



EXPECTATIVAS TERAPEÚTICAS DEL INHIBIDOR SELECTIVO DE LA FOSFODIESTERASA 4 (PDE4) ROFLUMILAST EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

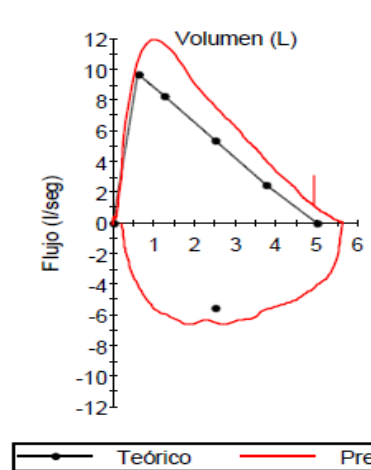
María José del Estal López
Junio 2018

INTRODUCCIÓN

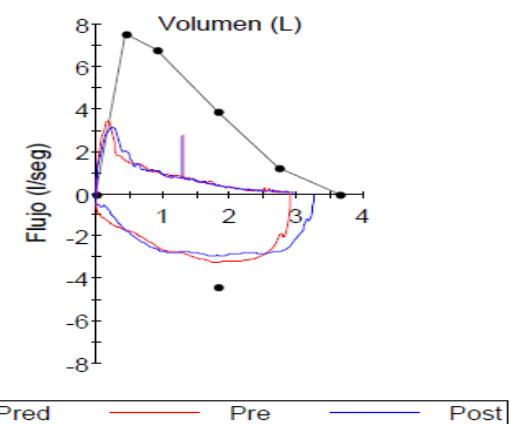
Las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas son un problema de salud pública de gran magnitud

- ❑ EPOC: 4ª causa de muerte mundial, causada principalmente por tabaquismo
- ❑ Asma: enfermedad crónica más prevalente en el mundo, causada por agentes físicos (frío), químicos (contaminantes ambientales), biológicos (virus y bacterias) condicionada por factores genéticos.

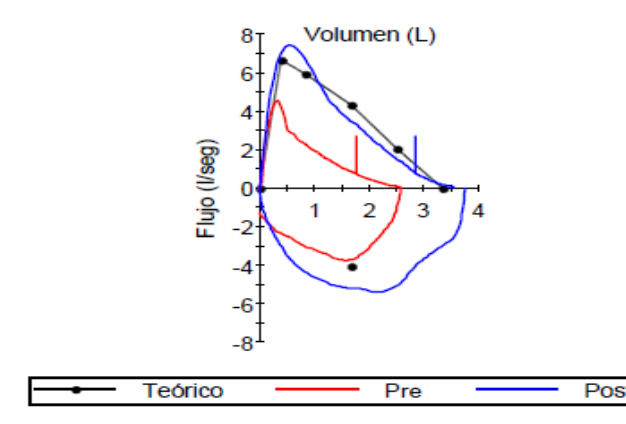
El diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo se realiza a través de una Espirometría



1. Espirometría normal



2. Espirometría EPOC (obstrucción fija)



3. Espirometría asma (obstrucción reversible)



OBJETIVOS

1. Evaluación terapéutica del Roflumilast en la patología de la ventilación obstructiva
2. Estudiar mecanismo de acción del fármaco y su impacto clínico en un grupo de pacientes con EPOC grave
3. Analizar el estado actual y futuro respecto al potencial uso del Roflumilast en el asma.

MATERIAL/ MÉTODOS

Revisión de fuentes bibliográficas (PubMed, Medline, Normativas y guías clínicas de sociedades científicas), realización de un estudio observacional de pacientes en tratamiento con Roflumilast.

RESULTADOS Y DISCUSION

Nuevas dianas terapéuticas

La respuesta inflamatoria parece ser responsable de las lesiones en vías aéreas y parénquima pulmonar del asma y la EPOC. Por ello la opción terapéutica más razonable son los fármacos antiinflamatorios. La PDE4 es una metahidrolasa responsable de la hidrólisis selectiva del AMPc presente en células nerviosas, musculares e inflamatorias involucradas en la patogénesis del asma y la EPOC (neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos) → **diana terapéutica**

Inhibidores selectivos PDE4, aumenta AMPc intracelular → **efecto antiinflamatorio, broncodilatador y mucorregulador.**

Roflumilast. Ficha técnica

Descubierto 1993, Daxas®. Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos. Posología (adultos): 500 mcg al día vía oral. Biodisponibilidad: 80%. Metabolismo hepático. Eliminación por orina. Reacciones adversas más comunes: diarrea, náuseas, pérdida de peso, también se ha descrito insomnio, ansiedad y depresión.

Guías clínicas

Guía GesEPOC 2017 (algoritmos diagnósticos y escalones de tratamiento) Roflumilast se propone en tratamiento paciente con EPOC de alto riesgo y fenotipo agudizador con bronquitis crónica

Ensayos clínicos (EPOC)

4 ensayos pivotales (M2-124,125,127,128) aleatorizados, controlados con placebo, duración entre 6-12 meses. Análisis conjunto de resultados: mejoría FEV1 (parámetro espirométrico, cantidad de aire expulsada en 1 segundo en una maniobra espiratoria forzada) de 48 ml y reducción exacerbaciones 0.23%. Revisión 2017 (compara 20 ensayos 17627 participantes, duración 6 semanas-1 año, mejoría FEV1 51.53 ml, menor probabilidad de exacerbación de 0.78%. Aparición más efectos adversos no graves (gastrointestinales) respecto al grupo control

Uso off-label

Células inflamatorias dominantes en asma grave: neutrófilos (igual EPOC) + experiencia de uso, justifican recientes estudios del fármaco en el campo del asma. Estudio en una población de ratones asmáticos (Dpto. Farmacología Universidad de Medicina In Rabig), demostraron que la inhalación de Roflumilast+Fluticasona disminuía la hiperreactividad bronquial, mejorando la inflamación y cambios histopatológicos celulares.

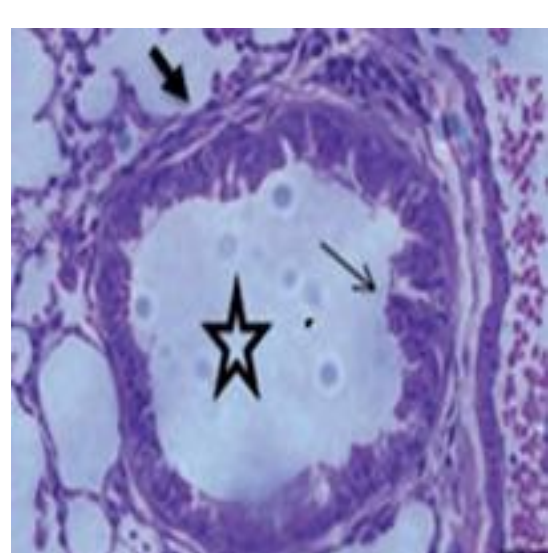
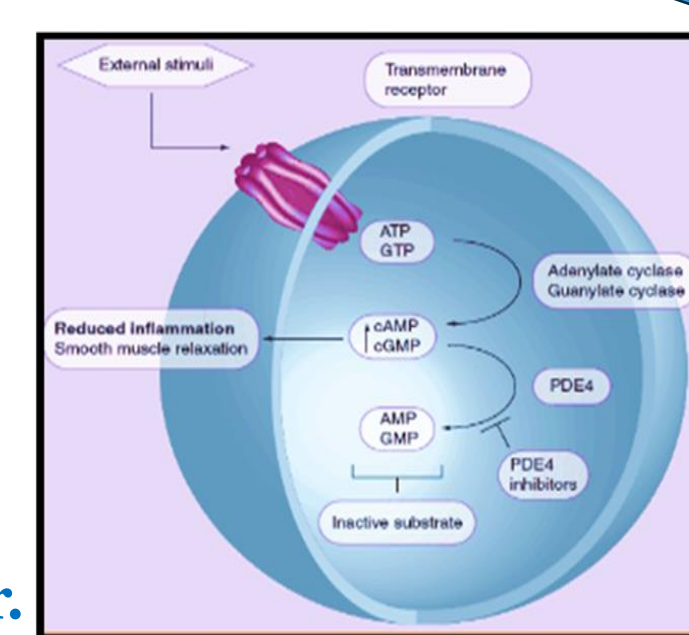


Figura 1. Vía respiratoria en ratones control (epitelio y subepitelio íntegro y lumen respiratorio libre de secreciones)

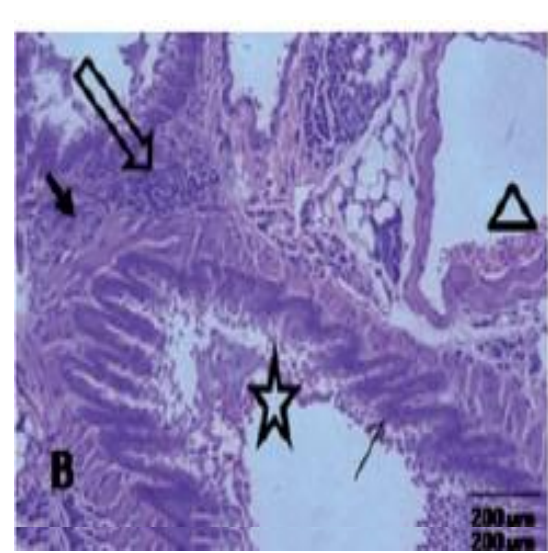


Figura 2. Vía respiratoria en ratones con asma por administración de ovoalbúmina. El epitelio respiratorio es hiperplásico (flecha fina), severa infiltración inflamatoria en el área del parénquima peribronquial (flecha gruesa), aumento de densidad vascular (triángulo) y del espesor de las capas subepitelial y de músculo liso (8-12 células)

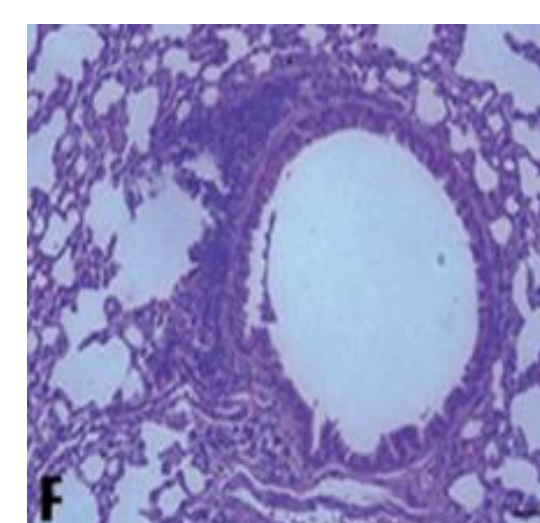


Figura 3. Vía respiratoria tratada con Roflumilast-Fluticasona, presenta inflamación leve, ligero infiltrado inflamatorio, aumento de la vascularización de la mucosa e incremento del diámetro de la capa subepitelial del músculo liso (3-4 células)

Respuesta terapéutica del Roflumilast en el ámbito clínico.

Estudio observacional, retrospectivo, anterógrado de 20 pacientes (15% mujeres, 85% varones) con EPOC moderado grave, edad media 64.6 años, tratados con Roflumilast durante 7 años.

Gráfico 1. Reagudizaciones



Gráfico 2. Variaciones FEV1

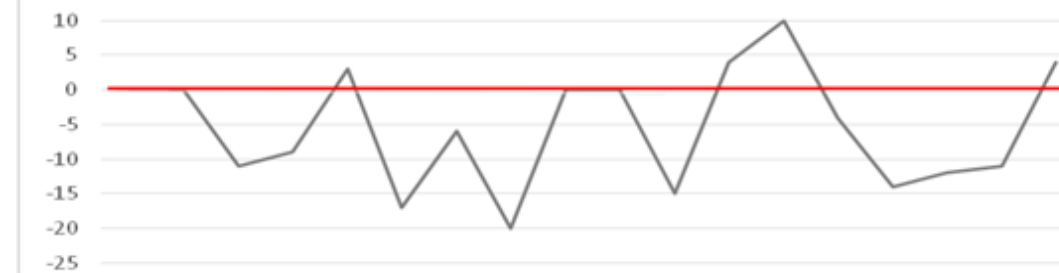


Gráfico 3. Reacciones adversas

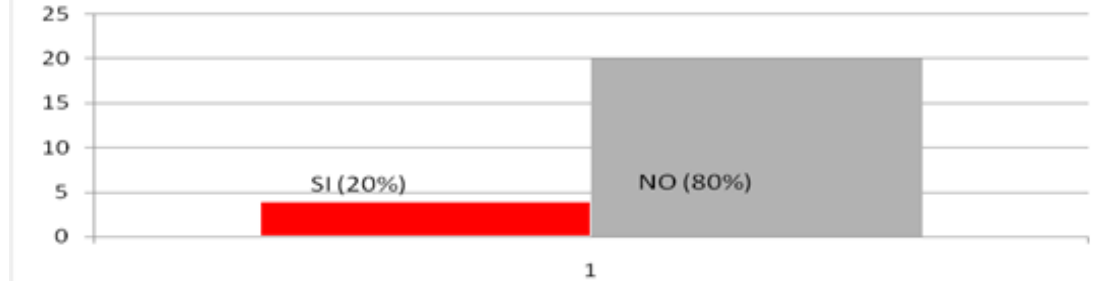
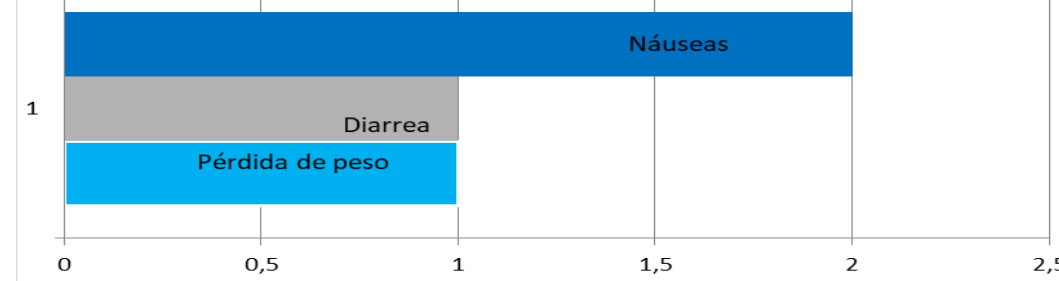


Gráfico 4. Causas de Reacciones adversas



- ❑ Mejoría del FEV1, sólo en 4 pacientes (3-10 ml), mayor descenso en asociación con tabaquismo
- ❑ Exacerbaciones, muy variables y con mayor incidencia en comorbilidad (colonización por *pseudomonas aeruginosa*)
- ❑ Reacciones adversas 20% (alteraciones digestivas)
- ❑ Según recomendaciones de guía GesEPOC 2017, en la actualidad se mantiene el tratamiento a los pacientes que lo toleraron.

CONCLUSIONES

- ❑ Las exacerbaciones se asocian a una progresión acelerada de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas. Roflumilast ha sido aprobado para el tratamiento de EPOC grave en pacientes con un historial de exacerbaciones frecuentes.
- ❑ La terapéutica y los ensayos clínicos 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.
- ❑ Buscando un nuevo fármaco antiinflamatorio con buen perfil de seguridad, mayor eficacia y capaz de modificar la historia natural de la enfermedad (caída del FEV1, reagudizaciones), quizás esto se consiga con el Roflumilast mejorando el perfil de seguridad si se administra por vía inhalatoria, o buscando sinergia con otros fármacos (Fluticasona) para potenciar su efecto broncodilatador y antiinflamatorio.
- ❑ Las expectativas terapéuticas se mantiene, siendo necesarios más estudios. Y aunque aún queda mucho por conocer, se trata de un futuro prometedor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease 1010, GBD 2010, Washington University
2. Miraviles M, Soriano J.B., García-Río E. et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life in 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

*El resto de bibliografía queda recogido en la memoria.