

Tratamiento antiinflamatorio

Dr. José María Ramírez Bollero

FEA. Medicina Interna
Hospital La Línea. Área Campo de Gibraltar

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología pulmonar que se caracteriza por una obstrucción crónica irreversible del flujo aéreo¹. Esta enfermedad está producida fundamentalmente por el tabaco y engloba básicamente dos entidades: la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar. Se trata de una enfermedad frecuente que afecta al 5-10 % de la población general², con alta morbimortalidad, siendo la principal causa de ingreso hospitalario durante los meses invernales, y con alto índice de absentismo laboral³. Es una enfermedad que consume abundantes recursos sanitarios, con repercusión socioeconómica importante.

Se trata de una enfermedad muy prevalente, con un importantísimo consumo de recursos y con un aumento previsible de su incidencia en un futuro inmediato, ya que uno de los mayores problemas que se observa es el infradiagnóstico. Según datos del estudio EPI-SCAN, la prevalencia actual de la EPOC (definida por el criterio GOLD como un cociente FEV₁/FVC < 0,70 postbroncodilatación) en la población de 40-80 años es del 10,2 % (15,1 % en hombres y 5,7 % en mujeres)⁴.

Patogénesis

Cuando se lesiona un tejido –ya sea por bacterias, un traumatismo, sustancias químicas, calor u otros fenómenos–, este libera múltiples sustancias que producen cambios secundarios en los tejidos, y el tejido pulmonar no está exento de presentar esta respuesta.

La inflamación se caracteriza por:

- › vasodilatación con aumento de flujo sanguíneo local,
- › aumento de la permeabilidad de los capilares con salida de líquido al intersticio,

- › migración de un gran número de células sanguíneas hacia donde se está produciendo la inflamación (macrófagos, neutrófilos, basófilos, mastocitos y eosinófilos),
- › liberación de sustancias proinflamatorias, como histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandinas, linfocinas, etc.

En los diversos estudios que se han realizado hasta el momento, se ha identificado la **respuesta inflamatoria** como un factor estrechamente relacionado con la severidad y la intensidad de la EPOC. **Esta inflamación persiste a lo largo de la vida del paciente con EPOC, aunque este haya dejado de fumar.** Una de las causas de la persistencia de esta inflamación se debe a las **infecciones repetidas en la vía aérea**. Es por ello que se han desarrollado una gran cantidad de fármacos orientados a disminuir los efectos deletéreos del proceso inflamatorio como medida terapéutica para revertir la enfermedad o mejorar la calidad de vida del paciente; entre estos debemos considerar como más importantes los presentados en la siguiente revisión (centrándonos en los procesos inflamatorios).

Tratamiento

Los objetivos de su tratamiento son aliviar los síntomas y prevenir las agudizaciones, mejorar la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, preservar la función pulmonar o reducir su deterioro, aumentar la supervivencia, prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones, y minimizar los efectos adversos de la medicación⁵. En esta sección, nos centraremos en fármacos que actúan sobre los mecanismos inflamatorios de la enfermedad.

Corticoides

Los glucocorticoides actúan como supresores de la inflamación en los mecanismos que se mencionan a continuación.

- **Mecanismos moleculares.** Los glucocorticoides inhalatorios son altamente lipofílicos y se unen a receptores citosólicos, que se mueven rápidamente al núcleo y aumentan o disminuyen la transcripción de genes. Su acción más importante es inhibir la transcripción de genes para las citosinas implicadas en la inflamación.
- **Mecanismos celulares.** Presentan efectos directos inhibitorios sobre las células involucradas en la inflamación de la vía aérea (macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células epiteliales), disminuyendo el exudado plasmático y la secreción de mucus en las vías aéreas inflamadas.
- **Efectos en la hiperactividad de la vía aérea.** Disminuyen la respuesta a la histamina, agonistas colinérgicos y alérgenos, afectando las respuestas temprana y tardía de la respuesta celular inflamatoria. A pesar de que el tratamiento suprime la inflamación, no puede revertir los cambios estructurales de base persistentes en la enfermedad.

Los corticoides, fundamentalmente por vía inhalada (fluticasona, budesonida y beclometasona), se disponen en aerosol presurizado y en polvo seco. Las dosis oscilan entre 100 y 1000 mg al día⁶. Los efectos adversos más frecuentes son la disfonía y la candidiasis oral, que se controlan con facilidad con lavados bucales antisépticos. Hasta hace poco los corticoides inhalados se recomendaban a los pacientes con marcada hiperreactividad bronquial y a aquellos que a pesar del tratamiento broncodilatador seguían sintomáticos⁷. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que a pesar de que tampoco reducen la caída anual del FEV₁, sí reducen el número de exacerbaciones y mejoran la calidad de vida en pacientes con FEV₁ < 50 %⁸. Por ello, es posible que ocupen algún eslabón previo en el algoritmo del tratamiento de la EPOC en pacientes con obstrucción severa al flujo aéreo. Los corticoides sistémicos quedan reservados para las agudizaciones de la enfermedad durante 1-2 semanas y no se recomienda su uso en fase estable por sus efectos secundarios.

Macrólidos

Los **macrólidos** son un tipo de **antibiótico** que, además de **eliminar las bacterias del organismo (bacteriostáticos)**, tienen **propiedades antiinflamatorias**. Dentro de los **macrólidos**, la **azitromicina** se muestra como el fármaco más potente. Desde que los macrólidos se empezaron a utilizar en la década de 1970 en el tratamiento del asma y tras los espectaculares resultados obtenidos entre los pacientes afectados de panbronquiolitis difusa (PBD), su uso como tratamiento antiinflamatorio se extendió a otras enfermedades respiratorias, como la fibrosis quística, la EPOC,

las bronquiectasias y el síndrome de bronquiolitis obliterante, entre otras⁹.

Los estudios de macrólidos en EPOC se han realizado con claritromicina, azitromicina y eritromicina. En general, los resultados muestran un efecto antiinflamatorio por disminución de la concentración sérica y en esputo de citocinas, como IL-8 y TNF- α , lactoferrina y β -2-microglobulina¹⁰, y cambios en la función celular, como disminución de la degranulación y de los procesos oxidativos en neutrófilos, incremento en la expresión de receptores de manosa, aumento de la capacidad fagocítica de los macrófagos alveolares y reducción de la apoptosis de las células epiteliales bronquiales¹¹.

En el contexto de la **EPOC** se han llevado a cabo diversos estudios para averiguar cuáles son los efectos de los **macrólidos** tomados durante un periodo de tiempo largo. **Los resultados de estos estudios son controvertidos, aunque en algunos casos se ha visto que son una buena opción terapéutica.** En un estudio publicado en 2012¹² se concluyó que **los macrólidos administrados durante mucho tiempo presentan un beneficio en los pacientes EPOC con múltiples agudizaciones.** Es decir, **presentan una reducción en las agudizaciones así como en los parámetros de inflamación.** A pesar de esto, **este fármaco aún no se encuentra incluido en las guías del tratamiento para la EPOC, ya que se requieren más estudios para acabar de corroborarlo.**

Roflumilast

El roflumilast es un antiinflamatorio inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) que se administra por vía oral. Su uso queda restringido al tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional al tratamiento broncodilatador. No tiene ensayos comparativos frente a corticoides inhalados o teofilina y los ensayos frente a placebo tienen numerosas limitaciones. En cuanto a la disminución de la tasa de exacerbaciones, los datos no son consistentes más allá de los ocho meses.

El roflumilast tiene más efectos adversos que la terapia inhalada. Los efectos adversos gastrointestinales y las cefaleas son frecuentes. Además de la ausencia de datos de seguridad a más de un año, presenta efectos adversos preocupantes, como el incremento del riesgo de suicidio y la pérdida de peso, por lo que hay que monitorizar el peso en los pacientes tratados. No se recomienda el uso concomitante con teofilina.

Por todo ello, su lugar en terapéutica es muy incierto y no se puede recomendar su uso con un nivel de evidencia alto¹³.

Bibliografía

1. Jones NL, Killian KJ. Limitation of exercise in chronic airway obstruction. En: Cherniack NS, ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 1.ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991; p. 196-206.
2. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35(4):159-66.
3. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Med*. 1998;4(11):1241-3.
4. Méndez-Cabeza J, Molina J, Saugar AM. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *AMF*. 2011;7(8):424-33.
5. Chronic obstructive pulmonary disease: evidence Update. February 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/>.
6. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152[5 Pt 2]:S77-121.
7. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 1998;351(9105):773-80.
8. Tateda K, Comte R, Pechere JC, Köhler T, Yamaguchi K, Van Delden C. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(6):1930-3.
9. Basyigit I, Yidiz F, Ozkara SK, Yildirim E, Boyaci H, Ilgazli A. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary data. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1400-5.
10. Hodge S, Hodge G, Brozyna S, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages. *Eur Respir J*. 2006;28(3):486-95.
11. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans J, Van't Veer NE, Ermens AA, Pelle AJ, et al. Influence of macrolite maintenance therapy and bacterial colonisation on exacerbation frequency and progression of COPD (COLUMBUS): study protocol for a randomised controlled trial. 2012;13(1):82.
12. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2011/6.
13. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, et al. Roflumilast with long-acting b2-agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respi J* 2011; 38: 553-60.