



Intervenciones farmacológicas para mejorar la disnea y la calidad de vida de los pacientes con EPOC

Juan O Galindo

RESUMEN. La EPOC se ha convertido en uno de los problemas más importantes de salud, las estadísticas actuales establecen que es la 4^a causa de muerte y la 12^a causa de incapacidad a nivel mundial. En los países latinoamericanos la prevalencia de la EPOC oscila entre el 7.8%, en México hasta el 19.7% en la ciudad de Montevideo. Se estima que para el año 2020 la EPOC sea la 3^a causa de muerte a nivel mundial y se encuentre entre las primeras 10 causas de incapacidad. Desde el punto de vista terapéutico la evolución de la enfermedad se modifica favorablemente sólo por dos medidas, la primera si el paciente deja de fumar, lo cual impacta en la evolución de la enfermedad ya que disminuye o detiene el deterioro de la función pulmonar, lo que modifica los síntomas, la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. La segunda intervención en los pacientes con EPOC, que desarrollan hipoxemia significativa ($\text{PaO}_2 < 55$ o $\text{PaO}_2 < 59$ con datos de policitemia o hipertensión pulmonar), es el uso de oxígeno continuo a largo plazo¹. El resto de las intervenciones terapéuticas usadas tradicionalmente (broncodilatadores de acción corta, rehabilitación) sólo han servido para mejorar síntomas. La presente revisión está dirigida a evaluar el efecto de la terapia farmacológica de los broncodilatadores de liberación prolongada y corticosteroides, sobre la disnea y la calidad de vida de los pacientes con EPOC, se incluye como mejoría en la calidad de vida el impacto sobre las exacerbaciones, ya que éstas han demostrado que tienen un efecto deletéreo sobre la evolución de la EPOC.

Palabras clave: Broncodilatadores, corticosteroides, disnea, calidad de vida.

ABSTRACT. COPD has become an important health issue. Actual statistics label it as the 4th cause of death and the 12th cause of incapacity world-wide. In Latin-American countries prevalence of COPD oscillates between 7.8% in Mexico and up to 19.7% in Montevideo. It is estimated that for year 2020, COPD will become the 3rd cause of death world-wide, and between the first 10 causes of incapacity. From the therapeutic point of view, the evolution of the disease is favorably modified only by two measures. The first, quit smoking, impacts in the evolution by diminishing or stopping the deterioration of the pulmonary function, which moreover modifies the symptoms, life quality, and prognosis. The other one, a continuous long-term use of oxygen in COPD patients who develop a significant hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 55$ or $\text{PaO}_2 < 59$ with polycythemia or pulmonary hypertension), showed to prolong their overlife, as well as the capacity to exercise. The rest of the therapeutic interventions traditionally used (short-action bronchodilators) have only demonstrated that patients feel better. This revision is meant to evaluate the effect of the actual pharmacological therapy, bronchodilators, mainly long-action, and corticosteroids, over dyspnea and life quality in patients with COPD. It is evaluated the improvement of life quality and its impact over exacerbations, which have demonstrated to have a deleterious effect over the evolution of COPD.

Key words: Bronchodilators, COPD, corticosteroids, dyspnea, quality of life.

PAPEL DE LOS BRONCODILATADORES Y LOS CORTICOESTEROIDES

La EPOC se ha convertido en uno de los problemas más importantes de salud, las estadísticas actuales establecen que es la 4^a causa de muerte y la 12^a causa de incapacidad a nivel mundial.¹ En los países latinoamericanos

la prevalencia de la EPOC oscila entre el 7.8%, en México hasta el 19.7% en la ciudad de Montevideo.² Se estima que para el año 2020 la EPOC sea la 3^a causa de muerte a nivel mundial y se encuentre entre las primeras 10 causas de incapacidad.

Desde el punto de vista terapéutico la evolución de la enfermedad se modifica favorablemente sólo por dos medidas, la primera si el paciente deja de fumar, lo cual impacta en la evolución de la enfermedad ya que disminuye o detiene el deterioro de la función pulmonar, lo que modifica los síntomas, la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. La segunda intervención en los pacientes con EPOC, que desarrollan hipoxemia significativa ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg o $\text{PaO}_2 < 59$ mmHg con datos de policitemia o hipertensión

Correspondencia y solicitud de sobretiros:
Amsterdam Núm. 124 3er. piso, 6170,
México, D.F. Tel. (52) 5211-2350.

pulmonar),³ es el uso de oxígeno continuo a largo plazo. El resto de las intervenciones terapéuticas usadas tradicionalmente (broncodilatadores de acción corta, rehabilitación) sólo han servido para mejorar los síntomas.

La presente revisión está dirigida a evaluar el efecto de la terapia farmacológica de los broncodilatadores de liberación prolongada y corticoesteroides, sobre la disnea y la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Se consideró como mejoría en la calidad de vida el impacto que puede tener cualquier intervención sobre las exacerbaciones, ya que éstas han demostrado tener un efecto deletéreo sobre la evolución de la EPOC.

Se revisaron las principales bases de datos, el MEDLINE y la base de datos COCHRANE de los últimos 10 años, incluyéndose artículos de ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciegos que evaluaron el papel de los broncodilatadores y de los corticoesteroides sobre la disnea, la calidad de vida de los pacientes con EPOC y el número de exacerbaciones, las cuales están demostrado, impactan la evolución y la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Se utilizaron como variables de desenlace la disnea, evaluada por medio del índice transicional de disnea de Mahler (ITD), la calidad de vida evaluada por dos cuestionarios, el cuestionario de St. George's (SGRQ) y el cuestionario de las enfermedades pulmonares crónicas (CRQ), así como el número de exacerbaciones medidas en exacerbaciones por año.

RESULTADOS DE LA REVISIÓN

Broncodilatadores

Los pacientes con EPOC han sido tratados desde hace más de 30 años con broncodilatadores, los cuales son de diferentes clases, β_2 -agonistas, anticolinérgicos y xantinas. De éstos, los que han demostrado un mejor efecto sobre la función pulmonar (VEF₁) son los anticolinérgicos y los β_2 agonistas, siendo los primeros ligeramente superiores, pero la combinación de éstos (anticolinérgicos y β_2 agonistas) ha demostrado el mayor efecto.⁴ Cabe mencionar que a pesar de la mejoría en el VEF₁, no han demostrado impacto sobre la calidad de vida de los pacientes en forma significativa.

Desde hace una década contamos con broncodilatadores de acción prolongada de la familia, tanto de los β_2 agonistas como de los anticolinérgicos, los cuales han sido evaluados en diferentes estudios. Los resultados de algunos de los estudios más significativos se discuten a continuación:

ANTICOLINÉRGICOS

El tiotropio es el anticolinérgico de liberación prolongada de uso en pacientes con EPOC. Se diferencia del ipratropio

principalmente por su larga vida media, lo que permite usarlo cada 24 horas sin afectar su efecto, lo anterior se debe a que el tiotropio tiene una afinidad por los receptores muscarínicos, con un tiempo de disociación largo, de más de 30 horas en el caso de los receptores M3, los que al ser ocupados por tiotropio producen broncodilatación.

Diferentes estudios han evaluado el efecto del tiotropio sobre la disnea y la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Van Noord estudió el efecto de tiotropio a tres meses, comparándolo contra placebo,⁵ encontrando una mejoría significativa de la disnea y de la calidad de vida. Posteriormente se publicaron estudios a 6 meses,⁶⁻⁸ los cuales también demostraron una mejoría de la disnea y de la calidad de vida, no sólo comparado contra placebo, sino también demostró un mejor efecto que el ipratropio y salmeterol. Los estudios mostraron una disminución de 3.7 puntos en el cuestionario SGRQ comparado con placebo y de 3 puntos comparado con ipratropio. En el caso de salmeterol, el tiotropio disminuyó hasta 4.2 puntos del cuestionario de SGRQ y salmeterol sólo 2.8, diferencia estadísticamente significativa.⁷ Finalmente se han publicado estudios a un año, los cuales comprueban que se mantiene el efecto de mejoría sobre la disnea y la calidad de vida, comparado con placebo, incluso un efecto mejor que el ofrecido por ipratropio.⁸⁻¹⁰ Hasta este momento, no es posible saber si el efecto del tiotropio de mantener la broncodilatación prolongadamente pueda incidir favorablemente en la evolución de la enfermedad. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico controlado, llamado estudio "UP-LIFT", el cual tiene como propósito determinar si el tiotropio incide favorablemente en la sobrevida de los pacientes con EPOC.

Finalmente, algunos de los estudios antes mencionados han evaluado el efecto de tiotropio sobre las exacerbaciones en EPOC y han demostrado una disminución estadísticamente significativa, comparado con placebo, ipratropio, salmeterol y formoterol,⁹ lo que lo hace ser el más efectivo en este rubro, cabe mencionar que no hay estudios comparando a tiotropio contra corticoesteroides inhalados, lo cual sería interesante de comparar, ya que está demostrado el efecto benéfico de los esteroides inhalados sobre las exacerbaciones, tanto que es una de las indicaciones de su uso en EPOC recomendada por GOLD.³

β_2 AGONISTAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Los estudios sobre el efecto de los β_2 -agonistas de liberación prolongada involucran al salmeterol y formoterol.

Varios estudios han revisado el efecto del salmeterol sobre la EPOC, dos de éstos son particularmente importantes debido a su diseño y al número de pacientes. En el primero, Mahler¹¹ estudió 411 pacientes con EPOC y com-

paró salmeterol contra ipratropio y placebo, demostrando que salmeterol fue superior a los dos en mejorar la función pulmonar (VEF₁) pero no demostró una diferencia significativa con respecto a ipratropio en la evaluación de la disnea medida con el índice transicional de disnea o en modificar la calidad de vida medida por el cuestionario SGRQ, aunque sí demostró ser superior a placebo. En lo que respecta al número de exacerbaciones el salmeterol demostró ser superior a ipratropio y placebo. El segundo estudio realizado por Rennard¹² incluyó 405 pacientes y en éste no se encontraron diferencias entre salmeterol e ipratropio en ninguna medición realizada (VEF₁, CVF, SGRQ o TDI).

El formoterol ha sido evaluado en varios estudios, uno de los cuales incluye 780 pacientes¹³ realizado por Dahl, quien comparó formoterol 12 y 24 µg con ipratropio y placebo. Los resultados de este estudio mostraron que formoterol 12 y 24 µg fueron superiores a ipratropio y placebo al mejorar la disnea (TDI) y la calidad de vida (SGRQ). Otro estudio realizado por Wadbo¹⁴ quien incluyó pacientes con EPOC moderado y severo, no demostró diferencias entre formoterol e ipratropio. Un tercer estudio realizado por Stahl¹⁵ que incluyó 183 pacientes y comparó formoterol contra ipratropio no demostró diferencias significativas entre los dos medicamentos.

Estos estudios nos muestran resultados contradictorios con respecto al impacto del salmeterol y formoterol sobre la disnea o la calidad de vida en los pacientes con EPOC. Sin embargo, en cuanto a exacerbaciones parece tener un efecto benéfico sobre la disminución en el número de exacerbaciones. Comparados con ipratropio no muestran una clara diferencia en sus efectos sobre el TDI y el SGRQ, quizás la diferencia más importante contra ipratropio es que se usan dos veces al día.

Hay dos estudios publicados comparando salmeterol con tiotropio,^{16,17} donde se demostró que tiotropio es significativamente superior a salmeterol sobre la disnea (TDI) y la calidad de vida (SGRQ) en pacientes con EPOC. Recientemente se publicó un estudio¹⁸ realizado por Van Noord quien incluyó 71 pacientes con EPOC y en el que se comparó el efecto de tiotropio con formoterol y con la combinación de tiotropio y formoterol, encontrándose una superioridad de tiotropio sobre formoterol sobre la disnea (ITD) y la calidad de vida (SGRQ), pero el tiotropio fue superado por la combinación de tiotropio y formoterol, un efecto similar al observado hace varios años con la combinación de ipratropio y salbutamol.

CORTICOESTEROIDES INHALADOS

El uso de los esteroides inhalados en pacientes con EPOC ha sido controversial, esto se debe principalmente a dos

factores: el primero, que la principal célula inflamatoria involucrada es el neutrófilo, el segundo es que ningún estudio a la fecha ha demostrado que el uso de esteroides en estos pacientes impacte sobre la función pulmonar.

Existen varios ensayos clínicos controlados que han evaluado el efecto de los esteroides sobre la función pulmonar. Uno de éstos publicado por el Lung Health Study Research Group en el año 2000¹⁹ y otro publicado por Burge,²⁰ el ISOLDE. Ninguno de los dos demostró un efecto sobre la función pulmonar, la mejoría en la disnea o de la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, un meta-análisis publicado por Alsaiedi²¹ en el año 2002 demostró que los esteroides reducen significativamente el número de exacerbaciones en estos pacientes, lo que como sabemos impacta en la evolución de la EPOC y en la calidad de vida de los pacientes.

Después de estos estudios se han realizado trabajos combinando los esteroides inhalados con β_2 -agonistas de liberación prolongada, tanto con la combinación de fluticasona con salmeterol²² como con la combinación de budesonida con formoterol,²³ los cuales han comparado la combinación con el β_2 -agonista solo y con placebo. En estos estudios se demostró un mayor efecto de la combinación sobre la disminución de las exacerbaciones, aunque su efecto sobre la disnea (ITD) y la calidad de vida (SGRQ) sólo ha sido superior a placebo, concluyéndose que el efecto sobre la disnea y la calidad de vida están dados por el β_2 -agonista y no por la combinación.

DISCUSIÓN

Desde hace varios años, todos los involucrados en el manejo de la EPOC hemos buscado el medicamento que pueda no sólo mejorar los síntomas o los cambios fisiológicos de los pacientes con EPOC. Esta búsqueda ha provocado la llegada de nuevos medicamentos, ninguno de los cuales ha logrado el objetivo primordial, el cual sería modificar la evolución natural de la EPOC, no sólo detener el proceso sino revertirlo, mientras esto sucede es importante conocer el impacto real que los medicamentos que actualmente usamos tienen. Esta revisión se enfocó en conocer el efecto de los broncodilatadores, principalmente de liberación prolongada y los corticoesteroides sobre la disnea y la calidad de vida de los pacientes con EPOC.

La revisión realizada nos muestra datos interesantes, los medicamentos actuales tienen un mayor impacto sobre la disnea, la calidad de vida y el número de exacerbaciones en los pacientes con EPOC, que los que se usaron anteriormente (xantinas, β_2 -agonistas de acción corta e ipratropio).

Comparando a los diferentes broncodilatadores de liberación prolongada, es claro que el que ha demostrado

mayor impacto sobre la disnea y la calidad de vida ha sido el tiotropio. No tenemos a la fecha un estudio que compare tiotropio con corticoesteroides, pero partiendo de la base de que el efecto principal de los corticoesteroides es sobre el número de exacerbaciones, es poco probable que éstos sean más efectivos que tiotropio, sobre la disnea y la calidad de vida.

Los β_2 -agonistas de liberación prolongada, han mostrado un mayor efecto que placebo y que ipratropio, aunque los estudios son contradictorios y en algunos el ipratropio ha sido igual de efectivo, con la desventaja de usarse 4 veces al día.

Como ya se comentó, el efecto de los corticoesteroides consiste principalmente en disminuir el número de exacerbaciones. Sin embargo, los medicamentos que combinan β_2 -agonistas de liberación prolongada y corticoesteroides han mostrado un mayor efecto sobre disnea, calidad de vida y número de exacerbaciones, que placebo, ipratropio y β_2 -agonistas de liberación prolongada en forma independiente.

A la fecha se ha publicado sólo un estudio con un número limitado de pacientes, que evalúa la combinación de tiotropio con β_2 -agonistas de liberación prolongada, el cual muestra resultados promisorios y un efecto aditivo.

Sería importante comparar tiotropio con las combinaciones de β_2 -agonistas de liberación prolongada y corticoesteroides.

REFERENCIAS

- Murray CJL, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñoz A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal P, Victora CG. PLATINO Team. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in five Latin American cities (the PLATINO Study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-1881.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary. GOLD website (<http://www.goldcopd.com>). Updated 2005.
- Dorinsky PM, Reisner C, Ferguson GT, Menjoge SS, Serby CW, Witek TJ, Jr. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 1999; 115: 966-971.
- Van Noord JA, Bantje ThA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJG. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2000; 55: 289-294.
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek, TJ, Kesten S, Towse L. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest*. 2002; 122: 47-55.
- Brusasco V, Hodder R, Miravitles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. 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, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJG. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-216.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249-259.
- Olin JL. Tiotropium: An inhaled anticholinergic for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1263-1269.
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA, Anderson WH. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
- Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, Wisniewski M, Rickard K. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-1092.
- Dahl R, Greefhorst L, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, Till D, Cioppa GD, on behalf of the Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I (FICOPD I) Study Group. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-784.
- Wadbo M, Löfdahl C-G, Larsson K, Skoogh BE, Tornling G, Arwestrom E, Bengtsson T, Ström K. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2002; 20: 1138-1146.
- Stahl E, Wadbo M, Bengtsson T, Ström K, Löfdahl CG. Health-related quality of life, symptoms, exercise capacity and lung function during treatment for moderate to severe COPD. *J Drug Assess* 2002; 5: 81-94.
- Donohue JF, Menjoge S, Kesten S. Tolerance to bronchodilating effects of salmeterol in COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1014-1020.
- Brusasco V, Hodder R, Miravitles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. 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.
- Van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, Mueller A, Cornelissen PJG. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214-222.
- The 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.

20. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, 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.
21. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113: 59-65.
22. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang C, Yates J, Fischer T, Shah T. Effectiveness of fluticasone Propionate and salmeterol combination delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-1091.
23. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-919.

