



# Biológicos en la EPOC

## Autor

Bernardino Alcázar Navarrete

Servicio de Neumología. AIG de Medicina. Hospital de Alta Resolución de Loja. Agencia Sanitaria Hospital de Poniente. Loja (Granada), España

## Correspondencia

Dr. B. Alcázar Navarrete

Hospital de Alta Resolución de Loja

Avda. Tierno Galván s/n. Loja. 18300 Granada, España

E-mail: [balcazarnavarrete@telefonica.net](mailto:balcazarnavarrete@telefonica.net)

---

## Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad extremadamente frecuente y que origina una elevada carga de mortalidad y morbilidad, caracterizada por procesos inflamatorios crónicos que pueden ser subsidiarios de tratamiento con fármacos biológicos. Hasta la fecha, los fármacos estudiados dirigidos a las vías más frecuentemente implicadas en la EPOC (TNF- $\alpha$  e IL-1) no han demostrado eficacia clínica. Los esfuerzos se han dirigido a modular la respuesta inflamatoria eosinofílica presente en algunos de estos pacientes. Entre los fármacos evaluados, mepolizumab es el que tiene actualmente evidencia publicada en este ámbito, demostrando una reducción de exacerbaciones frente a placebo en un subgrupo de pacientes. Actualmente estamos a la espera de nuevos estudios con benralizumab para poder posicionar a estos fármacos en el tratamiento de la EPOC estable.

---

## Introducción

La EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) es una de las enfermedades respiratorias más frecuentes de la población adulta y se define como “una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco”<sup>1</sup>. A pesar de ser una enfermedad altamente frecuente, ser responsable de un elevado número de muertes a nivel mundial y suponer una de las causas más frecuentes de años de vida vividos con discapacidad<sup>2-4</sup>, es también muy poco diagnosticada.

A pesar de los avances recientes en el tratamiento de la enfermedad, numerosos pacientes siguen presentando episodios de empeoramiento de sus síntomas conocidos como *exacerbaciones*<sup>5</sup>, que se asocian a desenlaces clínicamente relevantes, como muerte<sup>6</sup>.

La EPOC se caracteriza por una inflamación como consecuencia de la exposición al humo del tabaco caracterizada por una respuesta inmune innata inicial y que se encuentra mediada (entre otros factores) por el TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), que lleva a un daño y a la degradación del parénquima

pulmonar, y posteriormente a una fase de respuesta inmune adquirida dirigida por linfocitos Th1 que perpetúa los procesos inflamatorios del pulmón<sup>8</sup>. Estos procesos llevan inicialmente a la pérdida de las vías aéreas de pequeño calibre y posteriormente a la destrucción de unidades alveolares funcionantes, fibrosis de la vía aérea e inflamación a nivel sistémico. Algunos pacientes, además, desarrollan una inflamación mediada por linfocitos Th2 que conlleva una infiltración por eosinófilos de la vía aérea y que parece tener un curso clínico bien distinto al de la EPOC “clásica”<sup>9</sup>.

Los medicamentos biológicos son fármacos que se caracterizan por ser moléculas de gran tamaño formadas por proteínas producidas por organismos vivos y que han demostrado su utilidad en diversos tipos de patologías, como enfermedades reumatólogicas y tumorales y enfermedad inflamatoria intestinal. Su uso en asma bronquial ha demostrado de forma general una modificación de la enfermedad asmática en pacientes no controlados bajo tratamiento inhalado. Conociendo la eficacia de los fármacos biológicos en el campo del asma bronquial, no es de extrañar que se haya intentado aplicar este tipo de fármacos a pacientes con EPOC.

## FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA LA INHIBICIÓN DE LA INFLAMACIÓN: TH1

Los primeros esfuerzos encaminados a valorar la eficacia de los fármacos biológicos en la EPOC se dirigieron a bloquear el TNF- $\alpha$  mediante un fármaco ya comercializado previamente (infiximab). Los estudios realizados en aquel momento supusieron una decepción para la comunidad científica, al no demostrar el empleo de anti-TNF mejoras en la calidad de vida de pacientes con EPOC y al asociarse a un incremento (no significativo) de la incidencia de cáncer en general<sup>10</sup>. Estos datos fueron observados en un estudio posterior de seguridad, donde se apreciaron igualmente incrementos (no significativos) de la incidencia de cáncer en estos pacientes. De igual forma, se intentó evaluar la utilidad de infiximab en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC, no demostrando beneficio en estas indicaciones con respecto al empleo de corticoides orales. Todos estos datos han llevado a interrumpir el desarrollo clínico de infiximab para el tratamiento de la EPOC.

Más recientemente, se han comunicado los resultados de un inhibidor de la IL-1 para la prevención de exacerbaciones, con el que, a pesar de una reducción del número de neutrófilos, fibrinógeno y PCR (proteína C reactiva) con el empleo de este fármaco, no se apreciaron efectos en la prevención de exacerbaciones moderadas y graves de la enfermedad. Dicho de otro modo, a pesar de que el fármaco produce efecto sobre procesos biológicos habitualmente integrados en la EPOC, no ha demostrado eficacia clínica, por lo que su desarrollo clínico, al igual que sucedió con infiximab, se ha visto interrumpido<sup>11</sup>.

## FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA LA INHIBICIÓN DE LA INFLAMACIÓN: TH2

En vista de la falta de eficacia de los fármacos biológicos para la inhibición de la inflamación Th1, los estudios se han enfocado a valorar la eficacia de los fármacos biológicos empleados en el tratamiento del asma bronquial, como anti-IL5 en el manejo de pacientes con EPOC y eosinófilos en sangre o esputo. Diferentes análisis *post-hoc* han demostrado que el eosinófilo puede jugar un papel relevante en la EPOC, especialmente en la predicción de la respuesta al empleo de corticoides inhalados (CIs)<sup>12,13</sup>, y que el recuento de eosinófilos es un marcador de riesgo futuro de exacerbaciones en estudios poblacionales<sup>14</sup>. Por tanto, una posibilidad terapéutica para pacientes con EPOC que siguen presentando exacerbaciones a pesar de un tratamiento inhalado óptimo podría ser el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear la acción de los eosinófilos<sup>15</sup>.

Los resultados publicados de un ensayo clínico con benralizumab (un anti-IL5R) en pacientes con EPOC y eosinofilia en esputo fueron los primeros en ser comunicados. En este estudio no se observó una disminución de la tasa de exacerbaciones entre los brazos de tratamiento, aunque sí un efecto farmacológico en los pacientes con mayor recuento de eosinófilos en sangre periférica<sup>16</sup>.

Pero probablemente la evidencia más completa publicada sobre el efecto del bloqueo de la IL-5 en pacientes con EPOC proviene de dos ensayos clínicos paralelos de mepolizumab en pacien-

tes con EPOC: los estudios METREX y METREO, publicados recientemente<sup>17</sup>. Se trata de dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego, paralelos, de 52 semanas de duración, encaminados a valorar cuál es la eficacia del empleo de mepolizumab en la prevención de exacerbaciones moderadas y graves de la EPOC en pacientes con EPOC de moderada a muy grave (FEV<sub>1</sub> 20-80%) con exacerbaciones frecuentes ( $\geq 2$  exacerbaciones moderadas en el año previo o bien  $\geq 1$  exacerbación grave) a pesar de tratamiento con terapia triple frente a placebo.

Los dos estudios tenían un diseño similar, salvo que en el METREX se realizó una estratificación por fenotipo eosinofílico (definido como un recuento de eosinófilos  $\geq 150$  células/mm<sup>3</sup> en la visita de aleatorización o bien un recuento de eosinófilos  $>300$  células/mm<sup>3</sup> en el año anterior) mientras que el METREO solo incluyó población con fenotipo eosinofílico. Además, en el estudio METREX había dos ramas de tratamiento (mepolizumab 100 mg al mes y placebo), mientras que en el METREO había tres (mepolizumab 300 mg al mes, mepolizumab 100 mg al mes y placebo).

El objetivo de este estudio era comparar la tasa de exacerbaciones moderadas y graves durante el año de seguimiento, ajustando por el nivel de eosinófilos en la visita basal.

Participaron 836 pacientes en el estudio METREX (de los que 462 fueron incluidos en el análisis preespecificado de fenotipo eosinofílico) y 674 pacientes en el estudio METREO. Durante el año de seguimiento, los pacientes aleatorizados a mepolizumab en el estudio METREX que presentaban un fenotipo eosinofílico presentaron una disminución del número de exacerbaciones del 18% ( $p = 0,04$ ) y una disminución del riesgo de presentar una exacerbación moderada o grave del 25% ( $p=0,04$ ), sin que estos efectos se observaran en la población total del estudio. En el estudio METREO no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de exacerbaciones o en el riesgo de presentar una exacerbación entre los brazos de mepolizumab 100 mg o mepolizumab 300 mg respecto a placebo.

En cuanto a los resultados comunicados por los pacientes (PROS, de *patient reported outcomes*), ni en el estudio METREX ni en el estudio METREO se apreciaron mejoras estadísticamente significativas en los cuestionarios SGRQ (Saint George Respiratory Questionnaire) y CAT (COPD Assessment Test) entre las ramas de tratamiento a lo largo de las 52 semanas de estudio.

No se apreciaron diferencias en términos de eventos adversos con respecto a placebo ni una mayor tendencia a retirada prematura del estudio. Mepolizumab, tanto a la dosis de 100 mg al mes<sup>18</sup> como a la de 300 mg al mes, parecía seguro con respecto a placebo.

Con todo ello, parece razonable que mepolizumab tenga un papel terapéutico en pacientes con EPOC eosinofílica que sufran exacerbaciones a pesar de tratamiento con triple terapia.

Actualmente estamos a la espera de la publicación de dos ensayos clínicos paralelos de benralizumab en EPOC, llamados Galathea-NCT02138916<sup>18</sup> y Terranova-NCT02155660<sup>19</sup>, de

48 semanas de duración y con el objetivo primario de la reducción de exacerbaciones moderadas y graves.

Los resultados de estos ensayos clínicos nos permitirán conocer si es posible el empleo de fármacos biológicos para el tratamiento de la EPOC, así como el perfil de paciente candidato a recibir estos tratamientos. Posteriormente serán necesarios estudios destinados a conocer el coste-efectividad de estas intervenciones farmacológicas.

## Bibliografía

1. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol. 2017;53 Suppl 1:2–64.
2. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med. 2017;5:691–706.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2095–128.
4. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1603–58.
5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al.; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2010;363:1128–38.
6. Soler-Cataluña J, Martínez García M, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:925–31.
7. Woodruff PG, Agustí A, Roche N, Singh D, Martínez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. Lancet. 2015;385:1789–98.
8. Cosío MG, Saetta M, Agustí A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2009;360:2445–54.
9. Postma DS, Rabe KF. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. N Engl J Med. 2015;373:1241–9.
10. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, et al.; COPD Investigators. The Safety and Efficacy of Infliximab in Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:926–34.
11. Calverley PMA, Sethi S, Dawson M, Ward CK, Finch DK, Penney M, et al. A randomised, placebo-controlled trial of anti-interleukin-1 receptor 1 monoclonal antibody MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2017;18:153.
12. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2015;3:435–42.
13. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. Thorax. 2016;71:118–25.
14. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:965–74.
15. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? Lancet Respir Med. 2017;5:747–59.
16. Brightling CE, Bleecker ER, Panettieri RA Jr, Bafadhel M, She D, Ward CK, et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. Lancet Respir Med. 2014;2:891–901.
17. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2017;377:1613–29.
18. Benralizumab Efficacy in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)- NCT02138916. 2016:4–7. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02138916>. (Con acceso el 26/04/18)
19. Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease- NCT02155660. 2016:4–7. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155660>. (Con acceso el 26/04/18)