

BROMURO DE TIOTROPIO

Ventura López P, Muñoz Carreras M.I. Farmacéuticas Atención Primaria Puertollano y Alcázar de San Juan

CODIGO ATC: R03BB04

VALORACION TERAPEUTICA: ★★ (Modesta mejora terapéutica)

El bromuro de tiotropio (TI) es un nuevo fármaco broncodilatador anticolinérgico, relacionado estructuralmente con el bromuro de ipratropio (IP) pero con una duración de acción más prolongada que él, lo que permite una administración en dosis única diaria.

INDICACION (1)

El TI está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

POSOLOGÍA (1)

La dosis recomendada es la inhalación del contenido de una cápsula de 18 mcg de TI mediante dispositivo HandiHaler® (inhalador de polvo seco), una vez al día y a la misma hora. Sólo debe inhalarse con este dispositivo. No debe superarse la dosis recomendada.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

El TI es un antagonista competitivo y reversible de los receptores M1 y M3 del músculo liso bronquial, receptores que juegan un importante papel en la broncoconstricción y en la producción de moco. La lenta disociación de estos receptores le confiere una vida media larga (35 horas) y permite una dosificación única diaria

FARMACOCINÉTICA (1,2)

La mayor parte de la dosis inhalada se deposita en el tracto gastrointestinal y una pequeña parte en el pulmón, desde donde se absorbe rápidamente obteniéndose concentraciones plasmáticas máximas 5 minutos después de la inhalación. El efecto broncodilatador máximo se obtiene a los 90-180 minutos aunque se observan efectos a los 30 minutos. El 14% de la dosis se elimina inalterado por la orina y el resto por heces. La vida media de eliminación es 5-6 días y el estado estacionario se alcanza a las 2-3 semanas.

EFICACIA CLÍNICA (3-6)

La seguridad y eficacia de tiotropio ha sido comparada con placebo, ipratropio y salmeterol en estudios aleatorizados, doble ciego, en pacientes con EPOC moderada en situación estable.

Frente a Ipratropio:

En una publicación se combinan los resultados de 2 ensayos clínicos con idéntico diseño, aleatorizados, doble ciego, de un año de duración, con grupo control, que incluyen un total de 535 pacientes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) < 65%. En ellos se comparan 18 mcg /24 h. de TI con 40 mcg/ 6h de IP, obteniéndose los siguientes resultados: El FEV1 medido a las 23-24 h de la administración de TI y a las 8-9 h de IP fue significativamente mayor para el primero (120 ml frente a 30 ml respectivamente, p<0,001) y la capacidad vital forzada (FVC) 320 ml frente a 110 ml. Disminuyeron las exacerbaciones de la EPOC en el grupo de TI (35% frente a 46%, p=0,014) y mejoró significativamente la disnea y el índice de calidad de vida.

Es importante reseñar que los dispositivos de administración de ambos fármacos fueron diferentes, en forma de polvo seco con dispositivo HandiHaler para TI e inhalador de cartucho presurizado (MDI) para IP. Además el FEV1 para IP se midió a las 8-9 h de su administración, cuando la duración de acción de este fármaco es de 3-6 h, por lo que posiblemente los resultados del estudio favorecen al TI. Por otro lado no se comparan dosis de 80 mcg /6-8 h de TI, habituales en EPOC moderado-severo.

Frente a Salmeterol:

En un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, con 623 pacientes y duración de 6 meses, se comparó TI 18 mcg/24 h polvo seco frente a salmeterol 50 mcg/12 h dispositivo MDI. TI mejoró de manera significativa el FEV1 (137 ml frente a 85 ml), sin embargo no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las exacerbaciones de EPOC ni disnea. El porcentaje de pacientes con cambios significativos en la calidad de vida fue superior en el grupo de TI (51% frente a 40% p<0,05).

EFEITOS SECUNDARIOS (1,6)

En los estudios de TI frente a placebo, la sequedad de boca fue la reacción adversa que apareció con mayor frecuencia (16% y 2,7% respectivamente), aunque en la

mayoría de los casos es leve y desaparece al continuar el tratamiento. Otros efectos adversos son sinusitis, faringitis, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, glaucoma.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, atropina o derivados (ipratropio, oxitropio) así como a la lactosa (excipiente).

Al ser un broncodilatador de mantenimiento, no debe utilizarse en tratamientos de rescate de los episodios agudos de broncoespasmo.

Después de su administración pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Al igual que con otros fármacos anticolinérgicos, debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

En casos de insuficiencia renal moderada a grave (Clcr ≤ 50 ml/min) debe usarse solamente si el beneficio esperado supera el riesgo, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida.

No se disponen de datos en embarazo o en periodos de lactancia por lo que no deben usarse a no ser que el beneficio supere el riesgo. Tampoco se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

INTERACCIONES (1)

No se han observado interacciones con

broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas ni corticoides orales o inhalados (fármacos usados en el tratamiento de la EPOC), aunque no se han realizado estudios específicos de interacción con estos fármacos. No se recomienda el uso concomitante con otros fármacos anticolinérgicos.

CONCLUSIONES

1. El TI es el primer broncodilatador anticolinérgico de administración única diaria.
2. Los estudios con TI 18 mcg/24 h han demostrado una eficacia mayor que IP 40 mcg/6 h en mejorar FEV1, disnea y calidad de vida de los pacientes y disminuir las exacerbaciones de la EPOC y, aunque las dosis comparadas de IP se encuentran por debajo de las usadas habitualmente en EPOC moderado-severo y los dispositivos de inhalación son diferentes.
3. Frente a salmeterol ha demostrado mayor eficacia en mejorar la función pulmonar.
4. No se conoce la seguridad a largo plazo del TI (más de un año) y la elevada incidencia de sequedad de boca puede ser un importante problema para algunos pacientes.
5. El elevado coste del tratamiento hace necesario disponer de estudios de coste/efectividad para determinar su lugar en el tratamiento de la EPOC.

Principio activo	Nombre comercial	PVP (Euros)	DDD (mg)	Coste DDD (Euros)
Tiotropio	Spiriva® 18 mcg/cap-30cáps +1 dispositivo HandiHaler	57,44	0,018	1,91
Ipratropio	Atrovent® inhaletas 40 mcg/caps-60 caps Atrovent® 20 mcg/dosis-300 dosis Aerosol 15 ml	8,42 7,00	0,12	0,42 0,14
Salmeterol	Beglan, Betamican, Inaspir, Serevent 25 mcg-120 inhalac Beglan, Betamican, Inaspir, Serevent 50 mcg-60 alveolos	36,97 – 38,57 38,77 – 40,37	0,1	1,23- 1,29 1,29- 1,35

Fuente: Nomenclator DIGITALIS. Noviembre 2003.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica tiotropio: Spiriva®. Lab Boehringer Ingelheim. 2002.
2. Tiotropium. Drugdex Drugs Evaluation. Micromedex Healthcare Series Vol 118, 2003.
3. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Kordecki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. Thorax. 2000 Apr;55(4):289-94.
4. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst Ap, Bantje TA, Kesten S, Kordecki L, Cornelissen PJ. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 209-16.
5. Donahue JF, Van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, Kesten S, Towse L. A 6- month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. Chest. 2002 Jul; 122(1): 47-55.
6. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 209-16 Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 217-24.

Comité de Reducción: Arroyo Pineda V, González Gero M^a Y, Lloret Callejo M^a A, Montero Fernández M^a J, Muñoz Gavilán A, Muñoz Carreras M^a I, Pérez Rodríguez I, Ventura López P.

Colaboración: Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Edita SESCAM: Gerencias de Atención Primaria de : Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina y Toledo.

Buzón de Correo: Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-44 00 29. e-mail: pventura@sescam.org.

I.S.S.N.: 1576-2416 - D.L.: GU-142-2000 - NIPO: 352-00-071-1