

BROMURO DE ACLIDINIO

Sánchez Ruiz-Gordoa M. Servicio de Farmacia del Hospital La Mancha Centro de Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
Fernández-Corada Sánchez A. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo

El bromuro de aclidinio es el segundo anticolinérgico de larga duración indicado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que sólo ha demostrado eficacia frente a placebo. La eficacia frente a otros tratamientos activos en la EPOC y su seguridad a largo plazo no han sido evaluadas.

INDICACIONES

El bromuro de aclidinio (BA) está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con EPOC^{1,2}.

POSOLOGÍA

La posología recomendada es una inhalación dos veces al día. En cada inhalación, el dispositivo Genuair® libera por la boquilla una dosis media de 400 mcg de BA equivalente a 343 mcg de aclidinio.

No requiere ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia renal o hepática^{1,2}.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El BA es un antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos. Actúa en los pulmones provocando una inhibición rápida, dependiente de la dosis y prolongada de la broncoconstricción inducida por la acetilcolina.

Se hidroliza con rapidez en el plasma, presentando un bajo grado de efectos adversos anticolinérgicos sistémicos^{1,2}.

EFICACIA CLÍNICA

La evidencia de eficacia clínica de BA en la EPOC se basa en dos ensayos en fase III de diseño similar: uno de 24 semanas de duración (el pivotal ATTAIN³, n=828) y otro de 12 semanas (ACCORD COPD I⁴, n=561) en los que se comparó la eficacia y seguridad de 200 mcg o 400 mcg de BA dos veces al día (BID) frente a placebo en pacientes con EPOC moderada-grave⁵. La variable principal para evaluar la eficacia que se utilizó en ambos estudios, fue el cambio en el volumen tras el primer segundo de espiración forzada (VEF1) antes de la primera dosis matinal. Como variables secundarias se seleccionaron el VEF1 a las 3 horas (pico de efecto), la disnea, el estado de salud específico para la enfermedad, exacerbaciones y uso de medicación de rescate⁶ (en ambos ensayos se permitió el uso de corticoides, teofilina y salbutamol).

En el estudio ATTAIN³ el cambio VEF1 respecto al valor basal fue estadísticamente significativo respecto a placebo en el sexto mes, 99 ml (IC 95%=57-141) para la dosis de 200 mcg y 128 ml (IC 95%=85-170) para 400 mcg, no siendo significativa la diferencia entre ambas dosis. También fueron estadísticamente significativos respecto a placebo la disnea medida por el "Transition Dyspnoea Index" (TDI) en la dosis de 400 mcg, y para ambas dosis: los valores en el VEF1 a las 3 horas de tratamiento (pico) y la clínica según el "St. George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ). Se redujo el número de exacerbaciones y la medicación de rescate (una reducción de 0,95 inhalaciones

al día a los 6 meses (p=0,005))⁶. En el otro estudio en fase III (ACCORD COPD I) se obtuvieron resultados similares⁴.

Los únicos estudios en los que BA se comparó con fármaco activo son dos estudios de búsqueda de dosis en fase II⁵.

En ellos se comparó BA 400 mcg BID frente a 18 mcg de tiotropio una vez al día, 400 mcg o 200 mcg de BA BID frente a 12 mcg de formoterol BID y frente a placebo. La variable principal fue el cambio con respecto al valor basal del VEF1 AUC₀₋₁₂ (área bajo la curva del VEF1 durante 12 horas) en el día 15 de tratamiento. A pesar de que estos estudios no fueron diseñados para mostrar equivalencia o no inferioridad, BA 400 mcg BID no presentó diferencia significativa respecto al tiotropio ni en el análisis por intención de tratar ni en el análisis por protocolo. Tampoco se encontró diferencia en el estudio comparativo con formoterol BID^{5,6}.

La dosis de 200 mcg BID obtuvo menor eficacia, a pesar de no existir diferencia significativa en VEF1 AUC₀₋₁₂⁵.

SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (6,6%), nasofaringitis (5,5%), congestión (3%) y diarrea (2,7%)^{1,2}.

La aparición de cualquier evento grave fue parecida para placebo (4,8%), 200 mcg BID (4,8%) y 400 mcg BID (4,4%). El principal efecto adverso fue la aparición de exacerbación de la EPOC, siendo menor para los pacientes tratados con BA 400 mcg BID (11,8%) que para los tratados con placebo (15,6%)⁵.

Al final del estudio pivotal⁴ se notificaron 14 muertes, 4 de ellas de origen cardiovascular en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica. En el estudio de seguridad a largo plazo se observó un aumento en el intervalo PR en el electrocardiograma superior en el grupo de 400 mcg (3,3%) que en el de placebo (2,6%). Ningún efecto pudo relacionarse con la medicación⁵.

En cuanto a los efectos anticolinérgicos cardiovasculares, debe utilizarse con precaución en pacientes con IAM en los 6 meses previos, angina inestable, arritmia de nuevo diagnóstico en los 3 meses previos u hospitalización en los 12 meses previos debido a IC de las clases funcionales III y IV según la NYHA^{1,2}. Por ello, se ha implementado un plan de farmacovigilancia de los eventos cardiacos de 5 años de duración como parte de la autorización de comercialización del fármaco⁷.

Se ha utilizado concomitantemente con broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados sin presentar interacciones. No se recomienda su administración concomitante con otros anticolinérgicos^{1,2}.

No debe utilizarse en caso de asma ni en broncoespasmo agudo por exacerbación de la enfermedad. Así mismo, puede causar broncoespasmo paradójico, debiendo suspender el tratamiento inmediatamente^{1,2}.

Puede provocar efectos antimuscarínicos como sequedad de boca, retención urinaria e incremento de la presión intraocular por lo que debe emplearse con precaución en pacientes con hiperplasia prostática sintomática, obstrucción del cuello vesical o con glaucoma de ángulo estrecho.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Se debe tener en cuenta que los ensayos de evaluación de eficacia de BA son frente a placebo. A pesar de que no existen estudios de calidad de comparación directa entre BA y bromuro de tiotropio o formoterol parecen tener una actividad similar.

En cuanto a la duración de los estudios, sólo el ensayo pivotal frente a placebo (6 meses) cumple las recomendaciones de duración de las GPC, limitando las posibles evidencias de exacerbación de la enfermedad y de efectos adversos a largo plazo⁸. Presenta efectos adversos comunes a los inhaladores anticolinérgicos.

La administración BID parece relacionarse con un efecto broncodilatador nocturno superior al producido por la administración matinal diaria de tiotropio, así como menor sequedad de boca y efectos antimuscarínicos⁹. Por otra parte, la

administración BID podría disminuir la adherencia terapéutica.

El inhalador multidosis de polvo seco Genuair® parece presentar mayor facilidad de uso respecto a las terapias alternativas, así como favorecer la correcta administración mediante un indicador de dosis.

La AEMPS ha publicado recientemente un informe en el que concluye que los datos disponibles no permiten concluir que existan diferencias clínicas relevantes con otros anticolinérgicos inhalados autorizados como bromuro de tiotropio, mientras que no hay datos comparativos con bromuro de ipatropio⁶.

CONCLUSIONES

1. Los estudios existentes muestran un perfil similar al bromuro de tiotropio y al formoterol a pesar de que no existen estudios comparativos de eficacia.
2. Su perfil de seguridad es similar al de otros inhaladores anticolinérgicos, si bien, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo. Por ello, las agencias reguladoras han puesto en marcha un plan de farmacovigilancia de los posibles eventos cardíacos relacionados con su uso para permitir su comercialización.
3. No existen estudios suficientes para asegurar sus ventajas hipotéticas por la administración dos veces al día, aunque parece que el nuevo dispositivo puede facilitar su administración.

Presentaciones: Eklira Genuair®/Bretaris Genuair® 322 mcg 60 dosis (47,61 €).

Grupo terapéutico: R03BB. Antiasmáticos: anticolinérgicos.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Bromuro de Aclidinio 322 mcg/ 12 h.	580,35 €
Formoterol 12 mcg/12 h.	273,75 €
Salmeterol 50 mcg/12 h.	452,60 €
Bromuro de Glicopirronio 44 mcg/24 h.	580,35 €
Bromuro de Tiotropio 18 mcg/24 h.	594,95 €
Indacaterol 150-300 mcg/24 h.	609,55 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación enero 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Bretaris Genuair®. Laboratorio Menarini. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf.
2. Ficha técnica Eklira Genuair®. Laboratorio Almirall S.A. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf.
3. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Jones P, Singh D., et al. Eur Respir J 2012; 40: 830-836.
4. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). Kerwin EM, D'Urzo AD., et al. COPD. 2012 Apr;9(2):90-101.
5. Agencia Europea del medicamento. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (European Public Assessment Report,EPAR). Eklira Genuair®. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002211/WC500132663.pdf.
6. Informe de posicionamiento terapéutico de bromuro de aclidinio (Eklira Genuair®/Bretaris Genuair®). AGEMED y PS. 18 diciembre 2012.].
7. Aclidinium Bromide: An Alternative Long-Acting Inhaled Anticholinergic in the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Woods J., Nealy K., Barrons R. Ann Pharmacotherapy 2013;47:1017-28.
8. Commissioning Support Aclidinium bromide. Eklira Genuair®. MTRAC. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Noviembre 2012.
9. Aclidinium bromide for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. RDTC. NHS. Octubre 2012. N° 117.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012