

TBJ The Breathe Journal

Revista de divulgación científica de Chiesi México

Dr. Guillermo Karey Pérez Cortés
Dr. Arturo Orea Tejeda

Número: 1 / 2024



Seguridad cardiovascular y broncodilatadores inhalados

1 Agonistas $\beta 2$

3 Corticosteroides
inhalados

2 Anticolinérgicos

4 Betabloqueadores



Título: The Breathe Journal

Reserva de derechos al uso exclusivo: 04-2022-040614175400-102

Revista de divulgación científica de Chiesi México

Seguridad cardiovascular y broncodilatadores inhalados

Autores: Dr. Guillermo Karey Pérez Cortés, cardiólogo clínico. Servicio de Cardiología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Dr. Arturo Orea Tejeda, cardiólogo clínico. Servicio de Cardiología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

Editor en jefe: Dra. Jacqueline Lorena Aguilar Zanela

Revisión médica: Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano, Sistema Nacional de Investigadores nivel I

Coordinación editorial: Lic. María Teresa Dávila Ortiz de Montellano

Diseño editorial: LDG. Sthephanie Valeria Badillo Medina

2024© Lettr@ G Editorial SA de CV. Retorno 9 núm. 47, colonia Avante, alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, CP 04460.

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G ni la de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Índice

Introducción	4
Agonistas β_2	5
Efectos cardiovasculares de los agonistas adrenérgicos β_2	
Agonistas adrenérgicos β_2 y cardiopatía isquémica	
Agonistas adrenérgicos β_2 y arritmias	
Agonistas adrenérgicos β_2 e insuficiencia cardiaca	
Anticolinérgicos	11
Receptores muscarínicos y corazón	
Efectos cardiovasculares de los anticolinérgicos	
Anticolinérgicos y cardiopatía isquémica	
Anticolinérgicos y arritmias	
Anticolinérgicos e insuficiencia cardiaca	
Corticosteroides inhalados	14
Efectos cardiovasculares de los CI	
Evidencia sobre seguridad cardiovascular de los CI	
Betabloqueadores	16
Seguridad de los betabloqueadores en pacientes con EPOC y tratamiento broncodilatador	
Conclusiones	18
Fuentes consultadas	19

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición caracterizada por limitación del flujo aéreo debido a alteraciones en las vías respiratorias y alveolares. Actualmente se considera una de las principales causas de muerte en el mundo.¹

El tratamiento principal para la EPOC son los agonistas β_2 de acción prolongada (LABA), los anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) y los corticosteroides inhalados (CI).² Ya sea en monoterapia o en combinación, el uso de broncodilatadores inhalados para esta enfermedad tiene los siguientes objetivos:²

- Reducir síntomas
- Disminuir la frecuencia y gravedad de exacerbaciones
- Optimizar el estado de salud
- Mejorar la tolerancia al ejercicio

En la práctica clínica, el uso de los LABA y los LAMA suele asociarse a cierta preocupación sobre sus efectos a nivel cardiovascular, especialmente cuando se trata de pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.³

En esta revisión se describen los efectos a nivel cardiovascular de los broncodilatadores (LABA y LAMA), así como la evidencia clínica sobre su seguridad en pacientes sanos y en aquellos con enfermedades cardiovasculares concomitantes, con la finalidad de que el clínico considere los beneficios y las precauciones apropiadas al emplearlos para conseguir los mejores resultados para los pacientes, de acuerdo con la evidencia médica existente.

Agonistas β_2

Aunque el músculo liso bronquial no se encuentra directamente innervado por fibras simpáticas, es rico en receptores adrenérgicos β_2 . Estos receptores se encuentran acoplados a proteína G, y su estimulación a nivel bronquial aumenta la producción de AMP cíclico, promoviendo la relajación del músculo liso bronquial que conduce a la broncodilatación.⁴

La estimulación crónica de los receptores β_2 puede reducir el número y respuesta de dichos receptores en la superficie celular (regulación a la baja), lo que resulta en cierta tolerancia a los agonistas β_2 y la consecuente disminución en la magnitud y duración de su efecto terapéutico.

Los receptores cardiovasculares no suelen verse afectados por la regulación a la baja ni promueven tolerancia cardíaca a los agonistas β_2 , por lo que cuando el paciente requiere un aumento en las dosis de estos fármacos con el fin de obtener un resultado terapéutico, cabe la posibilidad de que experimente efectos adversos, como la taquicardia, lo que podría convertirse en una limitante en el tratamiento con dosis elevadas. En este sentido, se ha demostrado que el desarrollo de tolerancia a agonistas β_2 puede reducirse cuando se les asocia con CI,⁴ los cuales aumentan la disponibilidad de receptores β_2 . A su vez, la estimulación de los agonistas β_2 incrementan parcialmente la sensibilidad a los corticosteroides en pacientes con EPOC, por lo que el tratamiento combinado de LABA y CI incrementa el beneficio terapéutico de ambos medicamentos.

Efectos cardiovasculares de los agonistas adrenérgicos β_2

Los efectos extrabronquiales más importantes de los agonistas β_2 son cardiovasculares. Esto se debe a que los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 tienen una expresión predominante β_1 en ambas cavidades en comparación con los β_2 , con una relación 7:3 en aurículas y 4:1 en ventrículos, respectivamente.⁵

Aunque los broncodilatadores utilizados como terapia en EPOC son selectivos para receptores β_2 , la presencia de este receptor en el corazón explica la presentación de efectos cardíacos, en su mayoría leves, que incluyen incremento en la frecuencia cardíaca y palpitaciones.⁶

Asimismo, se ha postulado que en pacientes con EPOC existe **hiperactividad simpática** por los siguientes mecanismos:⁷

- Hipoxemia e hipercapnia recurrentes
- Cambios en el tono de la vía aérea

- Incremento en la presión intratorácica (por obstrucción de la vía aérea)
- Aumento del esfuerzo respiratorio, que a su vez produce fluctuaciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial

Antes se pensaba que esta hiperactividad simpática presente en la EPOC podría amplificar el efecto de los agonistas adrenérgicos en el corazón, principalmente en pacientes con factores de riesgo, y producir efectos no deseados. Sin embargo, la evidencia actual ha demostrado seguridad cardiovascular con el uso de los broncodilatadores inhalados, incluso en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.^{8,9}

A continuación se describen los efectos farmacológicos de los agonistas adrenérgicos a nivel cardiovascular.

Agonistas adrenérgicos β_2 y cardiopatía isquémica

La estimulación de los receptores β a nivel cardíaco activa la proteína cinasa, promoviendo la entrada de calcio a la célula y la activación de las proteínas contráctiles. Esto da como resultado una respuesta inotrópica y cronotrópica positiva, con aumento en la demanda miocárdica de oxígeno y la posibilidad teórica de desencadenar isquemia miocárdica, principalmente en pacientes predispuestos.³

Debido a que los receptores β_2 también están presentes en las células inflamatorias, su estimulación se asocia con la estabilización de los mastocitos y la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios de neutrófilos, eosinófilos y linfocitos T.¹⁰ Se ha descrito que este efecto antiinflamatorio contribuye a su efectividad terapéutica a nivel bronquial.

La inflamación crónica ha sido ampliamente relacionada con enfermedades degenerativas, entre las que se encuentra el desarrollo de cardiopatía isquémica. Con este conocimiento se han desarrollado diversos estudios para ampliar el repertorio terapéutico, entre los que destaca el estudio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*), en el que se analizó el uso de la colchicina, un fármaco antimitótico con propiedades antiinflamatorias empleado como prevención secundaria tras infarto del miocardio,¹¹ y se encontró que reduce de forma significativa (23%) el riesgo de eventos isquémicos. Por su parte, en el ensayo clínico CANTOS (*Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study*) se encontró que el canakimumab, un inhibidor inyectable de la interleucina-1 β , redujo en 15% los eventos cardiovasculares, aunque con un aumento en la presentación de infecciones.¹²

En un estudio de casos y controles que evaluó a 1'036,119 pacientes en tratamiento con broncodilatadores durante 30 días, se encontró que el uso de agonistas β_2 en monoterapia (LABA o SABA) se asoció con un incremento significativo en la presentación de infarto agudo de miocardio (IAM) con un *odds ratio* (OR) de 1.30 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.05-1.62) en pacientes con EPOC y diabetes o hipertensión como comorbilidad. Este aumento de IAM no ocurrió en pacientes que utilizaron CI asociados a LAMA o SABA, posiblemente por su efecto antiinflamatorio sistémico con atenuación del desarrollo de aterosclerosis.¹³

En diversos ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que la administración en monoterapia de LABA o LAMA no se relaciona con un exceso de eventos cardiovasculares adversos. Sin embargo, una limitación

importante en estos estudios para su aplicación clínica es la exclusión de pacientes con eventos cardiovasculares recientes. En cuanto al tratamiento combinado de LABA y LAMA, este ha demostrado efectividad para el tratamiento de EPOC con un buen perfil de seguridad cardiovascular.⁵ Un ejemplo es el ensayo FLAME, en el que se evaluaron 1,680 pacientes con EPOC asignados a dos grupos:

- Grupo 1: LABA indacaterol 110 mcg + LAMA glicopirronio 50 mcg
- Grupo 2: LABA salmeterol 50 mcg + corticosteroide fluticasona 500 mcg

En un seguimiento a 52 semanas, se presentaron eventos cardiovasculares fatales sólo en 20 pacientes, distribuidos de manera similar entre ambos grupos (9 vs. 11 pacientes, respectivamente).¹⁴

De acuerdo con estudios observacionales, el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con EPOC podría ser mayor con el uso de primera vez de LABA y LAMA, especialmente durante los primeros 30 días de tratamiento. Estos hallazgos aún necesitan ser validados en estudios aleatorizados, pero apuntan a que se requiere una vigilancia más estrecha durante este periodo temprano tras el inicio del tratamiento, sobre todo si el paciente presenta comorbilidades cardiovasculares asociadas.⁵

Agonistas adrenérgicos β_2 y arritmias

La EPOC está estrechamente relacionada con el riesgo de desarrollar de arritmias cardíacas, en especial supraventriculares y sobre todo durante las exacerbaciones, con la siguiente prevalencia:

- Extrasístoles ventriculares: 88%
- Extrasístoles supraventriculares: 56%
- Taquicardia supraventricular: 34%
- Fibrilación auricular: 31%
- Aleteo auricular: 5%

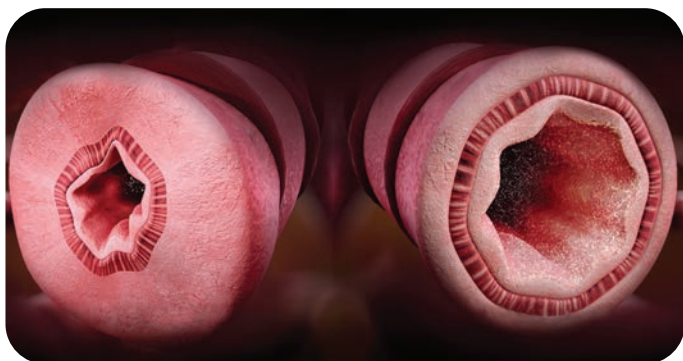
Un tratamiento eficaz que disminuya las exacerbaciones evitaría esta mayor presentación de arritmias. Sin embargo, por su mecanismo de acción, existe preocupación sobre un posible efecto arritmogénico de estos medicamentos.

La estimulación directa de los receptores β_2 en el miocardio, principalmente ventricular izquierdo y auricular derecho, incrementa la frecuencia cardíaca. La taquicardia refleja en respuesta a la vasodilatación periférica producida por receptores β_2 también puede contribuir a este efecto.

Una sola dosis de salbutamol puede incrementar la frecuencia cardíaca nueve latidos por minuto respecto a su basal, así como reducir el potasio sérico en 0.36 mmol/l. De acuerdo con diversos ensayos clínicos, el riesgo

Régimen triple fijo extrafino en un solo dispositivo^{1*}

- Partícula extrafina <2 micras capaz de tratar todo el árbol bronquial incluida la vía aérea pequeña⁵



*Trimbow está indicado como un tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con EPOC severa que no están tratados adecuadamente con la combinación de un corticoesteroide inhalado y un beta2-agonista de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada.⁷

Referencias:

1. Singh et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018; 19 (11): 1279-1287.
2. Singh et al. Lancet 2016;388:963-973.
3. Vestbo et al. Lancet 2017; 389 (10082): 1919-1929.
4. Papi et al. Lancet 2018; 391: 1076-84.
5. Singh D_ Triple therapy in COPD_2017.
6. Singh et al. - Eur Respir J 2019; 53: 1900235.
7. IPP Trimbow 100/6/12.5µg aerosol para inhalación.

Trimbow®

Reg. No. 035M2018 SSA IV
CCB SSA: 6223



Eficacia en la prevención de exacerbaciones moderadas a severas y mejoría en la calidad de vida.^{2,3,4}



Puede usarse con espaciador⁷

2x2

INHALACIONES
AL DÍA

Administración de dos veces al día (2x2) en un dispositivo pMDI para aliviar los síntomas diurnos y nocturnos.¹



Formulación extrafina en sus 3 componentes.⁵



Para mayor información escanee este código QR o ingrese a www.chiesimexico.com



Aviso No. 203300202C6406

Evidencia científica de Trimbow® en paciente con EPOC⁶

TRILOGY²
753 pacientes

VS
ICS/LABA

-23%
p=0,042

Velocidad de reducción en las exacerbaciones

TRINITY³
1.324 pacientes

VS
LAMA

-22%
p=0,023

TRIBUTE⁴
969 pacientes

VS
LABA/LAMA

-23%
p=0,020

*Con una exacerbación severa en el año (análisis de subgrupo).

relativo (RR) de taquicardia sinusal con el uso de agonistas adrenérgicos β_2 se ha establecido en 3.06 (IC del 95% 1.7-5.50).¹⁵

La reducción del potasio sérico mencionada previamente se da mediante la estimulación de la bomba de Na/K ATPasa acoplada a receptores β_2 en el músculo esquelético que, a su vez, puede desencadenar taquicardia y fibrilación ventricular.

Agonistas adrenérgicos β_2 e insuficiencia cardíaca

La vía inhalada y la selectividad β_2 reduce considerablemente la probabilidad de desarrollar efectos adversos con el uso de agonistas β_2 . Sin embargo, se debe tener precaución durante su utilización en pacientes con enfermedades cardiovasculares previas, pues es bien conocida su absorción sistémica, principalmente por depósito pulmonar y deglución.⁶ De acuerdo con un estudio realizado por Suissa y colaboradores con 62,348 pacientes, la adición de un segundo broncodilatador de larga duración (LABA añadido a LAMA o viceversa), puede ser más seguro que permanecer con monoterapia en términos de prevenir eventos cardiovasculares; sin embargo, existe un aumento del 16% de riesgo de insuficiencia cardíaca entre los primeros 30 y 90 días de uso de esta terapia combinada.

Debe tomarse en cuenta que estos estudios presentan distintas limitaciones sobre la evaluación de eventos cardiovasculares por agonistas β_2 como las siguientes:

- La mayoría de los ensayos clínicos midieron los desenlaces cardiovasculares como un objetivo secundario y no fueron diseñados específicamente para evaluar los eventos cardiovasculares
- El diseño de estos estudios excluía a los pacientes con enfermedad cardíaca previa o eventos cardiovasculares recientes
- Muchos pacientes dentro de los estudios presentaban tolerancia al uso de LAMA y LABA, debido a que la mayoría ya usaba previamente dichos medicamentos como parte de su tratamiento y, por lo tanto, las dosis evaluadas pueden ser mayores a las habituales

Sin embargo, contrario a la opinión tradicional, la presencia de enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardíaca no es una contraindicación absoluta para el uso de agonistas adrenérgicos β_2 en pacientes con EPOC, por lo que pueden ser utilizados, teniendo en cuenta la vigilancia estrecha durante los primeros 30 días de su inicio.⁵

Anticolinérgicos

Receptores muscarínicos y corazón

Las cuatro cavidades del corazón (especialmente los ventrículos) poseen innervación vagal directa y abundantes receptores muscarínicos, sobre todo de tipo M_2 .¹⁶ Al ser estimulados por acetilcolina, los receptores M_2 activan la sintasa de óxido nítrico, que a través de la guanilato ciclasa inhibe los canales de calcio tipo L. Estos canales de calcio desempeñan un papel fundamental en la conducción y contracción cardíacas, por lo que su inhibición produce una respuesta inhibitoria en el sistema de conducción cardíaca:¹⁷

- Nodo sinusal ("marcapasos" del corazón). Dromotropismo negativo
- Nodo auriculoventricular. Dromotropismo negativo
- Miocardio atrial y ventricular. Inotropismo y cronotropismo negativo

Otros efectos de los receptores M_2 incluyen la estimulación indirecta de los canales de potasio IK , que ralentizan el nodo sinusal, y la inhibición de liberación de norepinefrina en las terminales presinápticas de los nervios simpáticos.

El corazón también posee receptores muscarínicos M_3 y su estimulación activa vías reguladoras, antiapoptóticas y protectoras ante lesión isquémica. El bloqueo de estos receptores por antagonistas muscarínicos se asociaría teóricamente a eventos adversos cardiovasculares por la pérdida de este efecto cardioprotector, sobre todo en condiciones patológicas.¹⁸

Efectos cardiovasculares de los anticolinérgicos

Como ya se comentó, los receptores muscarínicos que existen en el corazón son, principalmente, M_2 y la mayoría de los LAMA tienen afinidad por los receptores M_3 ; sin embargo, existe una pequeña proporción de receptores M_3 en el corazón, por lo que el bloqueo de estos receptores por parte de los LAMA puede producir ciertos efectos cardiovasculares.

Un estudio en el que participaron 13 pacientes con bradicardia asoció la administración intravenosa de 0.5 mg de ipratropio con un incremento de la frecuencia cardíaca en 78% respecto a su basal a los tres minutos de haber

sido suministrado el fármaco. Esta elevación se mantuvo en 26% de la frecuencia basal a los 120 minutos de la inyección.¹⁹ En cambio, en un estudio realizado a 31 pacientes de 18 a 40 años con asma, el bromuro de ipratropio, un anticolinérgico de acción corta (SAMA) administrado por vía inhalada, no presentó efectos en la frecuencia cardíaca o en el tono vagal debido a que tiene escasa absorción pulmonar, por lo que sus efectos extrapulmonares son limitados, incluso en altas dosis y, por lo tanto, se le considera seguro.²⁰

A continuación, se revisa la evidencia sobre los anticolinérgicos y su relación con las principales enfermedades cardiovasculares.

Anticolinérgicos y cardiopatía isquémica

En 2008, Singh y colaboradores evaluaron la presentación de eventos cardiovasculares mayores (MACE: muerte cardiovascular, infarto del miocardio y enfermedad vascular cerebral [EVC]) mediante un metaanálisis que incluyó 17 ensayos clínicos con 13,645 pacientes con EPOC tratados con ipratropio o tiotropio vs. controles, encontrando un incremento en el desarrollo de MACE en aquellos que recibían estos anticolinérgicos, con un RR de 1.6 (IC del 95% 1.22-2.16) en comparación con quienes no recibieron anticolinérgicos.²¹

En el mismo año, se publicó el estudio UPLIFT (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) que evaluó los efectos del tratamiento con tiotropio durante cuatro años en 5,993 pacientes, encontrando los resultados siguientes:²²

- Mejoría en la función pulmonar y en la calidad de vida, así como una reducción de las exacerbaciones en el grupo con tiotropio
- Disminución en la presentación de eventos cardiovasculares en el grupo con tiotropio:
 - » Infarto del miocardio: reducción del 29% comparado con placebo. RR 0.71 (IC del 95% 0.52-0.99), de manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$)
 - » Enfermedad arterial coronaria: reducción del 42% comparado con placebo. RR 0.58 (IC del 95% 0.33-1.01)

En el estudio UPLIFT, el 60% de los pacientes recibía además SABA y el 61% CI, lo que podría sugerir beneficio de la terapia combinada. Sin embargo, la exclusión de pacientes con enfermedades cardiovasculares recientes limita la aplicación de estos hallazgos en la práctica clínica.

Otro análisis que incluyó 4,178 pacientes con EPOC comparó el LAMA glicopirronio 50 mcg con placebo o tiotropio 18 mcg, encontrando los siguientes:²³

- Eventos adversos y mortalidad similar
- Eventos adversos serios más frecuentes con placebo que con glicopirronio
- El uso de glicopirronio no se asoció a más eventos cardiovasculares o cerebrovasculares en comparación con placebo

De este modo, el glicopirronio presentó un perfil de seguridad similar al tiotropio, con un balance de riesgo/beneficio favorable.

Anticolinérgicos y arritmias

Una de las preocupaciones derivadas del uso de los anticolinérgicos inhalados es el desarrollo de arritmias, especialmente taquicardia supraventricular y fibrilación auricular. En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó 196 pacientes con EPOC (tratados con 18 mcg de tiotropio vía inhalada vs. placebo), a quienes se les realizó electrocardiograma a los cinco minutos de la administración, así como Holter de 24 horas a las ocho y 12 semanas, no se encontraron alteraciones de la frecuencia cardíaca, del intervalo QT, del ritmo ni de la conducción con ipratropio, pero sí un alivio significativo de los síntomas de EPOC evidenciado por espirometría.²⁴

En un análisis de 26 ensayos clínicos que incluyó a 17,014 pacientes, el uso de tiotropio a dosis de 18 mcg al día se asoció con una incidencia de aleteo auricular y fibrilación auricular similares a placebo (1.27% vs. 1.14%, respectivamente).²⁵

En un estudio de seguridad de glicopirronio se encontraron los siguientes riesgos relativos para desarrollo de fibrilación auricular comparado con tiotropio y placebo:

- Glicopirronio vs. placebo: RR 3.8 (IC del 95% 0.8-16.5)
- Tiotropio vs. placebo: RR 1.5 (IC del 95% 0.2-9.4)

Lo anterior indica que, a pesar de que se registraron eventos de fibrilación auricular en pacientes con glicopirronio, no fueron significativamente más frecuentes.²³ Estos datos señalan que los anticolinérgicos presentan un adecuado perfil de seguridad en cuanto a arritmias.

Anticolinérgicos e insuficiencia cardíaca

Diversos estudios han demostrado que la utilización de anticolinérgicos no se relaciona con desarrollo de insuficiencia cardíaca. En el análisis de 17,014 pacientes en tratamiento con tiotropio a dosis de 18 mcg al día, el RR de desarrollar insuficiencia cardíaca comparado con placebo fue de 0.46 (IC del 95% 0.21-1.00).²⁵ En otro estudio que comparó 1,061 pacientes en tratamiento con tiotropio con 1,801 pacientes con agonistas β_2 , el uso de tiotropio se asoció con un menor riesgo de insuficiencia cardíaca, con un cociente de riesgo (HR) de 0.65 (IC del 95% 0.37-1.12).

Nuevamente, una limitación importante en estos estudios es que fueron excluidos los pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente, por lo que no es posible aplicar estos resultados a aquellos con este diagnóstico. Sin embargo, como se verá más adelante, en pacientes con enfermedad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca, es importante continuar el tratamiento farmacológico óptimo (incluyendo betabloqueadores selectivos) de manera concomitante con el tratamiento broncodilatador, preferentemente en combinación.

Corticosteroides inhalados

Efectos cardiovasculares de los CI

En un estudio retrospectivo con 757 pacientes que presentaron exacerbación aguda de EPOC, García-Sanz y colaboradores encontraron los siguientes resultados:²⁶

- Mortalidad del 26.2% a un año
 - » Causas respiratorias: 52%
 - » Causas cardiovasculares: 19.6%
- Mortalidad del 64.3% a cinco años
 - » Causas respiratorias: 49.1%
 - » Causas cardiovasculares: 20.1%

Las exacerbaciones de EPOC aumentan la mortalidad por causa cardiovascular, pues promueven un estado proinflamatorio sistémico con incremento de mediadores como interleucina (IL) -6 y proteína C reactiva (PCR) séricos durante la exacerbación. En pacientes cuyos síntomas continúan después de una exacerbación, los niveles de PCR sérica se encuentran persistentemente elevados hasta 35 días posteriores al inicio de la exacerbación.²⁷

La inflamación sistémica produce enfermedad cardiovascular por diversos mecanismos:

- Disfunción endotelial
- Aumento en la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) que resulta en aumento en la trans migración de células inflamatorias en las lesiones ateroscleróticas
- Fagocitosis y formación de células espumosas
- Hipercoagulabilidad

El uso de CI ha demostrado reducir las exacerbaciones por EPOC, y en diversos estudios estos fármacos han sido asociados con disminución de enfermedad cardiovascular, posiblemente por su efecto antiinflamatorio.

Evidencia sobre seguridad cardiovascular de los CI

Shin y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con seguimiento a un año de 4,400 pacientes con EPOC de reciente diagnóstico y previamente sanos a nivel cardiovascular para evaluar el inicio del tratamiento con CI (beclometasona, budesonida, fluticasona, triamcinolona, ciclesonida o flunesolida) y el desarrollo de enfermedad coronaria. Los autores encontraron que una mayor dosis acumulada de CI se relacionó con un menor riesgo de enfermedad coronaria. Además, el efecto de los CI en la reducción de la incidencia de enfermedades coronarias fue más marcado en adultos mayores de 55 años, en hombres menores de 55 años y en exfumadores; sin embargo, es necesaria una mayor evidencia para determinar si la exposición a CI en pacientes con EPOC protege de las enfermedades coronarias.²⁸ Una explicación de estos resultados es que la supresión de la inflamación sistémica por CI podría ser un mecanismo cardioprotector.

En otro ensayo aleatorizado, la administración de una combinación de fluticasona con formoterol comparada con placebo, no se asoció a cambios significativos en la frecuencia cardíaca a las cero y cuatro horas de su administración, ni con cambios en el intervalo QTc o los niveles séricos de potasio.⁹ En conclusión, los CI han demostrado ser seguros y efectivos en relación con un riesgo menor de enfermedad coronaria, incluso en combinación con agonistas β_2 .

Betabloqueadores

Seguridad de los betabloqueadores en pacientes con EPOC y tratamiento broncodilatador

El riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EPOC es de dos a cinco veces más alta que en la población general, pues comparten factores como el tabaquismo y la inflamación sistémica.²⁹

Los betabloqueadores son un pilar en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular, incluyendo la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y las arritmias. Sin embargo, por la acción farmacológica de los betabloqueadores que, en teoría, impiden la estimulación de los receptores β_2 bronquiales, ha existido preocupación sobre la seguridad de su uso en pacientes con EPOC, ya sea por el riesgo de que aumenten las exacerbaciones o sea ineficaz el tratamiento con broncodilatador; debido a lo anterior tradicionalmente se ha contraindicado el uso de betabloqueadores en estos pacientes. De hecho, los pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca tienen menos probabilidad de recibir tratamiento con betabloqueadores, y esta infraprescripción se ha relacionado con una mayor tasa de hospitalizaciones y mortalidad.

En 2020, Yang y colaboradores realizaron un metaanálisis de 49 estudios que incluyeron a 670,594 pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular. En el estudio compararon los desenlaces clínicos de pacientes con betabloqueador y sin betabloqueador, concluyendo que:³⁰

- El uso de betabloqueadores en EPOC es seguro
- El uso de betabloqueadores en EPOC reduce la mortalidad en el entorno intrahospitalario y ambulatorio
- Los betabloqueadores cardiosselectivos reducen el riesgo de exacerbaciones en EPOC
- Los betabloqueadores cardiosselectivos no afectan la acción de los broncodilatadores
- Los betabloqueadores reducen el aumento de la frecuencia cardíaca inducido por los broncodilatadores. Este aumento de la frecuencia puede relacionarse con un incremento de la mortalidad

Estos resultados son diferentes a los obtenidos en el ensayo BLOCK-COPD (*Beta-Blockers for the Prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), publicado en 2019, que incluyó 532 pacientes con EPOC, obstrucción moderada y riesgo de exacerbaciones. En este se encontró que la nueva administración de metoprolol no redujo el riesgo de exacerbaciones.³¹ Sin embargo, el BLOCK-COPD incluyó solamente pacientes sin indicación previa para betabloqueador, excluyendo a aquellos con insuficiencia cardíaca e infarto al miocardio previos.

De acuerdo con estos resultados, en pacientes con enfermedad cardiovascular y EPOC el uso de broncodilatadores es seguro mientras sea administrado de manera concomitante con betabloqueadores (principalmente cardioselectivos) y, de hecho, esta combinación se asocia a reducción de mortalidad, exacerbaciones y taquicardia, sin interferir con la efectividad de los broncodilatadores.

Conclusiones

1. La asociación entre enfermedad cardiovascular y EPOC es altamente prevalente.
2. La mayoría de los broncodilatadores son seguros a nivel cardiovascular.
3. El uso de corticosteroides inhalados en combinación con agonistas β_2 reduce la tolerancia, la necesidad de mayores dosis y, por tanto, disminuye los efectos adversos.
4. La combinación de un agonista β_2 con corticosteroides inhalados, además de ser efectiva, se ha relacionado con reducción de la presentación de infarto agudo de miocardio, comparado con la monoterapia con agonista β_2 .
5. El riesgo de complicaciones cardiovasculares por betabloqueadores en pacientes con EPOC ha sido descartado en ensayos clínicos con suficiente evidencia, por lo que pueden y deben utilizarse como pilar del tratamiento de insuficiencia cardíaca.
6. Los betabloqueadores cardiosselectivos no afectan la eficacia y acción del tratamiento broncodilatador.
7. Contrario a lo que se pensaba previamente, la combinación de betabloqueadores cardiosselectivos y broncodilatadores en pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular se asocia con mejores desenlaces en términos de exacerbaciones y mortalidad.

Fuentes consultadas

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: Gold Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(7):819-837. Doi: 10.1164/rccm.202301-0106pp
2. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D et al. Goals of COPD treatment: focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020;166:105938. Doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938
3. Au DH, Curtis JR, Every NR et al. Association between inhaled β -agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest*. 2002;121(3):846-51. Doi: 10.1378/chest.121.3.846
4. Williams DM, Rubin BK. Clinical pharmacology of bronchodilator medications. *Respir Care*. 2018;63(6):641-654. Doi: 10.4187/respcare.06051
5. Wang M-T, Lai J-H, Tsai C-L, Liou J-T. Risk of adverse cardiovascular events with use of inhaled long-acting bronchodilators in management of chronic obstructive pulmonary disease. *J Food Drug Anal*. 2019;27(3):657-670. Doi: 10.1016/j.jfda.2018.12.006
6. Rossi A. Long-acting β 2-agonists (LABA) in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):521-529. Doi: 10.2147/copd.s1353
7. Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N et al. Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function assessed by 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with COPD. *Chest*. 1999;116(6):1575-1581. Doi: 10.1378/chest.116.6.1575
8. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled β 2-adrenoceptor agonists. *Drugs*. 2005;65(12):1595-610. Doi: 10.2165/00003495-200565120-00001
9. Singh D, Ciurlia G, Piccinno A et al. Acute cardiovascular safety of two formulations of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate in COPD patients: a single-dose, randomised, placebo-controlled crossover study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;42:43-51. Doi: 10.1016/j.pupt.2016.12.004
10. Hanania N, Moore R. Anti-inflammatory activities of β 2-agonists. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004;3(3):271-277. Doi: 10.2174/1568010043343598
11. Tardif JC, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-2505. Doi: 10.1056/nejmoa1912388
12. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-1131. Doi: 10.1056/nejmoa1707914
13. Lee CH, Choi S, Jang EJ et al. Inhaled bronchodilators, and acute myocardial infarction: a nested case-control study. *Sci Rep*. 2017;7(1):17915. Doi: 10.1038/s41598-017-17890-1
14. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-2234. Doi: 10.1056/nejmoa1516385
15. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD. *Chest*. 2004;125(6):2309-2321. Doi: 10.1378/chest.125.6.2309
16. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution, and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol*. 2001;96(6):528-538. Doi: 10.1007/s003950170003
17. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. The cardiovascular risk of tiotropium: is it real? *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(5):783-792. Doi: 10.1517/14740338.2010.500611
18. Wang H, Lu Y, Wang Z. Function of cardiac M3 receptors. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2007;27(1):1-11. Doi: 10.1111/j.1474-8673.2006.00381.x
19. Kikis D, Esser H, Heinrich K. Influence of ipratropiumbromide on heart rate and hemodynamics in patients with sinus bradycardia. *Clin Cardiol*. 1982;5(8):441-445. Doi: 10.1002/clc.4960050804
20. Lehrer PM, Hochron SM, Rausch L, Carr R. Effects of aerosol ipratropium bromide on cardiac vagal tone. *Chest*. 1994;105(6):1701-1704. Doi: 10.1378/chest.105.6.1701

21. Singh S. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2008;300(12):1439-1450. Doi: 10.1001/jama.300.12.1439
22. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-1554. Doi: 10.1056/nejmoa0805800
23. D'Urzo T, Kerwin E, Chapman K et al. Safety of inhaled glycopyrronium in patients with COPD: A comprehensive analysis of clinical studies and post-marketing data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1599-1612. Doi: 10.2147/copd.s81266
24. Covelli H, Bhattacharya S, Cassino C et al. Absence of electrocardiographic findings and improved function with once-daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy*. 2005;25(12):1708-1718. Doi: 10.1592/phco.2005.25.12.1708
25. Kesten S, Celli B, Decramer M et al. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:397-409. Doi: 10.2147/copd.s4802
26. García-Sanz MT, Cánive-Gómez J-C, Senín-Rial L, Aboal-Viñas J, Barreiro-García A, López-Val E, et al. One-year and long-term mortality in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2017;9(3):636-645. Doi: 10.21037/jtd.2017.03.34
27. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery, and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):527-534. Doi: 10.1183/09031936.00092506
28. Shin J, Yoon HY, Lee YM et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk for coronary heart disease: A nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):18973. Doi: 10.1038/s41598-020-74854-8
29. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation*. 2003;107(11):1514-1519. Doi: 10.1161/01.cir.0000056767.69054.b3
30. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH et al. Association of β -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41(46):4415-4422. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa793
31. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2304-2314. Doi: 10.1056/nejmoa1908142

91% de los pacientes

con asma presentan disfunción de las vías aéreas pequeñas.^{1*}

*definido como una variable fisiológica anormal en el estudio.

Innovair®

Beclometasona/Formoterol
en aerosol²

Reg. No. 295M2011 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.³

- ✓ No necesita agitarse: su formulación en solución emite una mezcla homogénea en cada dosis⁴
- ✓ Su nube más lenta de partículas extrafinas, permite mayor tiempo en la coordinación⁴
- ✓ Su formulación permite ser utilizado como tratamiento de mantenimiento y como rescatador en asma⁵



Descubra más



Aviso No. 213300202C1803

Innovair® NEXThaler®

Beclometasona/Formoterol
en polvo seco extrafino³

Reg. No. 220M2017 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.³

- ✓ El único DPI (dispositivo de polvo seco) con un "contador de inhalaciones"⁶ que lleva el registro de las dosis liberadas correctamente⁷
- ✓ Triple mecanismo de retroalimentación:⁸ sabor, contador de inhalaciones efectivas⁶ y clic
- ✓ Fácil de usar⁹ en 3 sencillos pasos:⁸ abrir, inhalar y cerrar



Descubra más



Aviso No. 213300202C1804

