



Autor:
Gerardo Pérez Chica
Facultativo Especialista de Neumología
Complejo Hospitalario de Jaén

Broncodilatación en la EPOC: ¿Es un tratamiento seguro a nivel cardiovascular?”

En los últimos años hemos asistido a importantes modificaciones dentro de las guías internacionales y nacionales que tratan de hacer más fácil el manejo del paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Numerosos han sido también la incorporación de nuevos fármacos y dispositivos que han mejorado la calidad de vida y han disminuido el número de exacerbaciones que tanto la mermaban.

Las herramientas terapéuticas de elección en esta patología son los broncodilatadores inhalados (beta-adrenérgicos y anticolinérgicos). A comienzos de este año se ha publicado en JAMA Internal Medicine, un artículo que nos abre de nuevo un interesante debate sobre la seguridad de uso de fármacos broncodilatadores (β 2-agonistas adrenérgicos de acción prolongada -LABA- y anticolinérgicos de acción prolongada -LAMA-) en pacientes con EPOC y con enfermedad cardiovascular (ECV). Los autores fundamentan la importancia a la hora de desarrollar su trabajo, porque hasta ahora en los estudios realizados y publicados sobre estos fármacos, quedaban excluidos los pacientes con ECV de base, antes de empezar a tratar con LAMA y LABA.

El objetivo del presente estudio es investigar el riesgo de ECV asociado a la utilización de LAMA y LABA, centrándose en el inicio y duración de dichas opciones terapéuticas, o dicho de otra forma: ¿la nueva indicación y la duración de empleo de estos fármacos desde el inicio del tratamiento de la EPOC actúan como determinantes importantes de riesgo en la ECV?

Para ello realizaron un estudio de casos y controles, incluyendo en el mismo a 284.220 pacientes no tratados previamente en el último año con LABA-LAMA, diagnosticados de EPOC, con al menos 40 años, recuperados de la base de datos de investigación de seguros nacionales de su país (Taiwan) desde 2007 a 2011, estratificando en tiempo la duración desde el inicio del tratamiento inhalado, así como el uso de otros fármacos para la EPOC y sus comorbilidades.

Los resultados sí mostraron diferencias entre los grupos más precoces en debut de tratamiento (dentro de los 30 primeros días de inicio de la terapia) y los que llevaban más tiempo (más de 30 días de tratamiento). Les fue realizado y un seguimiento medio de 2.0 años, a 37.719 pacientes con ECV (edad media, 75.6 años; 71.6% hombres) y a 146.139 controles emparejados (edad media, 75.2 años, 70.1% hombres), objetivándose que el nuevo uso de LABA y LAMA en la EPOC se asoció con un aumento del riesgo cardiovascular dentro de los 30 días de su inicio en 1,50 veces (IC del 95%, 1.35-1.67; $P < 0,001$) y en 1,52 veces (IC del 95%, 1,28-1,80; $p < 0,001$), respectivamente. El riesgo persistió en un estudio alternativo de casos cruzados y también en subgrupos sin historia de ECV o exacerbaciones previas.

Los autores concluyen que los pacientes a los cuáles se le indico el uso de LABA o LAMA, y que no habían recibido previamente dicho tratamiento, se asoció con 1.5

veces de aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC dentro de los primeros 30 días de iniciación de dicha terapia. Remarcando la importancia de realizar un seguimiento médico más estrecho a los nuevos pacientes tratados con LABA o LAMA y con comorbilidad cardiovascular.

Comentario.-

Si revisamos el resumen ejecutivo del Informe de 2017 de la Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (GOLD), normativa implementada internacionalmente y seguida de forma habitual para el manejo de la EPOC (y que es mencionada por los autores dentro de sus citas bibliográficas), en ella se revisa la importancia de las diferentes comorbilidades en lo que respecta al tratamiento de la EPOC, e incide que la presencia de estas no debe modificar el tratamiento de la EPOC y estas afecciones se deben tratar conforme a la práctica habitual con independencia de la presencia de la EPOC. También en dicha normativa internacional refleja que los broncodilatadores inhalados son esenciales en la EPOC, y habitualmente se administran de forma continuada para prevenir o aliviar los síntomas (nivel de evidencia A), siendo preciso individualizar cada pauta de tratamiento farmacológico y basarla en la gravedad de los síntomas, el riesgo de exacerbaciones, sus efectos secundarios, las enfermedades concomitantes, la disponibilidad y el coste de la medicación, y la respuesta, preferencia y capacidad del paciente en el uso de los varios dispositivos de administración de fármacos.

Por todos es conocido que la estimulación de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar taquicardia sinusal en reposo y desencadenar trastornos del ritmo cardíaco en pacientes predispuestos. Por otro lado, se ha observado un cierto incremento de los episodios cardiovasculares en pacientes con EPOC tratados regularmente con bromuro de ipratropio (SAMA). En otro ensayo clínico de gran tamaño muestral, no se observaron diferencias en las tasas de mortalidad y morbilidad cardiovasculares o la de exacerbación entre la administración de tiotropio en polvo seco con un inhalador convencional o mediante nebulización con el dispositivo Respimat (*Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. N Engl J Med. 2013;369:1491–501*). En la misma línea de trabajo, remarcando el perfil de seguridad de los LAMA y LABA, en la década pasada se realizaron dos estudios (TORCH y UPLIFT) que incluían Salmeterol y Tiotropio, respectivamente, no encontrándose impacto negativo en la aparición de morbilidad cardiovascular global.

El estudio que estamos analizando tiene un tamaño muestral notable y traza una línea de trabajo poco estudiada: valorar el papel de los nuevos broncodilatadores no excluyendo ningún perfil de paciente con ECV y que no hubiese recibido tratamiento con estos fármacos. Los resultados que refieren los autores, objetivan un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con esta terapia inhalada reabren un debate en cuanto a la seguridad de los mismos. Pero analizado el artículo y el suplemento en su conjunto, merece la pena realizar algunas puntualizaciones:

- No quedan claros los criterios que han seguido los autores para llegar al diagnóstico de EPOC, quedando reflejado que los pacientes se reclutan de una base de datos de investigación de seguros nacionales que ya tenía identificado dicho diagnóstico, por lo que podría ocurrir que estuviésemos antes un importante sesgo en la selección de dichos pacientes.
- En ningún momento queda reflejado el grado de afectación de la enfermedad, entendiéndose que si se aplican los criterios GOLD, se debería de realizar un

estudio pormenorizado de subgrupos de pacientes y ser valorados por su grado de gravedad.

- Hubiese sido deseable registrar el impacto del índice de consumo acumulado del tabaquismo en estos pacientes.
- Incluyen el asma como otra enfermedad concurrente. El fenotipo Asma-EPOC (ACO) tiene un tratamiento diferenciado en estos pacientes asociando un LABA con un glucocorticoide inhalado.
- Sería importante que quedase recogido explícitamente (sobre todo en ese primer mes que es cuando aparece el aumento del riesgo cardiovascular) el número de veces que el paciente utiliza el β -adrenérgico de rescate, ya que la utilización concomitante de este podría aumentar la aparición de efectos secundarios.
- Han quedado excluidos del presente estudio las nuevas estrategias de tratamiento broncodilatador aparecidas en los últimos 5 años y que son de amplio uso en nuestros pacientes (ultra-LABA: Indacaterol, Olodaterol y Vilanterol; LAMA: Aclidinio; y los Ultra-LAMA: Glicopirronio y Umeclidinio).

A pesar de las limitaciones anteriormente señaladas, que posiblemente magnifiquen el resultado del estudio, el presente artículo hace hincapié en el papel de los broncodilatadores de acción prolongada en el manejo de la EPOC y su efecto perjudicial en los pacientes que tienen comorbilidad cardiovascular, y que en nuestra opinión, abre la puerta a plantear nuevos estudios de seguridad en este nuevo grupo de fármacos, pieza clave en el manejo de la EPOC.

Referencia

Wang MT, Liou JT, Lin CW, Tsai CL, Wang YH, Hsu YJ, Lai JH. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Nested Case-Control Study. JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2017.7720