

Farmacoterapia de la EPOC estable

EDGARDO CRUZ M.* (Coordinador), MANUEL BARROS M.**,
RODRIGO GIL D.*** y CARMEN LISBOA B.*

Introducción

Edgardo Cruz M.

La farmacoterapia actual de la EPOC está dirigida básicamente a la broncodilatación para el alivio sintomático de los pacientes en etapas sintomáticas de la enfermedad, sigue siendo importante tener presente que esta intervención es sólo una parte del tratamiento. En el último año no se han introducido nuevos medicamentos para uso clínico, pero se ha publicado nueva información respecto al uso del arsenal existente cuyas principales conclusiones serán sumariamente destacadas por los expositores.

Para la proyección de estos datos a la clínica es conveniente tener presente algunas de las diferencias entre la investigación y la práctica clínica.

- Los enfermos de los trabajos de investigación son, por necesidad, altamente seleccionados y no tienen problemas de acceso a atención médica y a medicamentos.
- Los resultados de la investigación se comunican generalmente como promedio del grupo estudiado y las respuestas individuales, que son las que nos interesan en clínica, difieren importantemente entre sí.
- Los efectos de los broncodilatadores son, en estos pacientes, de limitada magnitud por lo que son pocos los estudios que abarcan una población de un tamaño que permita obtener resultados tajantes.

Por otra parte, existen cada día más evidencias que la EPOC es una condición muy heterogénea ya que combina diferentes tipos y grados de bronquiolitis, enfisema y daño vascular

con efectos sistémicos y comorbilidades de diferentes naturaleza y grados. Esto significa que el tratamiento de la EPOC no puede ser esquematizado rígidamente y frecuentemente debe ser personalizado para las características y recursos de cada paciente. Por ello se ha decidido abordar los siguientes cinco aspectos:

1. Indicadores fisiológicos y clínicos para decidir y monitorizar la terapia.
2. Beta-adrenérgicos.
3. Anticolinérgicos.
4. Corticoides inhalados.
5. Teofilina.

Indicadores fisiológicos y clínicos para decidir y monitorizar la terapia

Carmen Lisboa B.

Departamento Enfermedades Respiratorias,
Universidad Católica de Chile

El VEF₁ es el índice fisiológico propuesto por GOLD y por la guía ATS/ERS para definir la EPOC a través de la relación VEF₁/CVF y que, expresado como porcentaje del valor teórico, se utiliza para la calificación de gravedad de la EPOC. Estas aplicaciones son útiles para caracterizar a los pacientes y la población en estudio, especialmente en los trabajos de investigación.

Se sabe, sin embargo, que no hay relación entre el nivel de compromiso espirométrico y la declinación posterior del VEF₁ y, por otra parte, la relación con los síntomas es débil¹. Los cambios observados en la espirometría con el broncodilatador tampoco son indicadores de la posterior respuesta al tratamiento, debido a que variaciones circadianas tanto del VEF₁ como de la

* Departamento Enfermedades Respiratorias, Universidad Católica de Chile.

** Profesor adjunto, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

*** Departamento de Medicina Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Clínica Las Condes.

CVF determinan que el valor basal sea muy variable de un día a otro y, con ello, el grado de variabilidad registrado en la respuesta broncodilatadora. Además, el efecto obtenido depende de la dosis empleada y de las drogas utilizadas, siendo mayor cuando se usan combinaciones de β_2 adrenérgicos y anticolinérgicos.

Hoy sabemos que una falta de respuesta del VEF₁ en los pacientes con EPOC puede ir acompañada de grandes cambios en la hiperinflación pulmonar, reflejadas en el aumento de la CV lenta, la CVF y en la capacidad inspiratoria (CI), que se acompañan además de mejoría en la disnea². La Figura 1, tomada de Manríquez y cols³, ilustra la proporción de pacientes con EPOC que presentaron con la administración de 200 μ g de salbutamol un aumento de los índices espirométricos superior al 10% del valor teórico. Se

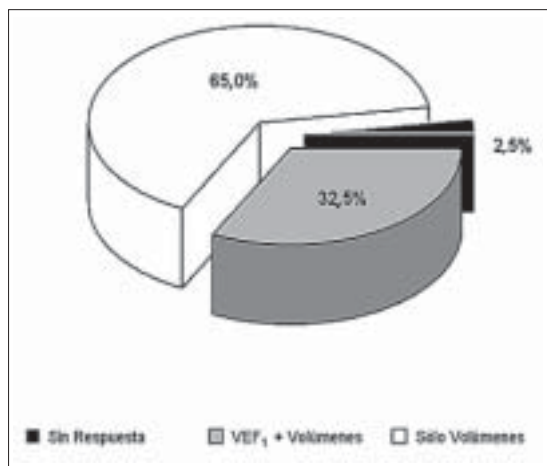


Figura 1. Componentes de la espirometría que se modifican después de administrar aerosol de salbutamol (200 μ g) a pacientes con EPOC.

observa que en un tercio de los pacientes aumentó el VEF₁ junto con los volúmenes pulmonares y que en dos tercios sólo cambiaron los volúmenes sin que se modificara el VEF₁. Estos resultados ponen en evidencia que los efectos de los broncodilatadores no pueden evaluarse usando solamente el VEF₁ sino que también deben considerarse los cambios en los volúmenes.

Hay que tener presente que la respuesta al BD es un continuo y que el límite de 12% ó 200 ml como máximo de cambio que se ha utilizado para caracterizar a los pacientes en los estudios de EPOC puede excluir a muchos pacientes si estos superan este límite arbitrario con significativa frecuencia. Es importante destacar que aún no se han publicado estudios que permitan establecer los cambios mínimos clínicamente importantes (CMCI) para los valores espirométricos.

Estos, en cambio, se han demostrado para otros indicadores: para la calidad de vida el cambio en el puntaje total del cuestionario Saint George (SGRQ) debe ser superior a 4 puntos (disminución para mejoría y aumento para deterioro); en el cuestionario CRQ debe ser de 0,5 puntos para cada dominio y para el puntaje global; para la caminata en 6 minutos, se considera como clínicamente importante un aumento de 54 metros, el índice de transición de la disnea (TDI) debe cambiar 1 punto al igual que para la escala de disnea del Medical Research Council (MRC). Para el índice multidimensional BODE, se ha utilizado un cambio de 1 punto.

Estos índices clínicos son apropiados tanto para evaluar las condiciones basales de los pacientes, como los efectos de la terapia porque, además de existir cifras de CMCI, son elementos importantes desde el punto de vista del paciente que se correlacionan limitadamente con el grado de compromiso del VEF₁. Esto se ilustra

Tabla 1. Variables clínicas en 4 pacientes EPOC con VEF₁ = 30% de su valor teórico

Paciente	Edad años	IMC kg/m ²	MRC puntos	DR6 m	BODE puntos	CI %	SGRQ puntos
MM	58	24,3	0	550	3	75	33
LB	62	21,1	2	333	5	54	75
SH	64	24,4	2	385	4	78	40
GA	66	20,8	3	387	6	54	51

IMC: índice masa corporal; MRC: escala de disnea; DR6: distancia recorrida en 6 minutos. BODE: índice múltiple (masa corporal, VEF₁, disnea y capacidad ejercicio). CI: capacidad inspiratoria. SGRQ: cuestionario Saint George. VEF₁: Volumen espiratorio forzado en el 1^{er} segundo.

en Tabla 1 en la que se muestra 4 pacientes de nuestra cohorte de enfermos con EPOC que tienen igual VEF₁, expresado en porcentaje del teórico y valores muy dispares de su estado nutricional, evaluado con el índice de masa corporal (IMC), diferente magnitud de la disnea medida con la escala MRC, de la caminata en 6 minutos, del compromiso multidimensional medido con el índice BODE⁴, del grado de hiperinflación pulmonar y de la alteración en la calidad de vida.

Es así como los cambios que se obtienen con la terapia farmacológica pueden no reflejarse en cambios del VEF₁, pero sí importantemente en la hiperinflación pulmonar o en los índices clínicos. El ejemplo más claro es el de la rehabilitación pulmonar que mejora la disnea, la capacidad de ejercicio y por lo tanto, el índice BODE y la calidad de vida, sin que cambie en absoluto la función pulmonar.

Medir y pesar a los pacientes, evaluar la magnitud de su disnea, registrar la distancia que caminan en 6 minutos, además de la espirometría, permiten calcular el BODE y calificar su gravedad en forma más amplia sin requerir de costos adicionales. La medición de calidad de vida, puede ser más complejo al requerir de mayor tiempo.

Otras variables a considerar ante una mala respuesta funcional y clínica a la terapia broncodilatadora son: la técnica inhalatoria, la presencia de co-morbilidades graves, la hipoxemia en ejercicio que aumenta la hiperinflación pulmonar y el desacondicionamiento físico.

Bibliografía

- 1.- TASHKIN D P. The role of patient-centered outcomes in the course of chronic obstructive pulmonary disease: how long-term studies contributed to our understanding. *Am J Med* 2006; 119: 63-72.
- 2.- LISBOA C, DÍAZ O, BORZONE G. Hiperinflación pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: importancia funcional y clínica. *Rev Chil Enf Respir* 2004; 20: 9-20.
- 3.- MANRÍQUEZ J, DÍAZ O, BORZONE G, LISBOA C. Reversibilidad espirométrica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Efecto diferencial del salbutamol sobre el volumen espiratorio forzado del primer segundo y el volumen pulmonar. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 787-93.
- 4.- CELLI B R, COTE G C, MARÍN J M, CASANOVA C, MONTES DE OCA M, MÉNDEZ R A, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.

Beta-adrenérgicos

Manuel Barros M.

Profesor adjunto, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

Los fármacos β_2 adrenérgicos (BA) han sido utilizados en enfermedades de la vía aérea por más de 40 años. Aunque inicialmente su uso estaba orientado a pacientes asmáticos, por extensión comenzaron a ser usados en portadores de EPOC.

Actualmente existe evidencia de efecto favorable de esta clase de medicamentos en diferentes aspectos fisiológicos y clínicos de pacientes con EPOC. Sin embargo, en estos pacientes algunos efectos adversos, de los cuales los más temidos son los cardiovasculares, son más frecuentes que en pacientes asmáticos

La acción principal de esta clase de fármacos es la estimulación de receptores β_2 adrenérgicos, localizados en la musculatura lisa de la vía aérea. Ello provoca un aumento del AMP cíclico intracelular, y un antagonismo funcional a la contracción muscular. Su uso por vía inhalatoria permite efectos útiles con dosis menores que cuando se utiliza por vía sistémica, y por ello una menor cantidad de reacciones adversas.

β_2 adrenérgicos de acción corta (BAAC)

Eficacia

La EPOC fue definida en el pasado como una patología caracterizada por obstrucción bronquial irreversible. A pesar de ello, los pacientes presentaban alivio clínico con el uso de fármacos broncodilatadores, lo que era una contradicción.

Está claramente demostrado en la actualidad que la mayoría de los pacientes nota una disminución de la disnea al utilizar BAAC¹. Ello ocurre por broncodilatación de la vía aérea pequeña, que permite una reducción del atrapamiento aéreo y con ello de la hiperinflación pulmonar. Esto puede demostrarse con cambios favorables en la capacidad vital (especialmente en maniobras lentas) y en la capacidad inspiratoria. Algunos pacientes también presentan mejoría en el VEF₁.

Investigaciones realizadas en la última década han permitido objetivar también la mejoría en la disnea de reposo y durante ejercicio, con BAAC.

Seguridad

El desarrollo de fármacos BAAC fue orientado a otorgar una mayor selectividad de acción

Tabla 2. Características de diferentes beta-adrenérgicos

	Potencia relativa		Selectividad β_2/β_1	Eficacia % (afinidad)	
	β_1	β_2		β_1	β_2
Isoprenalina	1	1	1	100	100
Salbutamol	0,0004	0,55	1.375	14	86
Fenoterol	0,005	0,6	120	100	100
Formoterol	0,05	20	400	100	100
Salmeterol	0,0001	8,5	85.000	4	63

en receptores β_2 adrenérgicos (Tabla 2) responsables de la broncodilatación y que en el corazón existe un predominio de receptores β_1 , responsables de las reacciones adversas cardiovasculares. Sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que en el tejido cardíaco hasta un 50% de receptores beta, son de tipo β_2 , lo que explica la presencia de reacciones adversas, aún con fármacos de gran selectividad.

Sin embargo, en la práctica diaria podemos constatar que los pacientes con EPOC avanzada son grandes consumidores de BAAC y, a pesar de ello y de la presencia de comorbilidad cardiovascular frecuente, no hay efectos adversos significativos en la mayoría de ellos. En forma infrecuente se pueden producir arritmias en individuos susceptibles².

El riesgo más temido es la aparición de infarto agudo de miocardio (IAM). Au y cols³, analizaron una cohorte de 1.444 casos y compararon el riesgo de aparición de IAM con 4.094 controles y observaron un incremento en el riesgo de este evento en sujetos con historia de patología cardiovascular y que habían iniciado recientemente el uso de los inhaladores beta adrenérgicos (OR 7,32 con intervalo de confianza 2,34 a 22,8). Sin embargo, Suissa⁴ revisó la base de datos de Saskatchewan, identificando una cohorte de 12.090 sujetos, en que se presentaron 1.127 casos de IAM. El riesgo relativo para el uso de agonistas beta adrenérgicos fue similar al de aquellos que no lo usaban. Incluso al restringir el análisis a pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular no se presentó asociación.

Por ello parece razonable en pacientes con patología cardiovascular hacer un esfuerzo adicional y establecer si los síntomas que motivan el inicio de un broncodilatador BAAC corresponden a una EPOC o son manifestación de

disfunción cardiovascular. No existe evidencia en la actualidad que establezca una relación causal entre el uso de los inhaladores y la aparición de IAM.

β_2 adrenérgicos de acción prolongada (BAAP)

Dentro de este grupo de fármacos, la característica más importante es que debido a la mayor selectividad y prolongación de su acción, son más evidentes los efectos no broncodilatadores propios de todos los fármacos de esta clase. La importancia de estos efectos se encuentra aún en estudio.

Eficacia

Se ha demostrado en numerosos estudios, los efectos favorables de este grupo de fármacos. Estos resultados incluyen parámetros fisiológicos (broncodilatación, disminución del atrapamiento aéreo, capacidad de ejercicio, disnea), disminución de las exacerbaciones y mejoría de la calidad de vida de pacientes con EPOC moderada y avanzada¹.

Bibliografía

- 1.- BARROS M. Eficacia del tratamiento broncodilatador en la Enfermedad Pulmonar Obstruiva Crónica avanzada. Rev Chil Enf Respir 2002; 18: 162-5.
- 2.- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2006) Buist AS et al. www.goldcopd.org revisado 18 Enero 2007.
- 3.- AU D H, LEMAITRE R N, CURTIS J R, SMITH N L, PSATY B M. The risk of myocardial infarction associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 827-30.
- 4.- SUISSA S, ASSIMES T, ERNST P. Inhaled short acting beta agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. Thorax 2003; 58: 43-6.

Anticolinérgicos

Edgardo Cruz M.

Departamento de Enfermedades Respiratorias,
Universidad Católica de Chile.

Fuentes: Como fuente básica de información global se ha recurrido a 3 metanálisis publicados este año¹⁻³ que en conjunto abarcan sobre 20.000 casos y pueden considerarse como evidencia de tipo A, según la calificación propuesta por GOLD. Para las conclusiones puntuales se anotan las referencias correspondientes y, entre paréntesis, la letra que califica la evidencia.

Farmacología de la acetilcolina

Se ha demostrado experimentalmente que la producción de acetilcolina no estaría restringida a las terminaciones nerviosas sino que también es liberada por el epitelio bronquial, endotelio y células inflamatorias y que no sólo el músculo liso y glándulas mucosas tienen receptores muscarínicos, sino que también se encuentran en células inflamatorias. Activando la liberación de citoquinas, y en fibroblastos, que se activan conduciendo a la remodelación. Estos efectos son inhibidos por el tiotropio en estudios experimentales⁴.

Ipratropio

Este anticolinérgico de acción corta está indicado como medicación de rescate, con menos efectos cardíacos que los β adrenérgicos. En un tercio de los pacientes la respuesta es similar para ipratropio y salbutamol, en otro tercio es mejor para uno de los dos y en el otro tercio los dos son poco eficaces (C).

Tiotropio

Farmacología del tiotropio

Bloquea todos los receptores muscarínicos, pero su adherencia es más prolongada en los de tipo M3 del músculo liso. Su absorción intestinal es escasa por lo que provocan pocos efectos adversos, pero se han observado problemas en adenoma prostático y glaucoma.

Broncodilatación aguda

Su efecto agudo es a las 2 horas similar a los de los β adrenérgicos de acción larga y es un mal predictor de los resultados que se obtendrán con terapia mantenida, que demora unos 8 días en alcanzar su máximo⁵ (B).

Broncodilatación mantenida

El uso mantenido de broncodilatadores de larga acción da mejores resultados que los de corta acción usados como rescate o en forma intermitente programada.

El tiotropio logra mejor control de la hiperinflación que el salmeterol y formoterol.

El tiotropio se asocia a disminución de exacerbaciones entre 12-30%, similar a los β_2 de larga acción^{6,7}. Se supone que la broncodilatación permanente significaría mejor drenaje de secreciones y ausencia de episodios de distensión del parénquima que liberarán citoquinas⁵.

Cuando empezar con terapia de mantención

El tiotropio en etapas iniciales produce cambios significativos en el VEF₁, disnea y calidad de vida⁸ (B) pero, por su costo, aun no se propone su uso precoz. Es probable que si se comprueba en seres humanos un efecto inhibitor de la remodelación, esta indicación se impondría.

Combinación con salmeterol

Tiotropio + salmeterol, ambos una vez al día, dan iguales resultados que si el salmeterol se agrega cada 12 horas y mejor efecto que los fármacos por separado⁹ (B).

Comparaciones con corticoides

El tiotropio tiene mejor efecto sobre la hiperinflación que la combinación de budenosida con formoterol¹⁰ (C).

En comparación con fluticasona/salmeterol el efecto del tiotropio sobre el VEF₁ fue inferior a los 30 días, pero se igualó a los tres meses (C).

Combinación con fluticasona/salmeterol

VEF₁ y CI mejoran 30% en casos severos y muy severos^{11,12} (B).

Estudio en marcha

Para 2009 se esperan resultados del estudio UPLIFT con 6.000 pacientes seguidos por 4 años.

Conclusión global

Por su acción inhibitoria de la acción patológica de la acetilcolina el tiotropio sería el fármaco base para el tratamiento de la EPOC, sin perjuicio de su complementación o sustitución por otros broncodilatadores de acuerdo a las respuestas individuales debidamente evaluadas en cada paciente.

Bibliografía

- 1.- BARR R G, BOURBEAU J, CAMARGO C A, RAM F S. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006; 61: 854-62.
- 2.- SALPETER S R, BUCKLEY N S, SALPETER E E. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1011-9.
- 3.- RODRIGO G J, NANNINI L J. Tiotropium for the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review with meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 495-502.
- 4.- GOSENS R, BOS I S, ZAAGSMA J, MEURS H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1096-102.
- 5.- MATERA M G, SANDUZZI A, PONTICIELLO A, VATRELLA A, SALZILLO A, CAZZOLA M. An acute bronchodilator test with tiotropium or salmeterol does not allow a subdivision of patients according to responses. *Respiration* 2005; 72: 466-70.
- 6.- NIEWOEHNER D E, RICE K, COTE C, PAULSON D, COOPER J A Jr, KORDUCKI L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 317-26.
- 7.- CASABURI R, MAHLER D A, JONES P W, WANNER A, SAN P G, ZUWALLACK R L, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-24.
- 8.- ADAMS S G, ANZUETO A, BRIGGS D D Jr, MENJOGES S S, KESTEN S. Tiotropium in COPD patients not previously receiving maintenance respiratory medications. *Respir Med* 2006; 100: 1495-503.
- 9.- VAN NOORD J A, AUMANN J L, JANSSENS E, SMEETS J J, VERHAERT J, DISSE B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-22.
- 10.- SANTUS P, CENTANNI S, VERGA M, DI MARCO F, MATERA M G, CAZZOLA M. Comparison of the acute effect of tiotropium *versus* a combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Respir Med* 2006; 100: 1277-81.
- 11.- CAZZOLA M, ANDO F, SANTUS P, RUGGERI P, DI MARCO F, SANDUZZI A, D'AMATO M. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 556-61.
- 12.- PERNG D W, WU C C, SU K C, LEE Y C, PERNG R P, TAO C W. Additive benefits of tiotropium in COPD patients treated with long-acting beta agonists and corticosteroids. *Respirology* 2006; 11: 598-602.

Corticoides inhalados

Rodrigo Gil D.

Departamento de Medicina Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Clínica Las Condes.

El uso de corticoides inhalados (CI) en la EPOC estable ha sido motivo de gran controversia en los últimos años. En esta presentación trataré de mostrar cuáles son las evidencias que avalan su uso y posteriormente plantearé mi posición personal al respecto.

En Diciembre de 2000, se publicó el Lung Health Study¹. El objetivo principal de ese estudio fue evaluar si el uso de CI reducía el deterioro de la función pulmonar en pacientes con EPOC. El resultado fue negativo en cuanto al deterioro del VEF₁. Sin embargo, los pacientes en el grupo de CI tuvieron menor disnea y deterioro de síntomas, menos consultas y hospitalizaciones, y menor reactividad bronquial que los pacientes en el grupo control.

Hoy sabemos que la medición del VEF₁ no es la mejor manera de evaluar a los pacientes con EPOC y que para estos pacientes tener menos síntomas, consultas y hospitalizaciones es muy significativo en cuanto a calidad de vida y costos. Por otra parte, la hiperreactividad bronquial en la EPOC se ha asociado a mayor mortalidad. Hay que hacer notar que en el estudio también se observó una menor mineralización ósea en los pacientes que usaron CI.

Ese mismo año se publicó el estudio ISOLDE². Su objetivo principal fue también evaluar el deterioro de la función pulmonar, agregando el efecto sobre las exacerbaciones y calidad de vida. En este estudio tampoco hubo un efecto significativo en el deterioro del VEF₁. Sin embargo, el grupo asignado a CI tuvo un 25% menos de exacerbaciones, una mejor calidad de vida medida por el cuestionario de Saint George's y menos abandonos que el grupo placebo. En este estudio no se demostraron mayores efectos adversos.

Sutherland, en 2003, publicó una revisión sistemática de los estudios que evaluaron el efecto de los CI en el deterioro del VEF₁³. Se incluyeron 3.715 pacientes, observándose en el grupo con CI una reducción significativa en la caída del VEF₁ (7,7 ml/año). El efecto benéfico se observó especialmente en pacientes en los que usaron dosis altas de CI (9,9 ml/año) y aquellos con VEF₁ menor de 50% (18,3 ml/año). Queda por definir el significado clínico de esta mejoría.

Por último, el año 2005 se publicó el estudio ISEEC⁴, referente al efecto de los CI en la mor-

talidad de los pacientes con EPOC. Se incluyeron 7 estudios con 5.085 pacientes. El VEF₁ promedio fue de 58%, mientras que un 37% de los pacientes tenían un VEF₁ < 50%. El grupo tratado con CI tuvo una disminución significativa de la mortalidad de 25% en relación al grupo control. Entre las limitaciones de este estudio hay que hacer notar que este meta-análisis está basado en estudios que no tenían como objetivo medir mortalidad.

En conclusión, frente a la pregunta inicial, ¿Utiliza usted CI en pacientes con EPOC estable? Como en muchas situaciones médicas, hay que tomar decisiones con la información disponible, y con esta información mi respuesta es sí.

¿Por qué? Porque mejoran los síntomas, reducen las exacerbaciones, las consultas médicas, las hospitalizaciones y porque probablemente reducen la mortalidad.

¿Los indicaría para algún grupo en especial? Como cualquier medicamento los CI tienen efectos adversos y costos económicos, por lo que la mejor relación costo beneficio se obtiene en los pacientes con peor capacidad funcional.

Bibliografía

- 1.- LUNG HEALTH STUDY RESEARCH GROUP. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9.
- 2.- BURGE P S, CALVERLEY P M, JONES P W, SPENCER S, ANDERSON J A, MASLEN T K. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
- 3.- SUTHERLAND E R, ALLMERS H, AYAS N T, et al. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003; 58: 937-41.
- 4.- SIN D D, WU L, ANDERSON J A, ANTHONISEN N R, BUIST A S, BURGE P S, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992-7.
- 5.- CALVERLEY P, ANDERSON J A, CELLI B, FERGUSON G T, JENKINS C, JONES P W, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med* 2007; 356: 775-89.

Información complementaria

Posteriormente a la realización de este simposio, se publicó un estudio cuya información es importante agregar:

En Febrero de 2007 se publicó el estudio TORCH⁵. Su objetivo principal fue evaluar si el tratamiento con la combinación Salmeterol-Fluticasona aumentaba la sobrevida de pacientes con EPOC. Los objetivos secundarios fueron evaluar si su uso era seguro a largo plazo, si reducía las exacerbaciones, mejoraba la calidad de vida y la función pulmonar. Se estudiaron 6.184 pacientes, edad media 65 años, con EPOC avanzado (VEF₁ 44%). La mortalidad a 3 años fue de 12,6% en el grupo que usó la combinación *versus* 15,2% en el grupo placebo, con una reducción de mortalidad absoluta de 2,6% (IC 95%: 0,681 a 1,002; p = 0,052). Por otra parte el grupo tratado con la combinación tuvo significativamente menos exacerbaciones, mejor calidad de vida y mejoría en la función pulmonar. No hubo diferencias en la densidad ósea ni en alteraciones oculares. El grupo tratado con fluticasona sola tuvo una mayor incidencia de neumonías que el grupo placebo.

En resumen este estudio muestra que los pacientes con EPOC avanzada tratados con la combinación salmeterol-fluticasona tienen una mejoría en la sobrevida en relación al grupo placebo que no alcanzó diferencia estadísticamente significativa, mientras que se confirman los hallazgos de estudios previos en cuanto a mejoría de indicadores de calidad de vida, y reducción de exacerbaciones.

Teofilina

Carmen Lisboa B.

Departamento Enfermedades Respiratorias,
Universidad Católica de Chile.

La teofilina es considerada por el consenso ATS/ERS como una droga de tercera línea en el tratamiento de la EPOC. Ello se debe a su menor potencia broncodilatadora comparada con los broncodilatadores de acción prolongada y a sus efectos secundarios indeseables. En nuestro medio se emplea frecuentemente en los consultorios dependientes del Ministerio de Salud y en los países asiáticos constituye tratamiento de primera o segunda línea. La administración por vía sistémica de la teofilina, le permitiría llegar con seguridad a los bronquiolos por la vía sanguínea, produciendo su dilatación y su efecto sobre la hiperinflación pulmonar. Es un hecho conocido que la suspensión de la teofilina, en pacientes estables, aumenta los síntomas.

Tabla 3. Porcentaje de pacientes que superaron límite de mejoría clínica con teofilina

	CMCI	Placebo	Teofilina	p
VEF ₁	> 10% teórico	0	16	0,01
CI	> 10% teórico	0	31	0,008
DISNEA	> 1 punto	21	65	0,003
DR6	> 30 metros	5	42	0,2
Calidad de vida	> 0,5 puntos	16	52	0,007

CMCI = cambio mínimo clínicamente importante; VEF₁ = volumen espiratorio forzado en el 1^{er} segundo; CI = capacidad inspiratoria; DR6 = distancia recorrida en 6 minutos

Efectos respiratorios

En niveles plasmáticos cercanos a 20 mg/L sus efectos en el sistema respiratorio son la broncodilatación a través de la relajación del músculo liso bronquial, aumento de la fuerza contráctil de los músculos respiratorios. Lo que protegería de la fatiga diafragmática (efecto que es controvertido) y estimulante del centro respiratorio. Recientemente, se ha descrito efectos anti-inflamatorios cuando se emplean dosis bajas con niveles plasmáticos entre 5 y 10 mg/L. El más importante de estos es la activación de la enzima histona-deacetilasa, que aumenta la acción anti-inflamatoria de los corticoides. A partir de esta propiedad Barnes ha postulado que la terapia combinada de una dosis baja de corticoides y de teofilina en pacientes con EPOC desactiva la resistencia a la acción de los corticoides que tienen estos pacientes¹, hipótesis que está actualmente en investigación.

Niveles de evidencia

A diferencia de lo ocurrido en los últimos años en los cuales se han desarrollado numerosos protocolos para evaluar la eficacia de otros broncodilatadores, existen pocos estudios adecuados con teofilina. Un meta-análisis de Ram y colaboradores del 2005², logró seleccionar sólo 13 trabajos randomizados y controlados, en los cuales se demostró efecto superior de teofilina comparada con placebo sobre VEF₁ y CVF. Encontraron sólo 5 trabajos en los cuales se evaluó el efecto sobre los gases arteriales, con un efecto favorable de la teofilina sobre la P_aO₂ y la disminución de la P_aCO₂. Existen datos aislados sobre el efecto de teofilina sobre la disnea y la capacidad de ejercicio. En pacientes con

exacerbaciones de EPOC los resultados no difieren de los obtenidos con placebo.

Recientemente en nuestro departamento, realizamos un estudio aleatorio, doble ciego en 38 pacientes con EPOC de leve a muy grave en etapa estable a los cuales se agregó durante 15 días teofilina en dosis de 250 mg o placebo cada 12 horas a su terapia con salbutamol y bromuro de ipratropio cada 6 horas³. Los efectos adversos observados fueron sensación nauseosa y vómitos. La Tabla 3 resume los resultados expresados como porcentaje de pacientes que mejoraron sobre sus niveles previos el VEF₁, la CI, la disnea, la caminata en 6 minutos, la calidad de vida y el índice BODE. En todos los parámetros se observó un efecto benéfico en un porcentaje significativamente mayor con teofilina que con placebo. A partir del meta-análisis de Ram² y de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, se infiere que la teofilina todavía tiene un lugar en el tratamiento de la EPOC. Agregarla a la terapia combinada con BD β-adrenérgicos y anticolinérgicos produce beneficios clínicos y funcionales adicionales. Para evitar efectos colaterales no deseables debería idealmente controlar los niveles plasmáticos y si no es posible emplear dosis bajas de teofilina.

En suma, estimo que en los pacientes con EPOC grave y muy sintomáticos la asociación de teofilina en dosis bajas al tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada o corta, de acuerdo a las posibilidades de financiamiento de los enfermos, es un recurso que debe evaluarse.

Bibliografía

- 1.- BARNES P J. Theophylline: New perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 813-8.

- 2.- RAM F S, JARDIN J R, ATALLAH A, CASTRO A A, MANZZINI R, GOLDSTEIN R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2005; 99: 135-44.
- 3.- DREYSE J, SILVA F, DÍAZ O, BORZONE G, LISBOA C. Beneficios clínicos y funcionales de agregar teofilina a la terapia inhalatoria con broncodilatadores de acción corta en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1211-9.

Conclusión final

La terapia broncodilatadora es un recurso básico en la EPOC estable que debe evaluarse no sólo en sus efectos sobre la espirometría sino que también en el área sintomática y pronóstica. Es esencial que en los pacientes más comprometidos los efectos del tratamiento sean periódicamente evaluados, adaptando la terapia a las respuestas personales del paciente.