

El bloqueo colinérgico en el tratamiento de la EPOC

Inmaculada Alfageme Michavila

Sección de Neumología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

En los últimos años nuestro enfoque de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha cambiado radicalmente: hemos pasado de una actitud nihilista a una actitud esperanzada. Este cambio de actitud obedece a que actualmente no vemos la EPOC como una obstrucción bronquial irreversible, sino como una enfermedad en la que intervienen múltiples factores, entre los que se incluye un componente obstructivo parcialmente reversible¹. De hecho, entre un 23 y un 42% de los pacientes presentan algún tipo de respuesta broncodilatadora según el criterio utilizado para valorarla², y esta reversibilidad puede ser clínicamente relevante en pacientes con obstrucción grave. Los mecanismos que conducen a la limitación crónica al flujo aéreo en la EPOC son múltiples; el músculo liso de las vías aéreas tiene un grosor casi normal y su capacidad de generar fuerza guarda poca relación con el grado de obstrucción del flujo aéreo. Por tanto, se cree que esta obstrucción se debe principalmente al engrosamiento de la pared de la vía aérea y a la disminución de la carga elástica por la pérdida de parénquima pulmonar y de los anclajes parenquimatosos que rodean la vía aérea³. Estos cambios estructurales irreversibles⁴ amplifican el efecto de los cambios en el tono muscular de la vía aérea, que está regulado principalmente por la actividad colinérgica. La sobreestimulación de los receptores muscarínicos M₁ y M₃ con acetilcolina ocasiona un estrechamiento de la vía aérea⁵. Las vías aéreas de los pacientes con EPOC presentan un incremento del tono colinérgico, que se pone de manifiesto por un mayor efecto broncodilatador de los fármacos anticolinérgicos. El tono colinérgico aumenta a medida que se incrementa la gravedad de la obstrucción; por tanto, el aumento del calibre de la vía aérea dependerá no sólo del grado de relajación del músculo liso, sino también de factores geométricos. La obstrucción producida por los cambios estructurales como el engrosamiento de la pared amplifica el efecto de la relajación-contracción del músculo liso sobre el diámetro de la vía aérea⁶, y este factor puede ser especialmente notable en los pacientes con mayor obstrucción al flujo aéreo.

Los fármacos anticolinérgicos actúan por bloqueo competitivo de los receptores colinérgicos muscarínicos frente a la acetilcolina, de forma que inhiben la broncoconstricción y la hipersecreción bronquial, con lo que se ocasiona un aumento del flujo aéreo. Actualmente hay comercializados 2 fármacos de este tipo: el bromuro de ipratropio y el tiotropio. Este último es un nuevo broncodilatador anticolinérgico, que se administra una vez al día y que, a diferencia de otros anticolinérgicos, ejerce su acción a través de un antagonismo prolongado frente a los receptores M₃, consiguiendo mantener la permeabilidad de la vía aérea durante 24 h. En los pacientes con EPOC la mejoría de la función resultante tras la administración de broncodilatadores no siempre se refleja en cambios en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁); es más, resulta llamativo que éste guarde una relación escasa con los síntomas referidos por el paciente en cuanto a disnea, tolerancia al ejercicio o calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Estos 3 parámetros son los principales responsables de la percepción que el paciente tiene de su enfermedad y, por lo tanto, de la limitación que ésta le origina; por ello, la valoración de otros parámetros, como la capacidad vital forzada, los volúmenes pulmonares o la capacidad inspiratoria, puede ser necesaria para documentar una mejoría fisiológica⁷. En consecuencia, el bloqueo colinérgico de la vía aérea mantenido de forma continuada durante 24 h tiene importantes repercusiones en los parámetros funcionales, clínicos y evolutivos de los pacientes con EPOC.

La superioridad de la eficacia broncodilatadora del tiotropio comparado con el placebo y con el ipratropio, el otro anticolinérgico disponible, ha sido demostrada por Casaburi et al⁸, quienes tras la administración de tiotropio encontraron una mayor broncodilatación, medida por el incremento del FEV₁. Además, esta mejoría se mantenía en los 12 meses siguientes sin que se desarrollara taquifilaxia. El tratamiento con tiotropio también ha demostrado su eficacia frente a placebo e ipratropio para mejorar la disnea⁸, la tolerancia al ejercicio, la hiperinsuflación dinámica y estática⁹, la capacidad inspiratoria¹⁰ y la CVRS^{11,12}. Otros autores como Dusser et al¹³ y Niewoehner et al¹⁴ encontraron una reducción significativa de la frecuencia de las exacerbaciones y del uso de recursos sanitarios en pacientes con EPOC moderada o grave al comparar el tratamiento con tiotropio frente a placebo. Recientemente la guía Cochrane¹⁵ ha

Correspondencia: Dra. I. Alfageme Michavila.
Sección de Neumología. Hospital Universitario de Valme.
Ctra. de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla. España.
Correo electrónico: ialfageme@separ.es

Recibido: 27-12-2006; aceptado para su publicación: 9-1-2007.

elaborado un metaanálisis con la finalidad de determinar la eficacia del tiotropio, comparado con placebo y con otros broncodilatadores usados para el tratamiento de la EPOC estable, sobre las variables principales de evaluación clínica, como son las exacerbaciones y hospitalizaciones, las escalas de síntomas y la función pulmonar. Se incluyeron los resultados de 9 estudios controlados y aleatorizados (en total 6.584 pacientes), que demostraron que el tiotropio disminuyó la probabilidad de presentar una exacerbación de la EPOC (*odds ratio* = 0,74; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,66-0,83) y de las hospitalizaciones relacionadas (*odds ratio* = 0,64; IC del 95%, 0,51-0,82) en comparación con el uso de placebo o del bromuro de ipratropio. Cuando se aplicó con un riesgo inicial anual de un 45% para las exacerbaciones y un 10% para la hospitalización, el número de pacientes que era necesario tratar con tiotropio durante un año fue de 14 (IC del 95%, 11-22) para prevenir una exacerbación y de 30 (IC del 95%, 22-61) para prevenir una hospitalización debida a reagudización, en comparación con el placebo y el ipratropio. Iguales mejoras se observaron en las escalas de calidad de vida y de síntomas. Los incrementos del FEV₁ y de la capacidad vital forzada, comparados con los respectivos valores basales, fueron significativamente mayores con tiotropio que con placebo, ipratropio y agonistas β_2 de acción prolongada durante 6 a 12 meses; sin embargo, en un segundo análisis los mismos autores no encuentran una reducción significativa de las exacerbaciones y las hospitalizaciones al comparar con los agonistas β_2 de larga duración¹⁶. La conclusión de esta revisión es que el tiotropio, comparado con el placebo y el ipratropio, disminuye las exacerbaciones de la EPOC y las hospitalizaciones relacionadas, mejora tanto la CVRS como las puntuaciones de los síntomas en los pacientes con enfermedad moderada o grave y podría ralentizar la disminución del FEV₁ característica de esta enfermedad. Este hecho ha sido puesto de manifiesto por Anzueto et al¹⁷, que en un análisis post hoc de 2 ensayos de un año de duración controlados con placebo demostraron que los pacientes que utilizan de forma continuada tiotropio presentan una ralentización significativa de la velocidad de deterioro del FEV₁ a lo largo del tiempo.

Estos trabajos suponen una importante aportación no sólo a nuestros conocimientos sobre los mecanismos básicos de gran parte de las alteraciones y la discapacidad características de la EPOC, sino también a nuestros conocimientos sobre el modo en que la broncodilatación sostenida se traduce en una mejoría de la salud de los pacientes afectados por la enfermedad. Nos han hecho contemplar la EPOC como una enfermedad más compleja, en la que hay que realizar un seguimiento no sólo del FEV₁, sino también de otros parámetros como la disnea, la capacidad de ejercicio, la CVRS y la presencia de reagudizaciones. El hecho de disponer de información detallada acerca del efecto del tiotropio sobre la función pulmonar y de las modificaciones sufridas por algunos parámetros durante este tratamiento nos ha ayudado a comprender la naturaleza de la mejoría de la EPOC y los mecanismos mediante los que actúan los broncodilatadores eficaces. De este modo, en

la EPOC los broncodilatadores pueden producir un efecto terapéutico favorable a través de 2 mecanismos: por su efecto broncodilatador, que puede valorarse sólo parcialmente con una prueba broncodilatadora, y por un efecto protector de la vía aérea frente a estímulos broncoconstrictores, lo que confirma la importancia de los broncodilatadores de larga duración en el tratamiento de la EPOC estable.

La GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)¹ recomienda el uso de un broncodilatador de larga duración en el tratamiento de la EPOC estable a partir del grupo II, aunque no especifica de qué tipo. Igualmente, la guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)¹⁸ recomienda el uso de broncodilatadores de larga duración (agonistas β_2 o anticolinérgicos) si no se controlan los síntomas con los broncodilatadores de acción corta, o bien si el paciente presenta 2 o más exacerbaciones al año. Desde el punto de vista económico, el coste que la EPOC supone a la sociedad radica sobre todo en el consumo originado por los pacientes con estadios más avanzados, y especialmente en el coste que ocasionan las reagudizaciones, el tratamiento adicional que necesitan y la necesidad de hospitalización en muchas de ellas. Por tanto, las intervenciones que reduzcan la gravedad o la frecuencia de las exacerbaciones, y el consiguiente uso de recursos sanitarios, deben tener una influencia importante sobre la CVRS, así como sobre el coste del tratamiento. Los estudios de coste-eficacia realizados con un fármaco presentan importantes limitaciones, como son la dificultad de cuantificar los costes directos e indirectos, la falta de estratificación en los subgrupos de gravedad de la enfermedad y el problema de la extrapolación de los datos de unos países a otros por los distintos sistemas sanitarios vigentes^{19,20}. Sin embargo, algunos estudios realizados en nuestro país^{21,22} respaldan el tratamiento con tiotropio como una opción más coste-efectiva, ya que, a pesar de que tiene un precio más elevado, consigue mejores resultados clínicos que el bromuro de ipratropio y el salmeterol, lo que comporta un ahorro importante en el ámbito hospitalario.

Los broncodilatadores inhalados constituyen la base farmacológica de la EPOC debido a su capacidad de aliviar los síntomas, disminuir las exacerbaciones de la enfermedad y mejorar la calidad de vida; también mejoran la limitación al flujo aéreo y disminuyen la hiperinsuflación, con lo que se reduce el trabajo respiratorio y mejora la tolerancia al ejercicio. La siguiente vía a explorar es el probable efecto sinérgico broncodilatador que pueda tener la asociación de 2 fármacos inhalados de larga duración, con pocos efectos secundarios y con diferente mecanismo de acción, como la asociación de agonistas β_2 y anticolinérgicos. Los primeros análisis²³ muestran un mayor efecto broncodilatador con la asociación de ambos^{24,25} que cuando se usan por separado. Del análisis de los efectos terapéuticos del tiotropio se concluye que el resultado es similar al conseguido con la reducción quirúrgica de volumen; de hecho, recientemente se ha acuñado el término "reducción de volumen farmacológica"²⁶, y esto hace que nos preguntemos si los efectos a largo plazo de la reducción de volumen

farmacológica serán similares a la reducción quirúrgica del volumen pulmonar. Queda por demostrar en el futuro si seremos capaces de modificar la historia natural de la enfermedad, corrigiendo la pendiente de la caída del FEV₁, tal como se espera, o si la mortalidad puede verse influida por otros factores distintos del FEV₁ e igualmente importantes que de forma indirecta repercutirían en la limitación al flujo aéreo. A pesar de que hay evidencias a corto plazo (un año)¹⁷ que demuestran que el tiotropio puede reducir la tasa de la caída de la función pulmonar comparado con placebo, se necesita un seguimiento mayor (al menos de 3 años) para estimar la consistencia de esta caída. Por ello, habrá que esperar los resultados del estudio UPLIFT (Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), que incluye a 6.000 pacientes y que tendrá una duración de 4 años, para comprobar si los anticolinérgicos de larga duración son capaces de reducir y frenar la pérdida a largo plazo de la función pulmonar, que constituye la consecuencia clínica más devastadora de la EPOC.

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en: www.goldcopd.com
- Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:659-64.
- Corsico A, Milanese M, Baraldo S, et al. Small airway morphology and lung function in the transition from normality to chronic airway obstruction. *J Appl Physiol*. 2003;95:441-7.
- Moreno RH, Hogg JC, Pare PD. Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:1171-80.
- Gross NJ. Tiotropium bromide. *Chest*. 2004;126:1946-53.
- Izquierdo Alonso JL, Malo de Molina R. Otras formas de broncodilatación. *Arch Bronconeumol*. 2004;40 Supl 1:23-9.
- Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2689-97.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:217-24.
- O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832-48.
- Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest*. 2003;124:1743-8.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax*. 2003;58:399-404.
- Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19:209-16.
- Dusser D, Bravo ML, Iacono P on behalf the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:547-55.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Kordecki 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.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropio inhalado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus. 2006. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61:854-62.
- Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:75-81.
- Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Managing stable COPD. *Thorax*. 2004;59 Suppl 1:39-130.
- Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;23:241-9.
- Friedman M, Menjoge SS, Anton SF, Kesten S. Healthcare costs with tiotropium plus usual care versus usual care alone following 1 year of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD). *Pharmacoeconomics*. 2004;22:741-9.
- De Lucas Ramos P, Miravittles M, Rodríguez González-Moro JM, De Miguel Díez J, López Martín S, Sánchez Muñoz G. Análisis de coste-efectividad del empleo de tiotropio versus ipratropio en el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2004;1:123-30.
- García Ruiz AJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F. Análisis del coste-eficacia del tiotropio frente al ipratropio y salmeterol. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:242-8.
- Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, 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.
- Cazzola M, Noschese P, Salzillo A, et al. Bronchodilator response to formoterol after regular tiotropium or to tiotropium after regular formoterol in COPD patients. *Respir Med*. 2005;99:524-8.
- Baloira Villar A, Vilarino Pombo C. Eficacia broncodilatadora de la asociación de salmeterol y tiotropio en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:130-4.
- O'Donnell DE. Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD? *Chest*. 2006;129:501-3.