



HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA



Vol. 2, Nº 3/2003

TIOTROPIO

Salas Martín E.
Farmacéutico Gerencia A. P. Lorca.

Principio activo	TIOTROPIO BROMURO
Nombre comercial	SPIRIVA
Presentación/Precio	18MCG/CAP 30 CAP + 1 DISP HANDIHALER INHAL. 57,44 €
Características	Receta médica.

Fuente: Nomenclator digitalis Marzo 2003.

El bromuro de tiotropio (Spiriva®) es un broncodilatador anticolinérgico de larga duración relacionado química y farmacológicamente con el bromuro de ipratropio indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC.

INDICACIONES AUTORIZADAS

El tiotropio es un broncodilatador para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El bromuro de tiotropio es un antagonista específico de los receptores muscarínicos de acción prolongada, por tanto inhibe los efectos colinérgicos (broncoconstrictores) de la acetilcolina liberada de las terminaciones nerviosas parasimpáticas, uniéndose a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial. Tiene una afinidad similar por los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, M_1 a M_5 . En las vías aéreas, el bromuro de tiotropio antagoniza, de forma competitiva y reversible, los receptores M_3 provocando relajación de la musculatura lisa bronquial.

Después de la inhalación del polvo seco la biodisponibilidad absoluta es del 19,5%, se observan concentraciones plasmáticas máximas tras 5 minutos de la inhalación. Posee un bajo grado de biotransformación ya que después de una dosis intravenosa en voluntarios se excreta en un 74% como fármaco inalterado, la fracción resultante se metaboliza mediante oxidación dependiente del citocromo P450. Después de la inhalación del polvo seco, la excreción urinaria es del 14% de la dosis, permaneciendo el resto de fármaco sin absorber en el intestino, eliminándose por las heces. La vida de eliminación terminal del bromuro de tiotropio está entre 5 y 6 días después de la inhalación.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosificación recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo HandiHaler, una vez al día y a la misma hora. Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse.

En pacientes geriátricos, insuficiencia renal o hepática se puede utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños, por lo que no debe utilizarse en menores de 18 años. No debe utilizarse en mujeres gestantes o en periodo de lactancia a no ser que el beneficio esperado supere cualquier posible riesgo para el feto o el recién nacido.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia y seguridad de tiotropio han sido evaluadas en ensayos clínicos frente a placebo, bromuro de ipratropio y salmeterol.

Casabury et al. (2002) evalúan en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado, la eficacia y seguridad de tiotropio frente a placebo en 921 pacientes con una edad media de 65,2 años durante un año. Al final del estudio los pacientes tratados con 18 mcg al día de tiotropio tuvieron un incremento del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) respecto a los valores iniciales significativamente mayor que con placebo, asimismo los pacientes mostraron menos disnea y un menor índice de exacerbaciones y hospitalizaciones debidas a la EPOC.

Donohue et al. (2002) en un ensayo clínico aleatorio, doble ciego y controlado, compara la eficacia y seguridad de tiotropio inhalado 18 mcg una vez al día frente a salmeterol inhalado 50 mcg cada 12 horas durante un periodo de seis meses en un total de 623 pacientes con una edad media de 65 años. Los valores iniciales de FEV₁ aumentaron a los seis meses significativamente en ambos grupos respecto a placebo, siendo tiotropio superior a salmeterol. Los valores medios de FEV₁ a las 0 y 12 horas y el índice de transición de disnea (TDI) también fueron significativamente superiores con tiotropio. Asimismo se obtuvo una mejora en la medición de la calidad de vida medida con el cuestionario SGRQ (St. George's

Respiratory Questionnaire) sobre placebo que fue estadísticamente superior en el grupo de tiotropio.

La administración de tiotropio 18 mcg cada 24 horas (n=356) se compara con ipratropio 40 mcg cada 6 horas (n=179) (Vincken et al. 2002) en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado de un año de duración. El tiotropio mejoró de forma significativa el FEV₁ y la capacidad vital formazada (FVC). Tiotropio también redujo el número de exacerbaciones de EPOC, mejora en la disnea y en la calidad de vida (medida con el cuestionario SGRQ) frente a ipratropio. En relación con el perfil de seguridad, la incidencia de sequedad de boca fue más frecuente en el grupo de tiotropio.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados o al excipiente lactosa.

El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

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

EFFECTOS ADVERSOS

En estudios de un año de duración con 906 pacientes que recibieron bromuro de tiotropio, la reacción adversa al medicamento descrita con mayor frecuencia fue la sequedad de boca. Ésta se produjo en aproximadamente un 14% de los pacientes. La sequedad de boca fue normalmente leve y a menudo desapareció con el tratamiento continuado.

INTERACCIONES

Tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin observarse reacciones adversas. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda.

CONCLUSIONES

Bromuro de tiotropio es hasta el momento el segundo anticolinérgico con indicación en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC.

En los escasos estudios clínicos publicados muestra una mayor eficacia clínica que ipratropio. La posología mas cómoda debido a una mayor duración de acción podría mejorar el cumplimiento frente a regímenes de administración múltiples.

No existen datos de seguridad a largo plazo (mas de un año). Igualmente la mayor incidencia de efectos anticolinérgicos como la sequedad de boca puede provocar problemas de cumplimiento en algunos pacientes.

* Clasificación de Potencial Terapéutico según Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud:

Potencial terapéutico B: "Modesta mejora terapéutica".

* Valoración global según Panorama Actual del Medicamento:
Innovación moderada: "Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar".

*COSTE DIRECTO DEL TRATAMIENTO: TIOTROPIO/IPRATROPIO

Principio activo	Dosis	Coste tratamiento día
TIOTROPIO	18 mcg 24 horas	1,91 €
IPRATROPIO	40 mcg 6 horas	0,56 €

Fuente: Nomenclator digitalis Marzo 2003.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ficha Técnica de Spiriva ®. Agencia Española del Medicamento.
- 2.- Nuevos Productos: Tiotropio. Panorama Actual del Medicamento 2003; 27 (febrero - marzo): 158-163.
- 3.- Tiotropio. Ficha de Evaluación Terapéutica. Servicio Navarro de Salud. 4/2003.
- 4.- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witer T Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 205-6.
- 5.- Donohue 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.- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJ; Dutch/Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J. 2002 Feb; 19(2): 205-6.

Comité de redacción: Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, Juan Antonio Sanz Moreno, Juan Miguel Bernal Montaños.

Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca. Servicio Murciano de Salud.

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca.