

## BROMURO DE TIOTROPIO EN ASMA

Monteagudo Martínez N, Romero Candel G, Díaz Rangel M  
Servicio de Farmacia. GAI Albacete

*Bromuro de tiotropio es un fármaco broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada aprobado para el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y recientemente, autorizado también para el tratamiento del asma.*

*Una proporción importante de pacientes con asma presentan un mal control de la enfermedad, con síntomas y exacerbaciones recurrentes a pesar del tratamiento de elección. El objetivo es reducir síntomas y exacerbaciones de la broncoconstricción, permitiendo a los pacientes una calidad de vida normal.*

### INDICACIONES

Bromuro de tiotropio está indicado en EPOC, como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas<sup>1</sup>. En septiembre de 2014<sup>2</sup>, se aprobó para el tratamiento del asma, como broncodilatador adicional de mantenimiento en pacientes adultos que estén siendo tratados con la combinación de mantenimiento de corticosteroides inhalados (GCI) ( $\geq 800$ mcg budesonida/día o equivalente) y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) y que hayan experimentado una o más exacerbaciones graves en el último año<sup>1</sup>.

### POSOLOGIA

La dosis recomendada para adultos es de 5 mcg de tiotropio (equivalentes a 6,248 mcg de bromuro de tiotropio monohidrato) administrados en dos pulsaciones (2,5 mcg de tiotropio/pulsación) una vez al día y a la misma hora mediante vía inhalatoria. No debe superarse la dosis recomendada. El dispositivo aprobado es el Respimat®.

En el tratamiento del asma el beneficio completo será evidente después de varias dosis del medicamento.

Respecto a las poblaciones especiales, mencionar que en pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia hepática y pacientes con insuficiencia renal leve, se puede utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. En el caso de pacientes con insuficiencia renal moderada-grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$ ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. Además, no existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada. Tiene una afinidad similar por los diferentes subtipos de receptores (M1 a M5). En las vías aéreas, este fármaco se une, de forma competitiva y reversible a los receptores M3 de la musculatura lisa bronquial, antagonizando el efecto colinérgico de la acetilcolina, provocando relajación de la musculatura lisa bronquial y broncodilatación. El efecto es dependiente de la dosis y con una duración de más de 24 horas. Como anticolinérgico N-cuaternario, es tópicamente selectivo en bronquios cuando se administra por inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que aparezcan efectos anticolinérgicos sistémicos.

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas, aproximadamente el 40% de la dosis inhalada de bromuro de tiotropio se deposita en los pulmones, órgano diana y el resto de dosis se deposita en el tracto gastrointestinal. Se observaron concentraciones plasmáticas máximas de tiotropio 5-7 minutos después de la inhalación. Respecto a la eliminación, la semivida efectiva de tiotropio oscila entre 27-45 horas después de la inhalación en voluntarios sanos y en pacientes con EPOC; y de 34 horas en pacientes con asma<sup>1</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia clínica de tiotropio ha sido demostrada en dos estudios fase III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, conocidos como PrimoTinAasthma<sup>3,4</sup>. Engloban a 912 pacientes, con un seguimiento de 48 semanas y con unos resultados en el Cuestionario del control del asma de 1,5 o mayor (ACQ-7).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes sintomáticos con tratamiento de mantenimiento con GCI con  $\geq 800$ mcg de budesonida diarios o un equivalente, además de un LABA.
- Los pacientes con otras enfermedades pulmonares o EPOC fueron excluidos.
- Los pacientes tenían entre 18 y 75 años (53 años de media) y debían haber tenido una crisis tratada con corticosteroides el año previo al estudio,

Los pacientes recibieron 5mcg al día de tiotropio o bien placebo.

El endpoint primario y secundario fue el cambio que se produjo a las 24 semanas de tratamiento en el pico y valle del FEV1. El endpoint terciario fue el tiempo transcurrido hasta la primera crisis grave que requiera corticoides durante  $\geq 3$  días, evaluado a la semana 48 del estudio.

El punto de partida del FEV1 para los pacientes antes del uso del broncodilatador fue de 1,603ml. De forma secundaria se evaluaron a los pacientes con el cuestionario del control del asma 7 (ACQ-7) y el cuestionario de calidad de vida (AQLQ).

Tras 24 semanas, tiotropio mejoró la capacidad pulmonar comparada con placebo, mejorando el pico y el valle de FEV1 en 0,110 litros (95% IC [0,063 a 0,158],  $p < 0,0001$ ) y 0,093 litros (95% IC [0,050 a 0,137],  $p < 0,0001$ ), respectivamente<sup>4</sup>.

Esto quiere decir, que tiotropio mejora la capacidad pulmonar

en este tipo de pacientes, mejorando los valores de FEV1.

En cuanto a las crisis asmáticas, el tiempo de sufrir una primera exacerbación en el 25% de los pacientes se incrementó una media de 56 días (282 días vs 226 días) comparado con placebo (HR 0,79; 95% IC [0,62 a 1,00] p=0,03). Se redujo un 20% el riesgo de sufrir una exacerbación por paciente. La reducción del riesgo relativo fue del 31% para empeoramiento del asma y del 24% en la media de los empeoramientos por paciente y año.

Los cuestionarios ACQ-7 y AQLQ no lograron la diferencia mínima clínicamente importante entre los grupos del estudio, y se obtuvieron resultados similares para el AQLQ.

- En un metanálisis<sup>5</sup> que engloba 6 ensayos clínicos del uso de tiotropio en asma (n=1648) se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, mejorando los índices de la espirometría, incluyendo el pico y el valle de la FEV1 comparado con placebo. Sin embargo, no se obtuvo diferencia en los cuestionarios de calidad de vida ni de control del asma.

En los estudios disponibles, tiotropio es comparado con placebo, y no hay estudios comparativos hasta el momento con otros tratamientos utilizados para el asma.

No hay datos sobre ingresos hospitalarios o mortalidad.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes se pueden atribuir a las propiedades anticolinérgicas, siendo las de mayor incidencia sequedad de boca, dolor de cabeza, nasofaringitis, sinusitis, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria y glaucoma<sup>3,6</sup>.

De acuerdo con su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con: infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York

Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo.

Después de la administración de bromuro de tiotropio, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bromuro de ipratropio en niños y adolescentes<sup>1</sup>.

## LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El tratamiento estándar de los pacientes con asma mal controlado consiste en LABA en combinación con GCI. A pesar de que este tratamiento es efectivo, algunos pacientes con asma sufren exacerbaciones frecuentes y obstrucción del flujo aéreo persistente.

Las Guía Española para el manejo del Asma 2015 así como la Asthma Guidelines British Thoracic Society 2014, indican que en pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA y que tengan un FEV1/FVC posbroncodilatador  $\leq 70\%$ , la adición de tiotropio como tratamiento de mantenimiento podría ser una de las posibilidades terapéuticas para mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones<sup>7,8</sup>, aunque se requieren estudios a largo plazo que lo confirmen.

El tiotropio no se contempla como una opción de tratamiento en la guía SIGN.

## CONCLUSIONES

1. En pacientes con asma mal controlada, a pesar del uso de GCI y LABA, la adición de tiotropio retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta la incidencia de la primera exacerbación grave y proporcionó una moderada broncodilatación de forma mantenida.
2. No hay estudios con comparadores activos, ni sobre ingresos hospitalarios o mortalidad.
3. Se necesitan estudios a más largo plazo evaluar sus interacciones con otros fármacos.

**Presentaciones:** Spiriva respimat® 2,5mcg 60 pulsaciones (30 dosis) 1inh+1cart sol inhal (47.61 €).

**Grupo terapéutico:** RO3BB.Anticolinérgicos (antiasmáticos).

**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación reducida.

### COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

Bromuro de Tiotropio 5 mcg/24h	47,61€
Teofilina 200 mg/12h	4,80€
Salbutamol 4 mg/8h	8,43€
Bambuterol 10 mg/24h	9,90€
Montelukast 10 mg/24h	22,50€

Fuente: Nomenclador de facturación Digitalis diciembre de 2015.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Spiriva Respimat® [Internet]. Alemania: Boehringer Ingelheim International GmbH; 2014 [citado 17 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>.
2. Tiotropium-what role in asthma? DTB [Internet]. 2015 [Oct 2015]; Volumen (53): 102-104. Disponible en: <http://dtb.bmj.com/content/53/9/102.full>.
3. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. New England Journal of Medicine. 2012; 367: 1198-207.
4. Asthma: tiotropium (Spiriva Respimat); National Institute for Health and Care Excellence; publicado 3 marzo 2015. Guía NICE, 2015.
5. Lee SW et al. Long-acting anticholinergic agents in patients with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014; 18: 1421-30.
6. Befekadu E et al. Tiotropium in asthma: a systematic review. J Asthma Allergy. 2014; 7:11-21.
7. Guía española para el manejo del asma. GEMA 2015. Madrid: Luzán S, S. A. de Ediciones; 2015.
8. British guideline on the management of asthma <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/141/index.html>. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network clinical guideline 141 (2014).

## Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, 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 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