

Cronoterapia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿es factible?

Correspondencia:

Santiago Guzmán Córdova
Domicilio postal: Instituto Clínico La Florida. Final Norte
Avenida Los Samanes.
La Florida. Caracas. Venezuela.
Fax: +582127066010
E-mail: guzsantiago@gmail.com

Autor: Santiago Guzmán Córdova

Instituto Clínico La Florida, Caracas, Venezuela
Hospital José Gregorio Hernández IVSS, Caracas, Venezuela

Recibido: 18.07.2015

Aceptado: 07.10.2015

Introducción

La cronoterapia se define como el tratamiento médico temporalmente adecuado para poder alcanzar su mayor eficacia¹. Su concepto está estrechamente unido al de ritmo circadiano, el cual se refiere al ritmo biológico autónomo de un ser vivo, con una duración aproximada de 24 horas, que se acopla a las oscilaciones del ambiente². El conocimiento de las variaciones fisiológicas que ocurren durante un día, tanto en salud como enfermedad, nos permite una aproximación terapéutica más acertada cuando queremos indicar uno o varios fármacos a un individuo. Para ello, debemos reconocer un ritmo circadiano respiratorio e intentar incidir en las variables más prominentes.

Ritmo circadiano respiratorio

Hace más de medio siglo se estudian los cambios de la función pulmonar durante las 24 horas del día³⁻⁵ y existe una clara tendencia de reducción de la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) y flujo espiratorio pico (FEP) en las últimas horas de la noche y primeras de la mañana (batifase); con aumento de esas variables hacia el final de la mañana y primeras horas de la tarde, que alcanzan los mayores valores hacia las 4 pm (acrofase). En pacientes con obstrucción de la vía aérea, estas fases son más acentuadas, con un cambio mayor entre la batifase y la acrofase (Fig. 1). Es llamativo que este ritmo persiste independientemente de la exposición a la luz y del periodo de sueño, como es evaluado en trabajadores con horarios nocturnos^{4, 6}.

Etiología del ritmo circadiano respiratorio

Las fluctuaciones circadianas han sido ampliamente evaluadas en asma y algunas variables se han involucrado en la explicación de los cambios funcionales⁷: sistema parasimpático, niveles de cortisol, catecolaminas, sistema inmunológico. Sin embargo, estos elementos actúan de manera coordinada gracias a un control central que se ubica en el núcleo supraquiasmático en la región anterior del hipotálamo^{2, 8}, el cual tiene múltiples y no completamente dilucidadas interacciones con los órganos periféricos, entre ellos, el pulmón. Se han identificado genes (CLOCK, BMAL1) que controlan asas de transcripción y traslación rítmicas sobre genes localizados en tejido pulmonar⁹, estudios *in vitro* otorgan un papel relevante a las células claras del pulmón como “reloj periférico”¹⁰, las cuales expresan receptores de glucocorticoides y responden a la exposición de dexametasona.

Ritmo circadiano en la enfermedad pulmonar

Si existe un ritmo en la función respiratoria, este debe expresarse también en condiciones de enfermedad y ante la exposición de sustancias que producen afectación pulmonar, como lo es el humo del tabaco. Así lo podemos evidenciar en la modificación del flujo espiratorio pico en personas con exposición pasiva al tabaco, fumadores, EPOC, enfermedad intersticial pulmonar y controles (Fig. 2). Llama la atención que tanto el fumador como el paciente con EPOC mantienen el ritmo común de todos los grupos, pero con oscilaciones más acentuadas entre la batifase y la acrofase¹¹. Esta variación de la amplitud es significativamente mayor comparada con los otros tres grupos y es

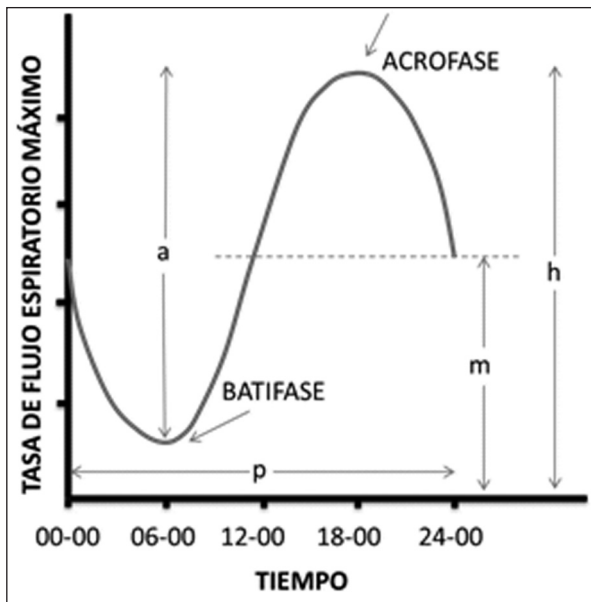


Figura 1 (modificada de referencia 4)

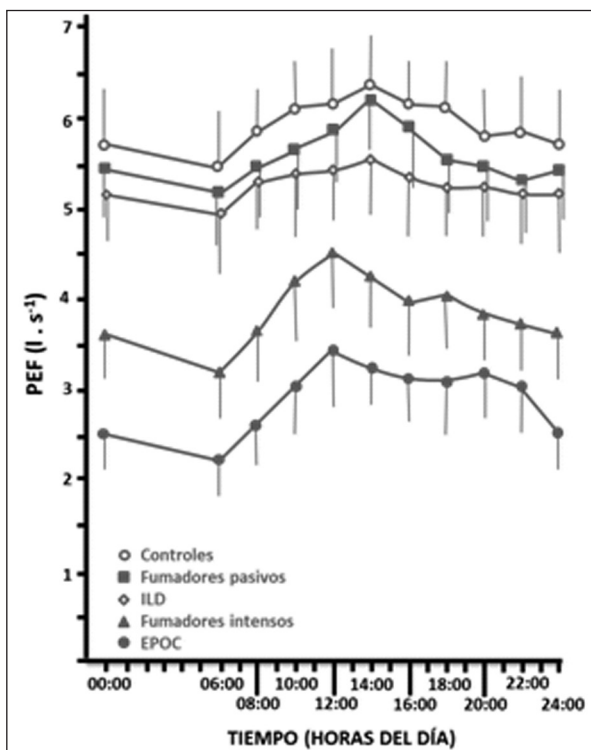


Figura 2 (modificada de referencia 11)

dependiente de una batifase más pronunciada, es decir, una mayor caída del flujo pico en el final de la madrugada y primeras horas de la mañana. Este aspecto pudiera resultar interesante en la decisión de la hora adecuada para administrar la terapia broncodilatadora.

Hay datos experimentales que involucran al humo del tabaco y la inflamación pulmonar en la ruptura del reloj biológico, por modulación genética de la vía SIRT1-BMAL1¹².

Variabilidad de los síntomas en la EPOC

La información fisiológica, genética, funcional pulmonar y fisiopatológica, desglosada previamente, pareciera indicar que los pacientes con EPOC tienen expresiones clínicas de las modificaciones en el reloj biológico respiratorio. En un estudio multicéntrico se reportaron encuestas por internet de los síntomas de 803 pacientes con EPOC, la mañana fue el momento del día en el que los pacientes refirieron más síntomas, principalmente disnea, y esto se relaciona con peor desempeño en las actividades matutinas¹³. Otro estudio observacional, desarrollado en 17 países europeos, evaluó los síntomas de 2441 pacientes con EPOC (todos cumplieron consulta médica, entrevista telefónica y función pulmonar). Disnea fue el síntoma más reportado con 72,5%. El 62,7% de los pacientes reconocieron variabilidad de los síntomas, “al levantarse” y “al final de la mañana” fueron los momentos del día con mayor reporte; en la suma de ambos momentos, 55% de los pacientes refirió más disnea, 82,9% flema y 71,2% tos¹⁴. Este y otros estudios destacan el impacto que tienen los síntomas matutinos en las actividades rutinarias de los pacientes, que les limitan el uso de escaleras, bañarse, vestirse, preparar el desayuno, etc.^{15, 16}.

Cronoterapia en la EPOC: evidencia disponible

Desde la década de los 80 existen reportes del impacto de la farmacoterapia en el ritmo circadiano de la EPOC. El tratamiento con teofilina de liberación prolongada incrementa flujo espiratorio pico y genera un cambio significativo del ritmo circadiano al reducir la caída matutina del mismo¹⁷. Similar hallazgo ocurre con terbutalina oral de liberación prolongada, aumenta el VEF₁ y la presión arterial de oxígeno durante las 24 horas del día, pero con un cambio relativo mayor en las últimas horas de la noche y las primeras de la mañana¹⁸. Un aspecto interesante es la conservación del ritmo pero de menor amplitud, es decir, la magnitud entre la acrofase y la batifase se reduce y esto ocurre por el impacto positivo de la terapia sobre el descenso del VEF₁ en la noche. Esto lo podemos observar en el estudio con tiotropio administrado en la mañana o

en la noche¹⁹, que aumenta el VEF₁ durante las 24 horas del día independientemente del momento de aplicación del fármaco y reduce la variabilidad del VEF₁ a expensas del menor descenso en la noche e inicio de la mañana. Cuando este cambio ocurre, la curva circadiana se asemeja a la de los controles de la Figura 2.

Al evaluar el impacto de esta modificación funcional en los síntomas del paciente, encontramos algunas investigaciones que corroboran la mejoría en horas matutinas. Partridge y colaboradores evaluaron 442 pacientes con EPOC y VEF₁ <50%, recibiendo formoterol/budesonida 9/320 µg o salmeterol/fluticasona 50/500 µg BID; ambas combinaciones fueron eficaces en reducir los síntomas, pero formoterol/budesonida fue más efectiva en mejorar las actividades matutinas, esta diferencia pudiera estar relacionada al rápido inicio de acción del formoterol²⁰. También la adición de formoterol/budesonida al tratamiento con tiotropio mejora los síntomas y las actividades matutinas²¹.

Conclusiones

La EPOC presenta variabilidad funcional durante las 24 horas del día y esta se relaciona con los síntomas de los pacientes, que reportan mayor severidad y limitación de las actividades al levantarse y en las primeras horas de la mañana. Los tratamientos disponibles inciden positivamente en mejorar función pulmonar, síntomas y actividades diurnas. Es posible que los fármacos con rápido inicio de acción tengan un mayor impacto en el alivio de la disnea cuando el paciente comienza las actividades e incide en un mejor desempeño matutino, sin embargo, esto debería ser comprobado con nuevos ensayos de diseño adecuado que compare medicamentos, tanto β₂ agonistas como anticolinérgicos, que alcancen su inicio de acción con diferente rapidez. Los nuevos broncodilatadores de 24 horas de duración podrían representar un objetivo de interés para evaluar estas diferencias.

Conflictos de interés: El autor ha recibido financiación de Novartis, Bayer y Boehringer para asistir a congresos; es médico consultor de Novartis y Bayer; ha hecho declaraciones públicas de temas relacionados al del manuscrito en congresos, simposios y medios de comunicación.

Bibliografía

1. Litinski M, Scheer FAJL, Shea SA. Influence of the circadian system on disease severity. *Sleep Med Clin* 2009; 4: 143-63.

2. Durrington HJ, Farrow SN, Loudon AS et al. The circadian clock and asthma. *Thorax* 2014; 69: 90-92.
3. Lewinsohn HC, Capel LH, Smart J. Changes in forced expiratory volumes throughout the day. *Br Med J* 1960; 1(5171): 460-62.
4. Hetzel MR. The pulmonary clock. *Thorax* 1981; 36: 481-6.
5. Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732-738.
6. Guberan E, Williams MK, Walford J et al. Circadian variation of FEV in shift workers. *Br J Ind Med* 1969; 26: 121-5.
7. Barnes PJ. Circadian variation in airway function. *Am J Med* 1985; 79 (suppl 6A): 5-9.
8. Mortola JP. Breathing around the clock: an overview of the circadian pattern of respiration. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91: 119-129.
9. Sukumaran S, Jusko WJ, DuBois DC et al. Light-dark oscillations in the lung transcriptome: implications for lung homeostasis, repair, metabolism, disease and drug action. *J Appl Physiol* 2011; 110: 1732-47.
10. Gibbs JE, Beesley S, Plumb L et al. Circadian Timing in the lung; a specific role of bronchiolar epithelial cells. *Endocrinology* 2009; 150: 268-76.
11. Casale R, Pasqualetti P. Cosinor analysis of circadian peak expiratory flow variability in normal subjects, passive smokers, heavy smokers, patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with interstitial lung disease. *Respiration* 1997; 64: 251-6.
12. Hwang JW, Sundar IK, Yao H et al. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway. *FASEB J* 2014; 28: 176-94.
13. Partridge MR, Karlsson N, Small IR. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2043-8.
14. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37: 264-72.
15. Roche N, Small M, Broomfield S et al. Real World COPD: Association of Morning Symptoms with Clinical and Patient Reported Outcomes. *COPD* 2013; 10: 1-8.
16. O'Hagan P, Chavannes NH. The impact of morning symptoms on daily activities in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Med Res Opin* 2014; 30 (2):301-14.
17. Rivington RN, Calcutt L, Hodder RV et al. Safety and efficacy of once-daily Uniphyll tablets compared with twice-daily Theo-Dur tablets in elderly patients with chronic airflow obstruction. *Am J Med* 1988; 85(suppl 1B): 48-53.
18. Postma DS, Koeter GH, van der Mark TW et al. The effects of oral slow release terbutaline on the circadian variation in spirometry and arterial blood gas levels in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1985; 87: 653-7.
19. Calverley PM, Lee A, Towse L et al. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 855-60.
20. Partridge MR, Schuermann W, Beckman O et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3: 1-11.
21. Welte T, Miravittles M, Hernandez P et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 741-50.