



## Tolerabilidad y seguridad de los broncodilatadores en la EPOC

Carles Sanjuás

Servicio de Neumología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Anticolinérgicos  
 $\beta$ -adrenérgicos  
 Cardiovascular  
 Efectos adversos  
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
 Teofilina

Los broncodilatadores más efectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son los  $\beta_2$ -adrenérgicos y los anticolinérgicos. Por vía inhalatoria y a las dosis recomendadas son bien tolerados y, en general, seguros. Los  $\beta$ -adrenérgicos muestran efectos sistémicos de clase, como aumento de la frecuencia cardíaca, alargamiento del QT, hipopotasemia y temblor. Estos efectos tienen escasa relevancia clínica. No obstante, los pacientes con comorbilidad cardíaca o insuficiencia respiratoria pueden tener un mayor riesgo de arritmias y otros acontecimientos cardíacos adversos. No se ha demostrado que los  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada incrementen la mortalidad en la EPOC. Los anticolinérgicos tienen como efecto secundario más frecuente la sequedad de boca; también potencian el riesgo de glaucoma y retención urinaria. Se ha sugerido que los anticolinérgicos aumentan el riesgo cardiovascular, aunque la evidencia al respecto no es consistente. La utilización de las metilxantinas está limitada por efectos secundarios frecuentes de tipo digestivo y por su estrecho rango terapéutico.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Safety and tolerability of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Anticholinergic agents  
 $\beta$ -adrenergic agents  
 Cardiovascular  
 Adverse effects  
 Chronic obstructive pulmonary disease  
 Theophylline

The most effective bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are  $\beta_2$ -adrenergic and anticholinergic agents. When administered via inhalation and at recommended doses, these drugs are well tolerated and generally safe.  $\beta$ -Adrenergic agents show systemic effects such as an increase in heart rate, QT prolongation, hypopotasemia and tremor. These effects have little clinical significance. Nevertheless, patients with cardiac comorbidity or respiratory insufficiency can be at greater risk of arrhythmia and other adverse cardiac events. Long action  $\beta_2$ -adrenergic agents have not been shown to increase mortality in COPD. The most frequent adverse effect of anticholinergic agents is dryness of the mouth; these drugs also increase the risk of glaucoma and urinary retention. Anticholinergic agents may increase cardiovascular risk, although the evidence is inconsistent. The use of methylxanthines is limited by frequent gastrointestinal adverse effects and by the narrow therapeutic range of these drugs.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Los medicamentos broncodilatadores constituyen el eje central en el manejo sintomático de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1</sup>. Las tres clases de broncodilatadores disponibles —agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, anticolinérgicos y metilxantinas— mejoran el control de los síntomas y la tolerancia al

ejercicio y disminuyen las exacerbaciones. Los  $\beta$ -adrenérgicos y los anticolinérgicos son bien tolerados y seguros, aunque conviene tener presente que no están exentos —especialmente los primeros— de efectos adversos, que se deben a su propia actividad farmacológica fuera del pulmón y dependen de la dosificación, la vía de administración, la susceptibilidad individual y la presencia de comorbilidades. La teofilina constituye una tercera línea de tratamiento por su menor efectividad, pero también debido a sus efectos secundarios relativamente frecuentes y el estrecho margen terapéutico.

Correo electrónico: csanjuas@imas.imim.es

## Tolerabilidad y seguridad de los $\beta$ -adrenérgicos en la EPOC

### Efectos adversos de los $\beta$ -adrenérgicos

La mayor parte de los efectos secundarios de los  $\beta$ -agonistas se deben a su acción farmacológica de clase a nivel de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos extrapulmonares. Los estudios dosis-respuesta, tanto en sujetos sanos como en pacientes asmáticos, han evidenciado, como efectos agudos más frecuentes, un aumento de la frecuencia y la contractilidad cardíacas, cambios en la presión arterial sistólica y diastólica (PAS y PAD), alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma (ECG), descenso de las concentraciones séricas de potasio, incremento de la glucemia y temblor. Estos efectos son menores con la administración inhalada que con la oral, debido a la dosis más pequeña del fármaco que alcanza los receptores extrapulmonares.

La estimulación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos cardíacos aumenta la frecuencia y la contractilidad del miocardio. Además, la vasodilatación periférica inducida por estos fármacos, al reducir el retorno venoso, activa de forma refleja el sistema nervioso simpático, lo que contribuye a potenciar los efectos inotrópico y cronotrópico<sup>2</sup>.

En el miocardio coexisten receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ -adrenérgicos<sup>3</sup>. No obstante, la menor proporción de receptores  $\beta_2$  hace que los efectos sobre el corazón de los  $\beta_2$ -agonistas selectivos sean menores y, por lo tanto, tengan menos efectos adversos en la práctica. Así, la administración por vía inhalatoria de dosis altas de  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta, como salbutamol y terbutalina, y de acción prolongada, como formoterol, se ha asociado en varios estudios a tan sólo modestos incrementos de la frecuencia cardíaca, del orden de 8 a 10 lat./min<sup>4-6</sup>. La estimulación cardíaca que producen los  $\beta$ -adrenérgicos es dependiente de la dosis<sup>6,7</sup>.

La utilización continuada de  $\beta$ -adrenérgicos induce en pocos días tolerancia a sus efectos inotrópico y cronotrópico<sup>8</sup>. Por ello, los pacientes en tratamiento continuado con  $\beta$ -agonistas no suelen referir palpitaciones con tanta frecuencia como aquellos pacientes que inician el tratamiento, o los que los utilizan de forma intermitente, especialmente a dosis altas. Aun así, en un metaanálisis que incluyó a pacientes con asma y EPOC<sup>9</sup>, se evidenció un riesgo de taquicardia sinusal asociado al tratamiento continuado con  $\beta_2$ -agonistas, a dosis habituales en la práctica clínica, significativamente superior respecto a placebo (*hazard ratio* [HR]: 3,06; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,7-5,5).

El tratamiento concomitante con corticoides inhalados (budesonida) en sujetos sanos tratados con un  $\beta_2$ -agonista de acción prolongada (formoterol) ocasionó en un estudio un mayor aumento de la frecuencia cardíaca como respuesta aguda al salbutamol, lo que indicaría un efecto de resensibilización de los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos producido por los corticoides inhalados<sup>9</sup>. Aunque no se conoce bien la relevancia clínica que este efecto pueda tener, sugiere un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares en pacientes que siguen tratamiento combinado con  $\beta_2$ -agonistas y corticoides inhalados, especialmente durante las exacerbaciones, en que se utilizan con frecuencia dosis elevadas de salbutamol<sup>9</sup>.

La administración por vía inhalatoria de  $\beta_2$ -adrenérgicos a dosis altas se ha asociado como efecto agudo a cambios significativos, aunque menores y clínicamente poco relevantes, en la presión arterial: aumento de la PAS<sup>7,10</sup> y, debido a la vasodilatación periférica, disminución de la PAD<sup>7,10,11</sup>. También se ha demostrado en varios estudios, como efecto hemodinámico frecuente, un incremento de la capacidad inotrópica del corazón, que se pone de manifiesto por un acortamiento del intervalo QS2I o sístole electromecánica total<sup>11,12</sup>. En varias publicaciones de notas clínicas y series de casos se ha relacionado el tratamiento de pacientes asmáticos con  $\beta$ -agonistas a dosis altas con casos de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y miocardiopatía<sup>2</sup>.

Mayor atención, si cabe, han merecido las alteraciones de la repolarización cardíaca asociadas a los  $\beta$ -agonistas con el consiguiente riesgo de arritmias. Se ha demostrado que la nebulización de salbutamol a dosis de 5 mg induce un aumento de la conducción en el nodo auriculoventricular y disminución de la refractariedad del nodo auriculoventricular, de las aurículas y de los ventrículos, alteraciones que pueden contribuir a generar arritmias<sup>13</sup>. Secundariamente a la administración de  $\beta$ -adrenérgicos a dosis altas, se ha constatado en el ECG alargamiento y aumento de la dispersión del intervalo QT corregido (QTc)<sup>14</sup>. El alargamiento del QTc es un indicador de riesgo aumentado de arritmias y se ha asociado a muerte súbita en sujetos sanos y en pacientes con cardiopatía isquémica<sup>14</sup>. El alargamiento del QTc por los  $\beta$ -adrenérgicos ocurre tanto en sanos<sup>12</sup> como en asmáticos<sup>10,11</sup>, es dependiente de la dosis<sup>11</sup> y se acompaña de una mayor incidencia de latidos prematuros<sup>15</sup>. El síndrome del QT largo predispone a las arritmias por  $\beta$ -adrenérgicos, aunque se ha descrito algún caso de arritmia ventricular grave por  $\beta_2$ -agonistas con QTc normal en que la causa determinante fue la hiperexcitabilidad del sistema de conducción<sup>16</sup>.

Tanto los  $\beta_2$ -agonistas de corta duración como los de acción prolongada tienen efectos sobre el corazón, aunque con algunas diferencias. El formoterol ha mostrado menores efectos que la terbutalina, ambos a dosis altas, sobre la frecuencia cardíaca<sup>17</sup> y también sobre la presión arterial y el intervalo QTc<sup>10</sup>. El salmeterol, en cambio, en un estudio dosis-respuesta en pacientes con asma, ha evidenciado una actividad sistémica, comparada con la del salbutamol, mayor de la esperada, especialmente para la frecuencia cardíaca<sup>18</sup>. La comparación de los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la PAD de dosis incrementales de salmeterol y de formoterol ha mostrado una respuesta similar, más rápida para el formoterol pero algo más prolongada con el salmeterol<sup>7</sup>.

Las arritmias son frecuentes en la EPOC grave por varios factores, como la hipoxemia, la acidosis, el efecto de los fármacos broncodilatadores y la posible asociación de cardiopatía isquémica, una comorbilidad frecuente en los pacientes con EPOC<sup>19</sup>. Se sabe que la hipoxemia aguda aumenta la frecuencia y el gasto cardíacos, disminuye las resistencias periféricas y altera la repolarización del miocardio como se pone de manifiesto por el alargamiento del intervalo y la dispersión del QTc<sup>20</sup>. La hipercapnia aguda, por su parte, incrementa la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la presión arterial media y aumenta también el intervalo QTc y su dispersión<sup>21</sup>. Por lo tanto, cabe esperar que los pacientes con EPOC, especialmente en fase de exacerbación, tengan una susceptibilidad aumentada a los efectos cardiovasculares de los  $\beta$ -adrenérgicos. Así, se ha observado que la hipoxemia y el fenoterol tienen efectos aditivos sobre el aumento de la frecuencia cardíaca y el alargamiento del QTc en sujetos sanos<sup>22</sup>. En pacientes con asma leve, la inhalación de 800  $\mu$ g de salbutamol en condiciones de hipoxia aumentó de forma significativa la frecuencia cardíaca y la vasodilatación periférica<sup>23</sup>.

La administración de  $\beta$ -agonistas se acompaña de una disminución rápida y transitoria de la PaO<sub>2</sub>, debida al desequilibrio en las relaciones ventilación-perfusión por vasodilatación pulmonar, que en pacientes con EPOC estable es pequeño y sin relevancia clínica<sup>24</sup>.

En sujetos sanos y en pacientes asmáticos estables, los  $\beta_2$ -adrenérgicos inhalados disminuyen las concentraciones plasmáticas de potasio de forma dependiente de la dosis y con escasa significación clínica<sup>4,18</sup>, excepto en caso de dosis altas<sup>11</sup> o tratamiento diurético concomitante<sup>8</sup>. En un estudio en pacientes con obstrucción bronquial aguda, que recibieron tratamiento con dosis altas de formoterol o de terbutalina, las concentraciones de potasio disminuyeron 0,13 y 0,46 mmol/l, respectivamente, sin que a nivel individual ningún cambio fuera considerado como importante<sup>17</sup>.

El incremento de la glucemia debido a los  $\beta_2$ -adrenérgicos es dependiente de la dosis<sup>7,11</sup> y clínicamente poco importante, excepto en pacientes diabéticos, especialmente si son tratados con corticoides sistémicos<sup>2</sup>.

**Tabla 1**Seguridad de los  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada en la EPOC. Metaanálisis

	N.º estudios	N.º pacientes	Comparaciones	HR (IC del 95%)			
				Exacerbaciones	Exacerbaciones graves	Muerte por causa respiratoria	Muerte por cualquier causa
Appleton et al <sup>42</sup>	6	2.723	Salmeterol frente a placebo	0,8 (0,67-0,95)			
Salpeter et al <sup>37</sup>	11	5.533	$\beta$ -agonistas frente a placebo	0,81 (0,68-0,95)			
	2	911	$\beta$ -agonistas frente a placebo		1,08 (0,61-1,95)		
	4	2.404	LABA frente a placebo			2,47 (1,12-5,45)	
Nannini et al <sup>45</sup>	5	5.135	LABA + ICS frente a placebo	0,74 (0,69-0,79)			
	7	5.572	LABA + ICS frente a placebo				0,79 (0,65-0,96)
Nannini et al <sup>46</sup>	4	4.706	LABA + ICS frente a ICS	0,91 (0,85-0,97)			
	5	4.978	LABA + ICS frente a ICS				0,77 (0,63-0,94)
Rodrigo et al <sup>44</sup>	14	6.453	LABA frente a placebo		0,78 (0,67-0,91)		
	12	8.049	LABA frente a placebo			1,09 (0,45-2,64)	
	13	12.046	LABA frente a placebo				0,90 (0,76-1,06)

ICS: corticoides inhalados; LABA:  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada; HR: *hazard ratio*  $\beta$ -agonista frente a comparador.

El temblor asociado a los  $\beta$ -agonistas, debido a un desequilibrio entre grupos musculares de contracción rápida y de contracción lenta de las extremidades, es también dependiente de la dosis, aunque varía considerablemente entre individuos<sup>2</sup>.

Al igual que ocurre con los efectos cardíacos, con la administración continuada de los  $\beta$ -agonistas se desarrolla tolerancia a las alteraciones de los iones plasmáticos y de la glucemia y al temblor<sup>8</sup>.

#### Seguridad de los $\beta$ -adrenérgicos en la EPOC

Algunos estudios indican que los  $\beta$ -adrenérgicos pueden ser responsables de acontecimientos cardíacos graves, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca previa. En un estudio de cohortes en población general, la mortalidad de causa cardiovascular fue significativamente mayor en pacientes con EPOC que seguían tratamiento con teofilina o con  $\beta$ -agonistas por vía oral o por nebulización (pero no en los que utilizaban  $\beta$ -agonistas inhalados mediante aerosol presurizado), con un mayor riesgo en aquéllos con cardiopatía isquémica o miocardiopatía congestiva<sup>25</sup>. En otro estudio, de casos y controles, la prescripción de  $\beta$ -agonistas inhalados incrementó el riesgo de síndrome coronario agudo, con una relación de tipo dosis-respuesta con el número de cartuchos<sup>26</sup>. Los resultados de un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados en pacientes con asma y EPOC asociaron el uso de  $\beta_2$ -agonistas a un riesgo incrementado de acontecimientos cardiovasculares<sup>5</sup>. Por el contrario, un análisis combinado de siete estudios no evidenció un incremento de efectos adversos cardiovasculares en pacientes con EPOC tratados con salmeterol 50  $\mu$ g/12 h respecto a placebo<sup>27</sup>.

En tres estudios recientes se evalúa, mediante registro Holter de 24 h, la incidencia de arritmias en pacientes estables con EPOC con tratamiento continuado con  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada. Campbell et al<sup>28</sup> no observaron arritmias ventriculares graves, ni diferencias respecto a placebo en el número y la frecuencia de extrasístoles ventriculares, de episodios de taquicardia ventricular no sostenida, de extrasístoles supraventriculares ni en el intervalo QT en pacientes con EPOC tratados con formoterol 12  $\mu$ g/12 h, durante 8 semanas. En otro estudio, Nelson et al<sup>29</sup> no evidenciaron diferencias entre formoterol nebulizado 20  $\mu$ g/12 h, formoterol 12  $\mu$ g/12 h mediante inhalador de polvo seco y placebo, en la frecuencia de extrasístoles ventriculares o en acontecimientos arrítmicos. La proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos cardíacos en este estudio fue baja (4,1 y 3,5% con formoterol, 4,4% con placebo) y en ningún caso éstos fueron graves. Hanrahan et al<sup>30</sup> analizaron la proporción de arritmias auriculares y ventriculares en un grupo numeroso de pacientes con EPOC, que recibieron tratamiento de forma aleatoria con arformoterol, salmeterol 42  $\mu$ g/12 h o placebo, durante 12 semanas. La proporción de pacientes con episodios de

taquicardia auricular, que ya era de 41,8% al inicio, aumentó ligeramente (2-5%) entre los que recibieron tratamiento activo respecto a placebo, sin que se incrementara significativamente, al finalizar el período de tratamiento, la proporción de ellos que presentaban flúter/fibrilación auricular o taquicardia ventricular. La proporción de acontecimientos cardiovasculares graves en este estudio (0,7-1,4%) fue similar entre los grupos tratados activamente o con placebo. Los resultados de estos estudios sugieren que el tratamiento continuado con  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada, a las dosis habituales en la práctica clínica, de los pacientes con EPOC estable no incrementa el riesgo de arritmias graves. No obstante, debido a sesgos de selección de pacientes en estos estudios, no se puede descartar que aquellos pacientes con comorbilidad cardíaca o insuficiencia respiratoria tengan un riesgo mayor, como sugieren los resultados de un estudio en pacientes con arritmias previas e hipoxemia, que siguieron tratamiento con formoterol y salbutamol<sup>31</sup>.

El riesgo de empeoramiento o incluso muerte debido al tratamiento con  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada en pacientes con EPOC es controvertido. Se ha sugerido que el tratamiento continuado con  $\beta$ -agonistas puede ocasionar un empeoramiento en el control de la EPOC que se pondría de manifiesto por la aparición de tolerancia a los efectos broncodilatador y broncoprotector de estos fármacos e incremento de la hiperreactividad bronquial<sup>32</sup>. No obstante, las evidencias a favor y en contra de la tolerancia a los  $\beta$ -adrenérgicos en la EPOC no son consistentes. Mientras en algunos estudios se evidencia tolerancia<sup>33,34</sup>, en otros no se observa disminución en el tiempo de la respuesta broncodilatadora<sup>35</sup> ni de la mejoría en la hiperinsuflación<sup>36</sup>.

A partir de los numerosos ensayos controlados aleatorizados que evalúan la respuesta a los  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción prolongada en la EPOC, se han publicado en los últimos años varios metaanálisis, con conclusiones divergentes respecto a su seguridad (tabla 1). Appleton et al<sup>37</sup> revisaron los estudios que comparaban formoterol o salmeterol con placebo en pacientes con EPOC poco reversible, y concluyeron que el salmeterol disminuye de forma significativa las exacerbaciones (HR: 0,8; IC del 95%: 0,67-0,95). Salpeter et al<sup>32</sup> analizaron el riesgo de exacerbación y de muerte de causa respiratoria atribuible al tratamiento con  $\beta_2$ -agonistas, durante un tiempo mínimo de 3 meses, respecto a placebo. De los resultados de cuatro ensayos con datos de mortalidad, estos autores describieron un mayor riesgo de muerte de causa respiratoria con los  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada respecto a placebo, con un HR de 2,47 (IC del 95%: 1,12-5,45). En cuanto a las exacerbaciones, en cambio, los  $\beta_2$ -agonistas disminuyeron significativamente el riesgo de retiradas por exacerbación (HR: 0,81; IC del 95%: 0,68-0,95). Hay que señalar, no obstante, que la validez del metaanálisis de Salpeter et al ha sido cuestionada por diferentes autores, por restrictivo en el número de estudios incluidos en la revi-

sión y por duplicación de datos<sup>38,39</sup>. De hecho, otros estudios y revisiones no confirman el riesgo de mortalidad por los  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada en la EPOC descrito por Salpeter et al. Los resultados de dos revisiones Cochrane de Nannini et al indican, por el contrario, una disminución significativa, tanto de las exacerbaciones como del riesgo de muerte, con la combinación de  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada y corticoides inhalados en dispositivo único respecto a placebo<sup>40</sup> y corticoides inhalados<sup>41</sup>, respectivamente, si bien el análisis de la mortalidad en la comparación con placebo está dominado por los datos del estudio TORCH<sup>42</sup>. Este último es un estudio amplio, de más de 6.000 pacientes que fueron tratados de forma aleatoria con combinación de salmeterol-fluticasona, salmeterol, fluticasona o placebo, con un seguimiento de 3 años. En este estudio se observó una reducción del riesgo de muerte por cualquier causa con salmeterol-fluticasona respecto a placebo en el límite de la significación estadística (HR: 0,825; IC del 95%: 0,681-1,002;  $p = 0,052$ ) y una mortalidad en el grupo tratado con salmeterol solo no significativamente diferente en comparación con placebo (HR: 0,879; IC del 95%: 0,729-1,061;  $p = 0,18$ ). Los efectos adversos con salmeterol solo fueron similares respecto a placebo, excepto por una menor incidencia de exacerbaciones<sup>42</sup> (tabla 2). Más recientemente, Rodrigo et al<sup>39</sup> revisaron los estudios disponibles hasta abril de 2007 en pacientes con EPOC, tanto reversible como poco reversible, de una duración mínima de 4 semanas, que comparan salmeterol o formoterol (combinados o no con corticoides inhalados) con placebo. Los resultados de este metaanálisis indican que los  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada reducen, respecto a placebo, las exacerbaciones graves (HR: 0,78; IC del 95%: 0,67-0,91), sin modificar significativamente el riesgo de muerte, de causa respiratoria o por todas las causas. Tomados en su conjunto, los resultados de las revisiones anteriormente mencionadas y los del estudio TORCH sugieren que los  $\beta_2$ -adrenérgicos, a las dosis habituales en la práctica clínica, son medicamentos seguros en el tratamiento de la generalidad de los pacientes con EPOC. No obstante, el perfil riesgo/beneficio de estos fármacos puede ser desfavorable en aquellos pacientes con un mayor riesgo cardiovascular.

### Efectos adversos y seguridad de los anticolinérgicos en la EPOC

Los anticolinérgicos de administración por vía inhalatoria se absorben mal a través de las mucosas debido al amonio cuaternario

que contienen en su molécula, por lo que su biodisponibilidad sistémica es baja. Por este motivo, los efectos secundarios que ocasionan no suelen ser importantes con las dosis recomendadas y pocas veces obligan a abandonar el tratamiento. Los efectos adversos más importantes, consecuencia del bloqueo de los receptores muscarínicos  $M_3$ , son la sequedad de boca, riesgo de glaucoma de ángulo estrecho y retención urinaria; y también, aunque poco frecuentes, estreñimiento, incremento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, y en relación con la sequedad de mucosas, epistaxis, ronquera, laringitis y faringitis<sup>43</sup>. Los pacientes más susceptibles a estos efectos adversos serán, por consiguiente, los que tengan antecedentes de glaucoma o de prostatismo. Se han descrito casos de glaucoma por exposición ocular directa accidental a bromuro de ipratropio nebulizado. Los anticolinérgicos, a pesar de sus efectos sobre las mucosas, no parecen afectar negativamente el aclaramiento mucociliar<sup>44</sup>.

El tiotropio es, en general, bien tolerado. Un estudio que analizó de forma conjunta los efectos adversos y la seguridad del tiotropio respecto al placebo en 19 ensayos controlados aleatorios, mostró como únicos efectos adversos significativos atribuibles al fármaco: sequedad de boca (11,6/100 pacientes/año), arritmias leves (1,31) y retención urinaria (0,78)<sup>43</sup>. En otro estudio, de un año de duración, que comparó tiotropio 18  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , la sequedad de boca fue más frecuente con tiotropio (12,1% de pacientes) que con ipratropio (6,1% de pacientes). Según los autores, la sequedad de boca fue leve, mejoró a lo largo del estudio y no obligó a ningún paciente a retirarse<sup>45</sup>.

Los anticolinérgicos han sido considerados medicamentos seguros. En un análisis de seguridad combinado de ensayos con tiotropio, este fármaco disminuyó de forma significativa, respecto a placebo, el riesgo de exacerbación de la EPOC y no modificó significativamente el riesgo de muerte por todas las causas, por causa cardiovascular ni respiratoria<sup>43</sup>. En un metaanálisis de nueve estudios, tiotropio, respecto a placebo e ipratropio, disminuyó el riesgo de exacerbación y no influyó significativamente en la mortalidad respiratoria o por cualquier causa<sup>46</sup>. El estudio UPLIFT<sup>47</sup>, cuyos resultados se han publicado recientemente, es un ensayo controlado, de 4 años de seguimiento, que evaluó el declive del FEV<sub>1</sub> en casi 6.000 pacientes con EPOC que fueron tratados de forma aleatoria con tiotropio o placebo, además de su tratamiento habitual. En este estudio se observó una menor mortalidad por todas las causas con tiotropio, cercana a la significación estadística (HR: 0,89; IC del 95%: 0,79-1,02;  $p = 0,09$ ),

**Tabla 2**

Mortalidad por todas las causas y efectos adversos más importantes con salmeterol en el estudio TORCH<sup>42</sup> y con tiotropio en el estudio UPLIFT<sup>47</sup>. La incidencia de efectos adversos en el UPLIFT, referida a 100 pacientes-año en la publicación original, se expresa en la tabla como incidencia de eventos por paciente-año

	TORCH		UPLIFT		
	Salmeterol solo (n = 1.542)	Placebo (n = 1.544)	Tiotropio (n = 2.986)	Placebo (n = 3.006)	
Mortalidad por todas las causas (% pacientes)	13,5%; ( $p < 0,18$ frente a placebo)	15,2%	14,9% ( $p = 0,09$ frente a placebo)	16,5%	
Efectos adversos (% pacientes)	90%	90%	92,6%	92,3%	
Efectos adversos graves (% pacientes)	40%	41%	51,6%	50,2%	
<i>Incidencia de efectos adversos (por paciente-año)</i>					
Exacerbaciones de la EPOC	0,76	0,92	0,38	0,45	0,84 (0,79-0,89)
Neumonía	0,04	0,04	0,05	0,05	0,9 (0,84-1,10)
Disnea			0,04	0,05	0,75 (0,65-0,86)
Infección de vías superiores	0,08	0,10	0,03	0,04	0,95 (0,81-1,11)
Nasofaringitis	0,09	0,09	0,04	0,04	1,07 (0,92-1,24)
Bronquitis	0,05	0,05	0,03	0,03	0,91 (0,76-1,10)
Cefalea	0,06	0,08	0,02	0,02	1,17 (0,94-1,47)
Sinusitis	0,03	0,03	0,02	0,02	1,12 (0,91-1,39)
Tos	0,03	0,03	0,03	0,03	1,03 (0,86-1,24)
Hipertensión	0,03	0,03	0,03	0,03	0,89 (0,75-1,05)
Insuficiencia respiratoria			88 pacientes	120 pacientes	0,67 (0,51-0,89)
Eventos cardíacos	0,114	0,113			
Eventos cardíacos graves			0,04	0,04	0,84 (0,73-0,98)
Infarto de miocardio			67 pacientes	85 pacientes	0,73 (0,53-1,00)
Accidente cerebrovascular			82 pacientes	80 pacientes	0,95 (0,70-1,29)

RR: riesgo relativo.

una incidencia significativamente menor de acontecimientos cardíacos graves (HR: 0,84; IC del 95%: 0,73-0,98;  $p < 0,05$ ) y buena tolerabilidad respecto a placebo (v. tabla 2).

Sin embargo, varios estudios anteriores al UPLIFT han planteado interrogantes respecto a la seguridad cardiovascular de los anticolinérgicos. En el *Lung Health Study*, un estudio sobre fumadores con EPOC leve-moderada, Anthonisen et al<sup>48</sup> constataron una mayor mortalidad y más ingresos hospitalarios por enfermedad cardiovascular y por enfermedad coronaria en los pacientes que siguieron tratamiento con ipratropio respecto a placebo, con diferencias cercanas a la significación estadística. No obstante, en contra de esta posible asociación, los autores no pudieron constatar la existencia de relación dosis-efecto, excepto en los ingresos por taquicardia paroxística supraventricular<sup>48</sup>. En otro estudio, de casos y controles, en una cohorte de pacientes diagnosticados *de novo* de EPOC y seguidos durante 1 año, el ipratropio se asoció a un incremento del riesgo de muerte por todas las causas (*odds ratio* [OR]: 1,1; IC del 95%: 1,08-1,15) y de causa cardiovascular (OR: 1,34; IC del 95%: 1,22-1,47), aunque el estudio tiene la limitación de no haber controlado variables de confusión como el tabaquismo y la función pulmonar<sup>49</sup>. En otro estudio poblacional de casos y controles, tanto los  $\beta$ -agonistas como el ipratropio se asociaron significativamente a un aumento de las hospitalizaciones por causa cardiovascular<sup>50</sup>. Además, en marzo de 2008, la FDA y la compañía responsable del desarrollo y la comercialización del tiotropio comunicaron los resultados de un análisis de 29 ensayos que sugerían un pequeño incremento del riesgo de accidente cerebrovascular (2 casos/1.000 pacientes/año) con tiotropio respecto a placebo<sup>51</sup>. Por último, un metaanálisis reciente, centrado en el análisis del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares graves con los anticolinérgicos inhalados (ipratropio o tiotropio), a partir de los datos de ensayos controlados aleatorizados en pacientes con EPOC, ha mostrado que los anticolinérgicos incrementan de forma significativa respecto al control (placebo o comparador activo no anticolinérgico) el riesgo de infarto de miocardio (HR: 1,52; IC del 95%: 1,04-2,22) y de muerte de causa cardiovascular (HR: 1,92; IC del 95%: 1,23-3)<sup>52</sup>. Resulta evidente que los resultados de estos estudios son discordantes con los del UPLIFT, un ensayo metodológicamente robusto, el más amplio en número de pacientes realizado hasta ahora con un anticolinérgico inhalado en la EPOC y con un seguimiento prolongado, de 4 años, que ha mostrado, a diferencia de los anteriores, una disminución del riesgo de acontecimientos cardíacos graves con tiotropio y no ha constatado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular<sup>47</sup>. Cabe interpretar tanto que las características propias de los estudios como los criterios de inclusión de los ensayos en los metaanálisis hayan influido en estos resultados contradictorios<sup>53</sup>, por lo que será necesario analizar cuidadosamente la evidencia disponible<sup>51</sup>, junto con la aportación de nuevos estudios y metaanálisis que incluyan los resultados del UPLIFT. En la situación actual, hay que considerar que no existe evidencia sólida que cuestione la seguridad de los anticolinérgicos en el tratamiento de la EPOC, especialmente del tiotropio, aunque no se puede descartar, con los datos disponibles, un mayor riesgo en pacientes con comorbilidad cardiovascular.

### Efectos adversos y seguridad de las metilxantinas en la EPOC

La teofilina, un fármaco antiguo y muy utilizado anteriormente como broncodilatador en el asma y la EPOC, ha quedado relegado a una tercera línea en el tratamiento de la EPOC debido principalmente a sus efectos secundarios. Influye en ello que con la teofilina los efectos adversos aparezcan con frecuencia incluso dentro de su estrecho rango terapéutico y, sobre todo, al sobrepasarlo (nivel plasmático  $> 20$  mg/l)<sup>54</sup>. Los más frecuentes son cefalea, náuseas y vómitos, taquicardia, palpitaciones, malestar abdominal, pirosis secundaria a reflujo gastroesofágico, aumento de la diuresis, intranquilidad e insomnio. Otros efectos adversos más graves, que pueden aparecer

con concentraciones plasmáticas elevadas, son las arritmias cardíacas, convulsiones e incluso muerte<sup>55</sup>. La prevención de la toxicidad por teofilina hace aconsejable determinar las concentraciones plasmáticas en cada paciente individual, especialmente debido a las numerosas interacciones que tiene la teofilina. Los valores de teofilina tienden a elevarse en situaciones en que se altera la excreción del fármaco, como es el caso de personas ancianas, enfermedades hepáticas o insuficiencia cardíaca. La teofilina se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2), por lo que los tratamientos concomitantes con fármacos que inhiben el CYP1A2 como las quinolonas, macrólidos, isoniazida y otros<sup>56</sup>, aumentan los valores plasmáticos de la teofilina y suponen un riesgo de toxicidad.

La actividad farmacológica de la teofilina, y también sus efectos secundarios, se basan en dos mecanismos principales: es un inhibidor no selectivo de las fosfodiesterasas (PDE) y también un antagonista de los receptores de la adenosina. Mientras que los síntomas digestivos de náuseas y vómitos tienen que ver con la inhibición de determinadas isoenzimas de la PDE, concretamente la PDE4, la estimulación del sistema nervioso central, la hipersecreción ácida gástrica y las arritmias se relacionan con la actividad de la teofilina como antagonista de los receptores de la adenosina<sup>55</sup>. En los últimos años se ha avanzado en el desarrollo, a nivel preclínico y clínico, de inhibidores selectivos de la PDE4 con la intención de conjugar potencia antiinflamatoria con seguridad y buena tolerabilidad. El cilomilast y el roflumilast son dos inhibidores selectivos de la PDE4, de administración oral, que han evidenciado actividad antiinflamatoria y respuesta clínica en pacientes con EPOC y asma<sup>57</sup>. Sin embargo, las buenas perspectivas iniciales con estos dos fármacos se han visto frenadas por los efectos adversos frecuentes de tipo digestivo, náuseas, dolor abdominal y diarrea<sup>58</sup>.

### Declaración de conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios por ponencias de GlaxoSmithKline, AstraZeneca y Merck Sharp & Dohme. También ha participado como asesor científico para Novartis y Dr. Esteve, S.A. y ha recibido ayudas a la investigación de Novartis.

### Bibliografía

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2008 [consultado el 13 de abril de 2009]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>.
2. Sears MR. Adverse effects of  $\beta$ -agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(Suppl 6):S322-8.
3. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci*. 2006;100:323-37.
4. Maesen FP, Costongs R, Smeets JJ, Brombacher PJ, Zweers PG. The effect of maximal doses of formoterol and salbutamol from a metered dose inhaler on pulse rates, ECG and serum potassium concentrations. *Chest*. 1991;99:1367-73.
5. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of  $\beta$ -agonists in patients with asthma and COPD. A meta-analysis. *Chest*. 2004;125:2309-21.
6. Wong CS, Pavord ID, Williams J, Britton JR, Tattersfield AE. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalaemic effects of fenoterol, salbutamol, and terbutaline in asthma. *Lancet*. 1990;336:1396-9.
7. Guhan AR, Cooper S, Osborne J, Lewis S, Bennett J, Tattersfield AE. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax*. 2000;55:650-6.
8. Lipworth BJ, Struthers AD, McDevitt DG. Tachyphylaxis to systemic but not to airway responses during prolonged therapy with high dose inhaled salbutamol in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:586-92.
9. Aziz I, McFarlane LC, Lipworth BJ. Concomitant inhaled corticosteroid resensitises cardiac beta2-adrenoceptors in the presence of long-acting beta2-agonist therapy. *Eur Clin Pharmacol*. 1998;54:377-81.
10. Tötterman KJ, Huhti L, Sutinen E, Backman R, Pietinalho A, Falck M, et al. Tolerability to high doses of formoterol and terbutaline via Turbulalor for 3 days in stable asthmatic patients. *Eur Respir J*. 1998;12:573-9.
11. Burgess C, Ayson M, Rajasingham S, Crane J, Della Cioppa G, Tiil MD. The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:141-7.
12. Bremner P, Woodman K, Burgess C, Crane J, Purdie G, Pearce N, et al. A comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol and fenoterol. *Eur Respir J*. 1993;6:204-10.

13. Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, Schiza SE, Mavrakis HE, Klapsinos NK, et al. Acute electrophysiologic effects of inhaled salbutamol in humans. *Chest*. 2005;127:2057-63.
14. Kiely DG, Cargill RI, Grove A, Struthers AD, Lipworth BJ. Abnormal myocardial repolarisation in response to hypoxaemia and fenoterol. *Thorax*. 1995;50:1062-6.
15. Kemp JP, Bierman CW, Cocchetto DM. Dose-response study of inhaled salmeterol in asthmatic patients with 24-hour spirometry and Holter monitoring. *Ann Allergy*. 1993;70:316-22.
16. Finn AF Jr, Thomson CM Jr, Banov CH, O'Connor BK, Case CL. Beta2-agonist induced ventricular dysrhythmias secondary to hiperexcitable conduction system in the absence of a long QT syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:230-2.
17. Malolepszy J, Böszörményi Nagy G, Selroos O, Larso P, Brader R. Safety of formoterol turbuhaler at cumulative dose of 90 microg in patients with acute bronchial obstruction. *Eur Respir J*. 2001;18:928-34.
18. Bennett JA, Smyth ET, Pavord ID, Wilding PJ, Tattersfield AE. Systemic effects of salbutamol and salmeterol in patients with asthma. *Thorax*. 1994;49:771-4.
19. Shih HT, Webb CR, Conway WA, Peterson E, Tilley B, Goldstein S. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1988;94:44-8.
20. Lipworth BJ. Revisiting interactions between hypoxaemia and  $\beta_2$  agonists in asthma. *Thorax*. 2001;56:506-7.
21. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Effects of hypercapnia on hemodynamic, inotropic, lusitropic, and electrophysiologic indices in humans. *Chest*. 1996;109:1215-21.
22. Bremner P, Burgess CD, Crane J, McHaffie D, Galletly D, Pearce N, et al. Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxaemia. *Thorax*. 1992;47:814-7.
23. Burggraaf J, Westendorp RG, in't Veen JCCM, Schoemaker RC, Sterk PJ, Cohen AF, et al. Cardiovascular side effects of inhaled salbutamol in hypoxic asthmatic patients. *Thorax*. 2001;56:567-9.
24. Khoukaz G, Gross N. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1028-30.
25. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1598-602.
26. Au DH, Curtis JR, Every NR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest*. 2002;121:846-51.
27. Ferguson GT, Funck-Brentano C, Fischer T, Darken P, Reisner C. Cardiovascular safety of salmeterol in COPD. *Chest*. 2003;123:1817-24.
28. Campbell SC, Criner GJ, Levine BE, Simon SJ, Smith JS, Orevillo CJ, et al. Cardiac safety of formoterol 12 microg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20:571-9.
29. Nelson HS, Gross NJ, Levine B, Kerwin EM, Rinehart M, Denis-Mize K. Cardiac safety profile of nebulized formoterol in adults with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active- controlled trial. *Clin Ther*. 2007;29:2167-78.
30. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine*. 2008;87:319-28.
31. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*. 1998;114:411-5.
32. Salpeter S, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not  $\beta$ -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med*. 2006;21:1011-9.
33. Georgopoulos D, Wong D, Anthonisen NR. Tolerance to beta-2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990;97:280-4.
34. Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respir Med*. 2003;97:1014-20.
35. Hanania NA, Kalberg C, Yates J, Emmett A, Horstman D, Knobil K. The bronchodilator response to salmeterol is maintained with regular, long-term use in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:19-22.
36. Stockley RA, Chopra N, Rice L. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax*. 2006;61:122-8.
37. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan NM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD001104.
38. Aaron SD. Should we avoid  $\beta$ -agonists for moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease? *No. Can Fam Physician*. 2007;53:1290-2.
39. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodríguez-Roisin R. Safety of long-acting  $\beta$ -agonists in stable COPD. A systematic review. *Chest*. 2008;133:1079-87.
40. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD003794.
41. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD006826.
42. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
43. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006;130:1695-703.
44. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest*. 2004;125:1726-34.
45. Vinken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje ThA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19:209-16.
46. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61:854-62.
47. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
48. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333-9.
49. Lee TA, Pickard S, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2008;149:380-90.
50. Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen N. Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:163-9.
51. U.S. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of tiotropium (marketed as Spiriva Handihaler) [consultado el 2 de abril de 2009]. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/tiotropium.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/tiotropium.htm).
52. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:1439-50.
53. Stanbrook MB. Review: inhaled anticholinergics increase risk of major cardiovascular events in COPD. *Evid Based Med*. 2009;14:42-3.
54. Ram FS, Jardim JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini 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.
55. Barnes PJ. Theophylline. New perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:813-8.
56. Guía de prescripción terapéutica. Información de medicamentos autorizados en España [consultado el 8 de abril de 2009]. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/GPTage/>.
57. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2005;365:167-75.
58. Spina D. PDE4 inhibitors: current status. *Br J Pharmacol*. 2008; 155:308-315.