

Evidencia del uso de metilxantinas en las exacerbaciones de la EPOC

JESÚS ARELLANO MARTÍNEZ*
MA. DE LOURDES GARCÍA GUILLÉN†

* Médico residente del 3er año de Medicina Interna. Hospital General de Veracruz, Ver.

† Jefe del Servicio Clínico de Enfermedades de la Vía Aérea y Clínica de EPOC, INER Ismael Cosío Villegas.

Trabajo recibido: 13-XI-2006; aceptado: 15-XII-2006

RESUMEN

Introducción: A las metilxantinas se les atribuyen efectos broncodilatadores, entre otros. Se recomiendan en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable, cuando el tratamiento con β_2 agonistas y anticolinérgicos no es suficiente para mejorar los síntomas, en los estadios más avanzados de la enfermedad y en las exacerbaciones.

Palabras clave:

Aminofilina, doxofilina, exacerbaciones de EPOC, medicina basada en evidencia, metilxantinas, teofilina, tratamiento.

Key words: Aminophylline, doxophylline, evidence based medicine, exacerbation of COPD, methylxantines, theophylline, treatment.

Objetivo: Conocer la evidencia que respalda el uso de metilxantinas en las exacerbaciones de la EPOC y otros beneficios, además de su efecto broncodilatador.

Métodos: Búsqueda computarizada en Medline y EMBASE de estudios controlados aleatorizados que compararon las metilxantinas (teofilina oral, aminofilina o doxofilina intravenosa) contra placebo para la exacerbación aguda de la EPOC en enfermos atendidos en urgencias y en su hospitalización inmediata.

Resultados: De 1,356 estudios de EPOC, sólo cinco cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis. La evidencia obtenida fue la siguiente: Con respecto a la función pulmonar (VEF_1), la mayoría de los estudios no encontraron mejoría significativa, sólo en uno se obtuvo mejoría al tercer día de tratamiento; otro estudio mostró disminución de la $PaCO_2$ y ligero aumento del pH a las 12 h, en el grupo de aminofilina vs placebo. No hubo diferencias significativas en los días de hospitalización, calidad de vida y escalas de disnea. Las náuseas y el vómito

ABSTRACT

Introduction: Methylxantines are used for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD), when there is need for an additional drug besides β_2 agonists and anticholinergics, in the more advanced stages of the disease and during acute exacerbations. Among other effects, methylxantines are said to have bronchodilator properties.

Objective: To review the evidence supporting the use of methylxantines during acute exacerbations of COPD, and the presence of other beneficial properties besides their bronchodilator effects.

Method: Medline and EMBASE computer search for aleatorized controlled studies comparing methylxantines (oral theophylline, intravenous aminophylline or doxophylline) vs placebo.

Results: Only five of 1,356 published studies fulfilled the inclusion criteria. The evidence showed no significant improvement in FEV_1 ; only one study showed a 70 vs 40 mL improvement on day 3; there was also decrease in the PCO_2 and slight increase in the pH 12 hours after the use of aminophylline. There was no significant improvement in length of stay, quality of life nor dyspnoea scales. Nausea and vomiting were more frequent in the methylxantine group.

Conclusions: We need properly structured protocols with statistically significant results, to define the evidence based place for the use of methylxantines in the treatment of acute exacerbations of COPD.

fueron más frecuentes en el grupo de metilxantinas.

Conclusiones: El uso basado en evidencias de metilxantinas en las exacerbaciones de la EPOC requiere de protocolos perfectamente estructurados, controlados y aleatorizados que muestren resultados estadísticamente significativos.

INTRODUCCIÓN

Las metilxantinas se utilizan desde hace más de 100 años para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); a partir de la década de 1970 su uso se incrementó dramáticamente, aunque el patrón de prescripción no se basó en evidencias de peso por la escasez de estudios para evaluar sus resultados¹. Asimismo, aún hay controversias en cuanto al mecanismo de acción, efectos no broncodilatadores y toxicidad de estos fármacos.

En la actualidad se indican junto con otros broncodilatadores en los estadios severos de la EPOC estable y en las exacerbaciones.

(FDE). Puesto que la FDE hidroliza nucleótidos cíclicos, esta inhibición aumenta las concentraciones de adenosín-monofosfato (AMP) y guanosín-monofosfato (GMP) cíclicos, nucleótidos que regulan la actividad celular influyendo sobre el tono del músculo liso, la secreción de mediadores y activando células inflamatorias, lo que conduce a la broncodilatación, aumento en el movimiento ciliar, disminución en el número de células inflamatorias de las vías aéreas, así como mejoría en el intercambio gaseoso, el estímulo respiratorio, funcionamiento diafragmático y tolerancia al ejercicio².

Sin embargo, se ha observado que otros inhibidores de FDE no ejercen tales efectos, lo que sugiere que pueden tener otras características. También, actúan como antagonistas de receptores de adenosina, lo cual puede tener relación con sus efectos indeseables y posiblemente sea responsable de algunos de sus efectos colaterales.

310

Mecanismo de acción

Farmacológicamente (Figura 1), las metilxantinas se caracterizan por inhibir la fosfodiesterasa

Efecto broncodilatador de la teofilina promovido por el cAMP

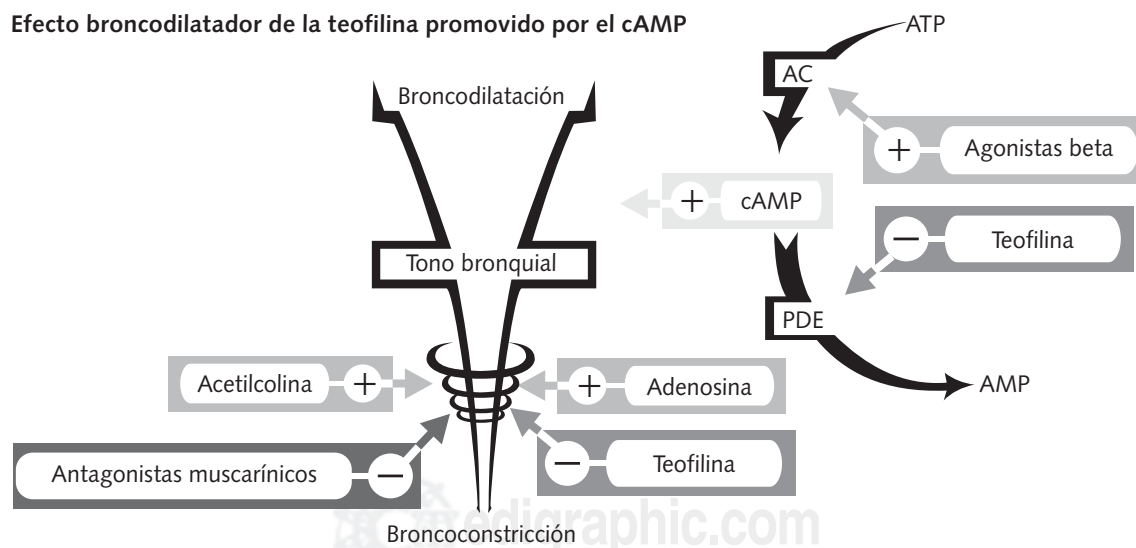


Figura 1. Se muestra el efecto broncodilatador de la teofilina promovido por el cAMP. La concentración intracelular puede aumentar con β agonistas al incrementar la síntesis a través de la adenilciclase (AC) o por inhibidores de fosfodiesterasa (PDE), como la teofilina, la cual hace más lenta su biotransformación. La broncoconstricción puede inhibirse por antagonistas muscarínicos y tal vez por antagonistas de adenosina.

La teofilina podría actuar estimulando la secreción adrenomedular de catecolaminas, las que pueden contribuir al efecto broncodilatador temprano o pueden influir en la liberación de mediadores producidos por mastocitos, basófilos o células epiteliales. Su acción en los canales del calcio puede ser otro mecanismo de broncodilatación.

Por otro lado, se le han atribuido acciones antiinflamatorias, tales como: inhibición de la migración celular de neutrófilos y células mononucleares, generación de leucotrieno B₄, proliferación de células T y producción de linfoquinas, incremento de la actividad y número de células T-supresoras y estabilización o inactivación de macrófagos y plaquetas.

Objetivo. Como algunos estudios han mostrado que el impacto clínico de las metilxantinas no se explica sólo por su modesto efecto broncodilatador, esta revisión tiene por objeto conocer la evidencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que respalde el uso de metilxantinas en las exacerbaciones de la EPOC y otros beneficios, además de su efecto broncodilatador.

MÉTODOS

Búsqueda en línea de Medline y EMBASE de todos los estudios registrados sobre metilxantinas en EPOC hasta agosto de 2005. Se seleccionaron estudios controlados aleatorizados que compararon las metilxantinas (teofilina oral, aminofilina o doxofilina intravenosa) vs placebo para el tratamiento de exacerbación aguda de la EPOC en pacientes atendidos en urgencias y en su hospitalización inmediata, pudiendo usarse otros me-

dicamentos, como broncodilatadores, anticolinérgicos, antibióticos, corticosteroides y oxígeno; no se incluyeron pacientes con asma, fibrosis quística, bronquiectasias u otra enfermedad pulmonar.

RESULTADOS

Se identificaron 1,356 estudios de EPOC, de los cuales solamente cinco cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis.

En la Tabla I se presenta un listado de guías y consensos aceptados para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC, así como las recomendaciones sobre el uso de metilxantinas. Prácticamente todas las guías las recomiendan en la EPOC estable, cuando el tratamiento con β_2 agonistas y anticolinérgicos ha fallado y siempre en combinación con algún broncodilatador de corta acción (salbutamol, terbutalina, ipratropio) con nivel de evidencia B (evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos aleatorizados controlados pero con grupos pequeños). Con respecto a la exacerbación de la EPOC se recomiendan principalmente en los casos severos en quienes el tratamiento convencional ha fallado, con nivel de evidencia no definido.

Variables que se evaluaron en los estudios seleccionados

Las variables de interés evaluadas en estos estudios fueron las siguientes:

1. *Función respiratoria.* Cambio en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁).

Tabla I. Guías que recomiendan el uso de metilxantinas en la EPOC estable y en las exacerbaciones.

Guías	EPOC estable grave (VEF ₁ <30%)	EPOC exacerbado		
		Leve	Severidad de la exacerbación Moderada	Severa
GOLD ³	Sí	No	No	Sí
BTS ⁴	No	No	No	Sí
ATS/ETS ⁵	Sí	No	No	No
Consenso Mexicano ⁶	Sí	No	No	Sí

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

BTS: British Thoracic Society

ATS: American Thoracic Society

ETS: European Thoracic Society

2. *Variables clínicas.* a) Admisión al hospital, b) Recaída dentro de los primeros siete días (para pacientes en el área de urgencias), c) Tiempo de estancia (para pacientes admitidos a hospitalización), d) Cambio en los síntomas dentro de las primeras horas y en los días 3 y 5.
3. *Calidad de vida.*
4. *Disnea.*
5. *Gases arteriales.*
6. *Eventos adversos.* Náuseas y vómito, hipocaliemia, hiperglucemia, cefalea, confusión, temblor, convulsiones, palpitaciones o arritmias, infarto del miocardio y muerte súbita.

Las Tablas II y III resumen las características generales y metodológicas de los estudios⁷⁻¹¹.

Efectos de la aminofilina sobre la función pulmonar

La Tabla IV muestra los diferentes resultados del VEF₁ y los tiempos en los que fue evaluado.

Tres ensayos reportaron cambios en el VEF₁ a las 2 horas. Seidenfeld reporta beneficio no significativo, 27 vs 22% a favor de las metilxantinas⁷. Wrenn observó un cambio no significativo a favor del placebo⁹ al igual que Duffy (p =

Tabla II. Características de los estudios seleccionados.

Estudio	Tipo de estudio y duración	Características demográficas	VEF ₁ basal	Cointervenciones
Seidenfeld, 1984 ⁷	Aleatorizado doble ciego Duración: 2 h	n = 52 Edad media: 63 años Sexo: 100% hombres	0.8 L	Sulfato de metaproterenol 0.3 mL/2.5 mL solución salina nebulizado
Rice 1987, ⁸	Aleatorizado doble ciego Duración: 72 h	n = 30 Edad media: 65 años Sexo: H, 96%/M, 4%	0.6 L	Sulfato de metaproterenol 0.3 mL/2.5 mL solución salina nebulizado cada 4 h; metilprednisolona 0.5 mg/kg cada 6 h, ampicilina 500 mg oral cada 6 h
Wrenn, 1991 ⁹	Aleatorizado doble ciego Duración: hasta su egreso de urgencias	n = 39 Edad media: 62 años Sexo: H, 64%/M, 26%	0.7 L	Sulfato de metaproterenol 0.3 mL/2.5 mL solución salina nebulizado cada 30 minutos según se requiriera, metilprednisolona 80 mg una vez
Ram, 2000 ¹⁰	Aleatorizado doble ciego Duración: 7 días o duración de hospitalización	n = 50 Edad media: 71 años Sexo: H, 46%/M, 54%	0.6 L	Salbutamol 5 mg 4 veces al día, ipratropio 0.5 mg 4 veces al día, prednisona 40 mg 4 veces al día, antibiótico oral (si tenía esputo purulento)
Duffy, 2005 ¹¹	Aleatorizado doble ciego Duración: 5 días	n = 80 Edad media: 68 años Sexo: H, 43%/M, 57%	0.6 L	Salbutamol 5 mg 4 veces al día, ipratropio 0.5 mg 4 veces al día, prednisona 30 mg al día, antibiótico oral o intravenoso (si tenía esputo purulento)

Tabla III. Dosis empleadas de metilxantinas en los estudios analizados.

Estudio	Medicamento control	Medicamento experimental
Seidenfield, 1984 ⁷	Dextrosa 5%	Aminofilina intravenosa 2.8-5.6 mg/kg durante 1 h, basado en uso previo de teofilina
Rice, 1987 ⁸	Placebo	Aminofilina intravenosa 6 mg/kg de carga, basado en uso previo de teofilina, 0.5 mg/kg en infusión para mantener de niveles entre 72-94 μ mol/L
Wrenn, 1991 ⁹	Placebo	Aminofilina intravenosa 5-6 mg/kg durante 20 minutos, 0.9 mg/kg para infusión de mantenimiento
Ram, 2000 ¹⁰	Placebo	200 mg de teofilina oral de acción prolongada o mayor, titulada a concentraciones séricas de 10-20 mg/L
Duffy, 2005 ¹¹	Dextrosa 5%	Aminofilina intravenosa 5 mg/kg durante 30 minutos, 0.5 mg/kg/h para infusión de mantenimiento

Tabla IV. Resultados del uso de las metilxantinas en la función pulmonar (VEF₁).

Estudio	VEF ₁ 2 h Ganancia en %		VEF ₁ 3 días Ganancia en mL		VEF ₁ 5 días	
	Placebo (IC 95%)	Aminofilina (IC 95%)	Placebo	Aminofilina	Placebo	Aminofilina
Seidenfield, 1984 ⁷	+22% (13-31%)	+27% (3-5%)	ND	ND	ND	ND
Rice, 1987 ⁸	ND	ND	+340 mL	+300 mL	ND	ND
Wrenn, 1991 ⁹	+37% (ND)	+28% (ND)	ND	ND	ND	ND
Ram, 2000 ¹⁰	ND	ND	-40 mL	+70 mL*	ND	ND
Duffy, 2005 ¹¹	p = 0.48 (ND)		ND	ND	p = 0.49	

ND: No disponible

*p < 0.05

0.048).¹¹ En cuanto al tiempo transcurrido para observar mejoría en el VEF₁, ésta fue a los tres días de hospitalización, pero sin diferencias significativas; la diferencia media fue 101 mL (26-177 mL) a favor de las metilxantinas. Sólo uno de los dos estudios mostró beneficio; en dicho estudio el VEF₁ basal fue considerablemente menor en el grupo de intervención que en el grupo placebo (0.59 L y 0.68 L, respectivamente; una diferencia de 90 mL). La mejoría en el VEF₁ con las metilxantinas comparado con placebo en ese estudio se observó sólo en los días tres y cuatro de los siete del seguimiento¹⁰.

Duffy no encontró cambios significativos en el VEF₁ y la capacidad vital forzada entre ambos grupos (p = 0.49), lo que también es similar para las primeras 24 h (p = 0.46), sin que el uso previo de teofilina afectara estos resultados¹¹.

Efecto de las metilxantinas sobre las recaídas y reingresos

Wrenn *et al*⁹, analizaron los datos de admisión de los pacientes, sin encontrar reducción significativa de aquellos que fueron admitidos en el hospital con el uso previo de metilxantinas (Odds Ratio [OR] 0.3 [0.1-1.8]).

Dos estudios reportaron los datos de los pacientes que tuvieron recaída dentro de los primeros siete días y que regresaron al Departamento de Urgencias (Tabla V)^{7,9}, tampoco encontraron un aumento significativo de recaídas en el grupo de metilxantinas (OR 1.5 [0.4 a 5.2]).

Duffy *et al*¹¹, estudiaron las recaídas dentro de las primeras seis semanas de egreso que requerían tratamiento u hospitalización. De éstas, 28 pacientes (35%) experimentaron una futura exa-

Tabla V. Recaída en los primeros siete días después del egreso.

Estudio	Placebo n/n	Aminofilina n/n	Tasa de probabilidad (IC ajustado 95%)
Seidenfield, 1984 ⁷	4/30	6/22	2.4 (0.60 a 9.99)
Wrenn, 1991 ⁹	1/16	0/23	0.23 (0.01 a 5.75)

cerbación, en quienes ni la mortalidad ni futura exacerbación se relacionaron con el tratamiento inicialmente instituido, ni parámetros espirométricos o estatus funcional.

Efecto de las metilxantinas sobre los días de hospitalización

Entre los pacientes admitidos en el hospital, dos estudios mostraron que no hubo reducción significativa en los días de estancia hospitalaria en el grupo tratado con aminofilina. Uno de ellos mostró diferencia absoluta de -1.4 días (IC 95% -2.9 -0.1)¹⁰; mientras que en el otro, la diferencia fue de -1.1 días (IC 95% 5.9-8.3 para el grupo con aminofilina, y 7.0-9.4 para el grupo placebo) ($p = 0.19$)¹¹.

Efecto de las metilxantinas sobre calidad de vida

Se analizó la calidad de vida mediante el Cuestionario Respiratorio de St. George. Dos estudios analizaron la puntuación de los síntomas a los tres días del ingreso al hospital, encontrando resultados similares, una disminución en la puntuación de los síntomas con metilxantinas, lo que indica que hubo disminución de los síntomas, pero no significativa (diferencia media estandarizada -1.4, IC 95%, -5.1 a 2.4)^{7,9}.

Duffy¹¹ examinó la puntuación de síntomas a los cinco días de admisión hospitalaria. La disnea fue evaluada mediante las escalas de Borg y la análoga visual; en cuanto a la primera, en el grupo de aminofilina fue de 2.6 (IC 95%, 1.7-3.5) y para placebo 2.4 (IC 95%, 1.6 a 3.2), mientras que en la segunda fue de 26 (IC 95%, 16.1 a 35.9) para la aminofilina y para el grupo control 36.8 (IC 95%, 25.5-36.1), diferencias no significativas.

Gases sanguíneos

Duffy¹¹ analizó los resultados de los gases sanguíneos arteriales al ingreso, y a las dos horas en 80 pacientes respirando aire ambiente, un grupo recibió aminofilina y el otro dextrosa, no encontrando cambios significativos en el de pH arterial ni en la PaCO₂, en las primeras dos horas de tratamiento. El grupo de aminofilina mostró un aumento tardío del pH ($p = 0.001$) y una disminución de la PaCO₂ ($p = 0.01$), lo cual no estuvo influenciado por el uso previo de teofilina.

Frecuencia respiratoria

No hubo diferencias significativas entre el ingreso y egreso de los grupos, de 23.9 (IC 95% 22.0 a 25.8) a 22.2 (IC 95% 20.4 a 24.0) en el grupo placebo y de 24.8 (IC 95% 23.1 a 26.5) a 23.6 (IC 95% 22.2 a 25.0) en el grupo aminofilina.

Al valorar la eficacia del tratamiento se preguntó a los médicos si el medicamento había o no sido de ayuda, sin que pudieran distinguir entre placebo (ayuda en 42%) y la droga activa (ayuda en 49%; $p = 0.56$).

Efectos adversos

Cuatro estudios reportaron efectos adversos de las metilxantinas⁸⁻¹¹. Los estudios fueron homogéneos para todos éstos. La probabilidad de náusea o vómito fue significativamente más alta con el uso de metilxantinas (probabilidad de 4.6 [IC 95% 1.7 a 12.6]) que con placebo. Se observaron más frecuentemente temblor (1.8 [0.7 a 4.6]), palpitations y arritmias (4.1 [0.9 a 19.6]), aunque la asociación no alcanzó significancia estadística. Entre los 131 pacientes tratados con aminofilina se reportó un caso de infarto del miocardio y un paciente con inversión de la onda T

sugestiva de infarto del miocardio. Se reportaron tres intubaciones, dos en el grupo aminofilina y uno en el grupo control. Hubo dos defunciones después de terminado el estudio, uno por recaída y otro de muerte súbita.

CONCLUSIONES

En esta revisión de estudios controlados aleatorizados sobre metilxantinas en EPOC exacerbado se encontraron los siguientes resultados:

La mayoría de los estudios no encontraron mejoría estadísticamente significativa del VEF₁, sólo en uno al tercer día del tratamiento.

No hubo diferencias en los días de hospitalización, calidad de vida, escala de disnea ni frecuencia respiratoria.

Los tratados con aminofilina presentaron disminución de la PaCO₂ y ligero aumento del pH a las 12 h, efecto más evidente en los que previamente no habían recibido teofilina, que se puede atribuir al efecto estimulante de la ventilación. Como no se encontraron beneficios en las variables de función respiratoria directamente relacionadas con el broncoespasmo, es posible que los beneficios de la estimulación en la ventilación y algún efecto en los músculos respiratorios fueron más importantes que su efecto broncodilatador *per se*.

Los efectos adversos como la náusea y el vómito fueron más frecuentes en el grupo de aminofilina, comparados con placebo.

No se confirmaron una variedad de beneficios potenciales de las metilxantinas, a niveles de significancia estadística.

Limitaciones del estudio

La mayor limitación es la poca disponibilidad de estudios sobre este tópico; además, y de gran importancia, no se incluyeron pacientes con exacerbaciones muy severas; de hecho, uno de los estudios excluyó a pacientes con pH < 7.32, es decir, exacerbaciones acidóticas¹¹.

Es evidente que el uso basado en evidencias de las metilxantinas en exacerbaciones de EPOC, requiere de trabajos perfectamente estructurados, controlados y aleatorizados que muestren beneficios estadística y biológicamente significativos.

REFERENCIAS

1. Barnes PJ. *Theophylline: new perspectives for an old drug*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:813-818.
2. ZuWallack AR. *Theophylline and phosphodiesterase inhibitors in COPD*. In: Celli BR, editor. *Pharmacotherapy in chronic obstructive pulmonary disease*. Lung Biology in Health & Disease, Vol. 182. New York: Marcel Dekker;2004. p. 239-263.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Updated 2004. Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
4. Celli BR, MacNee W. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004;23:932-946.
5. *British Thoracic Society guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease*. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society. Thorax 1997;52 (Suppl 5):S1-S28.
6. *Guías para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*. Derivadas del Segundo Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento del EPOC. Edición especial. México, DF: INER, SMNCT; 2003.
7. Seidenfeld JJ, Jones WN, Moss RE, Tremper J. *Intravenous aminophylline in the treatment of acute bronchospastic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Emerg Med 1984;13:248-252.
8. Rice KL, Leatherman JW, Duane PG, et al. *Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a controlled trial*. Ann Intern Med 1987;107:305-309.
9. Wrenn K, Slovis CM, Murphy F, Greenberg RS. *Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room*. Ann Intern Med 1991;115: 241-247.
10. Ram FSF, Poole PJ, Bagg W, Stewart, Black PN. *Randomized, controlled trial of oral theophylline for the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161 (Suppl):A489.
11. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley MA, Davies L. *Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomized controlled trial*. Thorax 2005;60:713-717.

Correspondencia:

Dra. Ma. De Lourdes García Guillén.
Servicio Clínico 5 "Vía Área" (Clínica de EPOC). Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, DF., 14080.
Correo electrónico:
lulugarcia@yahoo.com.mx