

NUEVOS TRATAMIENTOS EN EPOC

Inhibidores de la PDE4: roflumilast

J.L. Izquierdo Alonso

Servicio de Neumología, Hospital Universitario, Guadalajara, España

PALABRAS CLAVE

Roflumilast;
EPOC;
Bronquitis crónica;
Tratamiento

KEYWORDS

Roflumilast;
COPD;
Chronic bronchitis;
Treatment

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término que engloba un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de obstrucción crónica de las vías aéreas. Este amplio paraguas diagnóstico incluye varios fenotipos clínicos que se solapan y que responden de forma diferente a cada tipo de intervención terapéutica. Roflumilast es un fármaco perteneciente a la nueva clase terapéutica de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Se puede considerar el primer fármaco desarrollado para el tratamiento de un fenotipo específico de la EPOC (EPOC asociada a bronquitis crónica). En modelos preclínicos, roflumilast ha mostrado una potente acción antiinflamatoria sobre una amplia variedad de células y mediadores inflamatorios, así como sobre otros mecanismos etiopatogénicos propios de la EPOC. El presente documento revisa la evidencia generada durante el desarrollo clínico de roflumilast, con un énfasis especial en los estudios que valoran el fármaco en el contexto similar a nuestra práctica clínica habitual.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Phosphodiesterase-4 inhibitors: roflumilast

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) encompasses a group of diseases characterized by chronic airway obstruction. This broad diagnostic umbrella includes several clinical phenotypes that overlap and respond differently to each type of therapeutic intervention. Roflumilast is a drug belonging to the new therapeutic class of phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitors and can be considered the first drug to be developed for a specific COPD phenotype (COPD associated with chronic bronchitis). In preclinical models, roflumilast has shown potent anti-inflammatory action against a wide variety of cells and inflammatory mediators, as well as against the etiopathogenic mechanisms of COPD. The present article reviews the evidence generated during the clinical development of roflumilast, with special emphasis on studies evaluating the drug in a context similar to that of routine clinical practice.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno prevenible y tratable¹. Para alcanzar este objetivo necesitamos mejorar 2 aspectos clave que en los últimos años han quedado relegados a un segundo puesto en el manejo clínico de la enfermedad.

En primer lugar es necesario desarrollar fármacos innovadores que permitan actuar en dianas terapéuticas sobre las que no actúan adecuadamente los tratamientos actuales. Desafortunadamente, el nivel de innovación en el campo de la EPOC ha sido limitado. En las 2 últimas décadas, las principales novedades en el tratamiento farmacológico han sido sólo mejoras de tratamientos ya conocidos, especialmente anticolinérgicos, beta-2 agonistas y corticoides inhalados. Si se analiza el número de ensayos clínicos activos en EPOC en diciembre de 2010², puede observarse que es muy inferior (1.143) al número de estudios en cáncer de pulmón (3.406) o en asma (2.854), y sólo ligeramente superior al de enfermedades relativamente raras como la fibrosis pulmonar (583). Esta situación no se justifica si tenemos en cuenta la gran carga que genera la EPOC, tanto sobre el paciente como sobre la sociedad³.

En segundo lugar, debemos adaptar más el tratamiento a las características de cada paciente. Las últimas guías clínicas han propuesto que el tratamiento de la EPOC esté dirigido fundamentalmente por criterios de gravedad basados en los hallazgos de la espirometría forzada. Estos mensajes de difusión y apoyo de la espirometría son muy importantes ya que, en la práctica clínica, la función pulmonar no se mide de forma rutinaria y un porcentaje muy elevado de estos pacientes carece de un diagnóstico correcto. Sin embargo, reivindicar el papel de la espirometría no significa que los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) deban ser el patrón de oro para establecer un tratamiento⁴. Para un mejor manejo de la EPOC es necesario identificar, incluso desde un punto de vista exclusivamente clínico, pacientes con características singulares (fenotipos), que pueden responder de una forma diferenciada

a ciertos tratamientos⁵⁻⁷. Los pacientes con EPOC y bronquitis crónica asociada representan un subgrupo de especial interés. Ello se debe a que estos pacientes, fácilmente identificables en la práctica clínica por la presencia de tos crónica y producción de esputo, sufren aproximadamente el doble de exacerbaciones al año que los pacientes sin bronquitis crónica⁶. Por otra parte, en los pacientes con EPOC, la tos crónica y la producción de esputo se consideran marcadores de la inflamación bronquial subyacente⁸.

Roflumilast viene a abrir un nuevo camino en el tratamiento de la EPOC, ya que es un fármaco perteneciente a la nueva clase terapéutica de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y además se puede considerar el primer fármaco desarrollado para el tratamiento de un fenotipo específico de la EPOC (EPOC asociada a bronquitis crónica).

Perfil farmacológico de roflumilast

El adenosin monofosfato cíclico (AMPc) está implicado en la regulación de un gran número de funciones de las células inflamatorias. Los inhibidores de la PDE inducen una acumulación del AMPc intracelular al interferir con su degradación (fig. 1). El aumento de la concentración intracelular de AMPc activa la proteincinasa A, que aumenta la fosforilación de las proteínas, lo que conduce a la inhibición de la quimiotaxis, a una menor infiltración inflamatoria, una disminución de la liberación de mediadores inflamatorios y citotóxicos y, al reducir la inflamación, una relajación del músculo liso bronquial.

Se han identificado 11 familias de PDE, que abarcan 50 isoformas diferentes. La PDE4 es probablemente la más compleja, con 4 genes (A, B, C y D) que codifican esta enzima y con una serie de variantes en el extremo N-terminal⁹. Roflumilast es un inhibidor selectivo de la PDE4 con múltiples acciones antiinflamatorias dirigidas específicamente a los mecanismos inflamatorios que predominan en la EPOC. Roflumilast es 700 veces más selectivo para la inhibición de

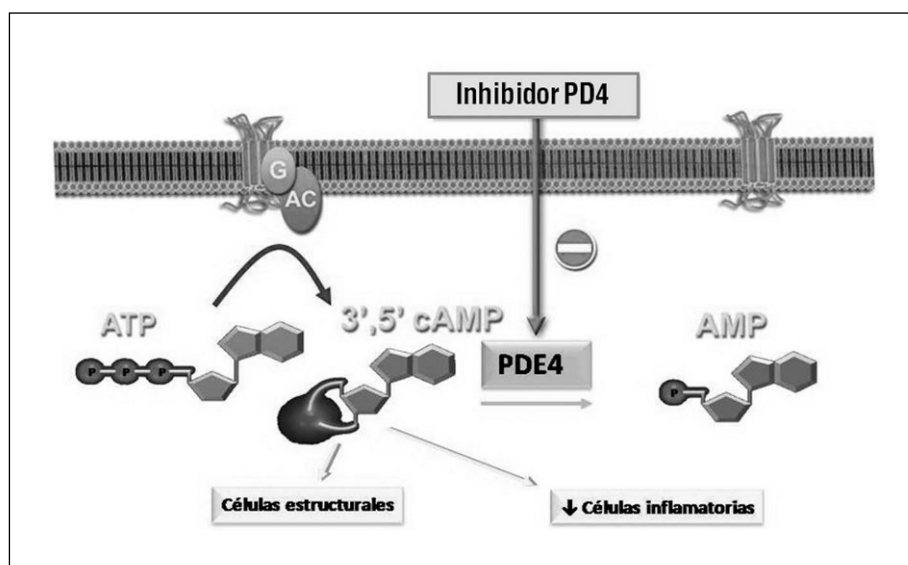


Figura 1 Los inhibidores de la PDE inducen una acumulación del AMPc intracelular al interferir con su degradación. El aumento de la concentración intracelular de AMPc da lugar a una inhibición de la quimiotaxis, a una menor infiltración inflamatoria, una disminución de la liberación de mediadores inflamatorios y citotóxicos y, al reducir la inflamación, una relajación del músculo liso bronquial.

la PDE4 que para cualquiera de las otras isoenzimas y no muestra selectividad subtipo PDE4, con la excepción de PDE4C, que se inhibe con una potencia ligeramente inferior.

El efecto de roflumilast en la EPOC es antiinflamatorio. La EPOC se caracteriza por una inflamación crónica dominada por los neutrófilos, macrófagos y linfocitos CD8 (citotóxicos), principalmente en las pequeñas vías aéreas y en el parénquima pulmonar. La mayoría de las células implicadas en la EPOC contiene principalmente la isoenzima PDE4. Estas células son atraídas hacia las vías respiratorias por mediadores como la interleucina (IL)-8 o el leucotrieno B4 (LTB4), que son producidos por los macrófagos alveolares en las vías respiratorias inflamadas. En varios estudios *in vitro* e *in vivo* con células humanas implicadas en la patogenia de la EPOC, roflumilast (y su metabolito activo) suprimió la liberación de varios mediadores como el LTB4, el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), granzima B, e IL-2, IL-4, IL-5 e IL-13. Adicionalmente, se ha observado que roflumilast induce una inhibición de la formación de enfisema y del remodelado de las vías respiratorias, y una reducción de la producción de moco.

El efecto de roflumilast sobre la inflamación en pacientes con EPOC fue analizado en un estudio doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con EPOC leve-moderada. Al final del periodo de tratamiento, el número de neutrófilos en esputo inducido disminuyó en un 35% con roflumilast en comparación con el placebo. En cambio, en un estudio anterior, los glucocorticoides orales o inhalados no redujeron el número de neutrófilos en el esputo inducido de pacientes con EPOC. En otro estudio en voluntarios sanos, roflumilast 500 µg/día durante 28 días inhibió el flujo de neutrófilos en el LBA en un 39% tras la exposición a endotoxina bronquial. Un examen exhaustivo de esta cuestión está fuera del alcance de esta revisión, pero se puede ver en artículos más específicos^{9,10}.

La estructura química de roflumilast se muestra en la figura 2. Está disponible en comprimidos y no requiere condiciones especiales de conservación. El efecto de roflumilast no se ve afectado con la ingesta de alimentos o con la hora del día a la que se administre. La absorción del fármaco es rápida y casi completa. La concentración máxima (T_{max}) se alcanza en menos de 1 h con una biodisponibilidad absoluta del 79%. El fármaco se une a las proteínas plasmáticas (98,9%) y las concentraciones plasmáticas estables de roflumilast se alcanzan después de 4 días de la administración oral 1 vez al día.

El metabolito principal de roflumilast en seres humanos y la mayoría de las especies animales es roflumilast N-óxido, que es activo y aumenta considerablemente la actividad del compuesto original. Roflumilast N-óxido es sólo 2-3 veces menos potente que el compuesto original, mantiene una alta selectividad de isoenzimas PDE y no muestra la selectividad para los subtipos de PDE4. En los seres humanos, este metabolito representa alrededor del 90% de la inhibición de la PDE4 y el 10% se atribuye al compuesto original.

El fármaco se excreta casi completamente como metabolitos inactivos a través de la orina. No es necesario realizar ajuste de la dosificación en ancianos, insuficiencia renal o con la mayoría de los medicamentos más comunes. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no de-

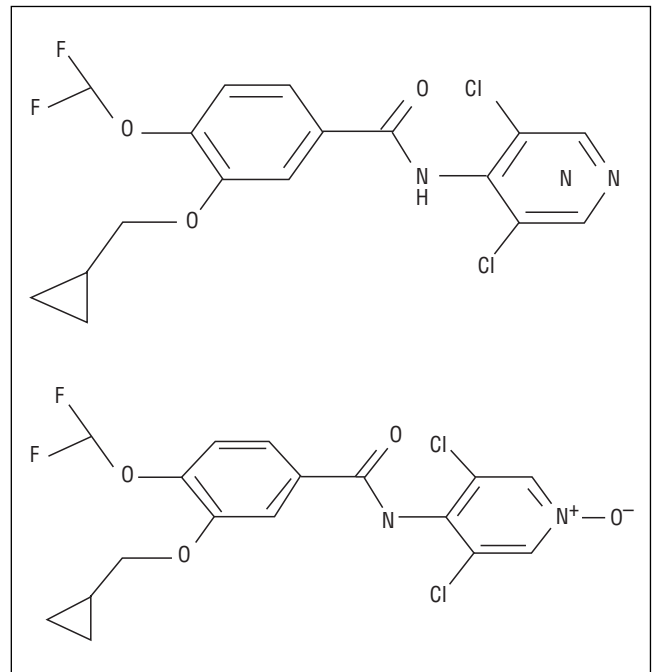


Figura 2 Estructura química del roflumilast y su metabolito activo, el N-óxido roflumilast.

berán tomar roflumilast. A pesar de que el consumo de tabaco aumenta el CYP1A2, el tabaquismo tiene una influencia menor en el perfil farmacocinético de roflumilast.

Posicionamiento de roflumilast en el tratamiento de la EPOC

En modelos preclínicos roflumilast ha mostrado una potente acción antiinflamatoria sobre una amplia variedad de células y mediadores inflamatorios, así como sobre otros mecanismos etiopatogénicos propios de la EPOC^{9,10}. Por lo tanto, el papel de roflumilast en la EPOC debe ser como fármaco antiinflamatorio.

Actualmente, la primera opción en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con EPOC son los fármacos broncodilatadores de acción prolongada, que incluyen a los agonistas β_2 de larga acción (LABA) y a los agentes antimuscarínicos de larga acción (LAMA). LABA y LAMA han mejorado significativamente el manejo clínico de pacientes sintomáticos, reduciendo incluso el número de exacerbaciones. Sin embargo, cada vez se otorga más relevancia al componente inflamatorio, que está asociado con el riesgo de exacerbaciones, con más síntomas y con un deterioro acelerado de la función pulmonar. Por este motivo, en pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes es habitual la utilización de un corticoide inhalado (CI) (antiinflamatorio) y broncodilatador.

Sin embargo, una gran parte de los pacientes que sufren EPOC grave y bronquitis crónica asociada permanecen sintomáticos y sufren exacerbaciones repetidas, a pesar de estar tratados con distintas combinaciones de estos fármacos. Por tanto, dentro de un área con una evidente necesi-

dad médica no cubierta es necesario contar con nuevas terapias que proporcionen un efecto adicional a las alternativas terapéuticas actuales. Roflumilast, utilizado junto a otros tratamientos habituales en la EPOC, se ha mostrado eficaz precisamente en este grupo de pacientes. Este hecho se debe a que roflumilast posee unas propiedades farmacológicas y un mecanismo de acción distintos a los de los CI y los broncodilatadores.

Los requisitos que establecen las agencias americana (FDA) y europea (EMA) del medicamento han exigido demostrar la eficacia del fármaco frente a placebo. Este efecto favorable ha sido confirmado de forma consistente en los estudios pivotaes de 1 año de seguimiento, M2-124/125, realizados en pacientes con EPOC grave y muy grave¹¹. Sin embargo, dado que los broncodilatadores de acción prolongada son y seguirán siendo el primer escalón terapéutico, desde un punto de vista clínico resulta especialmente importante conocer el beneficio que roflumilast aporta a los pacientes que ya están con esta primera medida terapéutica. Esta información será especialmente útil no sólo en términos de evidencia, sino también de validez externa, un aspecto que no siempre se ha tenido en cuenta en el desarrollo de fármacos para el paciente con EPOC, y que es clave a la hora de extrapolar esta información al manejo clínico de nuestros pacientes.

Eficacia clínica añadido a los agonistas β 2 de larga acción

Aproximadamente el 50% de los pacientes incluidos en los estudios M2-124/125 recibió tratamiento concomitante con un LABA, lo que supone un total aproximado de 1.500 pacientes¹¹. Por otra parte, el estudio M2-127¹², que analizó la combinación roflumilast + salmeterol frente a salmeterol + placebo en pacientes con EPOC moderada y grave, también aporta resultados interesantes que apoyan la utilización conjunta de estos 2 fármacos, a pesar de la menor duración del estudio (6 meses) y de que en éste la presencia de bronquitis crónica no era un requisito de entrada.

Función pulmonar

En el análisis conjunto de los estudios M2-124/125, la magnitud del efecto de roflumilast sobre el FEV₁ pre y posbroncodilatador fue similar en la subpoblación que recibió tratamiento concomitante con LABA. Concretamente, roflumilast incrementó el FEV₁ prebroncodilatador en 46 y 50 ml frente a placebo, en pacientes con o sin tratamiento concomitante con LABA, respectivamente. En el estudio M2-127, los incrementos alcanzados cuando se añadió roflumilast a un tratamiento de mantenimiento con salmeterol fueron de 49 ml en el FEV₁ prebroncodilatador y de 60 ml en el posbroncodilatador. Basándose en estos resultados se puede concluir que roflumilast mejora significativamente la función pulmonar, independientemente de que los pacientes tomen de forma concomitante un LABA. Esta propiedad se debe a que roflumilast no ejerce una acción broncodilatadora directa sobre el músculo liso de las vías aéreas, sino que dichas mejorías provienen de su actividad antiinflamatoria¹³ y, por tanto, no estarían influidas por el estado de broncodilatación del paciente. En línea con este dato, en todos los estudios con roflumilast se ha observado que los

incrementos en el FEV₁ posbroncodilatador, tras la toma de un agonista β de corta acción, son iguales o superiores a los alcanzados en el FEV₁ prebroncodilatador.

En resumen, se puede afirmar que el beneficio sobre la función pulmonar observado con roflumilast es clínicamente relevante, especialmente teniendo en cuenta la baja reversibilidad, así como la gravedad de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes (a peor función pulmonar menores incrementos en el FEV₁ en valores absolutos con cualquier tratamiento). Además, estas mejorías se alcanzan a través de un efecto antiinflamatorio y, lo que es más importante, en términos de validez externa, son aditivos a los alcanzados con broncodilatadores (fig. 3).

Exacerbaciones

En los estudios pivotaes M2-124/125 (50% de pacientes con LABA), roflumilast redujo la tasa global de exacerbaciones moderadas o graves un 15 y un 19%, respectivamente. Si nos ceñimos al subgrupo de pacientes con LABA, la reducción alcanzada con roflumilast se elevó al 21%¹⁴. Asimismo, roflumilast disminuyó el riesgo de sufrir una exacerbación y prolongó los tiempos transcurridos hasta la primera o segunda exacerbación en ambos subgrupos, aunque de forma más marcada en los pacientes tratados con LABA. Por motivos estadísticos, el efecto de cualquier intervención sobre las exacerbaciones es más sencillo de demostrar en aquellos individuos con una mayor frecuencia de exacerbaciones¹⁵. En consecuencia, el mayor efecto de roflumilast sobre estas variables en el subgrupo de pacientes tratados con LABA se debe posiblemente a que estos pacientes sufrieron más exacerbaciones debido a su mayor nivel de síntomas basal.

Al igual que ocurre con la función pulmonar, estos resultados pueden considerarse clínicamente relevantes en la población estudiada. En este sentido, se puede afirmar que el estado de salud mejora significativamente cuando la tasa de exacerbaciones disminuye en la magnitud alcanzada con roflumilast^{16,17}. En concreto, la reducción del 21% en pacientes con LABA está en línea con la diferencia del 22% considerada clínicamente importante por Carverley¹⁸ tras el análisis de una serie de ensayos clínicos que comparaban directamente el efecto de distintos tratamientos activos frente a placebo. Además, el efecto de roflumilast es aditivo al de un broncodilatador, lo cual otorga una mayor relevancia a este dato cuando se compara con el citado 22%.

El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar una exacerbación de roflumilast en cada uno de estos estudios osciló entre 3,64 y 5,29 (promedio 4,5). Estos datos también están en línea con el NNT de 4 obtenido por la combinación salmeterol/fluticasona en otros estudios como el TORCH¹⁹, aunque en este caso los estudios sean difícilmente comparables. Además, estos valores se encuentran dentro del rango 2-5, reconocido habitualmente como indicador de que un tratamiento es eficaz²⁰.

El estudio M2-127 confirmó que roflumilast añade un beneficio significativo, en términos de reducción de exacerbaciones, a pacientes que están en tratamiento concomitante con un LABA. La reducción de exacerbaciones moderadas o graves con roflumilast fue aún mayor en magnitud que la observada en los 2 estudios pivotaes (36,8%; $p=0,0315$)²¹. En este caso, también se prolongó el tiempo hasta la prime-

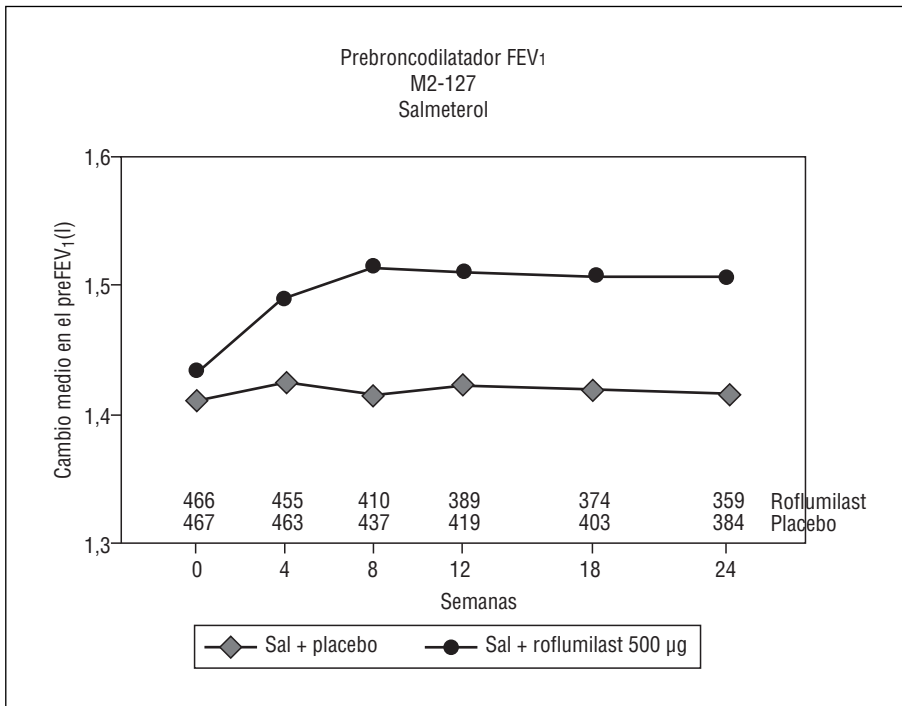


Figura 3 En el estudio M2-127, roflumilast mejoró significativamente la función pulmonar de forma mantenida, independientemente de que los pacientes tomaran de forma concomitante un LABA.

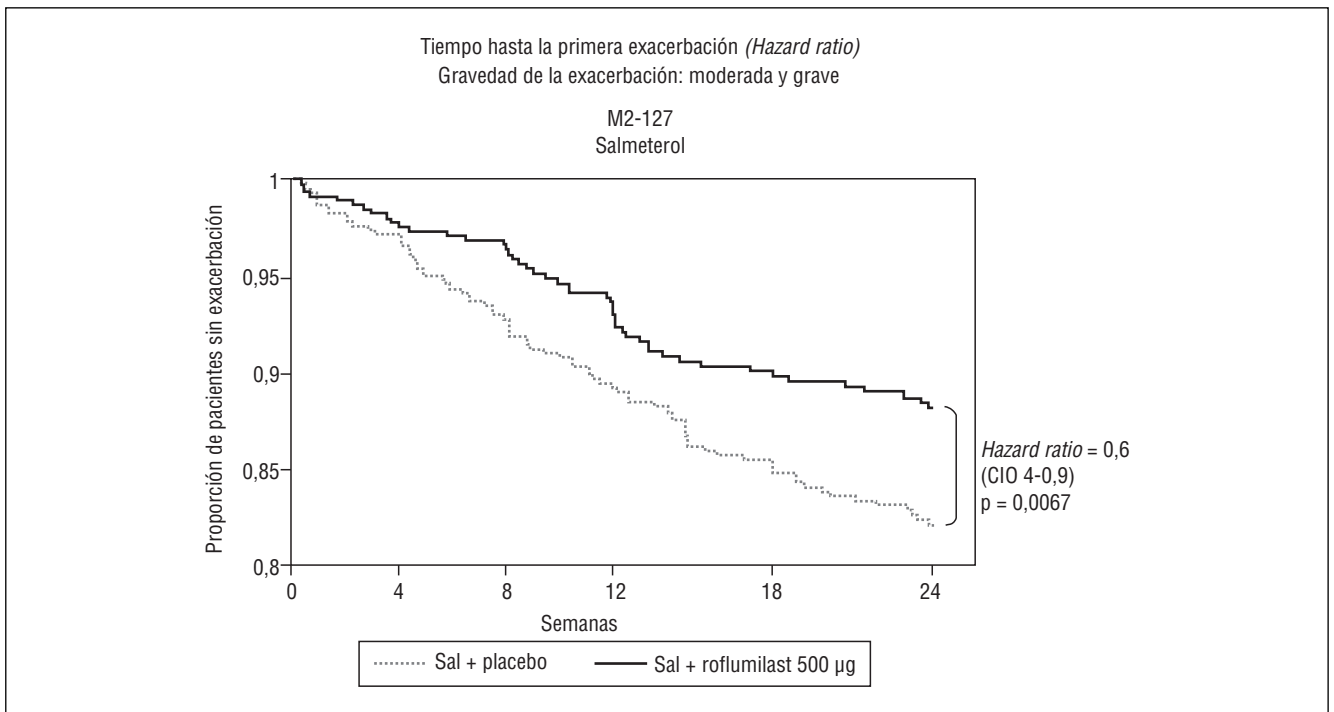


Figura 4 En pacientes tratados con salmeterol, roflumilast prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o grave.

ra exacerbación moderada o grave con una razón de tasas de 0,6 ($p < 0,05$) (fig. 4). Estos resultados adquieren especial trascendencia por haberse obtenido en un estudio que por su potencia y duración de tratamiento estaba diseñado para detectar diferencias en función pulmonar, pero no en exacerbaciones.

Eficacia clínica añadido a tiotropio

Tiotropio es el broncodilatador de larga acción de referencia en el tratamiento de la EPOC, con un uso muy extendido a partir del estadio 2 de gravedad. No obstante, el tratamiento regular con un broncodilatador de larga acción como

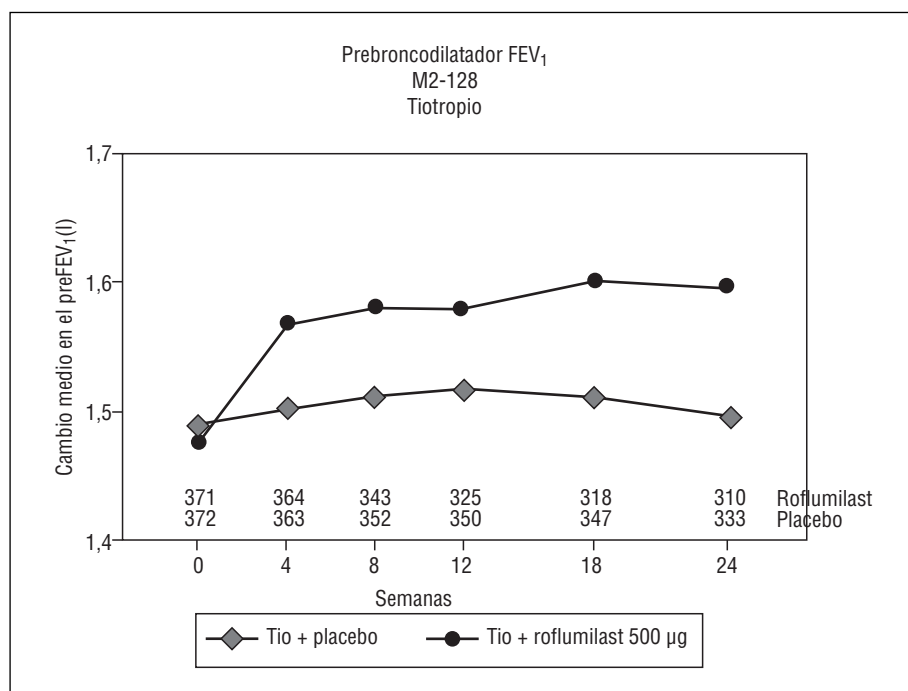


Figura 5 FEV₁ medio prebroncodilatador en estudio M2-128 (tiotropio + roflumilast frente a tiotropio + placebo).

tiotropio posee efectos limitados sobre los síntomas y las exacerbaciones, por lo que un gran número de pacientes con EPOC necesita tratamiento adicional.

Función pulmonar

De forma similar al M2-127, el estudio M2-128 se diseñó para detectar mejorías en función pulmonar, razón por la cual los resultados más concluyentes se obtuvieron en este tipo de variable. El incremento en función pulmonar obtenido con roflumilast fue estadística y clínicamente significativo, mejorando el FEV₁ en 80 ml de forma mantenida durante todo el estudio (fig. 5).

A la hora de evaluar la relevancia de estos resultados es apropiado compararlos con los obtenidos por otras alternativas terapéuticas en estudios similares. La terapia triple con tiotropio y una combinación fija de CI + LABA es ampliamente utilizada en la práctica clínica habitual, por lo que la comparación con esta opción posee una gran validez externa. De entre los escasos estudios que analizan la eficacia de esta combinación, el estudio OPTIMAL, realizado por Aaron et al²², sería el más conveniente para ello (duración del tratamiento de al menos 6 meses). Aunque las poblaciones de ambos estudios no son absolutamente comparables (pacientes más graves en el estudio OPTIMAL), los resultados de función pulmonar sugieren que roflumilast aportaría mejorías al menos comparables en magnitud a las alcanzadas por la combinación de fluticasona + salmeterol: 80 ml ($p < 0,0001$) frente a 59 ml ($p = 0,049$), respectivamente. Si nos limitamos a la población más grave del estudio M2-128 (similar a la del estudio OPTIMAL), esta mejoría sigue siendo superior a la alcanzada por la combinación en el estudio OPTIMAL: 68 ml ($p = 0,0151$).

Exacerbaciones y dificultad respiratoria

Otros datos adicionales obtenidos en el estudio M2-128 apoyan la utilidad del uso combinado de roflumilast con tiotro-

pio. En concreto, roflumilast redujo diversas medidas relacionadas con las exacerbaciones, a pesar de la corta duración del estudio y de la baja tasa de exacerbaciones, al incluir también pacientes moderados. La reducción numérica del 23,2% en exacerbaciones moderadas-graves (no significativa) alcanzada en el estudio M2-128 es incluso superior al 15% (no significativa) logrado por la combinación fluticasona + salmeterol en el estudio de referencia OPTIMAL.

En el estudio M2-128 también se evaluó el efecto del tratamiento sobre la dificultad respiratoria de los pacientes a través del cuestionario Shortness of Breath Questionnaire (SOBQ). La adición de roflumilast a tiotropio incrementó en un 19,5% la proporción de pacientes que alcanzó una mejoría clínicamente significativa (reducción de al menos 5 unidades en la puntuación total del SOBQ) (riesgo relativo: 1,195; $p = 0,002$)²³. Por tanto, se puede afirmar que el efecto de roflumilast sobre variables como la función pulmonar y la reducción de las exacerbaciones se traduce en beneficios clínicos en pacientes tratados con tiotropio.

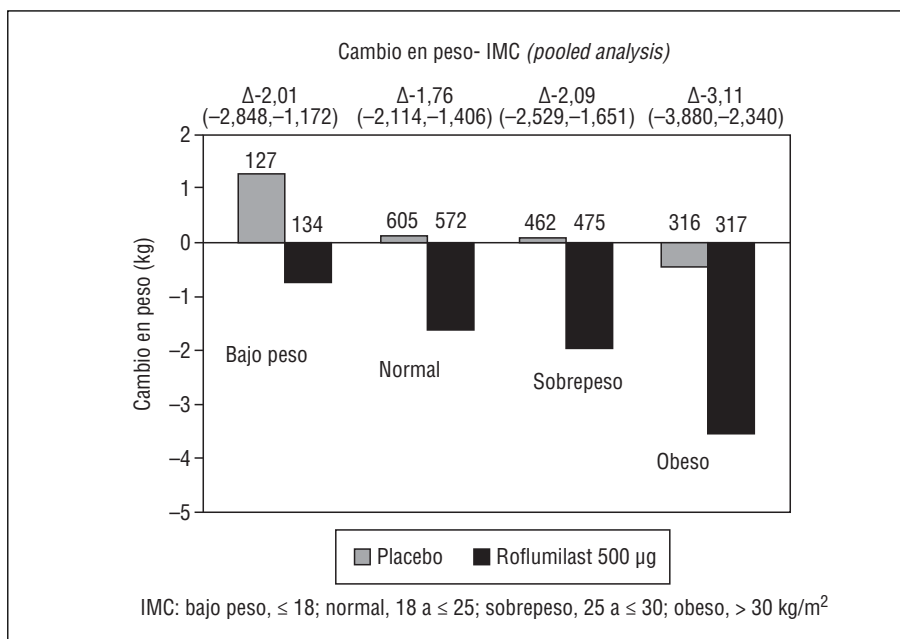
Eficacia clínica añadido a corticosteroides inhalados

Una gran parte de los pacientes que se encuentran en los estadios grave y muy grave de la EPOC también están tratados con CI, por lo que es pertinente analizar su utilización conjunta con roflumilast.

En primer lugar hay que resaltar que tanto roflumilast como los CI son fármacos antiinflamatorios, aunque sus modos de acción son totalmente diferentes. De hecho, la inflamación neutrofilica típica de la EPOC es relativamente resistente a altas dosis de corticosteroides orales o inhalados^{24,25}. Por el contrario, en estudios in vitro e in vivo roflumilast ha mostrado efectos sobre los neutrófilos y también sobre los macrófagos y linfocitos CD8⁺²⁶. Todo ello in-

Tabla 1 Principales efectos adversos de roflumilast en los estudios pivotaes M2-124 y M2-125. Incidencia de efectos adversos ($\geq 2,5\%$)

	M2-124		M2-124	
	Roflumilast 500 μg (n = 769) (%)	Placebo (n = 755) (%)	Roflumilast 500 μg (n = 778) (%)	Placebo (n = 790) (%)
EPOC	9	11	11	15
Diarrea	8	3	9	3
Pérdida de peso	12	3	8	3
Nasofaringitis	7	7	5	6
Infección del tracto respiratorio superior	2	3	4	5
Cefalea	3	2	3	1
Neumonía	2	2	3	2

**Figura 6** La pérdida de peso es uno de los principales acontecimientos adversos de roflumilast. Esta pérdida de peso se apreció en los primeros 6 meses de tratamiento, no progresó de forma significativa posteriormente y se resolvió en la mayoría de los pacientes cuando se interrumpió el tratamiento. Este efecto adverso es más destacado en los pacientes con sobrepeso o con obesidad.

dica que roflumilast actúa de una forma más específica que los esteroides sobre la inflamación de la EPOC y que, en cualquier caso, sus acciones son claramente distintas.

El previsible efecto aditivo de roflumilast sobre los CI, basado en sus diferentes modos de acción, tuvo su confirmación en los resultados obtenidos con roflumilast en el subgrupo de pacientes tratado con CI de los estudios M2-111/112. Estos estudios incluyeron pacientes graves ($\text{FEV}_1 \leq 50\%$) a los que se les realizó un seguimiento de 1 año²⁷. En estos estudios, alrededor del 60% de los pacientes tomó CI ($\leq 2.000 \mu\text{g}$ de beclometasona o equivalente) de forma concomitante. La eficacia de roflumilast con relación a las exacerbaciones y el FEV_1 fue independiente del tratamiento con CI. Concretamente, en la subpoblación de pacientes con EPOC y bronquitis crónica tratada con CI, roflumilast mostró una reducción de las exacerbaciones moderadas o graves del 30,2% ($p = 0,001$)²⁸. Esta complementariedad entre roflumilast y CI justificaría el uso de esta asociación (junto a broncodilatadores) cuando se considere apropiado

sumar ambas acciones en pacientes con alto riesgo de sufrir exacerbaciones.

Valoración de la seguridad de roflumilast

En los estudios realizados en pacientes con EPOC, los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con la toma de roflumilast fueron la diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náuseas (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). Todos ellos fueron en su mayoría leves-moderados y su incidencia disminuyó con la duración del tratamiento²⁹ (tabla 1).

La inhibición de la isoforma PDE4D parece ser la causa de estos efectos adversos gastrointestinales. A este respecto, cilomilast, fármaco perteneciente a este grupo terapéutico cuyo desarrollo fue interrumpido por sus efectos adversos, tiene 10 veces más selectividad por la PDE4D que por cualquier otra isoforma. Por el contrario, roflumilast no se diri-

ge selectivamente a la PDE4D, lo cual explica su mejor tolerancia.

En los estudios de 1 año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo. Esta pérdida de peso, que ocurre de forma más destacada en pacientes con sobrepeso o con obesidad (fig. 6), se observó en los primeros 6 meses de tratamiento, no progresando de forma significativa posteriormente y resolviéndose en la mayoría de los pacientes cuando se interrumpió el tratamiento. Por todo ello, y debido a que roflumilast es un tratamiento crónico, es recomendable la monitorización del peso, especialmente en los primeros meses de tratamiento.

El perfil de roflumilast no se modificó en función del tratamiento concomitante que el paciente estuviera tomando para la EPOC. Este hecho es muy importante porque demuestra que roflumilast, además de ejercer sus efectos beneficiosos independientemente del tratamiento concomitante, es seguro cuando se administra con cualquiera de ellos (LAMA, LABA o CI).

Actualmente, lo más destacable son los efectos gastrointestinales o el dolor de cabeza que algunos pacientes pueden sufrir al inicio del tratamiento. La pérdida de peso no se ha visto asociada a un incremento de la morbilidad y, además, puede monitorizarse fácilmente tanto por el médico como por el paciente.

Conclusión

Roflumilast es un tratamiento realmente innovador para el tratamiento de la EPOC. Su posicionamiento actual será en pacientes con EPOC grave que presenten síntomas de bronquitis crónica. Su asociación con broncodilatadores de larga duración, ya sean LABA o LAMA, permite mejorar significativamente los resultados clínicos sin ningún incremento en los efectos secundarios.

Conflicto de intereses

El autor declara haber participado como consultor y/o ponente para Almirall, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve, GlaxoSmithKline, Nycomed y Pfizer.

Bibliografía

- Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Disponible en: www.goldcopd.com
- Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>
- Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: Results from the confronting survey. *Respiratory Medicine*. 2003;97:S61-9.
- Punturieri A, Croxton TL, Weinmann GG, Kiley JP. Chronic obstructive pulmonary disease a view from the NHLBI. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:441-3.
- Rennard SI, Vestbo J. The many "small COPDs. COPD should be an orphan disease. *Chest*. 2008;134:623-7.
- Burge PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Pérez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135:975-82.
- Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe P, Marsh S, Williams M, Nowitz M, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*. 2009;34:812-8.
- Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:711-7.
- Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, Adnot S, Sanjar S, Beume R, et al. The preclinical pharmacology of roflumilast - A selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:235-56.
- Izquierdo JL, Aparicio J. Roflumilast for COPD. *Drugs Today*. 2010;46:823-31.
- Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *The Lancet*. 2009;374:685-94.
- Fabbri LM, Calverley P, Izquierdo JL, Bundschuh D, Brose M, Martínez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *The Lancet*. 2009;374:695-703.
- Boswell-Smith V, Spina D. PDE4 inhibitors as potential therapeutic agents in the treatment of COPD-focus on roflumilast. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2:121-9.
- Hanania NA, Brose M, Larsson T, Rabe KF. Efficacy of roflumilast in patients receiving concomitant treatments for chronic obstructive pulmonary disease over 12 months. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:A4435.
- Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:68-73.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-303.
- Calverley PM, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003; 362(9389):1053-1061.
- Calverley PM. Minimal clinically important difference-exacerbations of COPD. *COPD*. 2005;2:143-8.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
- McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med*. 1997;126:712-20.
- Izquierdo JL, MacNee W, Biermann E, Goehring UM, McIvor RA. The PDE4 inhibitor roflumilast provides additional clinical benefit in COPD patients receiving salmeterol. the European Respiratory Society Annual Congress 2009. Vienna: September 12th-16th. Abstract 1627.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2007;146:545-55.
- Paggiaro PL, Foden AP. Improvements in breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with roflumilast and tiotropium. *Chest Meeting Abstracts*. 2009;136:3s.
- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22:672-88.
- Loppow D, Schleiss MB, Kannies F, Taube C, Jorres RA, Magnusson H. In patients with chronic bronchitis a four week trial with

- inhaled steroids does not attenuate airway inflammation. *Respir Med.* 2001;95:115-21.
26. Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297:267-79.
 27. Calverley PM, Sánchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenoeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:154-61.
 28. Calverley PM, Martínez FJ, Goehring UM, Rennard SI. Defining patient populations in COPD: experience with roflumilast. 7th International Multidisciplinary Conference on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD7). Birmingham, UK: 30 June-2 July, 2010. Poster 48.
 29. Gross NJ, Giembycz MA, Rennard SI. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease with roflumilast, a new phosphodiesterase 4 inhibitor. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2010;7:141-53.