

REVISTA DE  
**PATOLOGÍA RESPIRATORIA**

www.elsevier.es/pr



ORIGINAL

## El uso de roflumilast en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: la perspectiva del neumólogo

M. Calle\*

Departamento de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 17 de julio de 2012; aceptado el 7 de noviembre de 2012

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;  
Roflumilast;  
Calidad de vida

### Resumen

**Objetivo:** Roflumilast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 y representa una nueva clase farmacológica aprobada para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los datos sobre su uso en la práctica diaria son aún muy escasos. Tratamos de determinar el perfil de los pacientes con EPOC que están recibiendo roflumilast y la percepción de los neumólogos sobre el impacto del tratamiento en la salud de sus pacientes.

**Material y métodos:** A través de una página web, se realizó una encuesta trasversal entre neumólogos españoles evaluando su percepción sobre el uso de roflumilast.

**Resultados:** Se invitó a 106 neumólogos a realizar la encuesta y respondieron 61 de ellos. Finalmente se evaluaron 50 encuestas de médicos con suficiente experiencia en el uso de roflumilast. La mayoría usaban roflumilast en el tratamiento de la EPOC grave asociada con bronquitis crónica en pacientes con historia de exacerbaciones frecuentes. Roflumilast se añadía al tratamiento broncodilatador y reemplazaba muchas veces el uso de teofilina. La mayoría de los médicos percibieron una mejoría en los síntomas de sus pacientes, principalmente en la expectoración, la tos y la disnea. Tras dos meses de tratamiento de media, también se percibió una mejoría en muchos aspectos de su calidad de vida. Los efectos adversos más frecuentemente señalados fueron la diarrea y la pérdida de peso. Las fortalezas más importantes del tratamiento fueron la capacidad para disminuir las exacerbaciones y su efecto antiinflamatorio.

**Conclusiones:** Parece que roflumilast se ha incorporado a la práctica clínica habitual de los neumólogos que lo usan de acuerdo a las recomendaciones establecidas. La mayoría perciben que este tratamiento se asocia a una mejoría en los síntomas y la calidad de vida de sus pacientes.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcallerubio@gmail.com (M. Calle)

**KEYWORDS**

Pulmonary disease;  
Chronic obstructive;  
Roflumilast;  
Quality of life

## The use of roflumilast for the treatment of the chronic obstructive pulmonary disease: a perspective from the pulmonary medicine specialist

**Abstract**

**Objective:** Roflumilast is a selective phosphodiesterase type 4 inhibitor that represents a novel pharmacological class approved for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Data about its use in clinical practice is still very scarce. We sought to determine the profile of patients that are receiving roflumilast for the treatment of COPD and the specialists' perceptions of the impact of roflumilast on patients' health.

**Material and methods:** A cross-sectional web-based survey was conducted among Spanish pulmonary specialists assessing their perceptions and opinion in the use of roflumilast.

**Results:** Sixty-one out of the 106 invited specialists started the survey and 50 had enough experience with roflumilast to be finally selected. Most physicians use roflumilast for the treatment of severe COPD associated with chronic bronchitis in patients with a history of frequent exacerbations. This treatment is usually added to bronchodilator treatments but frequently replaces the use of theophylline. Most physicians perceived an improvement of symptoms, mainly in expectoration, coughing and dyspnea. After an average of two months of treatment, an improvement in patients' quality of life in many ways was also reported. Diarrhoea and loss of weight were the side effects most frequently perceived. The ability to decrease exacerbations and the anti-inflammatory effect were considered the main strengths of roflumilast.

**Conclusions:** Roflumilast is included in the clinical practice of most pulmonary medicine specialists for the treatment of COPD. It is used in accordance with established recommendations. Most physicians perceive a positive impact of roflumilast on patients' quality of life and symptoms.

## Introducción

Roflumilast es un novedoso tratamiento aprobado en 2010 por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1</sup>. Pertenece a una nueva clase terapéutica denominada inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Esta enzima se expresa en las células endoteliales, vasculares y del músculo liso de la vía aérea respiratoria, y en múltiples células del sistema inmune<sup>2</sup>. La inhibición de esta enzima por roflumilast en los pacientes con EPOC tiene principalmente un efecto antiinflamatorio. En modelos preclínicos, también se ha observado que roflumilast previene el desarrollo de enfisema y disminuye el remodelado de las vías respiratorias, así como también produce una reducción de la producción de moco<sup>3</sup>.

En pacientes con EPOC asociada a bronquitis crónica e historia de exacerbaciones, el tratamiento con roflumilast mejora la función pulmonar y reduce los síntomas y la frecuencia de exacerbaciones que requieren intervención médica. Este efecto se mantiene cuando se añade a un tratamiento regular con un broncodilatador de acción larga o a un corticoide inhalado<sup>4</sup>.

Dentro de la nueva estrategia GOLD, roflumilast ha sido considerado como un tratamiento adicional a la terapia con broncodilatadores de larga duración (LABA) y corticoides inhalados (ICS) junto, o no, con un anticolinérgico de larga duración (LAMA) en aquellos pacientes con un alto grado de síntomas, alto riesgo de exacerbaciones y/o limitación

grave del flujo aéreo (Grupo D). En el caso de pacientes con menos síntomas pero el resto de características mencionadas anteriormente (Grupo C), roflumilast está recomendado como un tratamiento alternativo a la terapia estándar de primera línea con corticoides inhalados junto con LABA o LAMA<sup>5</sup>.

En lo relativo a las guías GesEPOC, roflumilast ha sido posicionado como terapia adicional a un broncodilatador (LABA, LAMA) y/o un corticoide inhalado en aquellos pacientes pertenecientes al fenotipo agudizador con bronquitis crónica, así como en aquellos pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma de alta gravedad siempre y cuando presenten, además, tos y expectoración<sup>6</sup>.

Dado que el roflumilast es una molécula nueva en el tratamiento de la EPOC, los datos de su uso en la práctica clínica habitual aún son muy escasos. Dos estudios observacionales no controlados de seis meses de duración parecen poner de manifiesto que las pacientes tratadas con roflumilast como terapia adicional al tratamiento broncodilatador experimentan mejorías estadísticamente significativas en su calidad de vida (CAT basal: 24,18 (DE: 7,00) – CAT seis meses: 20,30 (8,23);  $p = 0,002$ )<sup>7</sup> así como en su capacidad de ejercicio, aumentando una media de 22,5 metros (intervalo de confianza [IC] 95%: 5,6 a 33,0) en el test de los 6 minutos ( $p = 0,048$ )<sup>8</sup>.

A la luz de estos datos y al limitado conocimiento que existe sobre el uso de esta nueva clase terapéutica, se ha planteado una encuesta trasversal cuyo objetivo principal era determinar la percepción de los neumólogos sobre el

impacto de este tratamiento en la calidad de vida de sus pacientes.

## Métodos

Se seleccionaron aleatoriamente 106 neumólogos con experiencia clínica en el uso de roflumilast, y distribuidos por todas las Comunidades Autónomas (CC.AA.) españolas. Para garantizar la homogeneidad de la muestra, la empresa CE-GEDIM llevó a cabo muestreos aleatorios con reemplazamientos estratificados por CC.AA. utilizando como fuente la base de datos OneKey. Se realizó un cuestionario que se alojó en una página web. Se les entregó una clave a los médicos para acceder a la web y responder la encuesta entre diciembre de 2011 y febrero de 2012. Las repuestas fueron almacenadas en una base de datos *OneKey* para su análisis.

La encuesta consistía en 20 preguntas (Anexo). Las tres primeras eran preguntas para confirmar que el médico encuestado tenía experiencia clínica suficiente con roflumilast. Para continuar con la encuesta se requería experiencia clínica con roflumilast, tener más de 20 pacientes en tratamiento y que el tiempo medio estimado en tratamiento fuera de más de tres meses. Tras esta primera fase, el resto de la encuesta fue llevada a cabo por 50 neumólogos que cumplían estos tres requisitos.

La pregunta 4 recababa datos sobre la frecuencia con que los pacientes volvían a sus revisiones y las preguntas 5 y 6 exploraban las razones que llevaban al clínico a elegir este fármaco. Las preguntas de la 7 a la 12 investigaban los cambios clínicos y en la calidad de vida de los pacientes, así como qué pacientes obtuvieron mayor beneficio a juicio de sus médicos. La preguntas 13 y 14 examinaron aspectos sobre el uso combinado de roflumilast y otros tratamientos para la EPOC. La pregunta 15 se interesaba por posibles efectos positivos o negativos de roflumilast en enfermedades concomitantes de los pacientes. Las preguntas 16 y 17 trataban sobre los efectos secundarios, y la 18 y 19 sobre puntos fuertes y débiles del medicamento. Finalmente, en la última cuestión se preguntaba si algún otro grupo de pacientes, diferentes a los que utilizan roflumilast en la actualidad, podría, en un futuro, beneficiarse de este tratamiento.

## Análisis estadístico

Para llevar a cabo el cálculo del tamaño muestral se ha tenido en cuenta un universo de aproximadamente 7.000 neumólogos españoles. A este respecto, asumiendo un nivel de confianza del 85%, estimando un margen de error de un 10% además de un nivel de heterogeneidad en la población de un 50%, se requieren 52 encuestas para proceder al estudio.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo. Las respuestas a la encuesta se expresan en porcentaje de especialistas que opinan sobre alguna de las cuestiones.

## Resultados

De los 106 neumólogos a los que se le ofreció realizar la encuesta, el 57,5% accedieron a rellenarla por lo que se

obtuvieron 61 encuestas. Respondieron médicos de 25 provincias pertenecientes a 14 CC.AA. Las provincias con una mayor tasa de respuesta fueron Madrid con un 14,75% de las encuestas respondidas (9 encuestas) y Barcelona con un 11,48% (7 encuestas), seguidas de Vizcaya con un 6,56% (4 encuestas) y Castellón, Ciudad Real, La Coruña, Tenerife y Zaragoza con un 4,92% (3 encuestas cada una). Por CC.AA., Andalucía sumó un 16,39% de las encuestas respondidas (10 encuestas), seguida de la Comunidad de Madrid y Cataluña con el 14,75% y el 11,48% (9 y 7 encuestas respectivamente).

## Experiencia de uso y duración del tratamiento

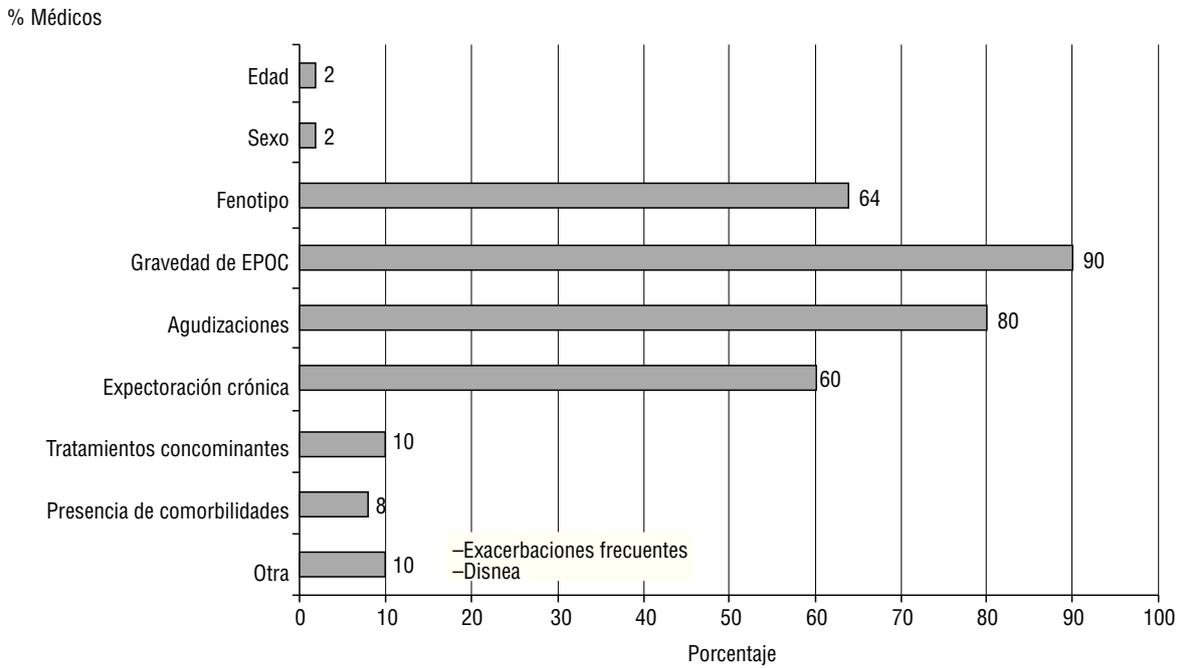
El 100% de los 61 neumólogos que iniciaron el cuestionario referían tener experiencia en el uso de roflumilast. El 38% de ellos tenían en el momento de la encuesta entre 30 y 50 pacientes con este tratamiento y otro 38% entre 20 y 25 pacientes. El 4% de los neumólogos tenía entre 60 y 100 pacientes y un 2% refirieron tener más de 100 pacientes en tratamiento con roflumilast. La media global de pacientes en tratamiento fue de 31,11 (IC 95%: 25,51-36,72). El 18% de los neumólogos que iniciaron la encuesta (11 médicos) tenía menos de 20 pacientes en tratamiento, por lo que fueron excluidos del estudio. Por lo tanto, 50 neumólogos, con experiencia en el manejo del fármaco y más de 20 pacientes en tratamiento, completaron el resto de la encuesta.

## Criterios de selección de los pacientes

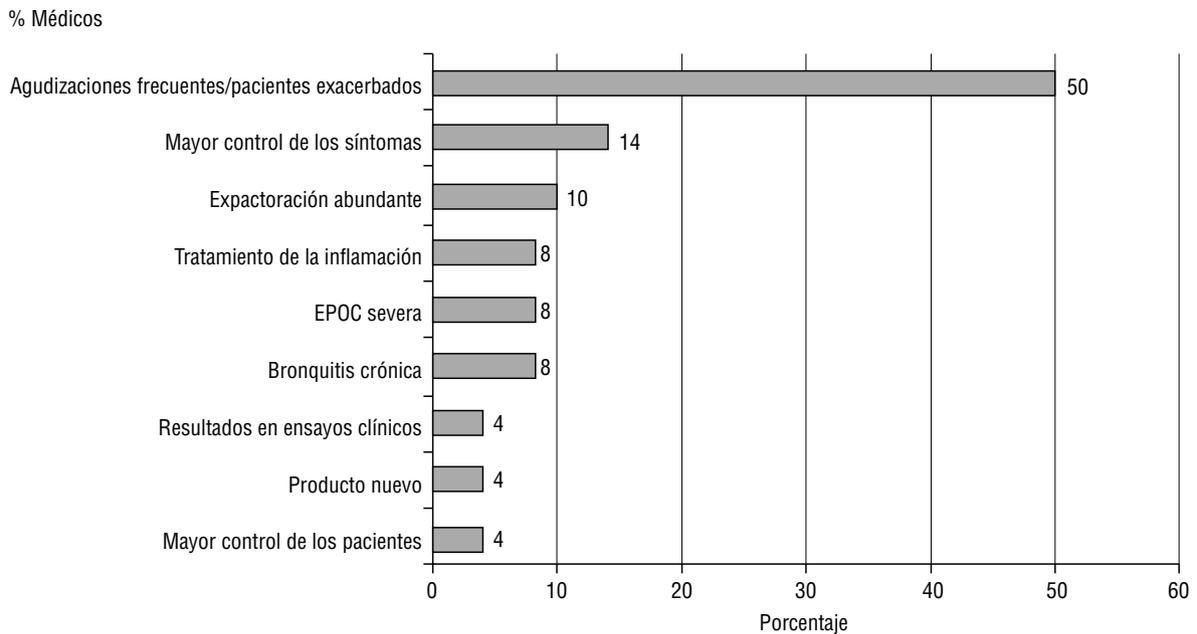
Las siguientes dos preguntas solicitaban a los encuestados que señalaran al menos tres características en las que se basaban para seleccionar a los pacientes a los que prescribía roflumilast y que detallaran brevemente las razones que les habían llevado a elegir este fármaco. La gravedad de la EPOC, las agudizaciones y el fenotipo fueron las tres características en las que más se basaron los especialistas para tratar a un paciente con roflumilast (fig. 1). Las principales razones por las que los especialistas pautaron este tratamiento fueron su eficacia contra las agudizaciones/exacerbaciones, un mayor control de los síntomas y la expectoración abundante (fig. 2).

## Evolución de los aspectos clínicos

Respecto a los aspectos clínicos de la EPOC que habían podido verse influidos por el tratamiento con roflumilast, en la mayoría de los casos los especialistas consideraron que el tratamiento mejoraba algo o mejoraba significativamente la tos, la disnea, la cantidad de expectoración, el color del esputo, la facilidad para expectorar y los ruidos respiratorios (fig. 3). El 82% consideró que el dolor de garganta y la congestión nasal no se vieron afectados por el tratamiento. Por otro lado, según el 48% de los especialistas, la expectoración fue el síntoma clínico que mejoró en mayor medida con el tratamiento con roflumilast, seguidos por la calidad de vida (elegido por el 16%), la disnea (14%), la capacidad de ejercicio (10%), el estado de ánimo (6%) y la tos u otros síntomas (4%). Además, el especialista refirió que el tratamiento mejoró algo o mejoró significativamente todas las cuestiones relacionadas con



**Figura 1** Características en las que se basan los especialistas para seleccionar a los pacientes a los que prescriben roflumilast (se expresa en porcentaje de médicos que referían cada una de las características; se pedían tres características por lo que suman más de 100%).



**Figura 2** Principales razones que han llevado a los especialistas a elegir el tratamiento con roflumilast (se expresa en porcentaje de médicos que refería cada una de las razones; se podía aducir más de una por lo que suman más del 100%).

las actividades habituales de la vida diaria por las que se preguntó, que fueron caminar, capacidad de ejercicio, descanso nocturno, vestirse, asearse, desarrollar tareas del hogar, trabajo, estado de ánimo, actividades de ocio y vida sexual (fig. 4).

**Calidad de vida**

El 84% de los neumólogos encuestados respondió que observaba una mejoría en algunos aspectos relacionados con la calidad de vida mientras que para un 14% esta mejoría era

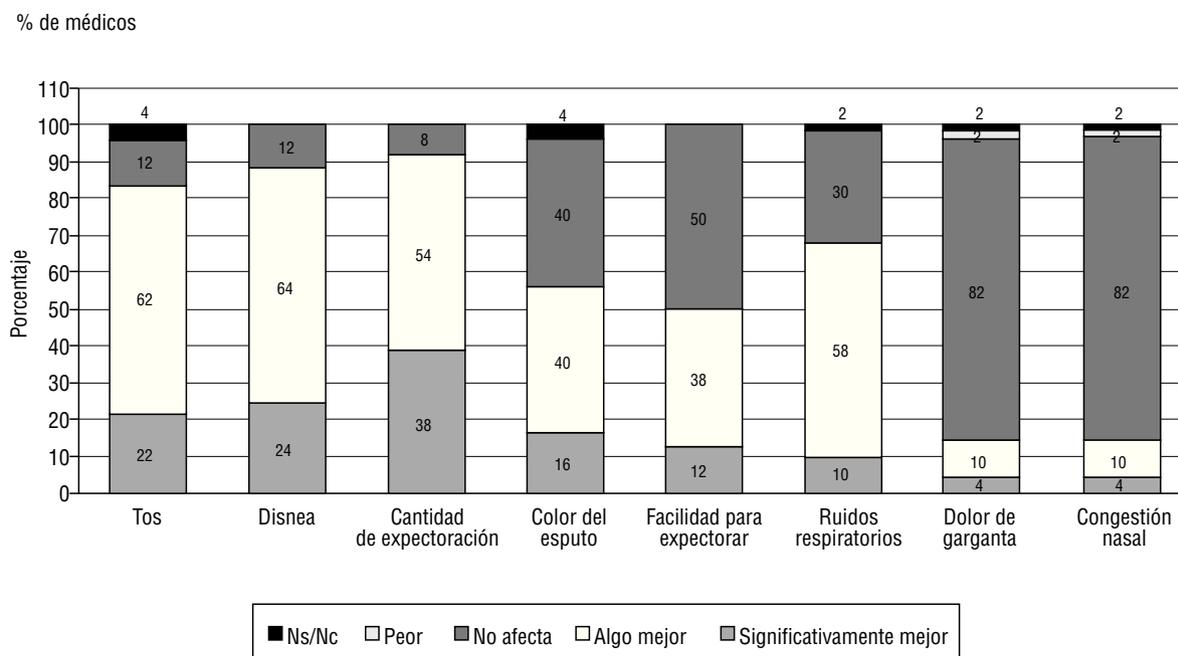


Figura 3 Cambios estimados en los diferentes aspectos clínicos de la EPOC en pacientes en tratamiento con roflumilast.

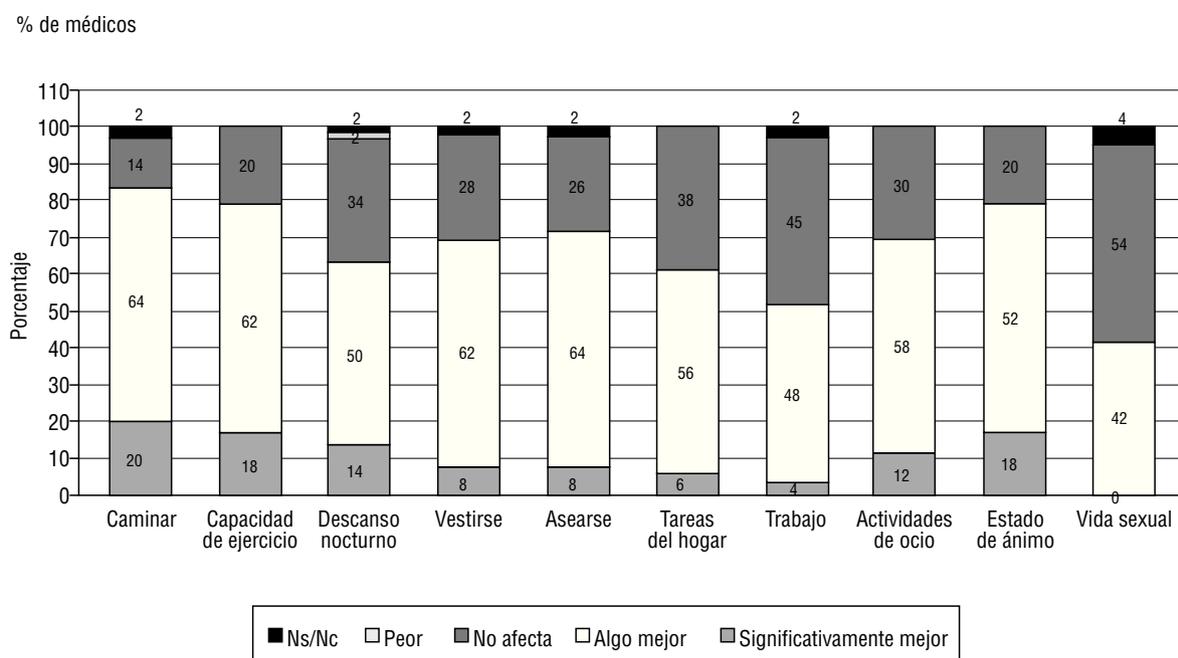


Figura 4 Cambios estimados en algunos aspectos de las actividades habituales de la vida diaria en los pacientes en tratamiento con roflumilast.

muy significativa. Merece la pena destacar que sólo un 2% de los especialistas no percibieron ningún cambio en la calidad de vida de sus pacientes. Profundizando en este aspecto, el 44% de los encuestados refería que observó esta mejoría en la calidad de vida tras dos-tres meses de trata-

miento, un 32% tras uno-dos meses, un 14% más de tres meses y un 10% menos de un mes. El tiempo medio estimado en el que se empieza a observar una mejoría en la calidad de vida de los pacientes tratados con roflumilast fue de 62,42 (IC 95%: 50,35-74,49) días.

## Perfil de los pacientes con mayores beneficios del tratamiento

Los pacientes que obtuvieron mayores beneficios con el tratamiento con roflumilast fueron los graves o muy graves, según consideraron el 80% y el 34% de los encuestados. Por el contrario, un 20% y un 4% consideró que el beneficio era máximo en los pacientes con una gravedad moderada o leve respectivamente (eran posibles varias respuestas, por lo que en esta cuestión los porcentajes no suman 100%). Según el fenotipo del paciente, el 70% consideró que el beneficio fue máximo en el paciente exacerbador y el 52% en el paciente con bronquitis crónica asociada. Un 2% refirió un beneficio máximo en pacientes con enfisema y un 0% lo refirió en pacientes asmáticos.

Según el tratamiento asociado, el 84% de los encuestados encontró un beneficio máximo en pacientes en tratamiento con broncodilatadores, un 68% en tratamiento con corticoides inhalados y un 8% en pacientes en tratamiento con corticoides orales. Finalmente, según las comorbilidades de los enfermos, el beneficio fue máximo en caso de enfermedad cardiovascular para el 60% de los encuestados, la diabetes en el 34%, la enfermedad vascular periférica para el 18% y la artrosis para el 16%.

## Cambios en los tratamientos asociados

A la pregunta de si el tratamiento con roflumilast había permitido disminuir o retirar algún otro fármaco con el que el paciente ya estaba en tratamiento para su problema respiratorio o para otra enfermedad crónica, el 50% de los encuestados refirió la teofilina, el 36% no mencionó ningún fármaco, el 20% los corticoides orales, el 18% los corticoides inhalados, el 6% el oxígeno, el 2% los anticolinérgicos y otro 2% los beta 2 adrenérgicos.

Un 82% de los neumólogos encuestados afirman que añaden roflumilast a otros tratamientos ya pautados previamente, mayoritariamente a broncodilatadores (26% y corticoides inhalados (20%). Por el contrario, un 32% de los médicos retiraban la teofilina al iniciar el tratamiento con roflumilast en un 37% de los pacientes.

## Efecto sobre enfermedades concomitantes

En lo referente a las enfermedades concomitantes, un 16% de los médicos refirieron un cambio en la obesidad o en la diabetes siendo, en todos los casos, mejoría de la misma. Por otro lado, otro 8% de los encuestados manifestó que observó un cambio en la depresión de sus pacientes experimentándose una mejoría en la mitad de los casos y un empeoramiento en la otra mitad. Un 2% de los encuestados refirió cambios en la hipertensión arterial, cardiopatía y artrosis de sus enfermos apreciando mejoría de sus síntomas y otro 2% refirió cambios en pérdida de peso, dispepsia y colitis con empeoramiento de esas comorbilidades.

## Efectos adversos, puntos fuertes y puntos débiles

Para el 80% de los encuestados el efecto secundario más frecuente fue la diarrea. En caso de aparecer, un 90% de los médicos retiraba el tratamiento. Para el 30% de los médicos el efecto adverso más frecuente fue la pérdida de peso lle-

vando esta a la suspensión del tratamiento en el 21% de los casos (en caso de aparecer). La dispepsia, las náuseas y la cefalea fueron mencionadas como el efecto adverso más frecuente en el 22%, 16% y 16% de los encuestados respectivamente. Llevaban a la suspensión del tratamiento en el 13%, 17% y 30% de los casos respectivamente. Otros efectos adversos mencionados con menos frecuencia fueron la pérdida de apetito (8%, con 10% de suspensión), insomnio (10%, con 20% de suspensión), vómitos (4%, con 20% de suspensión) y mareos, dolor articular, decaimiento, nerviosismo y malestar general, referidos todos por un 2% de los neumólogos y con una tasa de suspensión en caso de aparecer del 3%, 10%, 12%, 30% y 51% respectivamente.

El control de las exacerbaciones y el poder antiinflamatorio fueron los puntos fuertes más destacados por los especialistas y los efectos secundarios fueron los puntos débiles mencionados con más frecuencia (fig. 5).

Finalmente, el 82% de los especialistas consideraba que hay grupos de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con roflumilast a parte de aquellos en los que se utiliza en la actualidad. Se mencionó principalmente los pacientes con EPOC moderada más bronquitis crónica y más de tres reagudizaciones al año, así como los pacientes con EPOC de fenotipo exacerbador y más de tres agudizaciones al año entre otros grupos.

## Conclusiones

Roflumilast ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con EPOC en grandes ensayos clínicos aleatorizados<sup>9</sup>. Sin embargo, dado que está comercializado desde hace relativamente poco tiempo, existen muchos aspectos que merecen ser investigados en cuanto a su utilización en la práctica clínica diaria más allá de los ensayos clínicos. En este estudio hemos recogido las impresiones de médicos especialistas en neumología, distribuidos por todas las CC.AA. de España, que han tenido la oportunidad de utilizar roflumilast en su práctica clínica diaria. Se preguntaron principalmente cuestiones relativas a la eficacia y seguridad del medicamento. Otras cuestiones que se trataron de explorar incluyeron el efecto del tratamiento en los diferentes síntomas y en la calidad de vida de los enfermos, el perfil del paciente al que se le está prescribiendo roflumilast, qué pacientes se benefician más del mismo, cómo se está usando combinado con otros tratamientos, posibles beneficios en otras comorbilidades fuera de la EPOC o puntos fuertes y débiles que se han encontrado en su uso.

Casi el 60% de los especialistas que tuvieron la oportunidad de rellenar el cuestionario lo hicieron y, además, todos ellos refirieron experiencia en el uso de roflumilast. La media estimada de pacientes en tratamiento fue de 31. Los médicos con más de 20 pacientes en tratamiento (50 especialistas) continuaron la encuesta y estimaron que sus pacientes llevaban de media seis meses y medio con el tratamiento y en su gran mayoría volvían a las revisiones. Todos estos datos parecen indicar que este medicamento se ha incorporado en la práctica diaria de los neumólogos que manejan pacientes con EPOC en el territorio español, y que se está acumulando una experiencia considerable en su uso.

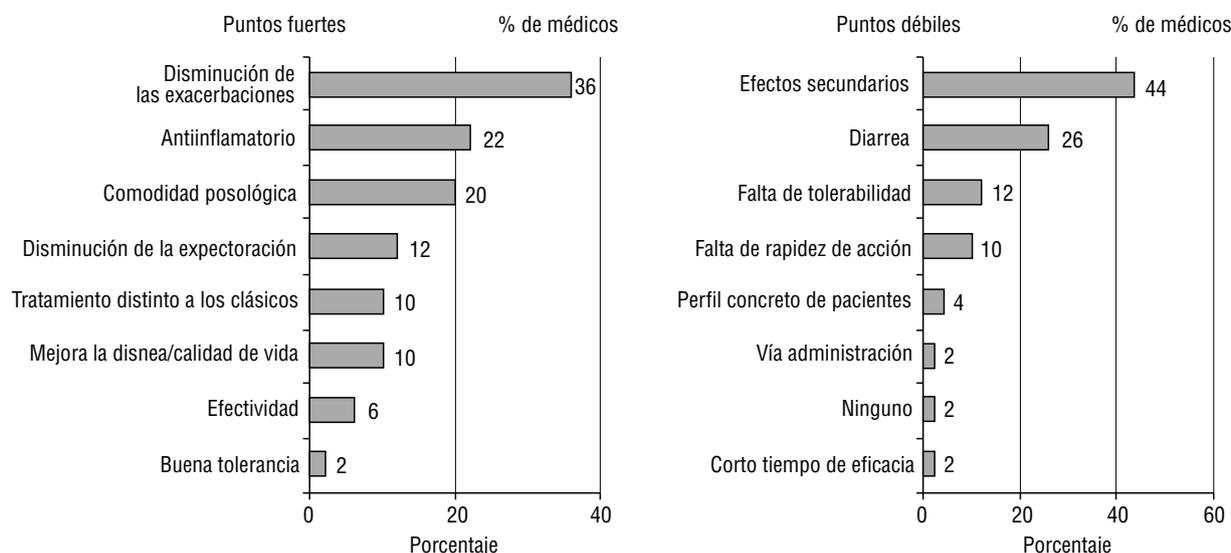


Figura 5 Puntos fuertes y puntos débiles del tratamiento con roflumilast.

Tto: tratamiento

Una de las características clínicas más relevantes de la EPOC es sufrir frecuentes exacerbaciones por su impacto en la calidad de vida de los pacientes<sup>10</sup> y el incremento en el riesgo de mortalidad<sup>11,12</sup>. Los datos de la encuesta indican que el perfil del paciente con EPOC al que se le pauta roflumilast es el de un enfermo con una EPOC grave y con exacerbaciones frecuentes de la enfermedad. Sabemos que en la práctica clínica, una gran parte de los pacientes con EPOC grave y bronquitis crónica asociada permanecen sintomáticos y sufren exacerbaciones repetidas, a pesar de estar bajo tratamiento con distintas combinaciones de fármacos. Por ello, los datos de la encuesta sugieren que los neumólogos utilizan roflumilast para contribuir a paliar esta necesidad médica no cubierta con las terapias clásicas de la EPOC (broncodilatadores/corticoides inhalados).

Todos los estudios llevados a cabo con 500 mg de roflumilast oral una vez al día, han demostrado una mejoría significativa en la FEV<sub>1</sub> pre y postratamiento broncodilatador comparado con placebo<sup>3</sup>. Pero además, ya desde los primeros estudios del desarrollo clínico de roflumilast, como el estudio M2-107, se encontraron evidencias del efecto beneficioso de este tratamiento sobre las exacerbaciones de la EPOC<sup>13</sup>. Otros estudios, (como el estudio M2-112)<sup>14</sup>, sugerían además que la reducción en las exacerbaciones era más pronunciada en pacientes con bronquitis crónica asociada<sup>15</sup>. Los estudios siguientes confirmaron la mayor eficacia del tratamiento con roflumilast en pacientes con enfermedad moderada y grave, con signos de bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes tanto comparado con placebo (estudios M2-124 y M2-125)<sup>16</sup> como añadido a tiotropio (M2-128) o añadido a salmeterol (M2-127)<sup>17</sup>.

Los datos de los estudios concuerdan con los motivos aducidos en la encuesta para pautar el tratamiento con roflumilast, pues los médicos buscaban la disminución de las agudizaciones y el control de los síntomas y de la expectoración abundante. En este sentido, es interesante destacar que las expectativas puestas en una reducción de estos síntomas parecen confirmarse posteriormente, pues la mayoría

de los especialistas consideraron que el tratamiento mejoraba algo o mejoraba significativamente la tos, la disnea, la cantidad de expectoración, el color del esputo, la facilidad para expectorar y los ruidos respiratorios, tal y como se ve en la figura 3. De igual forma, para el 48% de los especialistas, la expectoración fue el síntoma clínico que mejoró en mayor medida con el tratamiento con roflumilast, seguidos por la calidad de vida y la disnea. Como era de esperar se consideró que los pacientes que obtuvieron mayores beneficios con el tratamiento con roflumilast fueron los graves o muy graves, el paciente exacerbador y el paciente con bronquitis crónica asociada. Probablemente, por ello los encuestados consideraban que el control de las exacerbaciones con roflumilast, y su poder antiinflamatorio, eran los mayores puntos fuertes de este tratamiento.

Hablando específicamente de la disnea, en algunos estudios con roflumilast se ha evaluado esta variable a través de diversos scores como el *Shortness of Breath Questionnaire*<sup>18</sup> o el *Transition Dyspnoea Index*<sup>19</sup>. Los resultados observados en la encuesta coinciden con las mejorías, generalmente modestas pero significativas, que han encontrado algunos estudios en la mejoría de éste parámetro, como por ejemplo en los estudios M2-124 y M2-125 que compararon roflumilast con placebo<sup>16</sup> o en el estudio M2-128 que estudió la combinación de roflumilast y tiotropio<sup>17</sup>.

En lo referido a la calidad de vida relacionado con la salud, los estudios M2-107 y M2-112 evaluaron el efecto de roflumilast sobre este parámetro a través del *St. George's Respiratory Questionnaire*<sup>20</sup>. En ambos casos, la puntuación total media de este índice mejoró significativamente en los pacientes tratados con roflumilast respecto al estado basal, pero no se alcanzó significación estadística frente a placebo. Sin embargo, la percepción del 98% de los médicos participantes en nuestro estudio es que los pacientes mejoran su calidad de vida, al menos en algunos aspectos, y que el tiempo medio estimado en el que se empieza a observar esta mejoría es de dos meses. De forma congruente, como se ve en la figura 4, la mayoría de los médicos pensaba que

los pacientes mejoraron en numerosas cuestiones relacionadas con las actividades habituales de la vida diaria como caminar, la capacidad de ejercicio, el descanso nocturno, vestirse, asearse, desarrollar tareas del hogar, el trabajo, el estado de ánimo, actividades de ocio o vida sexual. También se percibió en algunos casos, un efecto positivo de roflumilast sobre otras comorbilidades asociadas a la EPOC como la obesidad o la diabetes, tal vez por el efecto del fármaco sobre la disminución de la masa grasa<sup>21</sup>. La aparente discrepancia existente entre los resultados sobre calidad de vida referidos por los pacientes en los cuestionarios autoadministrados en los ensayos clínicos y la percepción de los neumólogos descrita en este estudio puede ser probablemente debida a que la calidad de vida es un concepto muy amplio. En él se engloba de una manera compleja la salud física y mental de la persona, el nivel de independencia, las relaciones sociales, el bienestar y la satisfacción<sup>22,23</sup>. Por ello, debido a su naturaleza multidimensional, la calidad de vida se puede abordar desde diferentes ángulos. En investigación clínica en EPOC se valora principalmente el estado de salud, que es un componente de la calidad de vida que se centra en la percepción de la salud en términos de la capacidad de la realización de actividades físicas, emocionales y sociales<sup>24,25</sup>. Por el contrario, el bienestar visto desde la perspectiva de un médico o de un cuidador es un concepto más que subjetivo que absoluto y no puede ser comparado con el descrito por el paciente.

Otros aspectos novedosos investigados, y que no se pueden estudiar en los ensayos clínicos, se referían al uso de roflumilast dentro del arsenal terapéutico disponible en la EPOC. La mayoría de los médicos añade el tratamiento a las combinaciones pautadas previamente salvo en el caso de la teofilina que se retira en un gran porcentaje de casos. La teofilina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa mientras que roflumilast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4. El uso de teofilina en la EPOC viene limitado por sus efectos secundarios y su estrecho margen terapéutico<sup>26</sup>. Parece lógica su sustitución por agentes más selectivos como roflumilast<sup>27</sup>. Además, no existen datos que apoyen el uso concomitante de teofilina y roflumilast, por ello la Agencia Europea de Medicamentos desaconseja su uso de forma concomitante<sup>1</sup>.

Finalmente, respecto a la tolerancia, los efectos secundarios más frecuentes percibidos fueron la diarrea, la pérdida de peso, la dispepsia, las náuseas y la cefalea. Esto es congruente con lo encontrado en los ensayos clínicos donde los efectos adversos más frecuentes fueron: pérdida de peso, diarrea, náuseas, dolor de cabeza y pérdida de apetito. En nuestro estudio, la diarrea y la cefalea ocasionaba la suspensión del tratamiento en una gran proporción de casos. Sin embargo, en los ensayos clínicos hay que destacar que estos efectos adversos presentaban una temporalidad, ya que el 80% de las molestias gastrointestinales y la cefalea se resolvían en menos de cuatro semanas<sup>2</sup>. En estos estudios, la suspensión del tratamiento debido a efectos adversos se movió entre el 9-16% en los pacientes tratados con roflumilast y el 5-10% en los pacientes tratados con placebo<sup>2</sup>. En lo referente al porcentaje de retiradas de tratamiento debido a diarreas, la disparidad encontrada entre los datos de este estudio (correspondientes a la práctica clínica diaria) y los ensayos clínicos, pone de manifiesto que un mayor seguimiento y control de los pacientes (tal y como ocurre en los estudios

experimentales) podría afectar positivamente a la adherencia al tratamiento en pacientes tratados con roflumilast.

## Limitaciones del estudio

La limitación más importante de nuestro estudio podría ser que cerca de un 40% de los médicos a los que se invitó a participar en el estudio no respondieron a la encuesta. Se podría pensar que los médicos que no respondieron son aquellos que tienen peores experiencias con el uso del medicamento. Sin embargo, se sabe que en general las razones que llevan a los médicos a no responder encuestas suelen ser otras como la falta de tiempo, la falta de interés en el estudio o cuestiones de confidencialidad<sup>28</sup>. Además, la tasa de respuesta de alrededor del 60% está dentro de lo esperado para las encuestas en el ámbito de la medicina<sup>29</sup>. Desafortunadamente, no se llevó a cabo una recogida de los datos de los neumólogos que no procedieron a completar la encuesta, por lo que no se puede asumir que sus características fueran comparables a aquellos que sí lo hicieron. Además, y causado en parte por el limitado tamaño muestral, no se puede asegurar que el número de neumólogos encuestados haya sido suficiente para garantizar la representatividad de todas las CC.AA.

Otro de los posibles sesgos del estudio es que no se estableció ningún criterio de exclusión de los médicos participantes en función de su experiencia previa con el fármaco, por ejemplo, por su participación en ensayos clínicos. Además, debido a la naturaleza del estudio, ciertos aspectos declarados por los investigadores, como puede ser número de pacientes en tratamiento con el fármaco, tiempo medio de tratamiento etc. no fueron verificados.

Por otro lado, y aunque los autores consideramos que hubiera podido resultar interesante la presentación de resultados analíticos del estudio (por ejemplo estratificación por subgrupos), el reducido tamaño muestral hace que este aspecto no sea viable.

Estos hechos, unidos a que no se estableció ningún tipo de comparador y a que la encuesta no dispone de validación hacen que los resultados obtenidos en esta encuesta deban ser interpretados con cautela.

Podemos concluir con nuestro estudio que los médicos especialistas están familiarizados con el uso de roflumilast y que lo usan dentro de las indicaciones recomendadas<sup>30,31</sup>. La mayoría perciben que este tratamiento se asocia a una mejoría en síntomas de la EPOC, como la tos, la disnea, la cantidad de expectoración, y en la calidad de vida de sus pacientes. No obstante, hay que destacar que con frecuencia los efectos adversos gastrointestinales motivaban una retirada del tratamiento, lo que sugiere la necesidad de establecer en la práctica clínica estrategias que mejoren la tolerancia del tratamiento, dado que en su mayoría son efectos adversos leves y transitorios.

En conclusión, roflumilast cumple en la mayoría de los casos con las expectativas que depositan los neumólogos en este tratamiento en términos de eficacia clínica y de seguridad.

## Financiación

El estudio contó con el apoyo de Takeda Farmacéutica España S.A.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que han recibido una compensación económica por parte de Takeda Farmacéutica de acorde a su participación.

## Bibliografía

- European Medicines Agency. Daxas 500 micograms film-coated tablets: summary of product characteristics [online]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001179/human\\_med\\_001363.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001179/human_med_001363.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [Acceso el 23 de marzo 2012].
- Pinner NA, Hamilton LA, Hughes A. Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther*. 2012;34(1):56-66.
- Izquierdo Alonso JL. Inhibidores de fosfodiesterasa-4: roflumilast. *Rev Clin Esp*. 2011;211(2):22-30.
- Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD002309.
- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. En prensa 2012.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(7):247-57.
- Espinosa de los Monteros-Garde, et al. Estudio observacional para evaluar el efecto de roflumilast (Daxas®) asociado a tiotropio y una combinación (LABA/ICS) sobre la calidad de vida y otros parámetros funcionales en pacientes con EPOC. Congreso Anual de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid, España; 2012. p96.
- Dobarganes, et al. Estudio observacional de cohortes para determinar la eficacia de roflumilast (Daxas®) dentro de la práctica clínica habitual en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asociada a bronquitis crónica: estudio EFIRO-HCSC. Congreso Anual de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid, España; 2012. p. 95.
- Sanford M. Roflumilast: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2010;70(12):1615-27.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103(5):692-9.
- Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbröker D, Bethke TD. Roflumilast--an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9485):563-71.
- Calverley PMA, Sánchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):154-61.
- Izquierdo Alonso JL. Perfil clínico de roflumilast. *Arch. Bronconeumol*. 2010;46 Suppl 10:25-32.
- Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
- Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):695-703.
- Eakin EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. University of California, San Diego. *Chest*. 1998;113(3):619-24.
- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest*. 1984;85(6):751-8.
- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 33-7.
- Wouters, et al. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on body composition in chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society International Conference. New Orleans, 2010. May 14-9.
- WHOQOL group: The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41:1403-9.
- Braido F, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, et al. Specific recommendations for PROs and HRQoL assessment in allergic rhinitis and/or asthma: a GA(2)LEN task-force position paper. *Allergy*. 2010;65: 959-68.
- Leidy NK. Functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Image J Nurs Sch* 1995;27:23-4.
- Curtis JR, Patrick DL. The assessment of health status among patients with COPD. *Eur Respir J*. 2003; Suppl 41:36s-45s.
- Antoniu SA. New therapeutic options in the management of COPD – focus on roflumilast. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:147-55.
- Rabe KF, Hiemstra PS. Theophylline for chronic obstructive pulmonary disease? Time to move on. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):868-9.
- VanGeest JB, Johnson TP, Welch VL. Methodologies for improving response rates in surveys of physicians: a systematic review. *Eval Health Prof*. 2007;30(4):303-21.
- Cook JV, Dickinson HO, Eccles MP. Response rates in postal surveys of healthcare professionals between 1996 and 2005: an observational study. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:160.
- Rennard SI, Calverley PMA, Goehring UM, Bredenbröker D, Martínez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast - the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir Res* 2011;12:18.
- Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Bredenbroeker D, et al. Roflumilast with long-acting b2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J* 2011; 38:553-60.

## Anexo Encuesta transversal roflumilast

1. ¿Tiene experiencia clínica con roflumilast?

- Sí  No

2. ¿Cuántos pacientes tiene en tratamiento con roflumilast?

3. ¿Qué tiempo medio estima que han mantenido sus pacientes el tratamiento con roflumilast?

4. ¿Qué porcentaje de estos pacientes han vuelto a visitas de control a su consulta?

5. Señale al menos 3 características en las que se basa para seleccionar a los pacientes a los que prescribe roflumilast:

- Edad  Agudizaciones  
 Sexo  Expectoración crónica  
 Fenotipo  Tratamientos concomitantes  
 Gravedad de EPOC  Presencia de comorbilidades  
 Otra (especificar) \_\_\_\_\_

6. En aquellos pacientes a los que ha pautado roflumilast, detalle brevemente las razones que le han llevado a elegir este fármaco.

7. En estos pacientes, ¿en qué medida estima que el tratamiento con roflumilast ha cambiado los siguientes aspectos clínicos?

	Significativamente mejor	Algo mejor	No afecta	Peor
Tos				
Disnea				
Cantidad de expectoración				
Color del esputo				
Facilidad para expectorar				
Ruidos respiratorios				
Dolor de garganta				
Congestión nasal				

8. En su opinión, ¿cuál considera que es el síntoma clínico que mejora en mayor medida con el tratamiento con roflumilast?

Síntoma clínico	
Tos	
Disnea	
Expectoración	
Capacidad de ejercicio	
Estado de ánimo	
Calidad de vida	
Otro (especificar)	

9. En estos pacientes, ¿en qué medida estima que el tratamiento con roflumilast ha cambiado los siguientes aspectos de sus actividades habituales?

	Significativamente mejor	Algo mejor	No afecta	Peor
Caminar				
Capacidad de ejercicio				
Descanso nocturno				
Vestirse				
Asearse				
Tareas del hogar				
Trabajo				
Actividades de ocio				
Estado de ánimo				
Vida sexual				

(Continúa)

**Anexo** Encuesta transversal roflumilast (Continuación)

10. En su experiencia clínica, ¿en qué medida considera que el tratamiento con roflumilast afecta a la calidad de vida de los pacientes?

- Mejora muy significativamente la calidad de vida de los pacientes  
 Mejora en algunos aspectos la calidad de vida de los pacientes  
 No se percibe mejora en la calidad de vida de los pacientes  
 Empeora la calidad de vida de los pacientes

11. En su práctica clínica ¿cuánto tiempo de media tardó en observar una mejoría en la calidad de vida en los pacientes tratados con roflumilast?

- Días  
 Semanas  
 Meses  
 No observó mejoría

12. Dentro de su experiencia clínica, ¿qué tipo de pacientes fueron los que obtuvieron mayores beneficios con el tratamiento con roflumilast? Por favor, detalle lo más posible sus características (por ejemplo gravedad de la EPOC, fenotipo, edad, tratamientos asociados, comorbilidades...). Marque todas las que procedan.

Gravedad	Leve <input type="checkbox"/>	Moderado <input type="checkbox"/>	Grave <input type="checkbox"/>	Muy grave <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fenotipo	Enfisema <input type="checkbox"/>	Bronquitis crónica <input type="checkbox"/>	Exacerbador <input type="checkbox"/>	Asmatiforme <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamientos asociados	Broncodilatadores <input type="checkbox"/>	Corticoides inhalados <input type="checkbox"/>	Corticoides orales <input type="checkbox"/>		
Comorbilidades	Diabetes <input type="checkbox"/>	Cardiovasculares <input type="checkbox"/>	Artrosis <input type="checkbox"/>	Enf. vascular periférica <input type="checkbox"/>	Otras <input type="checkbox"/>
Otras (especificar)					

13. El tratamiento con roflumilast, ¿ha permitido disminuir o retirar algún otro fármaco con el que el paciente ya estaba en tratamiento para su problema respiratorio o para otra enfermedad crónica?

- No, ninguno  
 Oxígeno  
 Teofilinas  
 Corticoides orales  
 Corticoides inhalados  
 Beta 2 adrenérgicos  
 Anticolinérgicos  
 Otra (especificar)

14. ¿En qué porcentaje de sus pacientes se ha añadido roflumilast al tratamiento pautado (sin retirar ningún fármaco) y en qué porcentaje ha sido en sustitución de algún fármaco?

- 14.1. Añadido: \_\_\_\_%      14.1.1 Señale cuál/cuáles ha añadido: \_\_\_\_\_  
 14.2. Reemplazando: \_\_\_\_%      14.2.1 Señale cuál/cuáles ha reemplazado: \_\_\_\_\_

15. Desde el inicio del tratamiento con roflumilast, ¿ha observado en algún paciente cambio(s) en alguna enfermedad concomitante? Detalle en que enfermedades ha mejorado o empeorado si lo hubiera hecho:

Enfermedad concomitante

Mejoría: \_\_\_\_\_

Empeoramiento: \_\_\_\_\_

16. ¿Cuál o cuáles han sido los efectos adversos que ha observado con mayor frecuencia en los pacientes tratados con roflumilast?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

17. ¿En qué porcentaje de casos procedió a la retirada del fármaco cuando aparecieron los efectos adversos mencionados?

\_\_\_\_\_%

18. ¿Cuál considera que es el “punto más fuerte” de roflumilast?

19. ¿Y cuál es su “punto débil”?

**Anexo** Encuesta transversal roflumilast (*Continuación*)

20. Tras los resultados observados inicialmente ¿cree que hay algún grupo de pacientes, diferente a los que se utiliza en la actualidad, que podrían beneficiarse de este tratamiento? Especifíquelo.

Patología

- Pacientes con EPOC leve
- Pacientes con EPOC moderada
- Pacientes con EPOC grave
- Pacientes con EPOC muy grave
- Pacientes con EPOC en grado moderado + bronquitis crónica y más de 3 agudizaciones año
- Pacientes con EPOC tipo enfisematoso y (tos y expectoración) y más de 3 agudizaciones año
- Pacientes con EPOC tipo asmático y más de 3 agudizaciones año
- Pacientes con EPOC tipo exacerbador y más de 3 agudizaciones año
- Pacientes con tratamiento corticoideo asociado
- Pacientes con comorbilidades asociadas (diabetes, cardiovasculares, artrosis, etc)
- En pacientes con bronquitis crónica asociado a tratamiento broncodilatador
- Otras ¿cuál? \_\_\_\_\_