

Editorial

La terapia de la EPOC, más allá de la farmacología clásica

COPD Therapy: Beyond Conventional Pharmacology

Joaquim Gea

Servicio de Neumología, Hospital del Mar - IMIM. DCEXS, Universitat Pompeu Fabra. CIBERES, ISCIII, Barcelona, España



Clásicamente las terapias utilizadas en la EPOC se han centrado sobre todo en fármacos destinados a compensar la obstrucción al flujo aéreo o disminuir de forma inespecífica el grado de inflamación en las vías respiratorias. Entre los primeros se encuentran fundamentalmente los fármacos adrenérgicos (básicamente β -adrenérgicos), que modularían la respuesta del sistema simpático a ese nivel, así como las moléculas con efecto anticolinérgico, que neutralizarían el sistema parasimpático. De hecho, los últimos avances en estos grupos de fármacos han consistido fundamentalmente en conseguir una duración más prolongada de sus efectos y asociar diversas moléculas en un mismo dispositivo. Sorprendentemente, no han aparecido todavía fármacos que regulen la respuesta del sistema denominado «no adrenérgico-no colinérgico» (NANO, o NANC según su acrónimo inglés) de la vía aérea, cuyos mediadores son diferentes de los de los dos sistemas nerviosos autónomos clásicos antes mencionados¹. Respecto de la disminución del nivel de inflamación en la vía aérea, los fármacos clásicos han sido los corticoides por vía inhalada o sistémica, y más recientemente los inhibidores de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos (PDE)², incluyendo el roflumilast y la teofilina, inicialmente utilizada como broncodilatador. Estos fármacos actúan mediante la inhibición de la isoenzima PDE4, aunque la teofilina inhibe también a PDE3 y produce además un aumento en la actividad de la histona deacetilasa (HDAC). Sin embargo, en los últimos años se viene dando progresiva importancia a otros enfoques profilácticos y terapéuticos de la EPOC. Entre ellos hay algunos de largo recorrido, como es el caso del tratamiento sustitutivo para el déficit de alfa-1 antitripsina y la rehabilitación respiratoria. Esta consiste en una aproximación multidimensional en la que destacan, por un lado, la inducción de hábitos de vida más saludables y, por otro, el ejercicio³. Entre los primeros se hallan la abstinencia del hábito tabáquico y de otros factores deletéreos de exposición (humo de carbón-leña, contaminación ambiental). Para el caso concreto del tabaco, se dispone además de numerosas opciones tanto farmacológicas como no farmacológicas (intervención motivacional, sustitución de la nicotina, bupropión, vareniciclina, etc)⁴. También una dieta saludable y, cada vez con mayor énfasis, un nivel adecuado de actividad física⁵. Este último no depende exclusivamente, como se solía pensar hasta hace poco, de la capacidad de ejercicio del paciente sino de sus

hábitos conductuales y motivación⁵. Resulta claro hoy en día que ambas dimensiones (capacidad y hábitos-motivación) deben ser tenidas en cuenta simultáneamente en las intervenciones terapéuticas. Cuando mejorar el nivel de actividad física resulte insuficiente deberá acompañarse de rehabilitación-fisioterapia, en las que hoy en día predomina sobre todo el entrenamiento tanto muscular como cardiovascular al esfuerzo^{6,7}. Otro terreno que ha ganado recientemente una progresiva importancia en la terapia de los pacientes con EPOC es la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) domiciliar. De hecho, a su claro beneficio en pacientes agudizados se ha añadido en los últimos años suficiente evidencia positiva en pacientes estables y bien seleccionados (fundamentalmente hipercápnicos), e incluso en enfermos que acaban de padecer una exacerbación^{8,9}. También los suplementos nutricionales e incluso fármacos anabólicos pueden ser de utilidad en el subgrupo de pacientes con pérdida de peso o caquexia franca, ya que permiten recuperar función muscular y capacidad de ejercicio¹⁰. No debe olvidarse tampoco el papel del trasplante pulmonar, indicado en pacientes con enfermedad avanzada, y la reducción de volumen pulmonar, tanto por vía endoscópica como quirúrgica. Por último, y ya en el terreno más novedoso, han aparecido las terapias con moduladores de la respuesta biológica (MRB), o más coloquialmente «fármacos biológicos»¹¹. Entre ellos destacan hoy en día sobre todo los anticuerpos contra determinadas moléculas claves en las distintas modalidades de inflamación (interleucinas y sus receptores, inmunoglobulinas, etc.), los inhibidores de cinasas (y por tanto de factores de transcripción) y, en el terreno más especulativo, los potenciales moduladores del microbioma. Entre los primeros destacan los anticuerpos contra TNF- α , IL-1 (α y β), IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17, IL-23, IL-33, TGF- β , CCL-11, TSLP e IgE, mientras que entre los nuevos inhibidores de cinasas (entre los clásicos se encontraban la teofilina, los corticoides y los macrólidos) se pueden citar IMD-1041 y -0354, losmapimod, PH-797804, RV-568, SB-681323, PF-03715455, trametinib, solumetinib y tioredoxina^{12,13}. Todavía con escasa base conceptual, ya que el microbioma respiratorio en concreto es relativamente desconocido, quedarían los llamados probióticos (preparados que contienen microorganismos vivos que se incorporan a la flora del sujeto) y los prebióticos (compuestos inorgánicos utilizables por la microbiota considerada como beneficiosa)¹⁴.

Todos estos tratamientos responden a una concepción relativamente nueva de la enfermedad, en la que no basta con el diagnóstico

 Correo electrónico: jgea@parcdesalutmar.cat

genérico de EPOC, sino que deben tenerse en cuenta una serie de rasgos individuales que deberían permitir una medicina de mayor precisión y, por tanto, más personalizada. Por otra parte, estos rasgos individuales pueden ser comunes a grupos de individuos con la misma enfermedad, constituyendo los fenotipos de esta. Desde esta óptica, la EPOC sería una enfermedad polifénica (palabra todavía no incorporada a la Real Academia Española pero de uso amplio en biología), al englobar diversos fenotipos. En este momento, existe un gran interés en averiguar si a los fenotipos (o al menos a algunos de ellos) les corresponden endotipos específicos^{15,16}; es decir, con mecanismos biológicos comunes. Esto es importante por tres razones: mejorar nuestro conocimiento sobre los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, hallar biomarcadores lo más específicos posibles que permitan identificar los mencionados endotipos, y diseñar tratamientos más personalizados.

Financiación

Financiado parcialmente por SAF2014-54371 (Fondos FEDER), SEPAR 2015 y FUCAP.

Bibliografía

- Lindén A. NANC neural control of airway smooth muscle tone. *Gen Pharmacol*. 1996;27:1109–21.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guidelines for management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35.
- Güell MR, Díaz-Lobato S, Rodríguez-Trigo G, Morante F, San Miguel M, Cejudo P, et al. Pulmonary rehabilitation. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)*. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:332–44.
- Gómez-Coronado N, Walker AJ, Berk M, Dodd S. Current and emerging pharmacotherapies for cessation of tobacco smoking. *Pharmacotherapy*. 2018;38:235–58.
- Arbillaga-Etxarri A, Gimeno-Santos E, Barberan-García A, Balcells E, Benet M, Borrell E, et al. Long-term efficacy and effectiveness of a behavioural and community-based exercise intervention (Urban Training) to increase physical activity in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2018;52:1800063.
- Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3121–36.
- Bisca GW, Camillo CA, Cavalheri V, Pitta F, Osadnik CR. Peripheral muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: novel approaches and recent advances. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11:413–23.
- Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:698–705.
- Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2177–86.
- Gea J, Sancho-Muñoz A, Chalela R. Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations. *J Thorac Dis*. 2018;10 Suppl. 12:S1332–54.
- Gea J. The future of biological therapies in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:185–6.
- Matera MG, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Therapeutic monoclonal antibodies for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2016;76:1257–70.
- Rogliani P, Matera MG, Puxeddu E, Mantero M, Blasi F, Cazzola M, et al. Emerging biological therapies for treating chronic obstructive pulmonary disease: A pairwise and network meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;50:28–37.
- Mortaz E, Adcock IM, Folkerts G, Barnes PJ, Paul Vos A, Garssen J. Probiotics in the management of lung diseases. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:751068.
- Gea J, Pascual S, Castro-Acosta A, Hernández-Carcereny C, Castelo R, Márquez-Martín E, et al. The BIOMEPOC Project: Personalized biomarkers and clinical profiles in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:93–9.
- Borràs-Santos A, García-Aymerich J, Soler-Cataluña JJ, Vigil Giménez L, Gea J, Rodríguez-Chiaradía D, et al. Determinants of the appearance and progression of early-onset chronic obstructive pulmonary disease in young adults. A case-control study with follow-up. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:312–8.