



bg

Uso de bloqueadores β -adrenérgicos en pacientes con EPOC: ¿un dilema no resuelto?

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. El tabaco constituye la primera causa y también es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. La EPOC se asocia a un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica, ictus y muerte súbita, y muchos pacientes con EPOC mueren de una enfermedad cardiovascular. Entre un 25 y un 40% de los pacientes con EPOC atendidos en hospitales tienen simultáneamente una enfermedad cardiovascular.¹ El mecanismo no está claro y parece independiente del hábito tabáquico.² Una cuestión que sigue sin respuesta es cómo la presencia de EPOC modifica el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares concomitantes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva³ y en los que han sufrido un infarto de miocardio (IAM), los bloqueadores β -adrenérgicos ($B\beta A$) mejoran la supervivencia. Sin embargo, muchos pacientes con EPOC no los reciben por temor al broncospasmo. Varios estudios han mostrado que menos de un tercio de pacientes con EPOC reciben $B\beta A$ tras un acontecimiento coronario agudo, y como mucho una cuarta parte de los pacientes con EPOC ingresados por insuficiencia cardíaca los reciben.⁴ De hecho, las contraindicaciones absolutas son raras.

Los datos sobre los $B\beta A$ en pacientes con EPOC son escasos y proceden de estudios observacionales, porque tradicionalmente en los ensayos clínicos sobre $B\beta A$ en enfermedades cardiovasculares se ha excluido a los pacientes con EPOC. Faltan ensayos controlados sobre la eficacia y la toxicidad de estos fármacos en pacientes con enfermedades cardiovasculares que también tienen EPOC.⁵

¿Los bloqueadores β -adrenérgicos son seguros en pacientes con EPOC?

Efectos sobre la función pulmonar

En un metanálisis en pacientes con **EPOC** de 20 ensayos clínicos comparativos entre $B\beta A$ cardioselectivos (atenolol, metoprolol, bisoprolol, practolol, celiprolol, acebutolol) y placebo, los $B\beta A$ no produjeron cambios en la función pulmonar ni en los síntomas respiratorios, ni afectaron la respuesta FEV1 a los estimulantes β , incluso en pacientes con EPOC grave (FEV1 <1,4 L o <50% del valor predicho).⁶ Algunas limitaciones, como el bajo número de pacientes, el posible sesgo de publicación, los métodos de notificación inadecuados, o el hecho de que un 80% eran hombres y muchos con obstrucción leve, no permiten generalizar los resultados a otros grupos de pacientes.

En otro metanálisis, en pacientes con **enfermedad reactiva leve o moderada de vías respiratorias**, se observó una pequeña reducción, de un 7,46%, del FEV1 en los tratados con una sola dosis de un $B\beta A$ cardioselectivo, que fue revertida con un estimulante β inhalado.⁷ La respuesta broncodilatadora a los estimulantes β fue mayor en los tratados con $B\beta A$ que en los no tratados. Los tratados de manera continuada con $B\beta A$ cardioselectivos no experimentaron una disminución significativa del FEV1, no presentaron nuevos síntomas ni necesitaron más estimulantes β . Algunas limitaciones son que los pacientes eran más jóvenes que la mayoría de los que necesitan $B\beta A$, y que sólo se incluyó a pacientes con enfer-

medad reactiva leve o moderada. Los pacientes con asma grave podrían reaccionar de manera diferente a los B β A cardioselectivos.

En un estudio cruzado aleatorizado, a 51 pacientes con insuficiencia cardíaca estable tratados con bisoprolol, carvedilol o metoprolol (35 de éstos también tenían EPOC), se les cambió a otro B β A y después a otro (cada fármaco durante 6 semanas), antes de volver a recibir el fármaco inicial.⁸ En pacientes con EPOC, el FEV1 fue más bajo con carvedilol (no selectivo) y más alto con bisoprolol. El FEV1 con metoprolol fue similar al de carvedilol. En pacientes sin EPOC el patrón fue similar, pero los valores absolutos de FEV1 fueron más altos.

Respuesta a los estimulantes β -adrenérgicos

El efecto de los B β A a corto plazo sobre la respuesta a los estimulantes β -adrenérgicos ha sido estudiado en pacientes con EPOC leve o moderada. En un ensayo clínico cruzado y a doble ciego, en 11 pacientes con EPOC moderada, se administraron metoprolol (95 mg), propranolol (80 mg) y placebo, cada uno durante 7 a 10 días, y después de manera abierta metoprolol (190 mg) durante una semana.⁹ Al final de cada período de tratamiento, se determinó la respuesta broncodilatadora al salbutamol tras inducir broncoconstricción con metacolina. La rapidez de recuperación del FEV1 fue menor con propranolol que con placebo. Dosis bajas de metoprolol no alteraron la respuesta broncodilatadora. Los autores concluyen que en pacientes con EPOC los B β A no selectivos y los cardioselectivos a dosis altas pueden inhibir la respuesta broncodilatadora a los estimulantes β . Los B β A también se asociaron a una menor saturación de oxígeno durante el ejercicio.

En un estudio similar en 15 pacientes con EPOC leve o moderada, se compararon los efectos de celiprolol (200 mg), metoprolol (100 mg), propranolol (80 mg) y placebo (cada uno administrado durante 4 días, con un período de lavado de 3 días o más antes del siguiente fármaco).¹⁰ Después de la prueba de broncoconstricción con metacolina y la administración de formoterol, sólo el propranolol redujo el FEV1 y el efecto broncodilatador del formoterol comparado con placebo, pero no el celiprolol ni el metoprolol (ambos cardioselectivos).

En un estudio retrospectivo en pacientes con cardiopatía isquémica, los tratados con un estimulante β -adrenérgico tuvieron más riesgo de síndrome coronario agudo que los no tratados. Se observó que los B β A redujeron la incidencia de arritmias y corrigieron el aumento del riesgo de IAM asociado a los estimulantes β -adrenérgicos.¹¹

Efecto sobre los ingresos

En dos estudios retrospectivos se evaluó el efecto de los B β A sobre las **tasas de ingreso** en pacientes con EPOC. En el primero se compararon los ingresos y las visitas a urgencias en 11.592 pacientes con EPOC y/o asma tratados con un B β A cardioselectivo (3.062 pacientes) o uno no selectivo (690 pacientes) durante al menos 30 días, así como en un grupo control que no había recibido nunca un B β A pero con diagnóstico de hipertensión, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, además de asma o EPOC (7.840).¹² En los pacientes con asma (con o sin EPOC), el uso de B β A cardioselectivos y no selectivos se asoció a un aumento de los ingresos y de las visitas a urgencias en comparación con los controles. **Los pacientes con EPOC sin asma** que tomaban un B β A cardioselectivo sufrieron menos ingresos que los controles, pero más visitas a urgencias, mientras que los tratados con un B β A no selectivo sufrieron menos visitas a urgencias que los controles, sin diferencias en los ingresos. Aunque estos hallazgos se basan en un número reducido de acontecimientos, los autores concluyeron que en pacientes con asma hay que evitar los B β A, pero en pacientes con EPOC parecen tener un margen más amplio.

En el segundo estudio, en 8.390 pacientes con EPOC o asma que recibían un B β A selectivo o no selectivo u otro fármaco cardiovascular (como un diurético o un IECA), no se observaron diferencias significativas entre los tratados y los no tratados con B β A (selectivos o no selectivos) en el riesgo de ingresar por enfermedad pulmonar ni en la duración del ingreso.¹³ Los pacientes tratados con B β A necesitaron menos visitas a consultas externas por su enfermedad respiratoria. Estos resultados sugieren que los B β A no tendrían efecto significativo en los pacientes con enfermedad respiratoria reactiva. La tasa de ingreso fue menor con atenolol que con metoprolol. Los autores concluyeron que los tratados con B β A no tienen mayor riesgo de ingresar ni de acudir a visita médica por su enfermedad respiratoria que los no tratados, y consideraron que, cuando están indicados, en pacientes con asma o EPOC hay que dar estos fármacos, sobre todo el atenolol.

Retirada del tratamiento

En un estudio de cohortes retrospectivo, en 186 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca y seguimiento de 14 meses, no se registraron diferencias significativas en la **tasa de retirada** del B β A a causa de intolerancia (por bradicardia, hipotensión o sibilantes) en pacientes con (11,1%) o sin EPOC (8,1%).¹⁴ El número reducido de acontecimientos y la falta de poder del estudio para esta variable dificultan su interpretación.

¿Los bloqueadores β -adrenérgicos son eficaces en pacientes con EPOC?

Después de un **síndrome coronario agudo** un diagnóstico de EPOC es motivo frecuente para no prescribir un B β A, incluso aunque no se haya confirmado la EPOC con una prueba de función pulmonar. Los resultados de varios estudios indican que los B β A mejoran el pronóstico de los pacientes con patología cardiovascular asociada a EPOC o a asma.

En cerca de 95.000 pacientes con síndrome coronario agudo, la mortalidad fue menor en los que tomaban B β A, tanto si tenían EPOC como si no la tenían.¹⁵

En otro estudio, en casi 11.000 pacientes con EPOC o asma que habían sido dados de alta tras haber sufrido un IAM, el tratamiento con un B β A redujo la mortalidad entre los que no recibían estimulantes β -adrenérgicos, y no aumentó los ingresos hospitalarios de causa respiratoria ni empeoró la función respiratoria.¹⁶

Se sabe que en pacientes sometidos a **cirugía no cardíaca de alto riesgo** los B β A pueden reducir la isquemia miocárdica y la incidencia de arritmias.¹⁷ En un estudio en 1.205 pacientes que además tenían EPOC, se comprobó que los que tomaban B β A cardioselectivos tenían una tasa de mortalidad más baja.¹⁸

También se ha evaluado el efecto de los B β A en pacientes con **EPOC con exacerbaciones**. En un estudio en más de 2.200 pacientes durante 7 años, los B β A redujeron la mortalidad y la frecuencia de las exacerbaciones.¹⁹ En otro en 825 ingresados por exacerbación de EPOC, los que tomaban B β A tuvieron menor mortalidad durante el ingreso.²⁰ En un tercer estudio, recientemente publicado, en casi 6.000 pacientes con EPOC durante 4 años, los pacientes tratados con B β A

tuvieron una tasa de mortalidad más baja y menos ingresos hospitalarios, y además necesitaron dosis más bajas de corticoides orales.²¹

Estos datos sugieren que en pacientes con EPOC los B β A son seguros. No obstante, no son resultados obtenidos en ensayos clínicos, y por lo tanto no se puede descartar un sesgo de selección.²²⁻²⁴ La relación beneficio-riesgo de los B β A en pacientes con EPOC debería ser evaluada en un ensayo clínico con este objetivo.²⁵

Estudios en animales sugieren que, aunque los B β A pueden empeorar el broncospasmo de manera inmediata, su uso crónico daría lugar a una mejoría paradójica de la respuesta bronquial, porque el tratamiento crónico regularía a la baja la densidad de receptores β en las vías respiratorias.²⁶ También se ha observado que la administración prolongada de B β A a ratones con enfermedad de vías respiratorias reduce la inflamación pulmonar y la producción de moco.

Otro mecanismo posible es que, dado que en pacientes con EPOC la taquicardia es frecuente, los B β A mejoran la capacidad de ejercicio al reducir la frecuencia cardíaca. Además, en un 30% de los pacientes con EPOC se puede documentar hipertensión pulmonar crónica, de intensidad variable, relacionada con diferentes factores (hipoxemia, hiperinflación pulmonar, inflamación pulmonar y remodelación vascular), de manera que, al mejorar la función cardíaca, los B β A podrían mejorar la hemodinámica pulmonar y reducir los síntomas. Hay que tener en cuenta también que en alrededor de la mitad de los casos de exacerbación de EPOC no se identifica una causa clara, y es posible que muchos de estos episodios no sean infecciosos sino de origen cardiovascular (insuficiencia cardíaca o isquemia miocárdica), y que produzcan tos y disnea, síntomas similares a los de las exacerbaciones infecciosas. El uso crónico de B β A atenuaría el riesgo de estas exacerbaciones de naturaleza no infecciosa.

¿Qué dicen las guías?

Muchas guías consideran la EPOC como una contraindicación al tratamiento con B β A, pero se basan sobre todo en la extrapolación de los resultados de estudios con B β A no cardioselectivos en pacientes con asma. Uno de los problemas de las guías sobre enfermedades cardiovasculares y uso de B β A es que no se menciona de manera específica a los pacientes con EPOC.

Las guías del NICE sobre **fibrilación auricular** y sobre **IAM** recomiendan los B β A para todos los pacientes, pero no se especifica qué hay que hacer en los que sufren EPOC. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el **tratamiento perioperatorio en cirugía no cardíaca** de alto riesgo recomienda los bloqueadores β cardioselectivos sin actividad simpaticomimética intrínseca y con una semivida de eliminación larga (como bisoprolol).¹ El asma es considerado como una contraindicación.

Aunque en la mayoría de estudios sobre B β A en pacientes con **insuficiencia cardíaca** se han excluido los pacientes con EPOC, la guía reciente del NICE recomienda estos fármacos para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, incluidos de manera específica los que presentan EPOC concomitante sin reversibilidad significativa del broncospasmo.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>

Finalmente, en un estudio en 326 pacientes con enfermedad arterial periférica y EPOC, el tratamiento con B β A no modificó la calidad de vida de los tratados, en comparación con los no tratados.²⁷

Conclusiones

En pacientes con insuficiencia cardíaca y después de un infarto de miocardio, los bloqueadores β -adrenérgicos (B β A) mejoran la supervivencia. Muchos pacientes con EPOC pueden tener a la vez una enfermedad cardiovascular que podría requerir tratamiento con un B β A. Sin embargo, el miedo a producir broncospasmo hace que muchos de estos pacientes no los reciban. Los datos disponibles no dan una respuesta definitiva a esta cuestión, en parte porque los pacientes con EPOC han sido sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos sobre B β A en enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los estudios observacionales sugieren que en pacientes con EPOC con obstrucción leve o moderada los B β A cardiosselectivos (bisoprolol o metoprolol), reducirían la tasa de ingresos hospitalarios y la mortalidad, sin afectar la función pulmonar o la respuesta a los estimulantes β -adrenérgicos. Además, también se ha observado que en pacientes con EPOC y síndrome coronario agudo, así como en los sometidos a cirugía vascular mayor, los B β A reducen la mortalidad.

Los datos disponibles indican por tanto que en caso de que se considere indicado prescribir un B β A a un paciente con EPOC, parece prudente recomendar uno que sea cardiosselectivo, inicialmente a dosis bajas, que se aumentarán de manera gradual con atención a la función pulmonar y los síntomas.

Bibliografía

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. Anónimo. 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. Pharmacotherapy 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, Zuihoff 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 jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité 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.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.