



Malaltia pulmonar obstructiva crònica

I també:

Dorzolamida i latanoprost

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és una de les principals causes de morbimortalitat i constitueix la patologia respiratòria crònica més freqüent en atenció primària. Es caracteritza per la presència d'obstrucció fixa i progressiva de les vies respiratòries deguda a bronquitis crònica o emfisema, la qual no es modifica de manera substancial en el temps. El diagnòstic i la gravetat de la malaltia vénen determinats per la presència de símptomes respiratoris i pel grau d'obstrucció de les vies respiratòries, avaluat amb les proves espiromètriques. El tabac és el factor etiològic més important.

Estratègia terapèutica

L'objectiu del tractament és millorar els símptomes i la qualitat de vida i, en la mesura del possible, prevenir el deteriorament i les complicacions. L'**abandonament del tabac** és la mesura més eficaç per evitar la progressió de la malaltia. Tot i que deixar el tabac no millora la funció pulmonar, atura el seu deteriorament i, en molts casos, també disminueix l'expectoració. A més, s'aconsella fer exercici, adaptat a les limitacions

de la malaltia, evitar l'obesitat, i administrar la vacuna de la grip, sobretot a gent gran i amb MPOC moderada o greu. Actualment es recomana un tractament esglaonat segons la gravetat de la malaltia (vegeu la taula 1).

Tractament broncodilatador

El tractament broncodilatador no millora la funció pulmonar dels pacients amb MPOC, o ho fa molt lleugerament, ni allarga la supervivència, però millora la qualitat de vida. Tot i que, a diferència del que succeeix en l'asma, en la MPOC la reversibilitat de l'obstrucció és mínima, els broncodilatadors inhalats poden millorar els símptomes de molts pacients. Fins i tot poden ser útils encara que la prova broncodilatadora sigui negativa, és a dir, no mostri una millora objectiva de la funció pulmonar. Els **agonistes β_2 -adrenèrgics** inhalats de curta durada, com el salbutamol o la terbutalina, i els **anticolinèrgics**, com el bromur d'ipratropi, pal·lien els símptomes en alguns pacients. El seu perfil d'efectes indesitjats difereix. El salbutamol o la terbutalina s'utilitzen a demanda quan la clínica és intermitent, i de manera pautaada si els símptomes són

Taula 1. Tractament esglaonat de la MPOC segons la gravetat de la malaltia.

- a)** Síntomes **lleus** no continus
Agonistes β_2 inhalats de curta durada o bé bromur d'ipratropi inhalat **a demanda**.
- b)** Síntomes lleus o moderats **persistents**
Ús **regular** de broncodilatadors (bromur d'ipratropi inhalat i/o agonistes β_2 de curta durada inhalats).
Si la prova amb corticoides orals és positiva, cal administrar corticoides inhalats.
- c)** Malaltia **greu**
Es pot afegir teofil·lina d'alliberació retardada 200-400 mg cada 12 h o 400-800 mg a la nit.
Cal considerar l'ús d'agonistes β_2 inhalats de llarga durada cada 12 h o a la nit.
Quan els símptomes no milloren, es poden afegir corticoides per via oral durant 10-15 dies.

En cada esglaó, es recomana insistir en el consell antitabac, revisar la tècnica inhalatòria, avaluar el compliment i tractar les exacerbacions.

continus. El bromur d'ipratropi té un inici d'acció més lent, però pot millorar alguns paràmetres espiromètrics més que els agonistes β -adrenèrgics. En cas que els símptomes persisteixin, l'associació d'ambdós tipus de fàrmacs pot millorar la resposta broncodilatadora. Hi ha menys dades sobre l'eficàcia dels agonistes β_2 -adrenèrgics de llarga durada, i és difícil definir el seu lloc en aquesta indicació. Actualment s'aconseixa l'ús de **teofil·lina** només per als pacients amb malaltia greu que no responen a altres tractaments, perquè el benefici és limitat i pot produir molts efectes indesitjats.

Ús dels corticoides

Els efectes a llarg termini dels **corticoides inhalats** en la MPOC són controvertits (*Lancet*, 351, 773-780, 1998; *BMJ*, 318, 171-176, 1999; *N Engl J Med*, 340, 1948-1953, 1999). Mentre no se n'acclareixi més l'eficàcia, actualment es recomana fer una prova amb corticoides per via oral en tots els pacients amb malaltia moderada o greu, així com en els de MPOC lleu que reben un broncodilatador més d'una vegada al dia. Només s'haurien de tractar amb corticoides per via inhalatòria els pacients que mostren una millora objectiva dels paràmetres espiromètrics després d'una prova amb corticoides (30 mg al dia de prednisolona per via oral durant dues setmanes, o bé 500 mg de beclometasona inhalada dues vegades al dia durant 6 setmanes). En canvi, no està indicat l'ús dels corticoides en els pacients que mostren una millora dels símptomes però no una millora objectiva espiromètrica [*Thorax*, 52(suppl 5), S1-S28, 1997].

Altres consideracions

La manca de compliment i l'ús inadequat de l'inhalador són causes freqüents de fracàs del tractament. Cal elegir el sistema inhalador adequat per a cada pacient i revisar-ne la tècnica regularment. No es recomana l'ús d'àcid cromoglicic, antibiòtics profilàctics, mucolítics, agonistes β_2 -adrenèrgics per via oral, antihistamínics ni antagonistes dels leucotriens, perquè no s'han mostrat efectes en aquesta indicació.

En els pacients amb MPOC greu, la **rehabilitació pulmonar** millora la funció pulmonar i la tolerància a l'exercici (*Lancet*, 348, 1115-1119, 1996), i l'**oxigenoteràpia** millora la supervivència, disminueix la poliglobúlia, evita la progressió de la hipertensió pulmonar i millora la qualitat de vida (*Ann Intern Med*, 93, 391-398, 1980; *Lancet*, i, 681-686, 1981).

Per al tractament de les **exacerbacions agudes** de la MPOC, s'aconseixa augmentar la dosi o la freqüència d'administració dels broncodilatadors per via inhalatòria (*Lancet*, 352, 467-472, 1998). Només està indicat prescriure un antibiòtic, durant 7 dies, quan hi ha com a mínim dos dels símptomes següents: augment de la dispnea o del volum d'espectoració, o quan aquesta és purulenta (*JAMA*, 273, 957-960, 1995). Tot i que s'ha suggerit que els corticoides per via sistèmica podrien millorar les exacerbacions en els pacients amb MPOC, cal valorar els riscos associats al seu ús (*N Engl J Med*, 340, 1941-1947, 1999). Els corticoides per via oral només es recomanen quan el pacient ha respost prèvia-

ment a aquest tractament, quan la resposta a dosis altes de broncodilatadors és pobre, quan l'exacerbació és la primera manifestació de la malaltia, i en els pocs casos en què el pacient ja pren dosis baixes de corticoides per via oral des de fa temps [*Thorax*, 52(suppl 5), S1-S28, 1997; *Am J Respir Care Med*, 154, 407-412, 1996].

Conclusió

L'abandonament del tabac i, en fases avançades l'oxigenoteràpia, són les úniques intervencions que s'han mostrat eficaces per evitar la

progressió de la malaltia pulmonar obstructiva crònica. El tractament broncodilatador, amb agonistes β_2 -adrenèrgics de curta durada o bé amb anticolinèrgics, no millora la funció pulmonar, o ho fa molt lleugerament, ni allarga la supervivència, però millora els símptomes i la qualitat de vida dels pacients amb MPOC. Els corticoides inhalats només es recomanen en cas de MPOC moderada o greu, en els pacients que mostren una millora objectiva dels paràmetres espiromètrics després d'una prova amb corticoides. No es recomana l'ús d'antibiòtics profilàctics.

Dorzolamida i latanoprost

El glaucoma és una de les principals causes de ceguesa. La forma clínica més freqüent és el glaucoma idiopàtic d'angle obert, que es caracteritza per un augment de la pressió intraocular. La seva incidència augmenta amb l'edat. El seu tractament farmacològic s'inicia amb un bloquejador β -adrenèrgic per via tòpica i, en cas que aquest estigui contraindicat, amb un fàrmac colinèrgic com la pilocarpina en aplicació tòpica. La **dorzolamida**, un inhibidor de l'anhidrasa carbònica d'aplicació tòpica, i el **latanoprost**, un anàleg de la prostaglandina F 2α , són dos nous fàrmacs aprovats per al tractament tòpic de la hipertensió ocular i el glaucoma d'angle obert en pacients que no toleren o no responen a altres fàrmacs.

Característiques farmacològiques

La **dorzolamida** és un derivat sulfamídic comercialitzat en solució oftàlmica al 2% que disminueix la producció d'humor aquós. Després de la seva aplicació tòpica, assoleix l'efecte màxim al cap de 2 h i dura fins a 8 h. La dorzolamida s'absorbeix i passa a la circulació sistèmica. La dosi recomanada és d'una gota cada 8 h (*Med Lett Drugs Ther*, 37, 76-77, 1995).

El **latanoprost** és un profàrmac inactiu que després de ser instil·lat penetra ràpidament dins la còrnia, on és hidrolitzat al fàrmac actiu. Difon a l'humor aquós i hi assoleix concentracions màxi-

mes a les 2 h. Disminueix la pressió intraocular perquè augmenta el flux uveoescleral. S'absorbeix a través de la conjuntiva o membranes mucoses. És hidrolitzat en sang, metabolitzat ulteriorment al fetge i els metabolits són excretats per l'orina. S'administra en col·liri al 0,005% i la dosi recomanada és d'una gota al dia (*Med Lett Drugs Ther*, 38, 100-101, 1996).

Eficàcia

En els assaigs clínics controlats amb placebo, la **dorzolamida** al 2% administrada cada 8 h ha produït una reducció de la pressió intraocular clínicament rellevant, en tractaments de fins a un any de durada (*Am J Ophthalmol*, 122, 183-194, 1996). En assaigs clínics comparatius, la dorzolamida al 2% va tenir una eficàcia similar a la dels bloquejadors β -adrenèrgics tòpics com timolol o betaxolol al 0,5% cada 12 h per reduir la pressió intraocular. Aquest efecte es mantenia al cap de 12 mesos (*Arch Ophthalmol*, 113, 1009-1016, 1995; *Clin Ther*, 20, 454-466, 1998). L'addició de dorzolamida al tractament amb bloquejadors β -adrenèrgics augmenta l'efecte reductor de la pressió intraocular (*Arch Ophthalmol*, 116, 1438-1440, 1998). En combinació amb timolol, la dorzolamida (al 2%, cada 12 h) durant sis mesos produeix una reducció de la pressió intraocular comparable a l'obtinguda amb pilocarpina (al 2%, cada 6 h) i és més ben tolerada (*Clin Ther*, 18, 821-832, 1996; *Ophthalmology*, 103, 1283-1293, 1996).

En assaigs clínics comparatius, el **latanoprost** en col·liri al 0,005% s'ha mostrat tan eficaç com el timolol per reduir la pressió intraocular, sense donar lloc a un fenomen de tolerància, i l'efecte es manté al cap d'un any (*Drug Ther Bull*, 35, 4-6, 1997; *Am J Ophthalmol*, 126, 390-399, 1998). Administrat conjuntament amb altres antiglaucomatosos, com timolol, acetazolamida o dorzolamida, té un efecte additiu sobre la pressió intraocular (*Br J Ophthalmol*, 79, 12-16, 1995; *Am J Ophthalmol*, 126, 191-196, 1998).

Seguretat

En general, **dorzolamida** i **latanoprost** són ben tolerats atesa la seva escassa absorció sistèmica. Ambdós fàrmacs poden produir coïssor i pruija ocular, queratitis puntejada superficial o reaccions al·lèrgiques lleus, sobretot conjuntivitis i afectació de la parpella, visió borrosa, llagrimeig, ull sec i fotofòbia. També s'ha descrit uveïtis anterior i edema macular cistoide per latanoprost (*Ophthalmology*, 105, 263-268, 1998; *Am J Ophthalmol*, 126, 37-41, 1998). A més, són efectes característics el gust amarg immediatament després de l'aplicació de dorzolamida i l'augment de pigmentació marró de l'iris en alguns pacients tractats amb latanoprost (prop d'un 7% als sis mesos i d'un 16% a l'any). Aquesta alteració de la pigmentació s'atribueix a un estímul de la formació de melatonina que deixa de progressar en retirar el fàrmac però sembla que la pigmentació resultant és permanent.

Quant als efectes indesitjats **sistèmics**, per a la dorzolamida fins ara no s'han observat les alteracions electrolítiques ni de l'equilibri àcid-base descrites amb els inhibidors de l'anhidrasa carbònica administrats per via oral. Tot i que de moment no s'han descrit reaccions d'hipersensibilitat sistèmica greu, no es pot descartar que puguin aparèixer, perquè és un derivat sulfamídic, el seu ús està contraindicat si el pacient presenta antecedent d'hipersensibilitat a aquests compostos. Per al latanoprost, s'han descrit alguns efectes sistèmics com dolor musculoesquelètic, reaccions al·lèrgiques cutànies, cefalea i parestèsies. Tot i que les dades preliminars suggereixen que el latanoprost no pro-

duiria efectes indesitjats sistèmics pulmonars, no es pot descartar un possible efecte broncoconstrictor, perquè és un anàleg prostaglandínic; se'n té una experiència d'ús limitada i, segons el laboratori fabricant, s'han notificat alguns casos d'empitjorament dels símptomes en pacients asmàtics. Quant als efectes indesitjats cardíacs, s'han publicat dos casos d'hipertensió i altres manifestacions clíniques atribuïdes a l'efecte vasoconstrictor de latanoprost (*Ann Pharmacother*, 32, 504-505, 1998).

Per als dos fàrmacs, manquen dades sobre la seva seguretat a llarg termini i l'ús en l'embaràs, la lactància i en nens.

En comparació dels bloquejadors β -adrenèrgics, la incidència d'efectes indesitjats locals és similar, però la dorzolamida no està contraindicada en malalts amb hipereactivitat bronquial o malaltia cardiovascular. En canvi, no es pot descartar que el latanoprost estigui desprovist d'efectes pulmonars i cardíacs. En comparació de la pilocarpina, la dorzolamida és més ben tolerada, ja que no produeix miosi ni interfereix en el procés d'acomodació.

Conclusió

En pacients amb glaucoma, la dorzolamida aplicada en col·liri es considera preferible a l'acetazolamida per via sistèmica i és més ben tolerada que la pilocarpina per via tòpica. La seva eficàcia és similar a la dels bloquejadors β -adrenèrgics d'aplicació tòpica. No obstant, atès el risc de reaccions adverses potencials relacionades amb la seva estructura sulfamídica i el seu cost superior, estaria indicada en els pacients que no responen o que presenten contraindicacions als bloquejadors β -adrenèrgics, o resposta insuficient. El latanoprost també ha mostrat una eficàcia similar al timolol per via tòpica, i associat amb altres antiglaucomatosos augmenta l'efecte reductor de la pressió intraocular. Però pot produir pigmentació de l'iris, s'han descrit alguns efectes sistèmics i és més car. Per tant, cal considerar-lo com a alternativa en cas d'intolerància als altres fàrmacs o bé en combinació amb ells quan la resposta és insuficient amb un d'ells.

Estudi econòmic dels fàrmacs emprats en el tractament del glaucoma

fàrmac	dosi diària	cost diari (ptes.)	Cost de 30 dies de tractament (ptes.)
timolol	1 gota / 12 h	24	720
pilocarpina	1 gota / 6 h	11	330
dorzolamida ^a	1 gota / 8 h	142	4.260
latanoprost ^b	1 gota / dia	171	5.130

^a Trusopt®

^b Xalatan®

Data de redacció d'aquest butlletí: **juliol de 1999**

En el proper número: **Tractament de la migranya.
Raloxifè.**

Per error d'impressió, en els primers quatre números d'enguany, s'hauria d'incloure el Dr. Pau Ferrer i Salvans en el comitè científic.

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Director Carles Constante i Beitia. **Subdirector** Eugeni Sedano i Monasterio. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Antònia Agustí i Escasany, Josep Maria Arnau de Bolós, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castelltort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserín i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Col·laborador especialista Antoni Vallano i Ferraz

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició Mim Disseny Gràfic

Impressió Imprimeix - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.