



## Tiotropio en el asma grave

**Marcos Hernández**

Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, Argentina

### Introducción

El asma bronquial es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo. Y está claro que puede ser controlada pero no curada.<sup>1</sup> A pesar de existir múltiples tratamientos disponibles para el control del asma, una gran cantidad de pacientes tienen síntomas recurrentes y exacerbaciones, lo cual denota el pobre control de la enfermedad. En este grupo de pacientes, las opciones terapéuticas suelen tener limitaciones debido a altos costos, falta de acceso, efectos adversos, escasa eficacia y la inconveniencia en la vía de administración.<sup>2,3</sup>

Según la guía internacional ERS/ATS (*European Respiratory Society/American Thoracic Society*), el asma se define como grave, si requiere tratamiento según el paso 4–5 de la guía GINA (*Global Initiative for Asthma*), esto implica el uso de corticoides inhalados en alta dosis y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada o anti-leucotrienos/teofilina, el año anterior o requerir corticoides sistémicos el 50% del último año para evitar que se convierta en no controlada, o sigue siendo no controlada a pesar de este tratamiento. Existen también criterios para definir al asma como no controlada. Esta debe tener alguna de las siguientes características:

- Exacerbaciones graves: al menos una hospitalización, estancia en una unidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica en el año anterior;
- Exacerbaciones frecuentes graves: dos o más series de corticoides sistémicos de más de 3 días, en el año anterior;
- Mal control de los síntomas: ACQ < 1,5 (cuestionario de control del asma) o ACT > 20 (test de control de asma), o no está bien controlada según las guías GINA y NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*);
- Limitación del flujo aéreo: VEF<sub>1</sub> post broncodilatador es < 80% del valor teórico (reducción de VEF<sub>1</sub>/CVF menor que el límite inferior normal); presentar asma con-

trolada que empeora con la reducción de las altas dosis de corticoides inhalados o sistémica (o biológicos) que el paciente recibe.<sup>4</sup>

El asma grave es una entidad aún poco comprendida. Se ha sugerido que podría ser una forma diferente de asma, en lugar de considerarla como un aumento de los síntomas del asma.<sup>5</sup> En la publicación del grupo ENFUMOSA, se cita el artículo de *Serra-Batllés J, et al* para hacer énfasis en el aumento de costos y utilización del servicio de salud de pacientes con asma grave (riesgo 15 veces mayor de utilizar los servicios de emergencia y un riesgo 20 veces mayor de internación que los pacientes con asma leve o moderada, generando alto gasto en salud).<sup>6</sup>

Esta revisión tiene por finalidad describir los estudios clínicos más importantes publicados sobre el uso de tiotropio en el asma grave, poder describir sus propiedades farmacológicas y revisar su lugar actual en el tratamiento de esta enfermedad.

### Propiedades farmacológicas

El bromuro de tiotropio es un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) que se administra por vía inhalatoria. En las vías respiratorias, el bromuro de tiotropio se une en forma competitiva y reversible a los receptores M<sub>3</sub> en la musculatura lisa bronquial, antagonizando los efectos de la acetilcolina, generando la relajación del músculo liso bronquial (broncodilatación).<sup>7</sup>

Se encuentra disponible en el mercado, desde el año 2002, tras recibir aprobación como tratamiento de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).<sup>8</sup> En 2014, se ha extendido su aprobación para la indicación en asma en pacientes adultos (solución para inhalación). Se encuentra indicado como complemento del tratamiento broncodilatador de mantenimiento, en pacientes adultos con asma que son tratados actualmente con la combinación de corticoides

inhalados ( $\geq 800$   $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesonida o su equivalente) y agonistas  $\beta_2$  acción prolongada y que experimentaron una o más exacerbaciones graves en el año anterior. La dosis recomendada es de 5  $\mu\text{g}/\text{día}$  (2 puff por día en el mismo momento del día).<sup>7</sup>

### Estudios clínicos

Los beneficios de tiotropio en el asma bronquial, como tratamiento de mantenimiento, habían sido notificados en reportes de casos y estudios de cohortes. Tres estudios clínicos evalúan la eficacia y seguridad de la adición de tiotropio, al tratamiento con un agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada más corticoides inhalados en altas dosis en pacientes con asma grave.

Fardon et al., en el año 2006, publicó un estudio aleatorizado, cruzado, doble ciego controlado con placebo, en 18 pacientes asmáticos severos no fumadores, con la finalidad de evaluar la utilidad de tiotropio en descenso de corticoides inhalados. El diseño del estudio se basó en un periodo inicial de 4 semanas de "wash out", seguidos de 4 semanas de administración de propionato de fluticasona 1000  $\mu\text{g}/\text{día}$ , para posteriormente realizar la aleatorización en dos grupos: uno de ellos recibiendo propionato de fluticasona 500  $\mu\text{g}/\text{día}$ , salmeterol 100  $\mu\text{g}/\text{día}$  y tiotropio 18  $\mu\text{g}/\text{día}$  y el otro recibiendo propionato de fluticasona 500  $\mu\text{g}/\text{día}$ , salmeterol 100  $\mu\text{g}/\text{día}$  más placebo por 4 semanas y luego en forma cruzada por otras 4 semanas.<sup>9</sup>

Como resultado la adición de salmeterol a la mitad de la dosis de fluticasona, logró una mejoría del pico flujo matinal y de las resistencias de la vía aérea. La adición de salmeterol y tiotropio produjo resultados similares, agregando incrementos medios de la CVF 240 mL ( $p < 0.059$ ), VEF<sub>1</sub> de 170 mL ( $p < 0.05$ ); reduciendo el óxido nítrico exhalado 2.86 ppb ( $p < 0.05$ ). No hubo diferencias en la capacidad pulmonar total, el volumen residual, los síntomas y la calidad de vida, entre ambos tratamientos.<sup>9</sup>

Kerstjens HA et al., en el año 2011 publicó un ensayo clínico con la finalidad de comparar la eficacia y seguridad de tiotropio en dos dosis diferentes. El diseño del estudio, fue doble ciego, cruzado con tres bloques de tratamiento de 8 semanas. Un total de 107 pacientes fueron aleatorizados para recibir 5  $\mu\text{g}$  tiotropio, 10  $\mu\text{g}$  o placebo a través del dispositivo Respimat®. Los pacientes presentaban asma grave no controlada (ACQ  $> 1,5$ ; VEF<sub>1</sub> pos broncodilatador  $< 80\%$  del valor predicho) a pesar del tratamiento de mantenimiento con una dosis alta de corticoides inhalados más un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada. La edad media de la población en estudio fue de 55 años (entre 18–75 años), con 5 o más años de historia de

asma y diagnóstico de asma grave persistente.

El objetivo principal del estudio fue el cambio del valor inicial del VEF<sub>1</sub> pico al final de cada período de tratamiento versus placebo, el cual resultó estadísticamente significativo para ambas dosis. Para la dosis de 5  $\mu\text{g}$  fue de 139 mL con un IC de 95% de 96 a 181 ( $p < 0.001$ ), para la dosis de 10  $\mu\text{g}$  fue de 170 mL, con un IC de 95% 128 a 213 ( $p < 0.001$ ). La diferencia entre las dosis de 5 y 10  $\mu\text{g}$  entre sí, no fue estadísticamente significativa.

En cuanto al VEF<sub>1</sub>, al final del intervalo de dosificación, fue mayor con tiotropio: con la dosis de 5  $\mu\text{g}$  alcanzó 86 mL (IC del 95%, de 41 a 132 mL) con la dosis de 10  $\mu\text{g}$  alcanzó 113 mL (IC del 95%, de 67 a 159 mL  $p < 0.0004$ ).

Los efectos adversos más comunes reportados con mayor frecuencia con el tratamiento de tiotropio que con placebo incluyeron tos, dolor de cabeza y boca seca, esta última más frecuente con la dosis de 10  $\mu\text{g}$ .

Como conclusión, este estudio muestra que la adición de tiotropio en pacientes asmáticos cuyos síntomas no son controlados con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un corticoide inhalado mejora significativamente la función pulmonar en pacientes con asma grave persistente.<sup>10</sup>

Otro estudio publicado por el mismo Kerstjens HA et al., financiado por Boehringer Ingelheim y Pfizer, en el año 2012, fue el estudio PrimoTina 1 y PrimoTina 2, dos estudios gemelos, aleatorizados, controlados con placebo, con la finalidad de demostrar la eficacia y seguridad de la adición de tiotropio, administrado a través del dispositivo Respimat, en comparación a placebo, a pacientes que recibían como tratamiento de mantenimiento un corticoide inhalado en altas dosis (budesonide  $\geq 800$   $\mu\text{g}$  o equivalente) y un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada. Se evaluaron los efectos de tiotropio 5  $\mu\text{g}/\text{día}$  vs placebo sobre la función pulmonar y exacerbaciones, en un total de 912 pacientes, durante un período de 48 semanas.<sup>11</sup>

La población en estudio tenía una edad media de 53 años (entre 18 y 75 años), con antecedentes de 5 o más años de asma, con diagnóstico previo a los 40 años, limitación del flujo aéreo persistente (VEF<sub>1</sub> post-broncodilatador  $\leq 80\%$  del valor predicho y CVF  $\leq 70\%$ , a los 30 minutos luego de cuatro puff de 100  $\mu\text{g}$  de salbutamol o 90  $\mu\text{g}$  de albuterol, a pesar de recibir un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada y un corticoide inhalado [ $\geq 800$   $\mu\text{g}$  budesonide o su equivalente]), antecedente de una exacerbación que requirió corticoides sistémicos en el último año, ser no fumadores o tener antecedentes de tabaquismo menor a 10 paquetes/año y no fumar el año previo antes del enrolamiento en el estudio, presentar una puntuación de en el ACQ-7  $\geq 1,5$ , haber tenido en el último año, al menos una exacerbación con requerimiento de corticoides sistémicos. Se excluyeron los pacientes que reciben

broncodilatadores anticolinérgicos, aquellos con diagnóstico previo de EPOC y con enfermedades coexistentes graves.<sup>11</sup>

Los objetivos principales del estudio fueron los cambios desde el inicio en el VEF<sub>1</sub> pico post-broncodilatador, y del VEF<sub>1</sub> valle (semana 24) y el tiempo a la primera exacerbación grave con necesidad de iniciar o duplicar los corticoides sistémicos por un periodo de 3 días o mayor (semana 48). En la semana 24, el cambio medio en el VEF<sub>1</sub> respecto al valor basal fue mayor con tiotropio que con placebo. En comparación con placebo, las diferencias en el VEF<sub>1</sub> pico en cada ensayo fueron 86 ml (IC del 95%: 20 a 152, p <0.05) y 154 ml (IC del 95%: 91 a 217, p <0.001); los cambios en el VEF<sub>1</sub> valle fueron 88 ml (IC del 95%: 27 a 149, p <0.01) y 111 ml (IC del 95%: 53 a 169, p <0.001), para el PrimoTina 1 y 2, respectivamente.<sup>11</sup>

El agregado de tiotropio al tratamiento, incrementó el tiempo a la primera exacerbación grave que fue de 282 días para tiotropio, en comparación con 226 días de placebo, (HR 0.79; IC del 95%: 0.62 a 1.00; p=0.03), con una reducción global del 21% en el riesgo de una exacerbación grave. El 26,9% de los pacientes que recibieron tiotropio tuvieron al menos 1 exacerbación grave en comparación con un 32,8% de los pacientes en el grupo placebo. Con respecto a otros objetivos secundarios de este estudio como el AQLQ y ACQ-7, no lograron diferencias significativas.<sup>11</sup>

## Conclusiones

La existencia de un grupo de pacientes con asma grave, donde la enfermedad es difícil de controlar o se requiere múltiples fármacos para lograrlo (corticoides inhalados en altas dosis más LABA), genera la necesidad de recurrir a nuevas terapias con mecanismos de acción diferentes a los ya incorporados.

En los pacientes con asma grave, la falta de control de los síntomas se explica en su mayoría por una mala adherencia al tratamiento, por lo tanto cualquier estudio con

la finalidad agregar un nuevo fármaco debe investigar y estimular el nivel de adherencia de los pacientes al tratamiento base, previo a la aleatorización de los grupos de manera de disminuir el sesgo en la intervención. En los estudios analizados en esta revisión, no se realizó dicha intervención. Cabe resaltar en el análisis final que no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que enfrenten a tiotropio con otros broncodilatadores en este grupo de pacientes.

La adición de un broncodilatador de acción prolongada con acción sobre el sistema colinérgico, como tiotropio, ha demostrado mejorar la función pulmonar y aumentar el tiempo libre de exacerbaciones graves en forma significativa. En este grupo de pacientes lograr beneficios, aunque sean modestos, justifica tenerlo como una opción terapéutica.

## Referencias

14. Global Initiative for Asthma (GINA), 2015. Global strategy for asthma management and prevention [online]. Available: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf) [Accessed 19 August 2015].
15. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
16. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2011 ([http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report2011\\_May4.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf)).
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al.: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73
18. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
19. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejou E, et al. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12: 1322-1326.
20. Spiriva Respimat 2.5 microgram, inhalation solution. Summary of product characteristics. Boehringer Ingelheim International GmbH, December 2014.
21. Tiotropium – what role in asthma? *Drug and Therapeutics Bulletin* 2015; 53: 102-104.
22. Fardon T, et al. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med.* 2007 Jun; 101(6):1218-28. Epub 2006 Dec 18.
23. Kerstjens HA et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 308-14.
24. Kerstjens HA et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-207. ne in the placebo group.