



EDITORIAL

Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la EPOC



New perspectives in the pharmacological treatment of COPD

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea, que se define con una obstrucción persistente y progresiva al flujo aéreo y una exposición a determinados factores ambientales, básicamente el tabaco. Sin embargo, cada vez es más reconocida la participación de la contaminación del aire en el desarrollo de la enfermedad sobre todo en determinadas zonas geográficas, ya que aumenta el riesgo de cambios en las vías respiratorias pequeñas de EPOC, en mujeres y fumadores. Los pacientes presentan síntomas respiratorios (tos, disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio), pero a estos síntomas también se unen los de las diversas comorbilidades a las que frecuentemente se asocia¹⁻³.

La principal característica es la disminución irreversible del flujo aéreo durante la espiración forzada. Esto puede ser el resultado de una pérdida de elasticidad del parénquima pulmonar, un aumento de la resistencia al flujo de la vía aérea de conducción o a ambos. La remodelación de las vías respiratorias y la inflamación en los tejidos puede adquirir proporciones muy diferentes según el paciente.

La importancia de la enfermedad viene dada por la alta prevalencia, sobre el 10% de los mayores de 40 años⁴, que se prevea aumentará en los próximos años debido a la exposición continuada a los factores de riesgo y al envejecimiento de la población.

En la Unión Europea, se estima que los costes asociados a la EPOC representan alrededor del 6% del presupuesto sanitario total. En el documento «Libro blanco sobre la carga socio-económica de la EPOC»⁵ se pone de manifiesto que es una de las principales enfermedades crónicas en términos de impacto social, sanitario y económico. Respecto a la carga asistencial que genera, se estima que la media anual de visitas al médico de familia es de 5. Estos pacientes generan el 2% de todas las visitas hospitalarias y es responsable del 9% de las bajas laborales y de hasta un 35% de las incapacidades permanentes. En la estrategia EPOC del Sistema Nacional de Salud, el Ministerio de Sanidad estima que los

costes imputables a esta patología superan los 750 millones de euros/año. El coste directo medio oscila entre 1712-3238 euros paciente/año y se distribuyen entre hospitalización (40-45%), fármacos (35-40%) y visitas/pruebas diagnósticas (15-25%)⁶.

Representa un fuerte impacto sobre el bienestar social no solo de las personas que padecen la enfermedad, sino también en su entorno social y afectivo.

La EPOC es el prototipo de enfermedad crónica, debido a que es una patología progresiva caracterizada por la aparición de episodios de exacerbación aguda con una elevada carga de morbilidad asociada.

El objetivo principal del seguimiento y tratamiento del paciente con EPOC es mejorar/reducir los síntomas y actuar sobre el riesgo futuro principalmente evitando las exacerbaciones y disminuyendo la progresión del deterioro pulmonar y, como no, de la mortalidad. Al actuar sobre los síntomas, mejoramos la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida.

La primera acción debe ser la prevención primaria, actuando sobre los factores de riesgo: tabaco y contaminación atmosférica. En la prevención son imprescindibles las políticas socioeconómicas a nivel nacional e internacional. A menor escala, disponemos de actuaciones que podemos realizar en la consulta para evitar el tabaquismo o para realizar la deshabituación en el caso que el paciente continúe fumando.

También se ha demostrado que la actividad física en estos pacientes mejora la tolerancia al esfuerzo y puede reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida. De hecho, la actividad física es un factor importante que se relaciona con la mortalidad.

Centrándonos en el tratamiento farmacológico, hay 2 aspectos a tener en cuenta. El primero, los propios fármacos en sí. Es importante la elección de la sustancia activa, pero también del dispositivo de administración de esta y la adherencia de los pacientes al tratamiento. La vía de administración de elección para los diversos fármacos disponibles

es la vía inhalada, que actúa directamente sobre el órgano diana y que permite minimizar el riesgo de efectos adversos. El dispositivo de inhalación se tiene que adaptar al paciente, su efectividad está más relacionada con el uso correcto del mismo que con el tipo de dispositivo. Por ese motivo cobra mucha importancia la educación sanitaria de los pacientes.

En los últimos 10 años no ha habido grandes cambios en nuevos fármacos en el tratamiento farmacológico. Al revisar los estudios clínicos publicados en los últimos años se observa un aumento progresivo de las publicaciones hasta el 2013, cuando alcanza el máximo. Posteriormente se mantiene en fase de meseta hasta el 2020 y a partir de entonces empieza a descender el número de publicaciones al respecto.

La base del tratamiento del paciente con EPOC continúa siendo los broncodilatadores, tanto los betaadrenérgicos como los anticolinérgicos. A estos los clasificamos en de corta y de larga duración¹⁻³.

Entre los de corta duración, disponemos de salbutamol (albuterol) y la terbutalina como betaadrenérgico, y como anticolinérgico de corta duración el ipratropio.

Tampoco existen cambios en los de larga duración disponibles tanto en los betaadrenérgicos (salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol i vilanterol [LABA]), como en los anticolinérgicos (tiotropio, glicopirronio, aclidinio, umeclidinio [LAMA]).

El otro grupo farmacológico utilizado es el de los corticoides inhalados, en el que tampoco existen novedades respecto a los principios activos comercializados. Están indicados en combinación con los broncodilatadores para la prevención de las exacerbaciones en pacientes con unos determinados perfiles clínicos. Se ha demostrado que la eosinofilia en sangre puede ser una buena variable para ver la efectividad, aunque el punto de corte aún está en debate, si bien los pacientes con valores inferiores a 100 eosinófilos/mm³ no serían candidatos al tratamiento y los que presentan valores superiores a los 300 sí que lo serían.

En los pacientes de bajo riesgo, según los criterios de GesEPOC, o pacientes no exacerbadores según GOLD, grupo A y B, el tratamiento es con broncodilatadores en monoterapia o la asociación de estos.

Otros grupos terapéuticos como los inhibidores de la fosodiesterasa, cuyo mayor representante es el roflumilast, no han confirmado las expectativas sobre eficacia y, además, los datos sobre seguridad son preocupantes a nivel de patología psiquiátrica y arritmias, por lo que su papel queda como fármaco de tercera línea en pacientes de alto riesgo con exacerbaciones frecuentes tipo bronquitis crónica ya que no está controlado con broncodilatadores y corticoides.

Al no haber nuevos principios activos, la pregunta es dónde se focalizan las novedades en el tratamiento. Si se tiene en cuenta la heterogeneidad del paciente con EPOC, los esfuerzos deben ir dirigidos a identificar qué poblaciones, o subtipos de pacientes, o cómo se denominan actualmente, qué etiotipos⁷ responden mejor a la asociación de los diversos fármacos actualmente disponibles. Los etiotipos propuestos son la EPOC determinada genéticamente (como en el déficit de alfa 1-antitripsina), la EPOC por desarrollo anormal a nivel pulmonar, la EPOC influenciada por diversos factores ambientales (como la

influencia de las diversas formas de inhalación del tabaco y de otros factores de polución ambiental), la EPOC asociada a infecciones, la EPOC asociada a asma y EPOC que no se ha podido asociar a factores determinados⁸.

Investigaciones recientes han demostrado que la EPOC puede tener orígenes tempranos en la vida y que existen numerosos factores relacionados con una función pulmonar subóptima que interactúan y se acumulan con el paso del tiempo. Estas observaciones y la comprensión más profunda de las diferentes fisiopatologías de estos tipos hacen que se abran nuevas oportunidades para posibles nuevos enfoques terapéuticos para estos grupos.

En una línea similar y teniendo en cuenta la heterogeneidad de la EPOC, nace el concepto de los rasgos tratables que se utiliza para referirse a una característica (clínica, fisiológica o biológica) que se puede identificar mediante pruebas diagnósticas o biomarcadores y que tiene un tratamiento específico^{3,9}. GesEPOC identifica 9 en los que destaca el déficit de alfa-1-antitripsina, la bronquitis crónica, el enfisema grave, la hiperinsuflación pulmonar, la infección pulmonar crónica, la insuficiencia respiratoria crónica o la caquexia³.

En el momento actual el arsenal del que se dispone en las combinaciones son la asociación de broncodilatadores (LAMA + LABA), asociaciones de betaadrenérgicos con corticoides (LABA + CI) y, finalmente, la triple terapia (LAMA + LABA + CI).

La doble broncodilatación no es inferior en eficacia a la asociación de LABA y corticoide y tiene un perfil de seguridad mejor. Es preferible el uso de esta siempre que no haya un componente inflamatorio de tipo asmático.

La triple terapia (LABA + LAMA + CI) está indicada en pacientes de alto riesgo, exacerbadores. Mejora la disnea, la calidad de vida y reduce las exacerbaciones; incluso algunos estudios apuntan que podría modificar la mortalidad en estos pacientes^{10,11}.

Una línea terapéutica de futuro son los anticuerpos monoclonales. Los anti-IL5 como el mepolizumab y anticuerpos contra receptores de IL-5 (benralizumab), estarían indicados en pacientes con EPOC grave con frecuentes exacerbaciones y eosinofilia a pesar de tratamiento inhalado de alta intensidad para reducir las exacerbaciones.

En el tratamiento de los pacientes con EPOC tenemos puntos de mejora importantes; el primero es el infradiagnóstico y el diagnóstico precoz que pasa por implementar la realización de la espirometría en la atención primaria. El segundo es el seguimiento de los pacientes para poder detectar complicaciones, comorbilidades, los factores tratables mencionados anteriormente y posibles problemas en la adherencia y realización del tratamiento. En este seguimiento es muy importante la participación de todos los profesionales sanitarios como enfermería y la farmacia comunitaria¹².

El tercero a tener en cuenta es el tratamiento en las fases avanzadas de la enfermedad en las que aspectos de coordinación con otros niveles asistenciales y la valoración integral no solo clínica sino también sociosanitaria cobran gran importancia.

Respecto a los nuevos tratamientos en los pacientes con EPOC, desde la visión de la atención primaria, más que depositar la esperanza en nuevos fármacos se ha de priorizar la realización de espirometrías, el diagnóstico

precoz y la realización de un seguimiento estructurado de los pacientes con EPOC.

Bibliografía

1. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024. [consultado 28 Nov 2023]. Disponible a: <http://goldcopd.org>
2. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:69–81.
3. Ferguson GT, Make B. Stable COPD: Initial pharmacologic management. En: UpToDate, Stoller JK, editor [acceso 28 Nov 2023]. <https://wkhealthce.my.site.com/customers/s/article/How-do-I-cite-an-UpToDate-topic?language=es>
4. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:61–9.
5. Hidalgo A, Oliva J. Libro blanco sobre la carga socio-económica de la EPOC. Madrid: Ed Instituto Max Weber. 2015. ISBN 978-84-606-7028-5.
6. Actualización de la estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Informe enero de 2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
7. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: Time for its revision. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:1317–25.
8. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022;399:2227–42, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00470-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00470-6).
9. Pérez de Llano L, Miravittles M, Golpe R, Alvarez-Gutiérrez FJ, Cisneros C, Almonacid C, et al. A proposed approach to chronic airway disease (CAD) using therapeutic goals and treatable traits: A look to the future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2091–100.
10. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al., IMPACT Investigators. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671–80.
11. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:553–64.
12. Criterios de derivación en EPOC. Continuidad asistencial. IMC 2023, Madrid. ISBN: 978-84-19457-41-7. Depósito legal: M-18163-2023.

Pere J. Simonet
EAP Viladecans-2, DAP Metropolitana Sud-ICS, Viladecans,
España
Correo electrónico: psimonet.cp.ics@gencat.cat