

SIMPOSIO

## *Eficacia del tratamiento broncodilatador en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica avanzada*

MANUEL BARROS M.\*

### EFFICACY OF BRONCHODILATOR TREATMENT IN SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Los medicamentos broncodilatadores son el eje del tratamiento sintomático de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) [evidencia tipo A]. La terapia inhalatoria es preferible debido a la mejor relación dosis respuesta, con una menor incidencia de efectos adversos [evidencia tipo A]. Los fármacos broncodilatadores pueden ser administrados según demanda o en forma regular, ya sea para prevenir o reducir los síntomas<sup>1</sup>.

Los broncodilatadores principales son los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos, los anticolinérgicos, y las metilxantinas. La elección depende de la disponibilidad y la respuesta individual en términos de alivio sintomático y efectos colaterales de los medicamentos<sup>1</sup>.

La revisión de las publicaciones desde el punto de vista de la evidencia revela que la mayoría de los estudios realizados tienen problemas metodológicos que no permiten generalizar los hallazgos a la población de pacientes con EPOC. Los problemas principales son que muchos analizan el efecto de una sola dosis y la generalidad de ellos es patrocinada por la industria farmacéutica. Muchos estudios no presentan una separación explícita de pacientes asmáticos persistentes. Por otra par-

te, existe una gran variedad de formas de medición de cada resultado que hace difícil la comparación de series clínicas.

Para realizar este análisis se seleccionaron estudios doble ciego, aleatorios, con una definición aceptada de COPD<sup>2</sup>, que excluyeran de una manera explícita y convincente a pacientes asmáticos y que tuvieran una duración mayor de 3 semanas. No se incluyen combinaciones de medicamentos.

Los principales broncodilatadores disponibles en Chile, que cuentan con estudios de eficacia en EPOC son de tres tipos (Tabla 1). La comparación de la eficacia de estos fármacos se ha realizado con diversos índices. Existe evidencia tipo A de que el cambio en la función pulmonar medida por el VEF<sub>1</sub>, no se correlaciona con la mejoría sintomática. Por ello se han añadido otras mediciones funcionales y sintomáticas que permitan objetivar la eficacia. Es importante que las mediciones comparativas incluyan placebo, medidas objetivas de cambio en la disnea y un análisis sobre qué magnitud de cambio es perceptible por el paciente (o dicho de otra manera, útil para el paciente).

La revisión de la literatura médica, permite señalar que los broncodilatadores producen

\* Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso y Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

**Tabla 1. Broncodilatadores disponibles en Chile**

- Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos
  - Acción corta: salbutamol, terbutalina
  - Acción larga: salmeterol, formoterol
- Anticolinérgicos
  - Ipratropio
- Metilxantinas
  - Teofilina de acción prolongada

cambios favorables (grado de evidencia A) en diferentes índices (Tabla 2). Además, se han utilizado otros índices para realizar comparaciones, pero el grado de evidencia de cambio en ellos es solamente de tipo B. Entre éstos destaca la reducción de las exacerbaciones, mejoría de hipoxemia nocturna, mejoría de calidad de sueño, mejoría de algunas alteraciones hemodinámicas, y estudios de costo/eficacia.

Los diferentes broncodilatadores presentan un distinto grado de evidencia para cada una de las acciones mencionadas.

#### **Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción corta**

La gran mayoría de los estudios clínicos evaluables corresponden a la eficacia del salbutamol. Unos pocos han evaluado el efecto de la terbutalina.

El salbutamol ha demostrado ser capaz de mejorar el VEF<sub>1</sub>, usualmente en dosis mayores a 0,2 mg por inhalación [evidencia tipo A]. La terbutalina tiene un efecto similar, pero por haber menos estudios publicados el grado de evidencia es de tipo B. También existe evidencia de efecto de salbutamol en la mejoría de la disnea causada por ejercicio progresivo [evidencia tipo A] o caminata (tipo B). Taube y cols<sup>3</sup> demostraron que los cambios provocados por salbutamol (400  $\mu$ g por inhalación) en la función pulmonar incluyen mejoría de VEF<sub>1</sub>, y un cambio en la capacidad inspiratoria de mayor magnitud. O'Donnell y cols<sup>4</sup> confirmaron que el salbutamol reduce la hiperinsuflación en pacientes con EPOC. Este efecto es de mayor magnitud en los pacientes que presentan obstrucción de mayor severidad. Los cambios incluyen mejoría de CVF y CV lenta, dis-

**Tabla 2. Índices modificables por acción de broncodilatadores Grado de Evidencia A**

- Cambio en el VEF<sub>1</sub>, CVF, CV lenta
- Cambio en volúmenes pulmonares (reducción de atrapamiento aéreo)
- Cambio objetivo en la disnea:
  - Medido por escalas de Borg, Mahler o MRC
- Mejoría de la capacidad de ejercicio:
  - Ejercicio progresivo (test ergométrico)
  - Ejercicio a carga constante (caminata durante 6 ó 12 min)
- Cambio en la capacidad inspiratoria
  - Basal
  - Post ejercicio
- Mejoría de Calidad de vida

minución de CPT, y especialmente de la CRF. La capacidad inspiratoria mejora significativamente, y el cambio refleja el ocurrido en la CRF. Un meta-análisis<sup>5</sup> recientemente publicado confirmó que estos fármacos mejoran la disnea cuando son usados de manera regular, aunque no aumentan la capacidad de ejercicio (Tabla 3).

#### **Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos de acción larga**

Existen estudios que demuestran eficacia de este tipo de fármacos en diferentes índices. Un meta-análisis realizado por Appleton y cols<sup>6</sup> encontró solamente cuatro estudios que cumplían criterios para ser evaluados; todos compararon salmeterol *versus* placebo. Ulrik y cols<sup>7</sup> demostraron que el salmeterol produce una leve mejoría del VEF<sub>1</sub> en pacientes que no tienen reversibilidad con salbutamol (400  $\mu$ g) y una mejoría de la disnea, con menor uso de broncodilatadores de rescate. Jones y cols<sup>8</sup> establecieron que el salmeterol mejora significativamente la calidad de vida en pacientes con EPOC. Esto fue confirmado posteriormente por Mahler<sup>9</sup>, quien además encontró que había una disminución de exacerbaciones en el grupo de pacientes que recibió salmeterol. Los



**Tabla 3. Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta**

Resultado	Salbutamol	Terbutalina
VEF <sub>1</sub>	A	B
Capacidad inspiratoria	A	
Disnea basal	D	
Disnea esfuerzo	A	
Caminata 6 ó 12 min	B	
Test ergométrico	A	
Calidad de vida	D	

**Tabla 4. Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga**

Resultado	Salmeterol	Formoterol
VEF <sub>1</sub>	A	A
Capacidad inspiratoria		
Disnea basal	A	A
Disnea esfuerzo	B	
Caminata 6 ó 12 min	(-) B	
Calidad de vida	A	B
Uso $\beta_2$ adrenérgicos prn	A	A
Exacerbaciones	B	

autores del meta-análisis concluyeron que salmeterol produce cambios pequeños en la función pulmonar, pero una mejoría significativa en la intensidad de la disnea y en la calidad de vida. Otros autores han estudiado el efecto de salmeterol en la capacidad de ejercicio, medida como caminata en 6 minutos, sin encontrar cambios (Tabla 4).

### Anticolinérgicos

Entre los broncodilatadores anticolinérgicos, actualmente en Chile sólo se encuentra disponible el ipratropio. Este fármaco ha demostrado eficacia [evidencia tipo A], en producir cambios espirométricos, sin aparición de taquifilaxis luego de uso continuado por varios años<sup>10</sup>. Además produce un aumento de la capacidad inspiratoria y mejoría de la disnea que presentan los pacientes, tanto basal como luego de realizar ejercicio [evidencia tipo A]<sup>11</sup>. O'Donnell<sup>12</sup> estudió los cambios en la función pulmonar luego de la administración de ipratropio, en comparación con placebo. Demostró que la capacidad inspiratoria aumenta en mayor magnitud que el VEF<sub>1</sub> o la CVF, y se correlacionó con el aumento de la capacidad de ejercicio observada en los pacientes.

No se ha demostrado que los anticolinérgicos tengan un impacto en la calidad de vida, ni en prevenir exacerbaciones.

### Metilxantinas

Entre las metilxantinas, han sido evaluadas tanto la aminofilina como la teofilina de acción prolongada. Con ambas se ha demostrado me-

yoría de VEF<sub>1</sub> y CVF, en pacientes sin reversibilidad con agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos. Murciano<sup>13</sup> demostró en un grupo de pacientes con EPOC que la teofilina provoca cambios pequeños de función pulmonar, pero cambios de mayor significación clínica en mejoría de la disnea. Esta mejoría se atribuyó a un aumento de la eficacia de la musculatura respiratoria, pero lamentablemente estos resultados no pudieron ser reproducidos por otros autores.

La mayoría de los estudios posteriores no ha demostrado que el uso de metilxantinas mejore la capacidad de ejercicio de los pacientes.

### Eficacia de fármacos broncodilatadores en la exacerbación de COPD

Durante los episodios de exacerbación suelen utilizarse los fármacos broncodilatadores ya mencionados en dosis mayores por vía inhalatoria y parenteral (metilxantinas).

El aumento en la dosis de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos o ipratropio podría aportar beneficios subjetivos<sup>1</sup> [evidencia tipo B]. Brown y cols publicaron un meta-análisis<sup>14</sup> en que analizaron investigaciones que compararon el uso por vía inhalatoria de agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos *versus* ipratropio. Encontraron sólo tres estudios que permitían comparación, con un total de 103 pacientes. Entre los fármacos  $\beta_2$  adrenérgicos comparados estaban fenoterol y metaproterenol, y no los más frecuentemente utilizados en la actualidad, salbutamol y terbutalina. Existe evidencia en estas investigaciones de que ambas terapias producen au-

mento de VEF<sub>1</sub>, sin diferencia entre ellas. Ninguno de los estudios fue diseñado para evaluar efecto combinado o aditivo.

En relación con el uso de metilxantinas para el manejo de la exacerbación, un meta-análisis reciente<sup>15</sup> pesquisó sólo cuatro estudios clínicos aleatorios, con mediciones de función pulmonar al ingreso, que cumplieron con los criterios de selección. En total fueron 172 pacientes, y los resultados demostraron que no hubo mejoría del VEF<sub>1</sub>, ni disminuyeron las hospitalizaciones. Por otra parte, aunque la mejoría de los síntomas fue similar a placebo, se presentaron con mayor frecuencia efectos colaterales gastrointestinales. Los investigadores concluyeron que no existe evidencia que el uso rutinario de metilxantinas en exacerbaciones de COPD tenga utilidad para el paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- GOLD. Estrategia global para diagnóstico, tratamiento y prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Reunión de trabajo NHLBI/WHO. NIH Publication N°2701A, March 2001.
- 2.- Consenso Chileno de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Rev Chil Enf Respir 1998; 14: 65-103.
- 3.- TAUBE C, LEHNIGK B, PAASCH K et al. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 216-20.
- 4.- O'DONNELL D E, FORKERT L, WEBB K A. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. Eur Respir J 2001; 18: 914-20.
- 5.- SESTINI P, RENZONI E, ROBINSON S, POOLE P, RAM F S F. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software.
- 6.- APPLETON S, SMITH B, VEALE A, BARA A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software
- 7.- ULRIK C S. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. Thorax 1995; 50: 750-4.
- 8.- JONES P W, BOSH T K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. Am J Resp Crit Care Med 1997; 155: 1283-9.
- 9.- MAHLER D A, DONOHUE J F, BARBEE R A, GOLDMAN M D, GROSS N J, WISNIEWSKI M E et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957-65.
- 10.- ANTHONISEN N R, CONNETT J E, KILEY J P, ALTOSE M D, BAILEY W C, BUIST A S et al. Lung Health Study. JAMA 1994; 272: 1497-505.
- 11.- LIESKER J J W, WIJKSTRA P J, TEN HACKEN N H T, KOËTER G H, POSTMA D S, KERSTJENS H A M. Chest 2002; 121: 597-608.
- 12.- O'DONNELL D E, LAM M, WEBB K A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 542-9.
- 13.- MURCIANO D, AUCLAIR M H, PARIENTE R, AUBIER M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1989; 320: 1521-5.
- 14.- BROWN C D, MCCRORY D, WHITE J. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
- 15.- BARR R G, ROWE B H, CAMARGO Jr C A. Methyl-xanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.