



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión)

Chong J, Leung B, Poole P

Chong J, Leung B, Poole P.
Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease
(Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD002309.
DOI: [10.1002/14651858.CD002309.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002309.pub5).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Jimmy Chong¹, Bonnie Leung¹, Phillippa Poole¹¹Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand**Dirección de contacto:** Phillippa Poole, Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand.
p.poole@auckland.ac.nz.**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Vías Respiratorias.**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 9, 2017.**Referencia:** Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease (Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD002309. DOI: [10.1002/14651858.CD002309.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002309.pub5).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia con tos, producción de esputo o disnea y una reducción de la función pulmonar, la calidad de vida y la esperanza de vida. Aparte del abandono del hábito de fumar, no hay otros tratamientos que desaceleren la disminución de la función pulmonar. Roflumilast y cilomilast son inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (FDE₄) que se ha propuesto que reducen la inflamación de las vías respiratorias y la broncoconstricción observadas en la EPOC. Esta es una actualización de una revisión Cochrane publicada por primera vez en 2011 y actualizada en 2013.

Objetivos

Evaluar la eficacia y la seguridad de los inhibidores orales de la FDE₄ en el tratamiento de la EPOC estable.

Métodos de búsqueda

Se identificaron los ensayos controlados aleatorizados (ECA) en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group) (fecha de la última búsqueda: octubre de 2016). Se encontraron otros ensayos en los registros de ensayos clínicos en Internet.

Criterios de selección

Los ECA se incluyeron si compararon inhibidores orales de la FDE₄ con placebo en pacientes con EPOC. Se permitió la administración concurrente del tratamiento estándar para la EPOC.

Obtención y análisis de los datos

Un autor de la revisión extrajo los datos y un segundo autor los verificó. Los datos agrupados se informaron en Review Manager como diferencias de medias (DM), diferencias de medias estandarizadas (DME) u odds ratios (OR). Los odds ratios se convirtieron en efectos absolutos del tratamiento en una tabla "Resumen de los hallazgos".

Resultados principales

Treinta y cuatro ECA separados que estudiaron el roflumilast (20 ensayos con 17 627 participantes) o el cilomilast (14 ensayos con 6457 participantes) cumplieron los criterios de inclusión, con una duración de entre seis semanas y un año. Estos ensayos incluyeron pacientes

de centros de estudios internacionales con EPOC de moderada a muy grave (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD] grados II-IV), con una edad media de 64 años.

Se consideró que la calidad metodológica de los 34 ensayos publicados y no publicados fue aceptable en general. El tratamiento con un inhibidor de la FDE₄ se asoció con una mejoría significativa en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) durante el período del ensayo en comparación con placebo (DM 51,53 ml; intervalo de confianza [IC] del 95%: 43,17 a 59,90, 27 ensayos con 20 585 participantes, evidencia de calidad moderada debido a niveles moderados de heterogeneidad y riesgo de sesgo de informe). Hubo pequeñas mejorías en la calidad de vida (St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ], DM -1,06 unidades; IC del 95%: -1,68 a -0,43, 11 ensayos con 7645 participantes, evidencia de calidad moderada debido a niveles moderados de heterogeneidad y riesgo de sesgo de informe) y en los síntomas relacionados con la EPOC, pero ningún cambio significativo en la tolerancia al ejercicio. El tratamiento con un inhibidor de la FDE₄ se asoció con una menor probabilidad de exacerbación de la EPOC (OR 0,78; IC del 95%: 0,73 a 0,83; 23 ensayos con 19 948 participantes, evidencia de calidad alta). Por cada 100 pacientes tratados con inhibidores de la FDE₄, cinco más permanecieron sin exacerbaciones durante el período de estudio en comparación con placebo (número necesario a tratar para un beneficio adicional [NNTB] 20; IC del 95%: 16 a 26). Más participantes de los grupos de tratamiento presentaron eventos adversos no graves en comparación con los controles, en particular una serie de síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos o dispepsia. Por cada 100 pacientes tratados con inhibidores de la FDE₄, siete más presentaron diarrea durante el período de estudio en comparación con placebo (número necesario a tratar para un resultado perjudicial adicional [NNTH] 15; IC del 95%: 13 a 17). En particular el roflumilast se asoció con pérdida de peso durante el período del ensayo y un aumento del insomnio y los síntomas depresivos. No hubo efectos significativos del tratamiento sobre los eventos adversos graves no mortales (OR 0,99, IC del 95%: 0,91 a 1,07) o la mortalidad (OR 0,97, IC del 95%: 0,76 a 1,23), aunque la mortalidad fue un evento poco frecuente durante los ensayos. Los participantes tratados con inhibidores de la FDE₄ tuvieron más probabilidades de retirarse de los ensayos debido a los efectos adversos; en promedio, el 14% de los grupos de tratamiento se retiró, en comparación con el 8% de los grupos control.

Conclusiones de los autores

En los pacientes con EPOC, los inhibidores de la FDE₄ ofrecen un beneficio sobre placebo al mejorar la función pulmonar y reducir la probabilidad de exacerbaciones; sin embargo, tuvieron poco impacto en la calidad de vida o en los síntomas. Los efectos adversos gastrointestinales y la pérdida de peso fueron frecuentes y los datos de seguridad presentados a la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. han suscitado inquietudes sobre los eventos adversos psiquiátricos con roflumilast. Los hallazgos de esta revisión apoyan de forma cautelosa el uso de los inhibidores de la FDE₄ en la EPOC. Es mejor utilizarlos como tratamiento complementario en un subgrupo de pacientes con síntomas persistentes o exacerbaciones a pesar del control óptimo de la EPOC. Esta recomendación concuerda con las guías GOLD 2017. Se necesitan ensayos con una duración más prolongada para determinar si los inhibidores de la FDE₄ modifican la disminución del VEF₁, la hospitalización o la mortalidad en la EPOC.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

¿Cuáles son los efectos beneficiosos y los riesgos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?

Antecedentes de la revisión

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad pulmonar progresiva causada por el daño de las sustancias químicas nocivas que se respiran y se observa predominantemente en las personas que fuman tabaco. Estos productos químicos establecen una cascada de reacciones inflamatorias, que dañan las estructuras del pulmón pero también aumentan la producción de moco en las vías respiratorias. Estos dos procesos provocan síntomas intermitentes de disnea y reducen la capacidad de realizar las tareas cotidianas. Además, los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de desarrollar exacerbaciones que se tornan más frecuentes y graves con el transcurso del tiempo. Los pacientes varían en cuanto a cuán afectados están por la EPOC. Lo anterior está en parte relacionado con la gravedad de la enfermedad y también con las diferencias en la respuesta a los fármacos, el estado físico individual y las afecciones coexistentes. En la mayoría de los pacientes, la única forma de evitar un mayor daño pulmonar es dejar de fumar.

En general los fármacos prescritos para controlar la EPOC intentan mejorar los síntomas, reducir las exacerbaciones o ambos. En las primeras etapas, los fármacos broncodilatadores son útiles porque relajan los músculos pequeños en las vías respiratorias, lo que permite que más aire se mueva libremente dentro y fuera de los pulmones. Algunos agentes de acción prolongada pueden reducir las exacerbaciones. Los inhaladores que contienen esteroides se pueden agregar específicamente para tratar la inflamación en los pulmones y así reducir de forma moderada el número de exacerbaciones.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (FDE₄) son una clase relativamente nueva de fármacos que se ha comercializado para mejorar la EPOC. Tienen efectos broncodilatadores y antiinflamatorios. Además, los dos fármacos actualmente disponibles, roflumilast y cilomilast, se toman como un comprimido. Esta revisión cotejó y analizó los ensayos existentes para definir los efectos beneficiosos y los riesgos de los inhibidores de la FDE₄ en la EPOC.

¿Qué se analizó?

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

Se encontraron 34 ensayos completados con 24 084 pacientes adultos, con resultados informados hasta octubre de 2016. Consistieron principalmente en ensayos en pacientes con enfermedad moderada a muy grave que interrumpieron la administración de otros fármacos habituales para la EPOC. Sin embargo, hubo siete ensayos que permitieron continuar con los fármacos habituales para la EPOC. Los ensayos variaron de seis a 52 semanas de duración y la edad promedio de los participantes fue 64 años. Todos los ensayos fueron patrocinados por fabricantes de los inhibidores de la FDE₄.

¿Qué se encontró?

En comparación con placebo, estos fármacos proporcionan una mejoría pequeña en las mediciones de la función pulmonar y reducen la probabilidad de una exacerbación de la EPOC. Según estos resultados, se esperaba que de 100 pacientes que recibieran inhibidores de la FDE₄ todos los días durante un año, 28 presentarían al menos una exacerbación, lo que es seis menos que en el caso de los otros pacientes que no recibieran estos fármacos.

Sin embargo, los pacientes informaron que estos fármacos solamente tuvieron un efecto pequeño sobre los niveles de disnea y la calidad de vida. Por otro lado, alrededor del 5% al 10% de los pacientes de los ensayos que recibieron roflumilast o cilomilast informaron efectos secundarios como diarrea, náuseas y vómitos. Se esperaba que de 100 pacientes que recibieran inhibidores de la FDE₄ todos los días durante un año, 11 presentarían diarrea, lo que es siete más que en los otros pacientes que no recibieran estos fármacos. También se duplicó o triplicó el riesgo de trastornos del sueño o del estado de ánimo con la dosis de roflumilast 500 µg, aunque en general el número total de incidentes informados todavía fue pequeño. No hubo efectos sobre las tasas de hospitalización y muertes. Los efectos fueron los mismos independientemente de la gravedad de la EPOC o de si se tomaban otros fármacos para la EPOC.

Calidad de la evidencia

Generalmente los estudios estuvieron bien diseñados, ya que los participantes no sabían si recibían este nuevo tratamiento o un fármaco placebo. En general, la evidencia se consideró de calidad moderada a alta.

Es preocupante que los resultados observados en los ensayos publicados en revistas de las empresas farmacéuticas mostraran un mayor beneficio de estos fármacos que los que no se publicaron. Por lo tanto, esto depende de que los datos de los ensayos no publicados sean accesibles y estén actualizados. Los datos de los efectos adversos psiquiátricos aún no se han publicado. Se necesitan ensayos a más largo plazo para obtener una estimación más exacta de los efectos beneficiosos y la seguridad de estos fármacos con el transcurso del tiempo, incluido si desaceleran la progresión de la EPOC.