

# Ensifentrina, el nuevo fármaco para el tratamiento de la EPOC

**Lorena Vidal Gil.**

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

---

*La ensifentrina, un nuevo fármaco por vía inhalatoria ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 2024, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes adultos con severidad moderada y grave.*

---

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una obstrucción del flujo aéreo, inflamación crónica y remodelación de las vías respiratorias, exacerbaciones agudas y la producción excesiva de moco <sup>(1,2)</sup>. Los síntomas más comunes incluyen dificultad para respirar o disnea, tos crónica con o sin flema y sensación de cansancio. Esta enfermedad, se convirtió en el año 2019 en la tercera causa de muerte según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, aunque es tratable, actualmente no tiene cura. El tabaco y la contaminación del aire son considerados los principales factores de riesgo <sup>(3)</sup>.

Hasta ahora, el tratamiento más común para EPOC incluía la administración de broncodilatadores, como agonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta_2$  y antagonistas muscarínicos, corticoesteroides y combinaciones de estos fármacos por vía inhalatoria. Sin embargo, a pesar de estos tratamientos farmacológicos, los pacientes continúan presentando una elevada sintomatología lo que hace necesaria la búsqueda de nuevas terapias farmacológicas <sup>(1,2)</sup>.

La ensifentrina, un inhibidor dual selectivo de las fosfodiesterasas (PDE) 3 y 4, tiene una acción broncodilatadora y antiinflamatoria <sup>(1,2,4)</sup>. PDE3 actúa sobre el tono bronquial regulando las concentraciones de monofosfato de adenosina y monofosfato de guanosina cíclicos (AMPc y GMPc, respectivamente) en el músculo liso de las vías respiratorias. PDE4

promueve la activación de las células inflamatorias, regulando las concentraciones de AMPc, y es capaz de aumentar la frecuencia de movimiento ciliar en los bronquios <sup>(2)</sup>. En estudios con animales mostró propiedades broncodilatadoras y de relajación de las vías respiratorias de manera dosis dependiente <sup>(4)</sup>.

El estudio clínico realizado con ensifentrina en voluntarios sanos a los que se indujo inflamación, mostró una reducción estadísticamente significativa de las células inflamatorias (linfocitos y neutrófilos) en muestras de esputo tras 6 horas de la inducción de la inflamación <sup>(2)</sup>. El ensayo clínico en fase III ENHANCE (NCT04535986), incluyó dos estudios doble ciego, aleatorizados y multicéntricos con una duración de 24 semanas (ENHANCE-1 NCT04542057) y 48 semanas (ENHANCE-2, NCT04778397) <sup>(5)</sup>. Estos ensayos, dirigidos al estudio de la seguridad y la eficacia del fármaco sobre la función pulmonar, síntomas, exacerbaciones y calidad de vida <sup>(5)</sup> fueron realizados en pacientes de entre 40-80 años con diagnóstico de EPOC moderado o severo <sup>(2)</sup>. La dosis de fármaco en ambos estudios fue de 3 mg dos veces al día o tratamiento placebo <sup>(2)</sup>. Se permitió el tratamiento concomitante de monoterapia con broncodilatadores, con o sin el empleo de corticoesteroides, sin embargo, se estableció como motivo de exclusión el tratamiento con dos broncodilatadores o tratamiento con previo con tres fármacos <sup>(2,6)</sup>.

ENHACE-1 incluyó 763 pacientes con un ratio 5:3. Un subgrupo de estos pacientes continuó en el estudio ENHACE-2 que incluyó un total de 790 pacientes distribuidos con un ratio 3:1. En ambos ensayos, el fármaco mejoró significativamente la función pulmonar, disminuyó la disnea y redujo la necesidad de uso de otros medicamentos. ENHACE-1, mostró una mejora significativa de la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes, aunque estos efectos no fueron observados a las 48 semanas de tratamiento. Sin embargo, el estudio ENANCE-2 demostró que el fármaco es capaz de disminuir las exacerbaciones <sup>(2)</sup>.

En general, el inhalador fue bien tolerado y los efectos adversos fueron similares a aquellos presentados en el grupo placebo. Los trastornos gastrointestinales, generalmente asociados a tratamientos frente a PD4, fueron bajos y no asociados al tratamiento farmacológico <sup>(2)</sup>. Cabe indicar que la ensifentrina no ha sido probada en combinación con todos los fármacos actualmente disponibles para el EPOC así como tampoco en pacientes recién diagnosticados <sup>(1,2)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Donohue JF, Rheault T, MacDonald-Berko M, Bengtsson T, Rickard K. Ensifentrine as a Novel, Inhaled Treatment for Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Jul 28;18:1611-1622. doi: 10.2147/COPD.S413436. PMID: 37533771; PMCID: PMC10392818.
2. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, Scirba F. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):406-416. doi: 10.1164/rccm.202306-0944OC. PMID: 37364283; PMCID: PMC10449067.
3. Organización Mundial de la Salud (marzo, 2023) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
4. Drugbank. <https://go.drugbank.com/drugs/DB16157>
5. Brooke McCormick. FDA Approves Ensifentrine for Maintenance Treatment of Adult Patients With COPD. *The American Journal of Managed Care (AJMC)*.
6. Singh D. A New Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Ensifentrine Moves Closer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Aug 15;208(4):344-346. doi: 10.1164/rccm.202307-1164ED. PMID: 37433204; PMCID: PMC10449076.