

Beneficios clínicos de tiotropio, un nuevo broncodilatador anticolinérgico

J. L. IZQUIERDO ALONSO

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario. Guadalajara

CLINICAL BENEFITS OF TIOTROPIUM, A NEW ANTICHOLINER -
GIC BRONCHODILATADOR

RESUMEN

Los broncodilatadores constituyen actualmente la primera opción terapéutica para el control de los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los anticolinérgicos son el primer paso en el abordaje escalonado de este proceso, aunque su corta vida media es una seria limitación en el tratamiento de pacientes que presentan síntomas de forma crónica. Sin embargo, se han producido importantes avances en esta área. Tiotropio, usado una vez al día, se ha mostrado superior que ipratropio, presentando igualmente una posología más cómoda que los beta-2 agonistas de larga duración. Por este motivo, tiotropio puede posicionarse en los próximos años como el fármaco de primera elección en pacientes con EPOC que presenten síntomas persistentes.

PALABRAS CLAVE: EPOC. Anticolinérgicos. Tiotropio.

ABSTRACT

Bronchodilators are, at the present time, the mainstay of symptomatic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Anticholinergics are the first step in the clinical management of these patients although its short half life constitutes a serious limitation in patients with persistent symptoms. However, there have been some important developments on this area. Tiotropium bromide, used once daily shows several clinical advantages when it is compared with ipratropium bromide or with long acting beta-2 agonists. This suggests that tiotropium bromide could be in coming years one of the first options for the treatment of COPD.

KEY WORDS: COPD. Anticholinergics. Tiotropium.

Izquierdo Alonso JL. Beneficios clínicos de tiotropio, un nuevo broncodilatador anticolinérgico. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 640-643.

INTRODUCCIÓN

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, causada principalmente por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco (1). Es uno de los motivos más frecuentes de consulta por enfermedad respiratoria, supone el 35% de las consultas externas de neumología y el 10% de las de atención primaria (2). En España, la EPOC representa la 4.ª causa de mortalidad, con una tasa global de 33 casos por 100.000 habitantes, que se eleva a 176 por 100.000 habitantes mayores de 75 años (3). En los próximos años, es de esperar que el impacto de la EPOC sea aún mayor, ya que si bien entre 1966 y 1995 las tasas de mortalidad por problemas cardiovasculares y cerebrovasculares se redujeron en un 45 y 58% respectivamente, la mortalidad por EPOC aumentó un 71% (4).

Aunque los broncodilatadores no modifican la historia natural de la enfermedad, son el tratamiento sintomático más importante (5); la mejoría de los síntomas no siempre se correlaciona con cambios significativos en los parámetros clásicos de función pulmonar. La reciente guía clínica de SEPAR y las directrices GOLD (1,6) incluyen los fármacos anticolinérgicos como tratamiento de primera línea. Sin embargo, el principal anticolinérgico usado hasta la fecha (bromuro de ipratropio) presenta el inconveniente de ser poco selectivo y de tener una vida media corta, lo cual hace difícil su aplicación estricta en tratamientos crónicos. La próxima aparición de anticolinérgicos más selectivos, con una acción más prolongada y aún menos efectos secundarios puede suponer un avance importante en el tratamiento de los pacientes con EPOC.

Trabajo aceptado: 29 de mayo de 2002

Correspondencia: José Luis Izquierdo Alonso. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de Sangre, s/n 19002 Guadalajara. e-mail: jia01gu@nacom.es

ANTICOLINÉRGICOS

Teniendo en cuenta la importancia de los receptores muscarínicos, resulta sorprendente el escaso desarrollo de sus antagonistas ya que pueden tener un papel decisivo, al menos teóricamente, en diversos campos de la medicina (urológico, gastrointestinal, respiratorio, etc.). Esta "penuria" se explica por la dificultad de encontrar fármacos que actúen selectivamente sobre el órgano diana. La farmacoterapia pulmonar tiene la ventaja de que puede actuar directamente administrando la medicación por vía inhalada; pero para que esta forma de administración sea eficiente es necesario que los fármacos antimuscarínicos que se administren tengan una baja absorción sistémica. Los amonios cuaternarios (ipratropio, oxitropio y tiotropio) cumplen con este requisito.

Actualmente, se conocen 5 subtipos de receptores muscarínicos, de los cuales, al menos 3 participan en el control del calibre de la vía aérea (7) (Fig. 1).

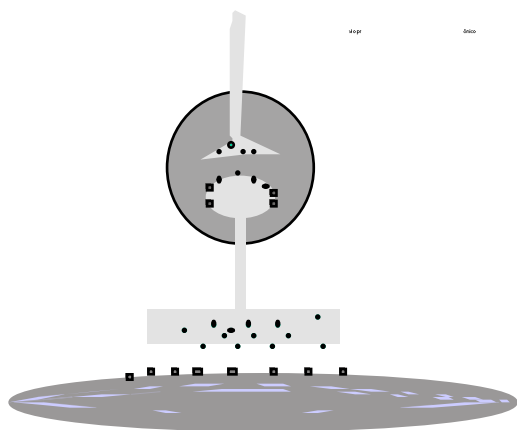


Fig. 1. Receptores muscarínicos en la vía aérea.

—**Receptores M_1 :** en la vía aérea, la transmisión pre-posgangliónica está mediada por la acetilcolina a través de receptores nicotínicos. Sin embargo, a este nivel también existen receptores muscarínicos M_1 , cuyo bloqueo con antagonistas produce una inhibición de la contracción del músculo liso. Esta contracción, a través de un mecanismo colinérgico, puede desencadenarse por diferentes agentes ambientales (SO_2).

—**Receptores M_2 :** los receptores M_2 se localizan en las fibras presinápticas posganglionares de las vías aéreas. La activación de estos receptores inhibe la liberación de acetilcolina, limitando, por lo tanto, la contracción del músculo liso y, posiblemente, la secreción de las glándulas mucosas. Este aspecto es muy importante, ya que los antagonistas colinérgicos no selectivos pueden, en ocasiones, producir broncoconstricción actuando a través de los receptores M_2 .

—**Receptores M_3 :** tienen una localización postsináptica en el músculo liso de la vía aérea, en las glándulas submucosas y en los vasos sanguíneos. Su activación produce contracción del músculo liso, vasodilatación y secreción mucosa.

Hasta la fecha, los principales fármacos anticolinérgicos usados en la clínica (bromuro de ipratropio, bromuro de oxi-

tropro, atropina), se comportan como antagonistas no selectivos, ya que producen un bloqueo, tanto presináptico (M_2), como postsináptico (M_3). La activación de los receptores M_2 hace que sea necesario liberar más acetilcolina tras un estímulo colinérgico, que puede sobrepasar el bloqueo postsináptico, haciendo que el antagonismo de los receptores M_3 sea menos eficiente. Por este motivo estos fármacos pueden dar lugar a episodios de broncoconstricción paradójica, que de forma excepcional pueden verse en pacientes con EPOC (8). El conocimiento de la existencia de estos 3 subtipos diferentes de receptores muscarínicos en el tracto respiratorio y de las características de cada uno de ellos justifica el desarrollo de antagonistas selectivos M_3 .

ANTICOLINÉRGICOS Y EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica engloba un grupo de procesos que van desde la bronquitis crónica obstructiva con características, en algunos casos, similares al asma, hasta el enfisema bulloso. Lógicamente, este sustrato morfológico heterogéneo refleja diferentes problemas con diferentes evoluciones clínicas, posiblemente diferentes vías patogénicas, y diferentes respuestas al tratamiento. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes con EPOC, los principales responsables de la obstrucción al flujo aéreo son los cambios patológicos en la vía aérea, incluso en el enfisema centroacinar, aunque en algunos pacientes la pérdida de parénquima pulmonar y de los anclajes parenquimatosos que rodean la vía aérea pueden participar de forma decisiva en dicha obstrucción. En los pacientes con EPOC (excluyendo aquellos pacientes con un marcado componente de hiperreactividad bronquial) estos cambios son estructurales y por lo tanto poco o nada reversibles. Sin embargo, tanto en sujetos normales como en pacientes con EPOC existe habitualmente un tono broncomotor (9-10) que en sujetos normales apenas tiene repercusión funcional, pero que puede ser decisivo en pacientes con obstrucción crónica al flujo aéreo. Este tono puede ser abolido por derivados atropínicos y, dado que la resistencia depende de la cuarta potencia del radio, puede tener un impacto clínicamente importante en estos pacientes. A través de este mecanismo, los anticolinérgicos pueden producir una broncodilatación igual o superior que los β_2 agonistas en pacientes con EPOC. Por otro lado, tienen un efecto favorable adicional bloqueando la hipersecreción mucosa, ya que los agonistas colinérgicos son potentes estimulantes de la secreción mucosa, tanto de las glándulas mucosas (vía aérea central), como de las células caliciformes (vía aérea periférica). Finalmente, hay que recordar que frecuentemente los cuadros de broncoconstricción están mediados por mecanismos colinérgicos, por lo que un bloqueo de esta vía puede evitar su presentación. De este modo, los anticolinérgicos en la EPOC pueden producir un efecto clínico favorable a través de diferentes mecanismos que incluyen un efecto broncodilatador, reducción de la hipersecreción mucosa y protección de la vía aérea frente a estímulos broncoconstrictores.

Sobre estas bases, que apoyan el uso de anticolinérgicos en la EPOC, se han ido realizando modificaciones en la molécula de la atropina (primer anticolinérgico usado en clínica) que han dado lugar al desarrollo de los amonios cuaternarios, que mantienen unas propiedades farmacológicas similares a las de la atropina, pero con la ventaja de que, al tener una

mínima absorción sistémica cuando se administran por vía inhalada, logran un efecto máximo sobre el tracto respiratorio sin apenas efectos secundarios. Así, tras la inhalación de bromuro de ipratropio, las concentraciones en sangre son extremadamente bajas (menos de un 1% de la dosis administrada), lo que hace que generalmente sea bien tolerado, sin los efectos cardiovasculares de los β_2 agonistas y sin que se haya demostrado taquifilaxia con su uso (11-12).

La principal limitación del bromuro de ipratropio es su corta vida media. Tras la administración de una dosis estándar el efecto del fármaco empieza a los pocos minutos, el 80% se alcanza a los 30 min y el efecto máximo a los 90-120 min, siendo su duración habitual de 4-6 h. Esta vida media relativamente corta hace que, teóricamente, su efecto terapéutico sea menos favorable que el de los agonistas β_2 de larga duración cuando la EPOC se presenta con síntomas persistentes, ya que los fármacos con vida media prolongada pueden mejorar el cumplimiento del tratamiento. Además, si el efecto terapéutico (broncodilatador y broncoprotector) se mantiene sin "baches" durante un tiempo más prolongado, el resultado final puede ser un mejor control sintomático del paciente, lo que sin duda va a tener un impacto favorable en su calidad de vida (13). Sobre esta base, el bromuro de tiotropio, con un efecto broncodilatador superior al de los β_2 agonistas de larga duración ya que se mantiene durante 24 h, y un efecto broncoprotector que es posible confirmar durante más de 36-48 h, puede suponer un importante avance en el manejo clínico del paciente con EPOC.

TIOTROPIO

El tiotropio es un compuesto antimuscarínico que tiene una estructura con un amonio cuaternario, lo que le confiere algunas similitudes con el ipratropio, en especial su baja absorción sistémica, pero con notables diferencias, por las cuales puede ser claramente superior en el manejo clínico del paciente con EPOC (Fig. 2). Después de una inhalación de tiotropio, los niveles plasmáticos del fármaco alcanzan un máximo a los 5 min, reduciéndose después de forma progresiva, hasta niveles prácticamente indetectables (3 pg/ml) en menos de una hora, y desapareciendo totalmente en 5 días independientemente de la dosis utilizada (14).

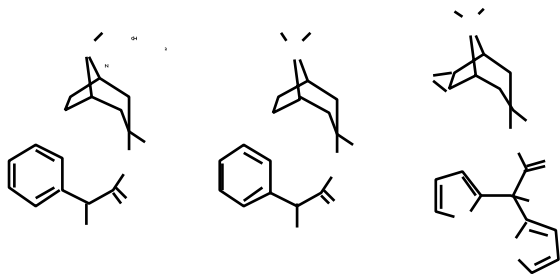


Fig. 2. Estructura de los principales anticolinérgicos. El amonio cuaternario de ipratropio y tiotropio confiere una baja absorción sistémica.

En estudios preclínicos ya se puso de manifiesto que el tiotropio es aproximadamente 10 veces más potente que el ipratropio en su unión a los receptores muscarínicos (15). Con ambos compuestos la afinidad fue similar para los receptores M_1 , M_2 y M_3 , pero estudios de cinética demostraron que el tiotropio se disocia al menos 100 veces más lentamente que el ipratropio de los receptores M_1 (14,6 h vs 0,14 h) y M_3 (34,7 h vs 0,26 h), mientras que la disociación de los receptores M_2 fue similar. Todo esto hace que tiotropio tenga una especial selectividad por los receptores M_1 y M_3 , lo cual, como se ha comentado previamente, tiene indudables ventajas clínicas, ya que se reduce la posibilidad de reacciones adversas por estímulo M_2 , además de conseguir una mayor duración del efecto broncodilatador y broncoprotector tras una dosis única diaria.

Los efectos favorables obtenidos *in vitro* con vías aéreas humanas y de cobaya han sido posteriormente confirmados en modelos animales, en sujetos sanos y, finalmente, en enfermos con asma y EPOC. La mayor parte de estos esfuerzos han ido dirigidos a demostrar en clínica su acción como broncodilatador de larga duración, confirmándose una tasa de efectos secundarios muy reducida, tanto a nivel cardiológico, ocular, urológico, sobre las constantes vitales, los parámetros de laboratorio o la secreción salival, y todo ello a pesar de usar dosis acumulativas, superiores en muchos casos a las recomendadas para su empleo en clínica (16,17).

En pacientes con EPOC, la respuesta broncodilatadora y la seguridad del fármaco inicialmente se analizaron en un estudio piloto (18), cuyos resultados posteriormente se confirmaron en ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. En todos los estudios realizados con tiotropio, la respuesta broncodilatadora favorable, valorada como mejoría en el FEV_{10} , se confirmó con todas las dosis, aunque con una clara relación dosis/respuesta, de manera que 10 mcg producen aproximadamente la mitad de mejoría del FEV_{10} que 80 mcg. El efecto clínico del fármaco se inició de forma relativamente rápida, apreciándose ya a los 15 min, y manteniéndose durante al menos 32 h, especialmente con dosis de 20 mcg y superiores (19) (Fig. 3).

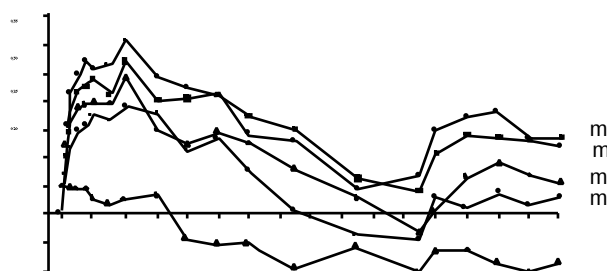


Fig. 3. Respuesta broncodilatadora en EPOC con diferentes dosis de tiotropio.

Una vez confirmada la eficacia, seguridad y larga duración del fármaco, el siguiente paso fue ampliar la experiencia clínica con diferentes dosis, siempre sobre la base de que no se habían producido efectos secundarios relevantes, y que la sequedad de boca, clásico efecto muscarínico, sólo se presenta con dosis ele-

vadas. Con este objetivo, Littner y cols. (20,21), utilizando en pacientes con EPOC, placebo y dosis diferentes de tiotropio (4, 5, 9, 18, 36 mg) en dosis única diaria durante 1 mes confirmaron experiencias previas con grupos más reducidos de pacientes (19), ya que todas las dosis incrementaron el FEV₁, con un comienzo de acción de 15 min, un efecto máximo durante las siguientes 4 h y una duración del efecto terapéutico que se extiende más allá de las 32 h. Analizando las curvas dosis-respuesta de estos estudios parece justificada la elección de 18 mg como dosis inicialmente recomendable, aunque como sucede con ipratropio, esta dosis podría aumentarse si la situación clínica lo requiriera, ya que puede mejorarse la respuesta broncodilatadora y los efectos secundarios son muy reducidos.

Una vez demostrada la eficacia clínica frente a placebo, era necesario abordar un estudio comparativo con el anticolinérgico considerado estándar hasta la fecha para el tratamiento de la EPOC. Con este fin Noord y cols. (22) realizaron, en 288 pacientes con EPOC, un estudio comparativo entre 18 mg de tiotropio en dosis única diaria y 40 mg de ipratropio cada 6 h. En este estudio, tiotropio produjo una mayor mejoría en el PEF, tanto matutino como nocturno, en el FEV₁ y una menor necesidad de salbutamol de rescate, todo ello con una tasa de efectos secundarios similar.

CONCLUSIÓN

La EPOC va a constituir durante los próximos años un problema de salud pública de primera magnitud. Aunque en algunos pacientes pueda estar indicado el uso de fármacos como corticoides inhalados, antioxidantes, etc., el tratamiento fundamental, al menos en los próximos 5 años, va a ser la instauración de medidas encaminadas a dejar de fumar y, cuando el paciente presente síntomas, el tratamiento broncodilatador.

Los anticolinérgicos han constituido durante muchos años los fármacos de primera línea para el tratamiento de este proceso, pero su posicionamiento se ha modificado levemente con la aparición de los b₂ agonistas de larga duración cuya posología cada 12 h parece más adecuada en pacientes con un proceso crónico. La aparición de un anticolinérgico como tiotropio, con una duración aún mayor y con una mayor selectividad M₁-M₃, sin duda volverá a situar los fármacos anticolinérgicos en una primera línea terapéutica, con evidentes ventajas sobre los b₂ agonistas, incluyendo los de larga duración, aunque no se descarta que muchos pacientes puedan beneficiarse de un tratamiento conjunto con los dos fármacos.

Bibliografía

1. Barberá JA, Peces Barba G, Agustí A, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316.
2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica (SEPAR). Informe del Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. SEPAR, 1995.
3. Sobradillo V. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Enfoque actual. En: EPOC perspectivas actuales. Madrid: Grupo Aula Médica, 1995; 3-17.
4. Hurd S. The impact of COPD on Lung Health Worldwide. Epidemiology and incidence. Chest 2000; 117: 1S-4S.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist SA. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. JAMA 1994; 272: 1497-505.
6. Pauwels RA, Buist S, Calverley PMA, Jenkins ChR, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-76.
7. Widdicombe J. Neurohumoral mechanisms in obstructive airways disease. En: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. Londres: Gross NJ, 1993.
8. Connolly CK. Adverse reaction to ipratropium bromide. Br Med J 1982; 285: 934-5.
9. Hahn HL, Graf PD, Nadel JA. Effect of vagal tone on airway diameters and on lung volume in anesthetized dogs. J Appl Physiol 1976; 41: 581-9.
10. Karczewski W, Widdicombe JG. The effect of vagotomy, vagal cooling, and efferent stimulation on breathing and lung mechanics in rabbits. J Physiol 1969; 201: 259-70.
11. Tashkin DP, Ashutosh, Bleecker ER, et al. Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease: a 90 day multicentre study. Am J Med 1986; 81 Supl 5A: 81-9.
12. Storms WW, Bodman SF, Nathan RA et al. Use of ipratropium bromide in asthma: results of a multi-clinic study. Am J Med 1986; 81 Supl 5A: 61-5.
13. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957-65.
14. Witek TJ, Souhrada JF, Serby CW, Disse B. Tiotropium (Ba 679). Pharmacology and early clinical observations. En: Spector SS, ed. Anticholinergic agents in the upper and lower airways. Nueva York: Marcel Dekker, 1999; 137-52.
15. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. Chest 2000; 117: 63S-66S.
16. Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JCW, et al. Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. Life Sci 1995; 56: 853-9.
17. Casabury R, Briggs D, Donohue J, et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. Chest 2000; 118: 1294-302.
18. Maesen FPV, Smeets JJ, Costongs M, Wald FDM, Cornelissen PJG. BA 679 BR, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pilot dose-escalation study. Eur Respir J 1993; 6: 1031-6.
19. Maesen FPV, Smeets JJ, Sledsens THJ, Wald FDM, Cornelissen PJG. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8: 1506-13.
20. Littner M, Auerbach D, Campbell S, et al. The bronchodilator effects of tiotropium in stable COPD. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: A282.
21. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Crit Care Med 2000; 161: 1136-42.
22. Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000; 55: 289-94.