

Nuevas perspectivas terapéuticas farmacológicas en el manejo de la EPOC

Borja G. Cosío^{a,b,c} y Belén Núñez Sánchez^{a,b}

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.

^bFundación Coubet-Cimera. Buñola. Islas Baleares. España.

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (cibeRes). Buñola. Islas Baleares. España.

Tradicionalmente el manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha centrado en la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo. Por tanto, el tratamiento ha estado dirigido a aliviar dicha obstrucción y ha sido puramente sintomático. En la actualidad se sabe que hay una respuesta inflamatoria anómala asociada que es la causa de los diversos efectos sobre la función mucociliar, cambios estructurales en la vía aérea y en el parénquima pulmonar, así como diversos efectos sistémicos. La integración de estos hallazgos, junto con el papel del estrés oxidativo y el desequilibrio entre proteasas-antiproteasas, es la base que sustenta el conocimiento actual de la etiopatogenia de la EPOC, por lo que toda la investigación sobre intervenciones farmacológicas en la evolución de la enfermedad debe estar fundamentada en los nuevos conocimientos existentes. Un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares del proceso inflamatorio y de reparación que permitan tratamientos dirigidos augura un futuro esperanzador para el manejo de estos pacientes.

Palabras clave: EPOC. Inflamación. Genética. Mecanismos. Tratamiento farmacológico.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema de salud mayor debido a su importante morbimortalidad y al gran gasto sociosanitario que comporta. Según la Organización Mundial de la Salud, será la quinta enfermedad con mayor prevalencia y la tercera causa mundial de mortalidad en el año 2020¹. La Global Initiative for the Diagnosis, Management and Prevention of Obstructive Lung Diseases (GOLD)² la define como una enfermedad prevenible y tratable con efectos extrapulmonares es significativos, caracterizada por obstrucción crónica al flujo aéreo, que habitualmente es progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal a la inhalación de partículas o gases tóxicos.

A pesar de la importante repercusión sociosanitaria de esta enfermedad, la investigación en nuevos tratamientos para la EPOC ha estado relegada a un segundo plano hasta

New perspectives for drug therapy in the management of COPD

The management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has traditionally focused on the presence of chronic airflow obstruction. Treatment has therefore aimed to relieve this obstruction and has been purely symptomatic. It is currently known that there is an associated anomalous inflammatory response causing the various effects on mucociliary function and structural changes in the airway and lung parenchyma, as well as various systemic effects. The integration of these findings, together with the role of oxidative stress and the protease-antiprotease imbalance, are the basis of current knowledge of the etiopathogenesis of COPD. Consequently, any research into drug therapy during the course of the disease should be based on this new knowledge. Greater insight into the molecular mechanisms of inflammation and repair that could allow targeted therapies provides hope for the future in the treatment of these patients.

Key words: COPD. Inflammation. Genetics. Mechanisms. Drug treatment.

hace menos de 2 décadas por diversas razones, como la percepción de la EPOC como una obstrucción fija al flujo aéreo y, por tanto, “intratable”; el uso de fármacos contra el asma, a pesar de ser una enfermedad con diferente fisiopatología, donde intervienen distintas clases de células y mediadores; el hecho de que en la mayoría de los pacientes el desarrollo de la enfermedad sea consecuencia del consumo prolongado de tabaco, lo que hacía que se considerara “culpa” del paciente; la concepción de la EPOC como una enfermedad “seca”, lo que despertaba poco interés en la biología molecular y celular de la EPOC para identificar nuevas dianas terapéuticas, además de no contar con un modelo animal que reprodujera los cambios característicos de la enfermedad tras la exposición al humo del tabaco. Finalmente, existen dudas sobre cómo probar estos nuevos tratamientos, ya que se precisan estudios a largo plazo, con un gran número de pacientes, y carecemos de marcadores apropiados para realizar un seguimiento de la respuesta al tratamiento a corto plazo³.

Tradicionalmente, el conocimiento de la EPOC se ha centrado en la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo. Por tanto, el tratamiento ha estado dirigido a aliviar dicha obstrucción y ha sido puramente sintomático.

Correspondencia: Dr. B.G. Cosío.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta.
Andrea Doria, 55. 07014 Palma Mallorca. Islas Baleares. España.
Correo electrónico: bcosio@hdsd.es

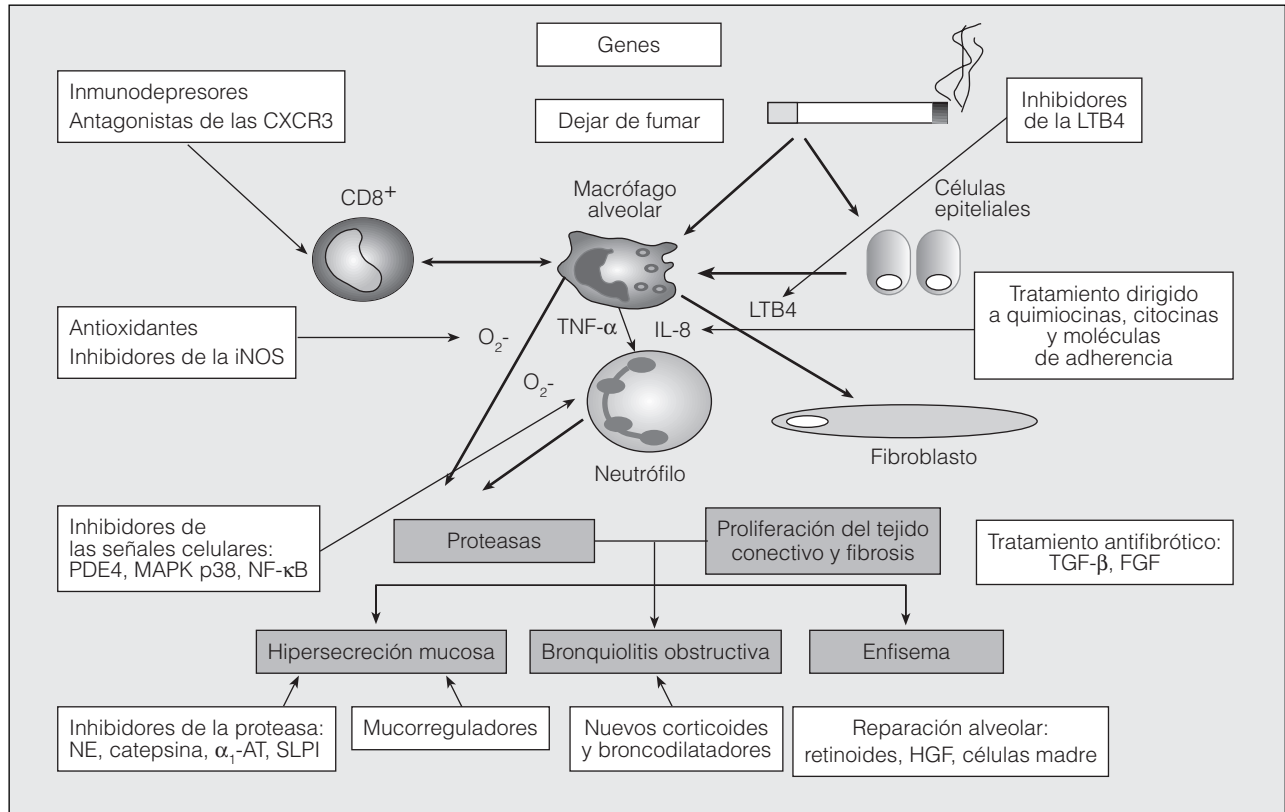


Fig. 1. Tratamiento farmacológico dirigido a la patogenia de la EPOC. α_1 -AT: alfa-1-antitripsina; EGF: factor de crecimiento epidérmico; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; HGF: factor de crecimiento de los hepatocitos; IL-8: interleucina-8; iNOS: sintetasa inducible del ácido nítrico; LTB4: leucotrieno B4; MAPK: proteínasa activada por mitógeno; NE: elastasa de neutrófilos; NF- κ B: factor nuclear- κ B; PDE4: fosfodiesterasa-4; SLPI: inhibidor de la leucoproteasa sérica; TGF- β : factor transformador del crecimiento tipo beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. (Modificado de Hansel TT, Barnes PJ. Atlas de la EPOC. Pathenon Publishing Group; 2005.)

Hoy día se sabe que hay una respuesta inflamatoria anómala asociada que es la causa de los diferentes efectos sobre la función mucociliar, cambios estructurales en la vía aérea y en el parénquima pulmonar, así como diferentes efectos extrapulmonares (efectos sistémicos), por lo que toda la investigación sobre intervenciones farmacológicas en la evolución de la enfermedad debe estar fundamentada en los nuevos conocimientos existentes.

La naturaleza inflamatoria de la enfermedad puede sintetizarse en los siguientes puntos: a) la exposición crónica al humo del tabaco recluta células inflamatorias a los espacios aéreos del pulmón; b) estas células inflamatorias liberan mediadores inflamatorios con capacidad elastolítica que degradan la matriz extracelular, y c) los mecanismos de reparación alveolar están alterados, lo que da lugar a la destrucción de los espacios alveolares característicos del enfisema pulmonar. La integración de estos hallazgos, junto con el papel del estrés oxidativo y el desequilibrio entre proteasas y antiproteasas, es la base que sustenta el conocimiento actual de la etiopatogenia de la EPOC³ (fig. 1).

El tratamiento actual de la EPOC ha mejorado su manejo, pero necesitamos nuevos fármacos para reducir la progresión de la enfermedad y su mortalidad.

A continuación se revisan los aspectos etiopatogénicos de la enfermedad y los posibles enfoques terapéuti-

cos correspondientes.

Etiopatogenia y tratamiento dirigido

Tabaco

El tabaquismo es la principal causa de EPOC en el mundo y el abandono de dicho hábito es la única intervención capaz de disminuir la progresión de la enfermedad^{4,5}. La reacción inflamatoria al humo del tabaco aparece en todos los fumadores, pero sólo un 15-20% desarrollará la enfermedad.

La adicción a la nicotina es el mayor problema y el tratamiento debería ir dirigido a combatir dicho estado. Actualmente se cuenta con diversos tratamientos sustitutos y antidepresivos, pero su eficacia es baja. El tratamiento más efectivo disponible en la actualidad es el antidepresivo bupropión de liberación lenta^{6,7}. A pesar del uso de métodos conductuales, del asesoramiento y del tratamiento de sustitución con nicotina, los índices globales de abandono del hábito tabáquico no superan el 5-15%.

Existe un aumento inevitable de la carga de la EPOC debido al comportamiento pasado respecto al hábito tabáquico y a la edad de la población. Aunque el tratamiento para dejar de fumar tuviera un éxito del 100%, la EPOC continuaría siendo un problema clínico mayor durante 15-20 años, por lo que los cambios actuales en

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4205027>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4205027>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)