

TRABAJO ORIGINAL

Eficacia del indacaterol como broncodilatador en un grupo de pacientes asmáticos

Effectiveness of Indacaterol as bronchodilator in a group of asthmatic patients

Dr. Juan Carlos Rodríguez Vázquez, Dra. Licet Zambrano Mendoza, Dr. Carlos Gassiot Nuño, Dr. Pedro Pablo Pino Alfonso, Dra. Ailema Lima Guerra, Dra. Lixaída Cabanes Varona, Dra. Lisvenia Morales Sánchez, Dra. Adela Ramos Quevedo

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para tratar las enfermedades obstructivas bronquiales representa un reto permanente y los broncodilatadores constituyen unos de los fármacos más empleados para la atención de estos pacientes. En los últimos años han ido ganando fuerza los broncodilatadores de acción prolongada, pero el mayor efecto alcanzado era 12 h, superado por un broncodilatador nuevo salido al mercado en el año 2011, denominado indacaterol, del grupo de los beta agonistas, se diferencia de estos por la duración de su efecto que llega a alcanzar 24 h. Se realizó un estudio prospectivo, a ciego, tipo ensayo clínico, aleatorizado, con 90 pacientes asmáticos, entre 18 y 59 años de edad, que acudieron al departamento de pruebas funcionales respiratorias para estudiarles la función pulmonar. Todos recibieron de manera aleatoria indacaterol, salbutamol o placebo, y se les repitió la espirometría a los 15 min y a las 24 h de aplicado cada medicamento. Se evidenció que la respuesta broncodilatadora obtenida en los que usaron indacaterol, a las 24 h, fue muy superior a la respuesta de los que usaron otros fármacos. Se muestra además un discreto aumento de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial en los que usaron indacaterol y salbutamol, principalmente a los 15 min de empleados dichos medicamentos, pero dentro de los límites considerados como normales. No se evidenciaron efectos adversos.

Palabras clave: asma, indacaterol, broncodilatador, beta 2 agonistas.

ABSTRACT

The search for new therapeutic options to treat bronchial obstructive diseases represents a permanent challenge and bronchodilators constitute one of the most used drugs in the treatment of these patients. In recent years, long acting bronchodilators have grown importance, but the greatest effect has been 12 h, superseded by a new bronchodilator that came on to the market in the year 2011 named Indacaterol, which belongs to the group of β_2 -agonists and differentiates from the rest for its effect on the duration which lasts 24 hours.

A randomized, essay-type, blind, prospective study was performed in 90 asthmatic patients, ranging from 18 to 59 years of age that presented to the department of respiratory functional tests for a study of their pulmonary functions. All the patients randomly received Indacaterol, Salbutamol or Placebo and spirometry was repeated 15 minutes and 24 hours after treatment. It was evidenced that the bronchodilator response obtained at the 24 hours in those patients that used Indacaterol, was higher than the response in the patients that used other drugs. The patients that used Indacaterol and Salbutamol also showed a discrete increase of the cardiac frequency and blood pressure, mainly 15 minutes after receiving such drugs, but this increase is considered within the normal limits. Adverse effects were not evidenced.

Key words: asthma, indacaterol, bronchodilator, β_2 -agonists.

INTRODUCCIÓN

La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para tratar las enfermedades obstructivas bronquiales representa un reto permanente. Los broncodilatadores constituyen unos de los fármacos más frecuentemente empleados para la atención de estos pacientes. En los últimos años han ido ganando fuerza los broncodilatadores de acción prolongada, pero hasta hace poco tiempo el mayor efecto alcanzado era 12 h, superado por un broncodilatador nuevo salido al mercado en el año 2011, denominado indacaterol.^{1,2}

El indacaterol es un broncodilatador que pertenece al grupo de los beta agonistas, pero se diferencia de estos por la duración de su efecto que llega a alcanzar 24 h.³

Entre las grandes ventajas de este fármaco, además de su seguridad y de que es bien tolerado, es que no antagoniza con la acción de los agonistas de acción corta, hecho este relevante pues sí ocurre con el salmeterol y el formoterol.^{4,5}

Su mecanismo de acción consiste en ser un antagonista parcial de los receptores beta 2 adrenérgicos y de larga duración que, por medio del AMP cíclico, causa relajación del músculo bronquial.^{6,7}

Tras la inhalación de este fármaco, el tiempo para alcanzar concentraciones séricas máximas es de 15 min aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta después de una dosis inhalada es de una media de 43 % y la unión *in vitro* a proteínas séricas y plasmáticas humanas es de 94,1 - 95,3 % y de 95,1 - 96,2 %, respectivamente. El metabolito más abundante en el suero es un derivado hidroxilado producido principalmente por la isoenzima CYP3A4.⁸

La dosis recomendada consiste en la inhalación, por medio de un dispositivo específico, del contenido de una cápsula de 150 µg una vez al día, aunque se puede aumentar la dosis hasta 300 µg diarios. Se recomienda administrar a la misma hora cada día. A diferencia del salbutamol, el indacaterol no ha demostrado hasta el momento asociarse a taquifilaxia.^{9,10}

Las reacciones adversas más frecuentes evidenciadas han sido: rinofaringitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias altas, diabetes mellitus e hiperglucemia, cefalea, isquemia cardiaca, tos, dolor faringolaríngeo, rinorrea, congestión del tracto respiratorio, espasmos musculares, temblor y edema periférico. Menos frecuentes parestesia, fibrilación auricular, dolor torácico no cardiaco y anemia.¹¹

Teniendo en cuenta que contábamos con una cantidad limitada de este fármaco en nuestro servicio decidimos aplicarlo en un grupo de pacientes asmáticos con el interés de obtener nuestra propia experiencia y evaluar el efecto broncodilatador mediante las variables espirométricas capacidad (CVF) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75 % (FEF₂₅₋₇₅), observar su repercusión en la frecuencia cardiaca, en la tensión arterial y describir los efectos adversos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental tipo ensayo clínico, aleatorizado, a simple ciego, en 90 pacientes asmáticos. Se incluyeron pacientes asmáticos de ambos sexos, con edades entre 18 y 59 años y un FEV1 por debajo del valor predicho como normal. Excluimos pacientes que habían inhalado algún beta 2 el día del estudio, que padecieran alguna enfermedad que afectara el aparato respiratorio y pacientes fumadores. Todos fueron informados de la investigación y se les pidió su consentimiento para participar en la misma. A cada uno se le asignó aleatoriamente el medicamento a aplicar; quedaron constituidos 3 grupos de tratamiento con 30 pacientes cada uno. El estudio se realizó a simple ciego, se identificó cada broncodilatador como grupo 1: indacaterol, grupo 2: salbutamol y grupo 3: placebo.

El medicamento en cuestión empleado fue el indacaterol (grupo 1), nombre comercial ombrez (150 µg) de los laboratorios Novartis.

Se realizó una primera espirometría (prueba basal), antes de aplicar el medicamento: se identificó el grado de obstrucción bronquial del paciente y se determinó su inclusión o no en el estudio según el valor del VEF₁ obtenido. La segunda y tercera pruebas fueron realizadas a los 15 min y a las 24 h posteriores a la aplicación de los medicamentos, lo que permitió detectar los cambios ocurridos en relación con la prueba basal y se evaluaron la FVC, FEV1, relación FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅ así como la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, tanto a los 15 min como a las 24 h de aplicado el medicamento.

Se empleó el paquete estadístico SPSS-PC versión 11,5 y se determinaron las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las variables cualitativas, además se estimaron la media y la desviación estándar como medidas estadísticas de resumen para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

En este estudio predominaron las pacientes del sexo femenino (76,7 %). La edad promedio fue 42 años. No existió diferencia significativa entre los grupos.

La tabla 1 expone las variaciones de la capacidad vital forzada (FVC) en los 3 grupos de pacientes estudiados, tanto a los 15 min como a las 24 h de inhalados los medicamentos, en comparación con la medición basal. A los 15 min existió mejoría en los grupos 1 y 3, no así en el grupo 2 que mostró una disminución. A las 24 h existió mejoría solamente en el grupo 1 con diferencias significativas entre los 3 grupos. Al evaluar las variaciones a las 24 h con respecto a la basal observamos que el grupo 1 mostró un aumento de esta variable que no fue significativo, sin embargo, el grupo que usó salbutamol experimentó un descenso significativo estadísticamente con respecto al valor inicial.

Tabla 1. Variación de la capacidad vital forzada en los 3 grupos

CVF	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Significación estadística
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DT	
CVF (basal)	2,56	1,04	2,63	0,92	2,73	1,07	0,811
CVF (15 min)	2,58	0,86	2,10	0,99	2,76	1,06	0,029*
CVF (24 h)	2,67	1,05	1,69	1,08	2,73	1,07	0,000*
Cambio promedio (antes-después)	0,11 (p=0,26)		-0,94 (p=0,00)		0,007 (p=0,26)		

CVF: capacidad vital forzada. DE: desviación estándar.

* P < 0,05.

En la tabla 2 se exponen los cambios ocurridos en el FEV₁ en los 3 grupos de pacientes estudiados, tanto a los 15 min como a las 24 h de administrados los medicamentos. Al igual que en la tabla anterior, el grupo 1 y 3 tuvieron una mejoría a los 15 min, sin embargo, a las 24 h el FEV₁ en el grupo 2 estaba por debajo del registro del día anterior. A las 24 h, la broncodilatación solo se mantuvo en el grupo que usó indacaterol (1,75 L). Los cambios entre los 3 grupos en los 2 tiempos fueron estadísticamente significativos. En relación con el cambio promedio antes y después observamos que en el grupo 1 existió un incremento del VEF₁ de 0,14 L lo cual no fue significativo; en el grupo 3 existió un incremento, pero ligero y en el grupo 2 hubo un cambio significativo por disminución de esta variable.

Tabla 2. Variación del volumen espiratorio forzado en un segundo, en relación con la medición basal

VEF ₁	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Significación estadística
	\bar{X}	DT	\bar{X}	DT	\bar{X}	DT	
VEF ₁ (basal)	1,61	0,81	,47	1,0	2,53	1,04	0,000*
VEF ₁ (15 min)	1,67	0,65	1,90	0,76	2,55	1,02	0,000*
VEF ₁ (24 h)	1,75	0,75	1,56	1,07	2,53	1,04	0,000*
Cambio promedio (antes-después)	0,14 (p=0,12)		-0,91 (p=0,00*)		0,001 (p=0,70)		

VEF₁: volumen espiratorio forzado en un segundo. DE: desviación estándar.

* p < 0,05.

Se evidenció que los pacientes que usaron salbutamol tuvieron broncodilatación a los 15 min, sin embargo, pasadas 24 h estaban por debajo del registro basal, es decir lejos de mejorar la obstrucción mostraron un descenso del VEF₁.

En nuestro ensayo clínico, el FEF₂₅₋₇₅ se modificó muy poco y esto ocurrió solamente a los 15 min en los pacientes que usaron indacaterol (tabla 3). Al evaluar los cambios a las 24 h con respecto a las cifras basales, se evidenció disminución para los 3 grupos, sin cambios significativos.

Tabla 3. Variación del FEF (25-75 %) de la capacidad vital forzada en relación con la medición basal

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Significación estadística
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	
FEF (25-75 %)							
FEF (25-75 %) (basal)	3,36	12,4	3,81	8,78	4,41	12,2	0,936
FEF (25-75 %) (15 min)	3,49	12,7	1,62	0,73	4,41	12,2	0,563
FEF (25-75 %) (24 h)	1,26	0,71	1,29	0,93	4,40	12,2	0,151
Cambio promedio (antes-después)	- 2,10 (p=0,35)		- 2,51 (p=0,13)		-0,01 (p=0,31)		

FEF (25-75 %): flujo respiratorio forzado entre el 25 y el 75 %. DE: desviación estándar.

En las tablas 4, 5 y 6 se muestran los cambios ocurridos en la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, al igual que en la frecuencia cardiaca.

En los pacientes tratados con indacaterol y salbutamol, la tendencia fue al incremento aunque estos cambios se pueden considerar como discretos. En el grupo que usó placebo ocurrió lo contrario, la tendencia fue al descenso, pero tampoco fue significativo.

Tabla 4. Variación de la tensión arterial sistólica en relación con la basal

Tensión arterial sistólica	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Significación estadística
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	
Basal	119,2	10,3	117,8	8,27	120,8	11,5	0,520
15 min	122,1	10,2	125	10,3	114,3	27,7	0,066
24 h	123,5	9,75	118,3	8,54	117,8	21,8	0,258
Cambio promedio (antes-después)	4,30 (p=0,00*)		0,50 (p=0,32)		-3,0 (p=0,38)		

DE: desviación estándar.

* P < 0,05.

Tabla 5. Variación de la tensión arterial diastólica, en relación con la basal

Tensión arterial diastólica	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Significación estadística
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	
Basal	75	8,9	73,2	9,34	74	9,32	0,765
15 min	78,5	8,72	81	11,4	74,3	8,88	0,032*
24 h	78,3	7,91	74,2	8,62	73,9	8,82	0,087
Cambio promedio (antes-después)	3,33 (p=0,01*)		1,00 (p=0,16)		-0,06 (p=0,89)		

DE: desviación estándar.

* P < 0,05.

Tabla 6. Variación de la frecuencia cardiaca en relación con la medición basal

Frecuencia cardiaca	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Significación estadística
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	
Basal	75,2	9,23	74,2	7,71	78,4	10,16	0,191
15 min	87,9	8,53	95,6	8,10	78,1	9,06	0,000*
24 h	82,8	88,24	79	87,54	77,6	9,05	0,047*
Cambio promedio (antes-después)	7,60 (p=0,00*)		4,73 (p=0,00*)		-0,73 (p=0,44)		

DE: desviación estándar.

* P < 0,05.

DISCUSIÓN

El análisis del sexo y la edad nos permitió evidenciar que los 3 grupos son homogéneos lo cual es favorable para nuestro estudio.

Internacionalmente se identifica una prevalencia mayor del sexo femenino entre asmáticos adultos, lo que también se asocia a una mayor mortalidad en este sexo.¹ Aunque este resultado coincide con las estadísticas mundiales, solo se considera como de valor relativo ya que se tomó una muestra de pacientes, que por previa indicación facultativa, acudieron al laboratorio de pruebas funcionales respiratorias; es decir no fue un estudio poblacional.

La FVC es un parámetro espirométrico que se relaciona fundamentalmente con los trastornos ventilatorios restrictivos aunque puede estar disminuido también por atrapamiento aéreo en pacientes en los cuales la obstrucción bronquial es marcada, por lo que si ocurren cambios en esta variable con el uso de broncodilatadores, se puede inferir que ha existido broncodilatación.^{12,13} En nuestro estudio, la mayor variación de la FVC ocurrió en el grupo tratado con indacaterol, que mejoró tanto a los 15 min como a las 24 h, lo cual se relaciona con su efecto broncodilatador. En ninguno de los estudios publicados en la literatura revisada en los cuales se aplicó indacaterol, se contempla la capacidad vital forzada, solo utilizan el FEV₁.

El FEV₁ es el parámetro que más se relaciona con los trastornos obstructivos y que además permite evaluar con mayor exactitud los cambios que ocurren al nivel de la luz bronquial con el uso de broncodilatadores.^{12,13}

Aquí se pudo evidenciar que pasadas las 24 h aún persistía el efecto broncodilatador inducido por el indacaterol, no así en el caso del salbutamol.

La disminución del FEV₁ en el grupo salbutamol, a las 24 h, puede ser explicada por la obstrucción que ocurre cuando el paciente realiza la maniobra de espiración forzada y ya sin efecto de algún medicamento, porque el efecto broncodilatador del salbutamol no sobrepasa las 6 h.

Se pudo apreciar, además, el efecto broncodilatador rápido y sostenido que presenta el indacaterol, con lo que se demuestra su eficacia en este grupo de pacientes asmáticos. Estos resultados coinciden con lo publicado por otros autores en los que el indacaterol mostró una superioridad en cuanto al efecto broncodilatador, incluso mayor que los beta 2 de acción prolongada existentes en el mercado (salmeterol y formoterol).¹⁴

Las variaciones más sensibles al nivel de la luz bronquial pueden ser detectadas con el FEF_(25-75%) el cual se ha relacionado con obstrucción al nivel de las pequeñas vías aéreas, aun cuando los valores del FEV₁ pueden ser normales.^{12,13}

En nuestra investigación, los 2 grupos que usaron broncodilatadores mostraron mejoría de este parámetro a los 15 min, pero su efecto no se reflejó en esta variable a las 24 h. Este hallazgo pudiera interpretarse como que las pequeñas vías aéreas son menos respondedoras a este broncodilatador. En la literatura revisada no se encontraron estudios que hicieran alusión a esta variable con la aplicación de indacaterol.

El uso de los beta 2 agonistas puede inducir elevación de la tensión arterial aunque se sabe que este efecto está relacionado con la dosis y la sostenibilidad de su aplicación.¹⁵

En este trabajo, el análisis de la tensión arterial tanto sistólica como diastólica mostró aumento de ambas variables para los 2 beta agonistas usados, comparados con el grupo placebo; aunque estos cambios no sobrepasaron los límites aceptables como normales por lo cual no se consideró como un efecto indeseable del fármaco.

También se conoce que los beta 2 agonistas pueden incrementar la frecuencia cardíaca por la estimulación de los receptores.¹⁵ En nuestro trabajo este efecto fue despreciable.

Algunos estudios han demostrado que el indacaterol tiene un amplio margen terapéutico. Dosis mayores de 600 µg son bien toleradas y no se asocian a efectos adversos cardiovasculares ni sistémicos. En dosis mayores de 1 000 µg, el indacaterol ha demostrado tener buen perfil de seguridad y no se ha asociado con efectos adversos sistémicos sostenidos, con una frecuencia cardíaca y el intervalo QT dentro de rangos normales.¹⁵

Con estos resultados podemos concluir que el indacaterol alcanza su efecto broncodilatador hasta 12 h, que es bien tolerado en pacientes asmáticos y los efectos adversos son mínimos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Asthma Education Program NH, Lung and Blood Institute, Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NHI Publication No. 07-4051;2007.
2. Fogarty C, Hébert J, Iqbal A. Indacaterol once-daily provides effective 24-h bronchodilation in COPD patients in COPD patients: a 26 week evaluation vs. placebo and tiotropium. *Eur Respir J.* 2009;34(Suppl 53):2025.
3. Kramer J. Balancing the benefits and risk of inhaled long acting beta agonist. The influence of values. *N Engl J Med.* 2009;1592-3.
4. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonifov V. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled β 2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65:473-9.
5. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A. Once-daily indacaterol vs. twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J.* 2010;50:120-30.
6. Vogelheimer C. Indacaterol provides 24-hour bronchodilatation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Resp Res.* 2010;11:135. doi: 10.1186/1465-9921-11-135.
7. Comparison of indacaterol and tiotropium of lung function and related outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (INVIGORATE). [Citado 5 Nov. 2010.] Disponible en: <http://www.ukctg.nihr.ac.uk/trialdetails/NCT00845728>
8. Pearlman D, Greos L, LaForce C. Indacaterol, a novel once-daily β 2-agonist, provides full 24-hour bronchodilatory efficacy in patients with persistent asthma. Presented at the International Conference of the American Thoracic Society, San Diego, Calif., 2009 (Abstract 2950).
9. Calverley P, Anderson JA, Bartolome Celli BA, Ferguson GT. Salmeterol and Fluticasone Propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:775-89.
10. Grupo de trabajo de la guía práctica clínica sobre atención integral al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Desde la atención primaria a la especializada. Sociedad Española de Medicina de Familia (semFYC) y Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2010. p. 120-45.
11. Balint B. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Dis.* 2010;5:311-8.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO. Interpretative strategies for lung function test. *Eur Respir J.* 2005;26:948-68.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-38.

14. Fogarty C, Hebert J, Iqbal A. Indacaterol once-daily provide effective 24-h broncodilatation in COPD patients. *Eur Respir J.* 2009;34 (Suppl 53):2025.
15. La Force C, Aumann, on behalf of the INTEGRAL study investigators. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol (300 µg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther.* 7 Jul. 2010 [Epub ahead of print].

Recibido: 12 de febrero de 2013.

Aprobado: 25 de febrero de 2013.

Dr. Juan Carlos Rodríguez Vásquez. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoáin y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. CP 10300. jpfr@hha.sld.cu