



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
TRABAJO FIN DE GRADO

**EXPECTATIVAS TERAPÉUTICAS DEL
INHIBIDOR SELECTIVO DE LA
FOSFODIESTERASA 4 ROFLUMILAST EN LA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA**

Autor: María José del Estal López

Tutor: Medardo Vicente Hernández Rodríguez

Convocatoria: Junio 2018.

ÍNDICE

RESUMEN / ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
1.1. Fisiopatología de la EPOC	4
1.2. Fisiopatología del asma	5
1.3. Diagnóstico de la EPOC y asma	5
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGÍA	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
4.1. Nuevas dianas terapéuticas	8
4.2. Roflumilast. Ficha técnica y guías clínicas	10
4.3. Ensayos clínicos	12
4.4. Uso off-label (no descrito en la ficha técnica del medicamento)	13
4.5. Respuesta terapéutica del Roflumilast en el ámbito clínico	15
5. CONCLUSIONES	18
6. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN / ABSTRACT

Los corticoides han sido utilizados como terapia de elección en las patologías de la ventilación obstructiva. En su formulación inhalada, reducen la inflamación y la hiperrespuesta, mejoran la función pulmonar y disminuyen los síntomas y las exacerbaciones. Sin embargo, a pesar de su potencia antiinflamatoria, los efectos adversos de los corticoides los hacen indeseables y peligrosos para el tratamiento crónico de estas enfermedades. Por ello es tan importante el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas y nuevos fármacos seguros, eficaces, eficientes y de calidad que supongan una alternativa de tratamiento para las personas que sufren estas enfermedades.

El roflumilast, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), es el primer agente de una nueva clase farmacológica aprobado por la FDA para el tratamiento de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y con un futuro potencial para el tratamiento del asma. Se trata del primer antiinflamatorio no esteroideo oral específico de la musculatura lisa bronquial con acción broncodilatadora.

Corticosteroids have been used as therapy of choice for pathologies of obstructive ventilation. In their inhaled formulation, they reduce inflammation and hyperresponse, improve lung function, and decrease symptoms and exacerbations. However, despite its anti-inflammatory power, the adverse effects of corticoids make them undesirable and dangerous for the chronic treatment of these diseases. This is why it is so important to discover potential therapeutic targets and new safe, effective, efficient and quality drugs that are an alternative treatment for people suffering from these diseases.

Roflumilast, a selective inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4), is the first agent of a new pharmacological class approved by the FDA for the treatment of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and with a future potential for the treatment of asthma. It is the first oral non-steroidal anti-inflammatory specific to smooth bronchial musculature with bronchodilator action.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La obstrucción al flujo gaseoso de salida fija (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, EPOC) y reversible (asma) constituyen un problema de salud pública de gran magnitud. Actualmente la EPOC, es la cuarta causa de muerte en el mundo, por detrás de la cardiopatía isquémica, el cáncer y las neumonías. La EPOC causó ocho veces más muertes que el asma, mientras que el asma fue la enfermedad respiratoria crónica más prevalente en todo el mundo (1).

En España, la EPOC afecta al 10.2% de los individuos mayores de 40 años y a un 20% de las personas con más de 65 años y el asma afecta al 5% de la población adulta y hasta al 10% de la población infantil (2). Además, representan el segundo grupo de enfermedades con mayor número de hospitalizaciones (12.3%) (3).

1.1. Fisiopatología de la EPOC

La EPOC se caracteriza por una inflamación en las vías aéreas, sobre todo periféricas, y en el parénquima pulmonar, relacionada con exposición a irritantes, mayoritariamente humo de tabaco. Se trata de una compleja interacción entre los factores ambientales y la carga genética propia del individuo, la cual modula la respuesta inflamatoria. Dicha reacción inflamatoria se puede establecer en las vías respiratorias altas (zonas de conducción respiratoria) dando al lugar a la bronquitis crónica, y bajas, concretamente en los sacos alveolares (área de intercambio gaseoso respiratoria) representada por el enfisema pulmonar.

Dos son los principales procesos responsables de la limitación progresiva al flujo aéreo en la EPOC: remodelado y estrechamiento de las pequeñas vías aéreas y destrucción del parénquima pulmonar, con pérdida de unidades alveolares y enfisema. Las consecuencias de todo ello son mayor resistencia al flujo, menor retracción elástica del pulmón y cierre de las vías aéreas durante la espiración con mayor volumen pulmonar, es decir, atrapamiento de aire. La energía necesaria para movilizar el mismo volumen de gas, el trabajo respiratorio, es mucho mayor y da lugar a esa sensación desagradable denominada disnea que limita la capacidad de esfuerzo que puede realizar el paciente (4).

1.2. Fisiopatología del asma

El asma se caracteriza por el bloqueo reversible del flujo espiratorio pulmonar, que se desarrolla en 2 etapas:

- 1) Una primera denominada fase de hiperreactividad bronquial asociada al asma o de broncoespasmo, caracterizada por una respuesta exageradamente anómala de las vías aéreas ante la exposición a agentes físicos (frío), químicos (contaminantes ambientales) o biológicos (virus y bacterias). Este broncoespasmo puede ser debido a una regulación alterada del Sistema Nervioso Autónomo responsable de la contratilidad de la musculatura lisa de las vías aéreas o por la lesión del epitelio respiratorio produciendo la oclusión de las vías aéreas.
- 2) A continuación tiene lugar la fase inflamatoria caracterizada por la intervención de diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible por la acción medicamentosa.

Además de la respuesta inflamatoria, los pacientes asmáticos presentan con frecuencia cambios estructurales característicos, conocidos como remodelación de las vías respiratorias que incluyen: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecrección de moco (5).

1.3. Diagnóstico de EPOC y asma

La sospecha clínica de ambas enfermedades debe confirmarse con una prueba de función pulmonar, la espirometría. Es una herramienta diagnóstica de primer orden. Se trata de una prueba no invasiva donde se miden volúmenes de aire que moviliza el paciente en función del tiempo (6). Los valores se comparan con las referencias teóricas en personas sanas de las mismas características que el sujeto que se estudia (raza, sexo, edad, talla y peso).

Los parámetros que se miden en una espirometría son los siguientes:

- FVC: Capacidad vital forzada. Es la cantidad de aire que se puede expulsar hasta llegar al vaciado pulmonar. Se considera normal un valor mayor al 80% del teórico (6).
- FEV1: Volumen Espiratorio en una maniobra forzada en el primer segundo. Es la cantidad de aire que se puede expulsar en un segundo en un esfuerzo rápido. Se considera normal un valor mayor al 80% del teórico (6).
- FEV1/FVC : El cociente entre los dos parámetro anteriores, indica si existe o no obstrucción al flujo aéreo. Se consideran valores patológicos y por tanto existencia de obstrucción un valor inferior a 70 (6).

Parámetros	Valores paciente	Valores teóricos	Porcentaje (%)
FVC (L)	5.64	5.01	112
FEV1(L)	4.94	4.22	117
FEV1/FVC	88	82	

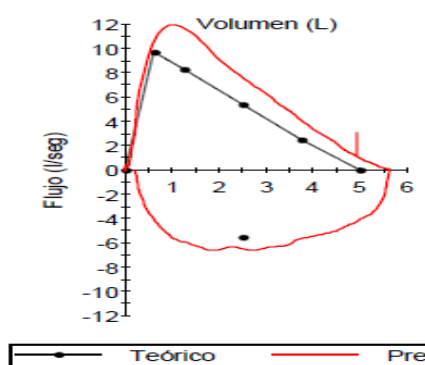


Figura 1. Espirometría normal : En la tabla figuran los valores numericos de FVC y FEV1>80 % y FEV1/FVC>70 (valores normales con fondo verde). En la gráfica vemos una curva roja que supera el trazado teórico calculado para ese paciente (trazado punteado negro).

El diagnóstico de EPOC se establece cuando existe obstrucción al flujo aéreo ($FEV1/FVC < 70$) y en la espirometría realizada, tras la admnisitración de un fármaco broncodilatador agonista de los receptores adrenérgicos β_2 (Salbutamol) de acción rápida por vía inhalatoria, esa obstrucción no desaparece. Sin embargo, en el asma tras la administración de dicho fármaco la obstrucción revierte y el valor FEV1/FVC se normaliza (7).

Parámetros	PreBD %	Valores teóricos	PostBD %
FVC (L)	2.9/80%	3.64	2.9/80%
FEV1(L)	1.31/47%	2.77	1.32/47%
FEV1/FVC	45	74	44

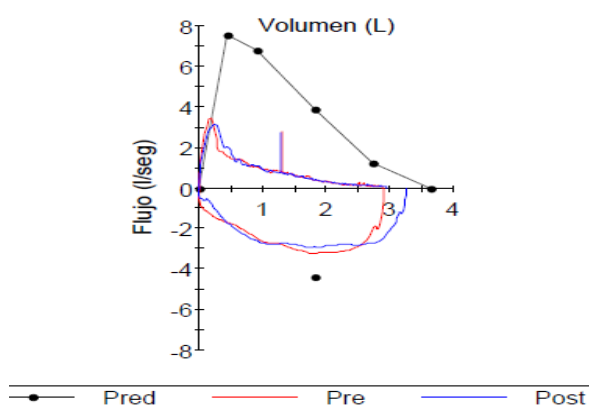


Figura 2. Espirometría paciente EPOC : FVC normal y FEV1 < 80 % y FEV1/FVC < 70 (valores patológicos en rojo) no mejoran tras la administración de un fármaco broncodilatador agonista de los receptores adrenérgicos β_2 (Salbutamol). La figura muestra el flujo espiratorio previo (en rojo) y posterior (en azul) a la administración del broncodilatador. El hecho que ambas curvas se superpongan indica que la obstrucción al flujo de salida gaseoso es irreversible (7).

Parámetros	PreBD %	Valores teóricos	PostBD %
FVC (L)	2.6/77%	3.34	3.6/105%
FEV1(L)	1.79/61%	2.9	2.9/101%
FEV1/FVC	69	84	81

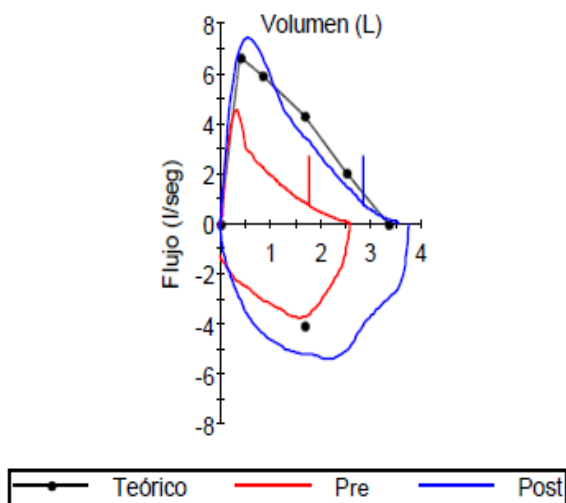


Figura 3. Espirometría paciente con asma: FVC y FEV1 < 80 % Y FEV1/FVC < 70 (valores patológicos en rojo), pero en este caso mejora tras la administración de fármaco broncodilatador agonista de los receptores adrenérgicos β_2 (Salbutamol), revierte la obstrucción hasta llegar a valores normales. En la gráfica observamos la curva roja que corresponde a la situación basal del paciente (atrapamiento aéreo), transformándose en la curva azul tras la administración de dicho fármaco (obstrucción reversible) (7).

2. OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son:

- 1) La evaluación terapéutica del inhibidor de la PDE4, Roflumilast, en la patología de la ventilación obstructiva.
- 2) Estudiar el mecanismo de acción del Roflumilast en terapéutica, así como sus aspectos clínicos (dosis, pauta, indicación, reacciones adversas...), basándonos en la experiencia clínica en un grupo de 20 pacientes con EPOC grave.
- 3) Analizar el estado actual y futuro respecto al potencial uso del Roflumilast en el asma.

3. METODOLOGÍA

Revisión de fuentes bibliográficas primarias, secundarias y terciarias (PubMed, Medline, OMS, normativas y guías clínicas sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y asma (SEPAR) : Guía española de la EPOC (GesEPOC) y Guía Clínica para el Manejo del Asma (GEMA), así como la realización de un estudio observacional, retrospectivo, anterógrado de 20 pacientes en tratamiento con Roflumilast durante 7 años, llevado a cabo en el Hospital Universitario Infanta Sofía de Madrid.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Nuevas dianas terapéuticas

Dado que la respuesta inflamatoria parece ser responsable de la lesión de las vías aéreas y del parénquima pulmonar que caracteriza al asma y la EPOC, parece lógico pensar que los fármacos antiinflamatorios sea una opción terapéutica indicada en este tipo de pacientes (8).

Las fosfodiesterasas son enzimas que hidrolizan los enlaces fosfodiéster, especialmente en los nucleótidos cíclicos adenosin monofosfato cíclico (AMPC) y guanosin monofosfato cíclico (GMPc). La función fisiológica de éstos nucleótidos es variada, destacando la acción relajante de la musculatura lisa. La fosfodiesterasa 4 (PDE4), es la metalohidrolasa responsable de la hidrólisis selectiva del AMPC que se encuentra en

células nerviosas, musculares e inflamatorias involucradas en la patogénesis del asma y de la EPOC (neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos).

Su interés como diana de fármacos se basa en buscar inhibidores de la enzima, porque ésto se traduce en niveles intracelulares de AMPc elevados, lo cual mitiga el mal funcionamiento ligado a las enfermedades pulmonares obstructivas de las células musculares lisas vasculares de las vías respiratorias y de los pulmones, de las células endoteliales y del epitelio respiratorio y de los fibroblastos.(8)

El mecanismo molecular de acción del Roflumilast es la inhibición de la isoenzima de la PDE4 y el consecuente incremento del AMPc intracelular. Es evidente que el Roflumilast muestra varios efectos farmacológicos: antiinflamatorio, antienfisematoso, antifibrótico, inhibidor de la hipertensión pulmonar y mucorregulador. Las acciones farmacológicas responsables de sus efectos son: a) la inhibición de la formación de especies reactivas de oxígeno en las células del epitelio, los neutrófilos y las células del músculo liso; b) la inhibición de la proliferación de las células del músculo liso de la arteria pulmonar, las células endoteliales y, probablemente, algunas células inflamatorias responsables del remodelado vascular pulmonar; c) la inhibición de los fibroblastos, con la consiguiente disminución del remodelado pulmonar, y, finalmente, d) la inhibición de la producción de moco y la mejora del batido ciliar (9). En suma, el Roflumilast es el primer antiinflamatorio no esteroideo que se ha utilizado en el tratamiento de la EPOC grave y se encuentra en estudio para el tratamiento del asma grave.

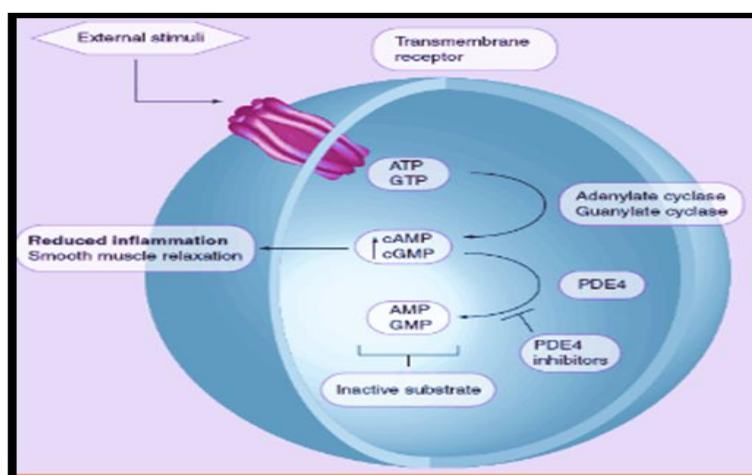


Figura 4. La señal de transducción de la PDE4 en la musculatura lisa de las vías respiratorias.

4.2. Roflumilast. Ficha técnica. Guías clínicas

El roflumilast se descubrió en 1993 a partir del estudio de una serie de compuestos químicos derivados de la benzamida. Su nombre comercial: Daxas®, laboratorio: Nycomed Pharma S.A (10).

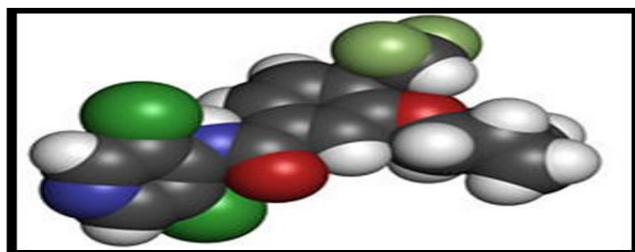


Figura 5. Estructura química del roflumilast (3-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4(difluorometoxi) benzamida)

La presentación farmacéutica es de comprimidos recubiertos de 500 mcg, en cajas de 30 comprimidos. La posología en adultos y ancianos es 500 mcg al día administrado por vía oral. Está contraindicado en casos de hipersensibilidad a Roflumilast o alguno de los excipientes. También en casos de insuficiencia hepática moderada o grave. La biodisponibilidad por vía oral es del 80%, la ingesta de alimentos no afecta a la actividad inhibidora de la fosfodiesterasa 4 y una vida media de 15,7 h, lo cual le permite ser administrado una vez al día. Se distribuye el fármaco fácilmente a órganos y tejidos y presenta un 99% de unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza por vía hepática: reacciones de fase I (citocromo P450, concretamente CYP3A4) y de fase II (conjugación). Se elimina mayoritariamente por orina (11).

Las reacciones adversas más comunes son diarrea, pérdida de peso, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza. La mayoría fueron leves o moderadas y suelen producirse en las primeras semanas de la terapia y la mayoría resueltas durante el tratamiento continuado. También se han descrito trastornos psiquiátricos como insomnio, ansiedad y depresión, por eso el fármaco no se recomienda en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida (11).

Las guías clínicas constituyen herramientas consensuadas donde se proponen tratamientos farmacológicos guiados y se actualizan las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento de forma periódica. En ellas se establecen algoritmos diagnósticos y escalones de tratamiento.

En el contexto del Plan de calidad del Sistema Nacional de Salud y por iniciativa de sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y asma se han desarrollado la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) y la Guía Clínica para el Manejo del Asma (GEMA).

En la guía GesEPOC del 2017, el Roflumilast se propone para el tratamiento del paciente con EPOC de alto riesgo y fenotipo agudizador con bronquitis crónica. En los ensayos clínicos ha demostrado prevenir las agudizaciones frecuentes con tos y expectoración crónica. Los efectos adversos más frecuentes son la pérdida de peso, la diarrea y las náuseas, la cefalea y la anorexia. Aunque aparecen al inicio del tratamiento y son rápidamente identificados por el paciente, suelen desaparecer a las 4 semanas. En ocasiones, son la causa de la interrupción del tratamiento (12).

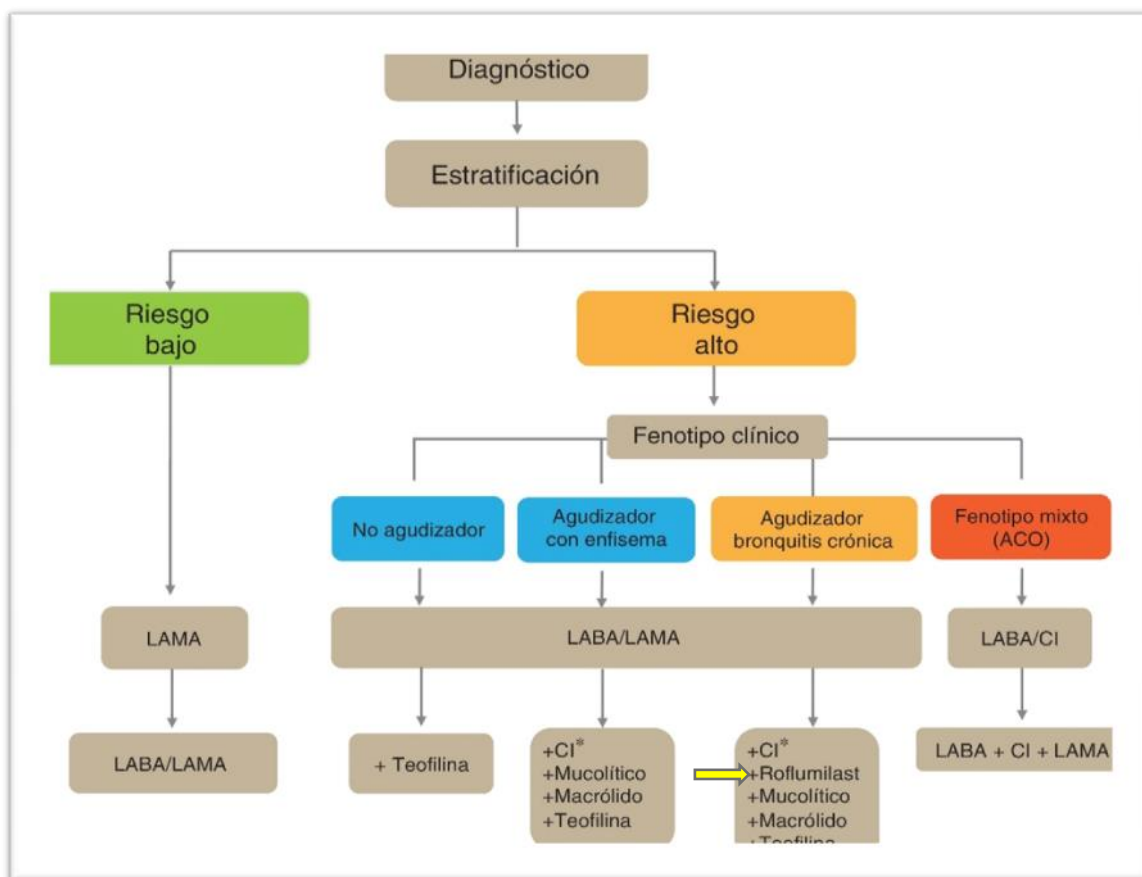


Figura 6. Algoritmo del tratamiento de la EPOC (Guía GesEPOC 2017), se distingue con la flecha amarilla el Roflumilast.

4.3. Ensayos clínicos

El desarrollo del fármaco incluye 4 ensayos pivotaes (M2-124, 125, 127, 128) aleatorizados, controlados con placebo de entre 6 y 12 meses de duración. Todos los pacientes eran fumadores o exfumadores. En ninguno de ellos se permitió el uso de corticoides. Existen además 2 estudios más (M2-111 y M2-112), previos a los estudios pivotaes, en el que se permite el uso de corticoices inhalados y broncodilatadores de acción corta. En el análisis conjunto de resultados Roflumilast ha mostrado una diferencia en el FEV1 frente a placebo, de 48 ml y una reducción de la tasa de exacerbaciones, moderadas y graves, de 0.23%, estadísticamente significativas sólo en uno de los estudios (13).

La última revisión publicada en el año 2017, compara 20 ensayos con 17627 participantes con una duración entre 6 semanas a 1 año. Incluyen pacientes con EPOC moderado-grave (grado II-IV escala GOLD), con una edad media de 64 años. En ellos se registró una mejoría estadísticamente significativa en la FEV1 de la línea de base en el inhibidor de la PDE4-de los pacientes tratados comparados con el grupo control de 51,53 ml. El efecto sobre FEV1 se observó para Roflumilast 500 µg. El tratamiento con un inhibidor de la PDE4 se asoció con una menor probabilidad de exacerbación de la EPOC de 0,78. En los grupos de pacientes tratados con Roflumilast se observó la aparición de más efectos adversos no graves en comparación con los controles, particularmente un rango de síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos o dispepsia. Roflumilast particularmente fue asociado a pérdida de peso durante el período de prueba y a un aumento en insomnio y manifestaciones depresivas. No hubo efecto significativo del tratamiento en eventos adversos graves no fatales o mortalidad (13).

Los participantes tratados con inhibidores de la PDE4 tuvieron más probabilidades de retirarse de los ensayos debido a efectos adversos; en promedio el 14% en los grupos del tratamiento se retiraron comparado con el 8% en los grupos de control (13).

4.4. Uso off-label

En el asma grave, las células inflamatorias dominantes son neutrófilos, al igual que la EPOC, donde la inflamación principalmente es neutrofílica. Esta similitud y la experiencia del uso del roflumilast en el tratamiento de la EPOC justifican los recientes estudios del fármaco en el campo del asma (14).

En un estudio realizado por investigadores del departamento de Farmacología de la Universidad de Medicina In Rabig (Arabia Saudí), demostraron que en una población de ratones asmáticos la inhalación del roflumilast asociado a fluticasona disminuía la hiperreactividad bronquial, mejorando la inflamación y los cambios histopatológicos celulares. Estos resultados podrían suponer nuevas vías de investigación para confirmar este posible uso off-label de Roflumilast en el asma grave (14).

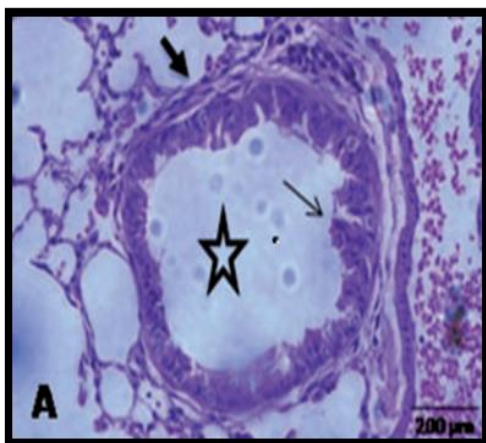


Figura 7. Vía respiratoria en ratones control con un epitelio y un subepitelio íntegros y un lumen respiratorio libre de secreciones (estrella).

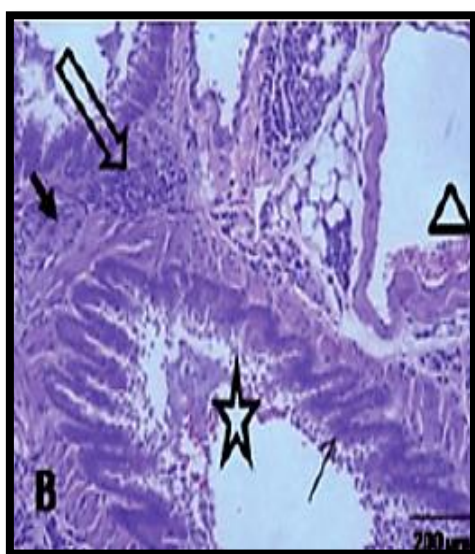


Figura 8. Vías respiratorias en ratones que desarrollan asma como consecuencia de la administración de ovoalbúmina. Epitelio respiratorio es hiperplásico e hipertrófico (flecha fina) con severa infiltración inflamatoria en el área del parénquima peribronquial (flecha gruesa), marcado incremento de la densidad vascular (triángulo) y del espesor de las capas subepitelial y de músculo liso (8-12 células) (flecha en negrita) y acumulación de moco en el lumen de la vía aérea (estrella).

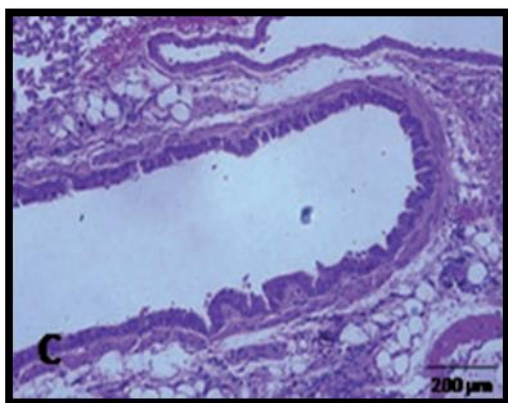


Figura 9. Broncodilatación en respuesta de la acción de roflumilast

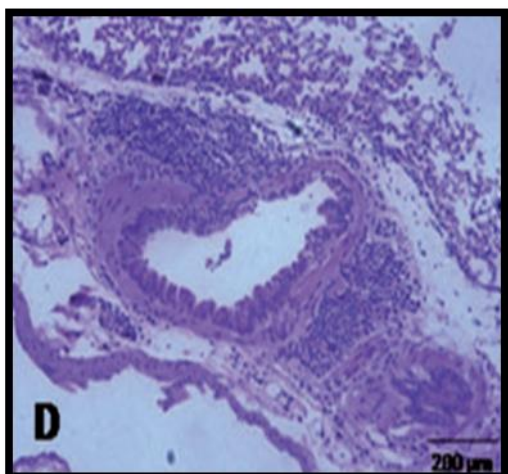


Figura 10. Grupo tratado con Formoterol, muestra una severa respuesta inflamatoria con epitelio respiratorio anormal, infiltrado inflamatorio, incremento de la mucosa vascular y moderado incremento del espesor de la capa subepitelial del músculo liso (6-9 células).

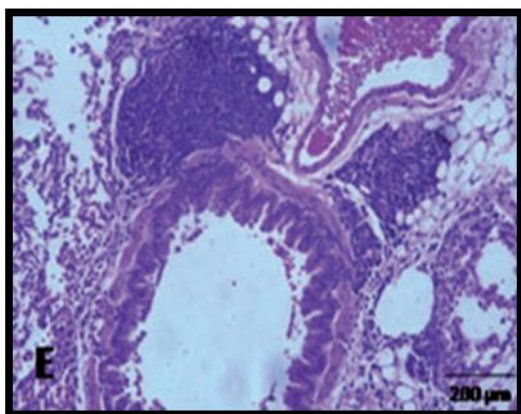


Figura 11. Acción antiinflamatoria en respuesta a la administración del corticoide fluticasona

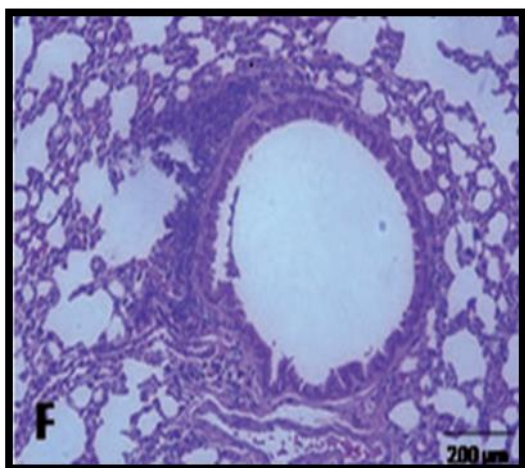


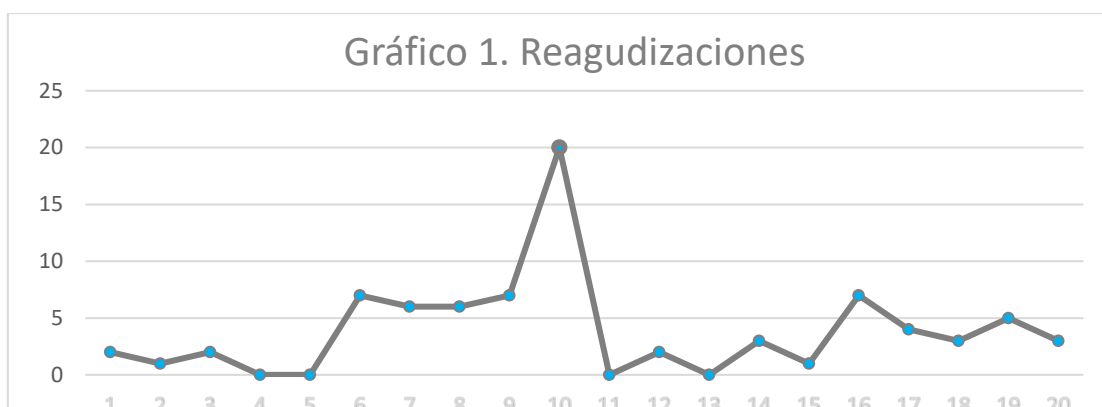
Figura 12. Descripción de la vía respiratoria tratada con tratado con roflumilast-fluticasona presenta inflamación leve con epitelio respiratorio anormal, leve infiltrado inflamatorio, aumento de la vascularización de la mucosa y leve incremento del diámetro de la capa subepitelial del músculo liso (3-4 células de espesor).

4.5. Respuesta terapéutica del Roflumilast en el ámbito clínico

Se trata de analizar la respuesta del fármaco en un grupo de pacientes en la consulta de EPOC grave del servicio de Neumología del Hospital Infanta Sofía de Madrid mediante la realización de estudio observacional, retrospectivo, anterógrado de 20 pacientes (15% mujeres, 85% varones con EPOC moderado-grave (grado II-IV escala GOLD), con una edad media de 64.6 años tratados con Roflumilast 500 mcg vía oral cada 24 horas, durante 7 años. Se analizan las siguientes variables: sexo, edad, gravedad de EPOC, comorbilidad, tratamiento habitual, variaciones del FEV1, exacerbaciones, efectos adversos y causas de retirada.

El 45% de los pacientes eran EPOC grave (grado IV escala GOLD), el resto EPOC moderado y moderado-grave (grado II y III). Además, el 60 % presentaban comorbilidades añadidas (colonización por *pseudomonas aeruginosa*, diabetes, cardiopatía isquémica) y el 100% estaban en tratamiento con la triple terapia inhalada (acción antiinflamatoria producida por administración de corticoide, junto con la acción broncodilatadora en respuesta a la administración de un fármaco broncodilatador agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada, y la administración de un antagonista muscarínico M₃).

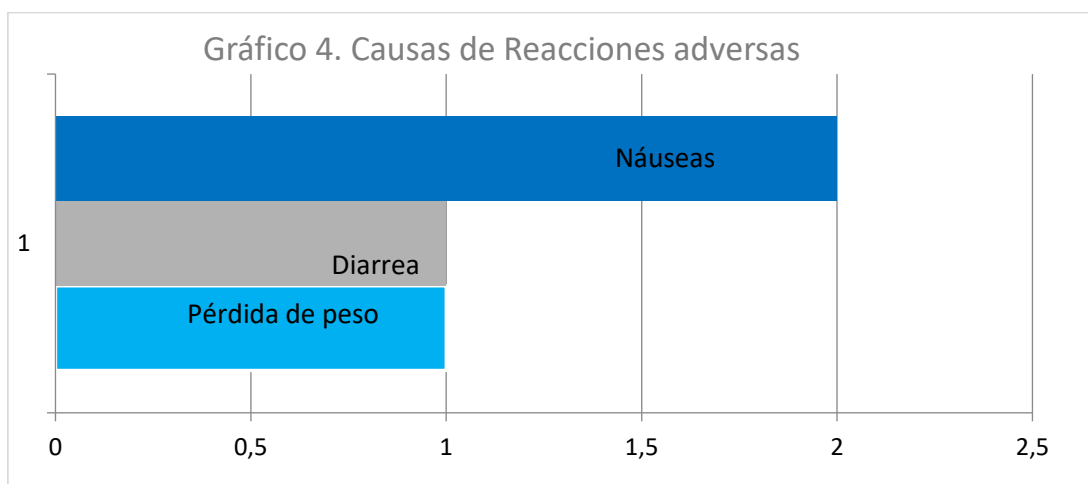
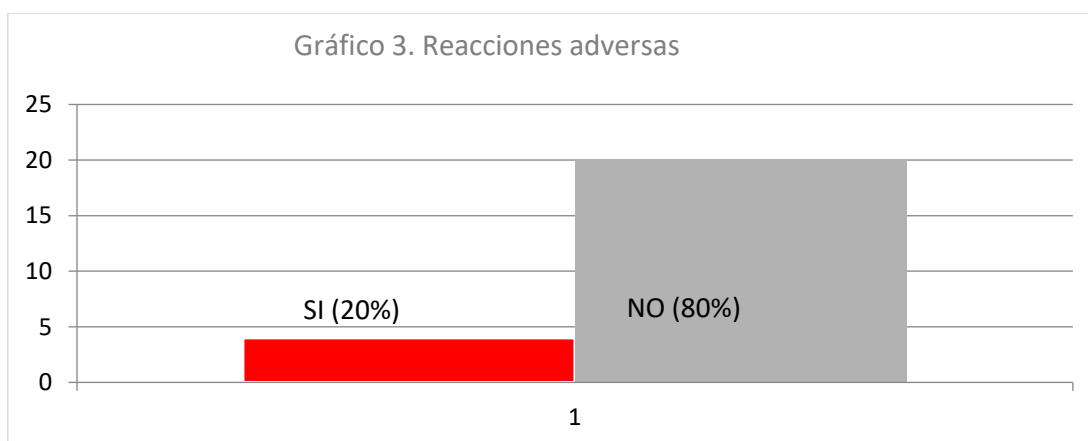
En el análisis de los resultados, el número de agudizaciones, vemos que excepto dos pacientes, el resto ha sufrido un número variable de exacerbaciones moderadas-graves durante los 7 años , que han precisado tratamiento específico e ingreso hospitalario. (véase Gráfico 1). Destacando mayor incidencia en los pacientes colonizados por *pseudomonas aeruginosa* .Ya vimos en los resultados de los 4 ensayos pivotaes (M2-124, 125, 127, 128 ,M2-111 y M2-112), aleatorizados, controlados con placebo de entre 6 y 12 meses de duración donde se ha mostrado una reducción de la tasa de exacerbaciones, moderadas y graves de 0.23%, estadísticamente significativas sólo en uno de los estudios.



Con respecto a las variaciones entre el FEV1 (medido en ml) al inicio y final del estudio (véase Gráfico 2) . Aquí observamos que excepto en dos pacientes con mejoría de 3.4 y 10 ml, el resto empeora de forma notable su función pulmonar, destacando el mayor descenso del FEV1 en pacientes que no abandonaron el hábito tabáquico. Comparando de nuevo con los resultados de los estudios (M2-124, 125, 127, 128 yM2-111 y M2-112), donde Roflumilast ha mostrado una diferencia en el FEV1 frente a placebo, de 48 ml .



En cuanto a la aparición de reacciones adversas, el 20 % de los pacientes sufrieron reacciones adversas al inicio del tratamiento y se fue suspendido (véase Gráfico 3). La mayoría de las reacciones adversas fueron alteraciones digestivas (sobre todo náuseas y diarrea), también pérdida de peso (véase Gráfico 4). En general, estos datos son ligeramente superiores a los obtenidos en los ensayos clínicos donde los participantes tratados con inhibidores de la PDE4 tuvieron más probabilidades de retirarse de los ensayos debido a efectos adversos. Un promedio del 14% se retiraron en los grupos del tratamiento, comparado con el 8% de los grupos de control.



A pesar del leve impacto terapéutico del fármaco en éstos pacientes (escasa mejoría del FEV1 y del número de reagudizaciones), los pacientes que lo han tolerado siguen en la actualidad en tratamiento con roflumilast, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas.

5. CONCLUSIONES

Los pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas poseen un mayor riesgo de presentar exacerbaciones. Las exacerbaciones son una causa importante de morbilidad y deterioro de su calidad de vida; además, se asocian con una progresión acelerada de la enfermedad y con una mayor mortalidad. Roflumilast es el primer fármaco en su clase, inhibidor de la PDE4, de administración oral única diaria (puede ser una ventaja en términos de facilidad de uso y adherencia al tratamiento). Sólo ha sido aprobado para el tratamiento de EPOC grave asociada a bronquitis crónica en pacientes con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador, actualmente se encuentra en estudio para el tratamiento del asma (15). La terapéutica y los ensayos clínicos de roflumilast hasta ahora realizados, indican efectos beneficiosos leves en el tratamiento de la EPOC grave, pero resultan prometedores los estudios que se están realizando en el campo del asma .

Lo que buscamos en un nuevo fármaco antiinflamatorio es: mayor eficacia antiinflamatoria; buen perfil de seguridad; que sea capaz de modificar la historia natural de la enfermedad (caída de FEV1) y que tenga efecto sobre las exacerbaciones. Quizás esto se consiga con el roflumilast en un futuro, consiguiendo un perfil de seguridad mejor por vía inhalatoria, o buscando sinergia con otros fármacos (fluticasona) para potenciar su efecto antiinflamatorio y broncodilatador. Las expectativas terapéuticas se mantienen, y aunque aún queda mucho por conocer, se trata de un futuro prometedor .

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease 1010, GBD 2010, Washington University.
2. Miravtles M, Soriano J.B., García-Río F. et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*, 2009, 64:863-8.
3. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria (EMH) 2016. Disponible en: <http://www.ine.es>.
4. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;187:347-65.
5. Gema educadores. Manual del educador en asma. Madrid. Editorial Luzán e; 2010. Disponible en: <https://www.genasma.com/gema-4-2>, 2017:27-8.
6. García-Río F, Calle M et al, Normativa SEPAR Espirometría, *ArchBronco Neumología* .2013;7,9,21-7.
7. López V.A., Giner J., Acuña A. et al, Consenso SEPAR-ALAT sobre Terapia Inhalada, *ArchBronco Neumología*, 2013, 49 (Sup 1) 2013:1, 2, 9.
8. Martínez F.N. Roflumilast: revisión clínica de una nueva opción para el tratamiento de la inflamación en la EPOC., *ArchBronco Neumología*, 2010.
9. Izquierdo A.J.L Morcillo S.E., Perfil clínico del roflumilast , perfil clínico del Roflumilast, *ArchBronco Neumología*, 2010, Volumen 46; 25-32.
10. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), 2016.
11. Base de datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com>
12. Miravittles M, Soler J.J, Calle M et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)-Guía española de la EPOC (GesEPOC), 2017.
13. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, for the M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-94.
14. Hussam A Murad1,, Hamed S Habib, Misbahuddin M Rafeeq, Mansour I Sulaiman, Amer S Abdulrahman and Mohamad Nidal Khabaz. Co-inhalation of roflumilast, rather

than formoterol, with fluticasone more effectively improves asthma in asthmatic mice *Experimental Biology and Medicine* 2017; 242: 516–526. DOI: 10.1177/1535370216685006.

15. Cortijo GJ, Morcillo SE. Perfil farmacológico del roflumilast, Unidad de Docencia e Investigación. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. España *Arch Bronconeumol.* 2010;46(Supl 10):19-24.