas globales de manejo de la enfermedad.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Miravittles M, Soriano JB, García Río F, Muñoz K, Durán Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: Impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
- Sobradillo Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. *Chest*. 2000;118:981-9.
- Celli B. EPOC: desde el nihilismo no justificado a un optimismo razonable. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:585-8.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guidelines on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*. 2004;59 Suppl 1:S1-232.
- Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. A summary of the ATS-ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:271-81.

7. 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 (www.goldcopd.org). Update 2009.
8. Ram, FSF, Sestini P. Regular inhaled short-acting β_2 agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2003;58:580-4.
9. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta-2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 1.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
10. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 1, 2005;* Oxford: Update Software.
11. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropio inhalado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. Revisión Cochrane traducida. En: *La Biblioteca Cochrane Plus 2006, Número 2.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
12. Jiménez Ruiz CA, De Lucas Ramos P, Díaz Lobato S, García Carmona T, Losada Molina C, Martínez Verdasco A, y Grupo de Estudio TOMA. Estudio sobre la prevalencia y actitudes sobre tabaquismo en los pacientes sometidos a oxigenoterapia crónica en la Comunidad de Madrid. *Estudio TOMA. Arch Bronconeumol.* 2010. (En prensa.)
13. Anthonisen NR, Connet JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study. JAMA.* 1994;272:1497-505.
14. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connet JE. The effects of a smoking cessation intervention on a 14.5 year mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142:233-9.
15. Wagena EJ, Knipschild PG, Huiber MJH, Wouters EFM, Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:2286-92.
16. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in mild to moderate COPD: A randomized controlled trial. *Chest.* 2010, Sep 23. (En prensa.)
17. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanism for long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. *Chest.* 2001;120:258-70.
18. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:778-84.
19. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest.* 2002;121:1058-69.
20. Calverley P, Pawela R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:449-56.
21. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004;24:86-94.
22. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19:217-24.
23. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002;19:209-16.
24. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:832-40.
25. Dahl R, Ching KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al; on behalf of INVOLVE (Indacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) study investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65:473-9.
26. Donohue JF, Fogarty C, Lötwall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al; on behalf of INHANCE study investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:155-62.
27. Kommann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: A placebo-controlled comparison. *Eur Respir J.* 2010. (En prensa.)
28. Tashkin DP, Varghese ST. Combined treatment with formoterol and tiotropium is more efficacious than treatment with tiotropium alone in patients with chronic obstructive pulmonary disease, regardless of smoking status, inhaled corticosteroid use, baseline severity, or gender. *Pulm Pharm Ther.* 2010 (En prensa.)
29. Berton DC, Reis M, Siqueira AC, Barroco AC, Takara LS, Bravo DM, et al. Effects of tiotropium and formoterol on dynamic hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Respir Med.* 2010;104:1288-96.
30. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, et al; on behalf of UPLIFT study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54.
31. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:269-80.
32. Cosío Piqueras FBG. Etiopatogenia de la EPOC. En *Biblioteca EPOC 1: Concepto y Patogenia.* En: de Lucas P, González-Moro JMR, editores. Madrid: Ergon; 2004. p. 45-70.
33. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:342-4.
34. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1998;351:773-80.
35. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:1819-23.
36. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med.* 1999;340:1948-53.
37. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. the ISOLDE trial. *Br Med J.* 2000;320:1297-303.
38. The Lung Health Study research group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343:1902-9.
39. Szafarsky W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:74-81.
40. Calverley P, Pawels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:449-56.
41. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al; on behalf of TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
42. Barnes PJ, Hansel TT. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364:985-96.
43. Yokomizo T, Kato K, Terawaki K, Izumi T, Shimizu T. A second leukotriene B(4) receptor, BLT2. A new therapeutic target in inflammation and immunological disorders. *J Exp Med.* 2000;192:421-32.
44. Yang XD, Corvalan JR, Wang P, Roy CM, Davis CG. Fully human anti-interleukin-8 monoclonal antibodies: Potential therapeutics for the treatment of inflammatory disease states. *J Leukoc Biol.* 1999;66:401-10.
45. White JR, Lee JM, Young PR, Hertzberg RP, Jurewicz AJ, Chaikin MA, et al. Identification of a potent, selective nonpeptide CXCR2 antagonist that inhibits interleukin-8-induced neutrophil migration. *J Biol Chem.* 1998;273:1095-8.
46. Hay DWP, Sarau HM. Interleukin-8 receptor antagonists in pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1:242-7.
47. Matera MG, Calzetta M, Cazzola M. TNF- α inhibitors in asthma and COPD: We must not throw the baby out with the bath water. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23:121-8.
48. Decramer M, Rutten van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS) a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365:1552-60.
49. Cortijo Gimeno J, Morcillo Sánchez E. Perfil farmacológico del roflumilast. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:
50. Izquierdo Alonso JL. Perfil clínico del roflumilast. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:
51. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UW, Kristiansen S, Fabri LM, Martínez FJ; on behalf of M2-124 y M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: Two randomized clinical trials. *Lancet.* 2009;374:685-94.
52. Fabri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, et al; on behalf of M2-127 y M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: Two randomized clinical trials. *Lancet.* 2009;374:695-703.
53. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003793. DOI:10.1002/14651858.CD003793.pub2.
54. Ambrosino N, Casaburi R, Ford G, Goldstein R, Morgan MDL, Rudolf M, et al. Developing concepts in the pulmonary rehabilitation of COPD. *Respir Med.* 2008;102 Suppl 1:S17-26.