



bg

Ús de bloquejadors β -adrenèrgics en pacients amb MPOC: un dilema no resolt?

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat. El tabac n'és la primera causa i també és un factor de risc de malaltia cardiovascular. L'MPOC s'associa a un augment del risc de cardiopatia isquèmica, ictus i mort sobtada, i molts pacients amb MPOC moren d'una malaltia cardiovascular. Entre un 25 i un 40% dels pacients amb MPOC atesos a hospitals tenen simultàniament una malaltia cardiovascular.¹ El mecanisme no és clar i sembla independent de l'hàbit tabàquic.² Una qüestió que continua sense resposta és com la presència d'MPOC modifica el tractament de les malalties cardiovasculars concomitants.

En pacients amb insuficiència cardíaca congestiva³ i en els que han patit un infart de miocardi (IAM), els bloquejadors β -adrenèrgics (β A) hi milloren la supervivència. No obstant, molts pacients amb MPOC no els reben per temor al broncospasme. Diversos estudis han mostrat que menys d'un terç de pacients amb MPOC reben β A després d'un esdeveniment coronari agut, i com a molt una quarta part dels pacients amb MPOC ingressats per insuficiència cardíaca els reben.⁴ De fet, les contraindicacions absolutes són rares.

Les dades sobre els β A en pacients amb MPOC són escasses i provenen d'estudis observacionals, perquè tradicionalment en els assaigs clínics sobre β A en malalties cardiovasculars s'hi han exclòs els pacients amb MPOC. Manquen assaigs controlats sobre l'eficàcia i la toxicitat d'aquests fàrmacs en pacients amb malalties cardiovasculars que també tenen MPOC.⁵

Els bloquejadors β -adrenèrgics són segurs en pacients amb MPOC?

Efectes sobre la funció pulmonar

En una metanàlisi en pacients amb **MPOC** de 20 assaigs clínics comparatius entre β A cardioselectius (atenolol, metoprolol, bisoprolol, practolol, celiprolol, acebutolol) i placebo, els β A no van produir canvis en la funció pulmonar ni en els símptomes respiratoris, ni van afectar la resposta FEV1 als estimulants β , fins i tot en pacients amb MPOC greu (FEV1 <1,4 L o <50% del valor predit).⁶ Algunes limitacions, com el baix nombre de pacients, el possible biaix de publicació, els mètodes de notificació inadequats, o el fet que un 80% eren homes i molts amb obstrucció lleu, no permeten generalitzar els resultats a altres grups de pacients.

En una altra metanàlisi, en pacients amb **malaltia reactiva lleu o moderada de vies respiratòries**, s'hi va observar una petita reducció, d'un 7,46%, del FEV1 en els tractats amb una sola dosi d'un β A cardioselectiu, la qual va ser revertida amb un estimulant β inhalat.⁷ La resposta broncodilatadora als estimulants β va ser més intensa en els tractats amb β A que en els no tractats. Els tractats de manera continuada amb β A cardioselectius no van experimentar una disminució significativa del FEV1, no van presentar nous símptomes ni van necessitar més estimulants β . Algunes limitacions són que els pacients eren més joves que la majoria dels que

necessiten B β A, i que només s'hi van incloure pacients amb malaltia reactiva lleu o moderada. Els pacients amb asma greu podrien reaccionar de manera diferent als B β A cardioselectius.

En un estudi encreuat aleatoritzat, a 51 pacients amb insuficiència cardíaca estable tractats amb bisoprolol, carvedilol o metoprolol (35 dels quals també tenien MPOC), se'ls va canviar a un altre B β A i després a un altre (cada fàrmac durant 6 setmanes), abans de tornar a rebre el fàrmac inicial.⁸ En pacients amb MPOC, el FEV1 va ser més baix amb carvedilol (no selectiu) i més alt amb bisoprolol. El FEV1 amb metoprolol va ser similar al de carvedilol. En pacients sense MPOC el patró va ser similar, però els valors absoluts de FEV1 van ser més alts.

Resposta als estimulants β -adrenèrgics

L'efecte dels B β A a curt termini sobre la resposta als estimulants β -adrenèrgics s'ha estudiat en pacients amb MPOC lleu o moderada. En un assaig clínic encreuat i a doble cec, en 11 pacients amb MPOC moderada, s'hi van administrar metoprolol (95 mg), propranolol (80 mg) i placebo, cadascun durant 7 a 10 dies, i després de manera oberta metoprolol (190 mg) durant una setmana.⁹ Al final de cada període de tractament, es va determinar la resposta broncodilatadora al salbutamol després d'induir broncoconstricció amb metacolina. La rapidesa de recuperació del FEV1 va ser menor amb propranolol que amb placebo. Dosis baixes de metoprolol no van alterar la resposta broncodilatadora. Els autors conclouen que en pacients amb MPOC els B β A no selectius i els cardioselectius a dosis altes poden inhibir la resposta broncodilatadora als estimulants β . Els B β A també es van associar a una menor saturació d'oxigen durant l'exercici.

En un estudi similar en 15 pacients amb MPOC lleu o moderada, s'hi van comparar els efectes de celiprolol (200 mg), metoprolol (100 mg), propranolol (80 mg) i placebo (cadascun administrat durant 4 dies, amb un període de rentat de 3 dies o més abans del següent fàrmac).¹⁰ Després de la prova de broncoconstricció amb metacolina i l'administració de formoterol, només el propranolol va reduir el FEV1 i l'efecte broncodilatador del formoterol comparat amb placebo, però no el celiprolol ni el metoprolol (ambdós cardioselectius).

En un estudi retrospectiu en pacients amb cardiopatia isquèmica, els tractats amb un estimulant β -adrenèrgic van tenir més risc de síndrome coronària aguda que els no tractats. S'hi va observar que els B β A van reduir la incidència d'arítmies i van corregir l'augment del risc d'IAM associat als estimulants β -adrenèrgics.¹¹

Efecte sobre els ingressos

En dos estudis retrospectius es va avaluar l'efecte dels B β A sobre les **taxes d'ingrés** en pacients amb MPOC. En el primer s'hi van comparar els ingressos i les visites a urgències en 11.592 pacients amb MPOC i/o asma tractats amb un B β A cardioselectiu (3.062 pacients) o un de no selectiu (690 pacients) durant almenys 30 dies, així com en un grup control que no havia rebut mai un B β A però amb diagnòstic d'hipertensió, cardiopatia isquèmica o insuficiència cardíaca, a més d'asma o MPOC (7.840).¹² En els pacients amb **asma** (amb o sense MPOC), l'ús de B β A cardioselectius i de no selectius es va associar a un augment dels ingressos i de les visites a urgències en comparació dels controls. **Els pacients amb MPOC sense asma** que prenen un B β A cardioselectiu van patir menys ingressos que els controls, però més visites a urgències, mentre que els tractats amb un B β A no selectiu van patir menys visites a urgències que els controls, sense diferències en els ingressos. Tot i que aquestes troballes es basen en un nombre reduït d'esdeveniments, els autors van concloure que en pacients amb asma cal evitar-hi els B β A, però en pacients amb MPOC semblen tenir-hi un marge més ampli.

En el segon estudi, en 8.390 pacients amb MPOC o asma que rebien un B β A selectiu o no selectiu o un altre fàrmac cardiovascular (com un diürètic o un IECA), no s'hi van observar diferències significatives entre els tractats i els no tractats amb B β A (selectius o no selectius) en el risc d'ingressar per malaltia pulmonar ni en la durada de l'ingrés.¹³ Els pacients tractats amb B β A van necessitar menys visites a consultes externes per la seva malaltia respiratòria. Aquests resultats suggereixen que els B β A no tindrien efecte significatiu en els pacients amb malaltia respiratòria reactiva. La taxa d'ingrés va ser menor amb atenolol que amb metoprolol. Els autors van concloure que els pacients tractats amb B β A no tenen més risc d'ingressar ni d'acudir a visita mèdica per la seva malaltia respiratòria que els no tractats, i van considerar que, quan estan indicats, en pacients amb asma o MPOC cal donar aquests fàrmacs, sobretot l'atenolol.

Retirada del tractament

En un estudi retrospectiu de cohorts, en 186 pacients ambulatoris amb insuficiència cardíaca i amb seguiment de 14 mesos, no s'hi van veure diferències significatives en la **taxa de retirada** del B β A a causa d'intolerància (per bradicàrdia, hipotensió o sibilants) en pacients amb (11,1%) o sense MPOC (8,1%).¹⁴ El nombre reduït d'esdeveniments i la manca de poder de l'estudi per a aquesta variable en dificulten la interpretació.

Els bloquejadors β -adrenèrgics són eficaços en pacients amb MPOC?

Després d'una **síndrome coronària aguda** un diagnòstic d'MPOC és motiu freqüent per no prescriure un B β A, fins i tot encara que no s'hagi confirmat l'MPOC amb una prova de funció pulmonar. Els resultats de diversos estudis indiquen que els B β A milloren el pronòstic dels pacients amb patologia cardiovascular, tant si tenen MPOC o asma com si no.

En prop de 95.000 pacients amb síndrome coronària aguda, la mortalitat va ser més baixa en els que prenen B β A, tant si tenien MPOC com si no.¹⁵

En un altre estudi, en prop d'11.000 pacients amb MPOC o asma que havien estat donats d'alta després d'un IAM, el tractament amb un B β A va reduir la mortalitat entre els que no rebien estimulants β -adrenèrgics, i no va augmentar els ingressos hospitalaris de causa respiratòria ni va empitjorar la funció respiratòria.¹⁶

Se sap que en pacients sotmesos a **cirurgia no cardíaca d'alt risc** els B β A hi poden reduir la isquèmia miocàrdica i la incidència d'arítmies.¹⁷ En un estudi en 1.205 pacients que a més tenien MPOC, s'hi va comprovar que els que prenen B β A cardioselectius tenien una taxa de mortalitat més baixa.¹⁸

També s'ha avaluat l'efecte dels B β A en pacients amb **MPOC amb exacerbcions**. En un estudi en més de 2.200 pacients durant 7 anys, els B β A van reduir la mortalitat i la freqüència de les exacerbcions.¹⁹ En un altre en 825 ingressats per exacerbcio d'MPOC, els que prenen B β A van tenir menys mortalitat durant l'ingrés.²⁰ En un tercer estudi, recentment publicat, en gairebé 6.000 pacients amb MPOC durant 4 anys, els pacients tractats amb B β A van tenir menor

taxa de mortalitat i menys ingressos hospitalaris, i a més van necessitar dosis més baixes de corticoides orals.²¹

Aquestes dades suggereixen que en pacients amb MPOC els B β A són segurs. No obstant, no són resultats obtinguts en assaigs clínics, i per tant no es pot descartar un biaix de selecció.²²⁻²⁴ La relació benefici-risc dels B β A en pacients amb MPOC hauria de ser avaluada en un assaig clínic amb aquest objectiu.²⁵

Estudis en animals suggereixen que, tot i que els B β A poden empitjorar el broncospasme de manera immediata, el seu ús crònic donaria lloc a una millora paradoxal de la resposta bronquial, perquè el tractament crònic regularia a la baixa la densitat de receptors β a les vies respiratòries.²⁶ També s'hi ha observat que l'administració prolongada de B β A a ratolins amb malaltia de vies respiratòries redueix la inflamació pulmonar i la producció de moc.

Un altre mecanisme possible és que, atès que en pacients amb MPOC la taquicàrdia és freqüent, els B β A hi millorin la capacitat d'exercici en reduir la freqüència cardíaca. A més, en un 30% dels pacients amb MPOC es pot documentar hipertensió pulmonar crònica, d'intensitat variable, relacionada amb diversos factors (hipoxèmia, hiperinflació pulmonar, inflamació pulmonar i remodelació vascular), de manera que, en millorar la funció cardíaca, els B β A podrien millorar l'hemodinàmica pulmonar i reduir els símptomes. Cal tenir en compte també que en prop de la meitat dels casos d'exacerbcio d'MPOC no s'hi identifica una causa clara, i és possible que molts d'aquests episodis no siguin infecciosos sinó d'origen cardiovascular (insuficiència cardíaca o isquèmia miocàrdica), i que produeixin tos i dispnea, símptomes similars als de les exacerbcions infeccioses. L'ús crònic de B β A atenuaria el risc d'aquestes exacerbcions de naturalesa no infecciosa.

Què diuen les guies?

Moltes guies consideren l'MPOC com una contraindicació al tractament amb B β A, però es basen sobretot en l'extrapolació dels resultats d'estudis amb B β A no cardioselectius en pacients amb asma. Un dels problemes de les guies sobre malalties cardiovasculars i ús de B β A és que no s'hi esmenten de manera específica els pacients amb MPOC.

Les guies del NICE sobre **fibril·lació auricular** i sobre **IAM** recomanen els B β A per a tots els pacients, però no s'hi especifica què cal fer en els que pateixen MPOC. La guia de la Societat Europea de Cardiologia per al **tractament perioperatori en cirurgia no cardíaca** d'alt risc recomana els bloquejadors β cardioselectius sense activitat simpaticomimètica intrínseca i amb una semivida d'eliminació llarga (com bisoprolol).¹ L'asma se'n considera una contraindicació.

Tot i que a la majoria d'estudis sobre B β A en pacients amb **insuficiència cardíaca** s'hi han exclòs els pacients amb MPOC, la guia recent del NICE recomana aquests fàrmacs per a tots els pacients amb insuficiència cardíaca, inclosos de manera específica els que presenten MPOC concomitant sense reversibilitat significativa del broncospasme.²

1. Poldermans D. Eur Heart J 2009;30:2769-812.

2. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 108. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13099/50526/50526.pdf>

Finalment, en un estudi en 326 pacients amb malaltia arterial perifèrica i MPOC, el tractament amb B β A no va modificar la qualitat de vida dels tractats, en comparació dels no tractats.²⁷

Conclusions

En pacients amb insuficiència cardíaca i després d'un infart de miocardi, els bloquejadors β -adrenèrgics (B β A) hi milloren la supervivència. Molts pacients amb MPOC poden tenir alhora una malaltia cardiovascular que podria requerir tractament amb un B β A. No obstant, la por a produir broncospasme fa que molts d'aquests pacients no els rebin. Les dades disponibles no donen una resposta definitiva a aquesta qüestió, en part perquè els pacients amb MPOC han estat sistemàticament exclosos dels assaigs clínics sobre B β A en malalties cardiovasculars. No obstant, els estudis observacionals suggereixen que en pacients amb MPOC amb obstrucció lleu o moderada els B β A cardioselectius (bisoprolol o metoprolol), hi reduirien la taxa d'ingressos hospitalaris i la mortalitat, sense afectar la funció pulmonar o la resposta als estimulants β -adrenèrgics. A més, també s'ha observat que en pacients amb MPOC i síndrome coronària aguda, així com en els sotmesos a cirurgia vascular major, els B β A hi redueixen la mortalitat.

Les dades disponibles indiquen per tant que en cas que es consideri indicat prescriure un B β A a un pacient amb MPOC, sembla prudent recomanar-ne un de cardioselectiu, inicialment a dosis baixes i augmentar-les de manera gradual amb atenció a la funció pulmonar i els símptomes.

Bibliografia

1. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Fernández de Bobadilla J, García Vargas M. Med Clin (Barc) 2007;128:317-18.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79471>
2. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Chest 2008;63:306-11.
3. Bonet S, Agustí A, Arnau JM, et al. Arch Intern Med 2000;160:621-27.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=61833>
4. Recio-Iglesias J, Grau-Amorós J, Formiga F, Camafort-Babkowski M, Trullàs-Vila JC, Rodríguez A, en nom dels investigadors del Grupo para el Estudio y Significado de la Anemia en la Insuficiencia Cardíaca (GESAIC). Med Clin (Barc) 2010;134:427-32.
5. Anònim. Drug Ther Bull 2011;49:2-5.
6. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cochrane Database Syst Rev 2005;4:CD003566.
7. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Ann Intern Med 2002;137:715-25.
8. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. J Am Coll Cardiol 2010;55:1780-87.
9. Chang CL, Mills GD, McLachlan JD, Karalus NC, Hancox RJ. Intern Med J 2010;40:193-200.
10. van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, Winter TH, van Hulst M, Aalbers R. Chest 2005;127:818-24.
11. Au DH, Curtis JR, Every NR, et al. Chest 2002;121:846-51.
12. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, Asche CV, Oberg B, Samuelson WM. Pharmacotherapy 2007;27:684-90.
13. Barnett MJ, Milavetz G, Kaboli PJ. Pharmacotherap 2005;25:1550-59.
14. Mascarenhas J, Lourenço P, Lopes R, Azevedo A, Bettencourt P. Am Heart J 2008;155:521-25.
15. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, Hernandez A, Cannon CP; get with The Guidelines Steering Committee. Am J Cardiol 2009;103:295-300.
16. Chen J, Radford MJ, Wang Y, Marciniak TA, Krumholz HM. J Am Coll Cardiol 2001;37:1950-56.
17. Cartoafa M, Agustí MA. Med Clin (Barc) 2010;134:544-46.
18. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:695-700.
19. Rutten FH, Zuithoff NPA, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Arch Intern Med 2010;170:880-87.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88582>
20. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Thorax 2008;63:301-05.
21. Short PM, Lipworth SIW, Elder DHJ, Schembri S, Lipworth BJ. BMJ 2011;342:d2549.
22. Sin DD, Man SFP. Arch Intern Med 2010;170:849-50.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=88577>
23. Suissa S, Ernst P. Thorax 2008;63:1026-27.
24. Kazani S, Israel E. BMJ 2011;342:d2655.
25. Au DH. Thorax 2008;63:296-98.
26. Cazzola M, Matera MG. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:661-66.
27. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:177-83.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos document acreditatiu).



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.