

EOPS: ¿Cuál es el beneficio del tiotropio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica?

Wich is the benefit of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Patricia Aruj*

Resumen

Las recomendaciones vigentes para el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) indican que los fármacos anticolinérgicos desempeñan una función importante. El desarrollo de fármacos anticolinérgicos seguros, efectivos, con una selectividad funcional relativa para los subtipos de receptores muscarínicos ha generado un renovado interés por el tratamiento broncodilatador anticolinérgico. En este artículo se plantea la ventaja relativa de la sustitución de ipratropio con tiotropio en un paciente con EPOC severa e internaciones frecuentes que era medicado con ipratropio, budesonide y formoterol sin observarse mejoría clínica. Se concluye que la sustitución puede tener beneficios en la disminución de las exacerbaciones e internaciones así como en la calidad de vida de estos pacientes.

Abstract

Current recommendations for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) show that anticholinergics play an important role. The development of safe, effective anticholinergics drugs, with a relative functional selectivity for different muscarinic receptors subtypes has renewed the interest for the anticholinergic bronchodilator treatment. This article discusses the potential advantage of the replacement of ipratropium for tiotropium in a patient with severe COPD and frequent hospitalizations that was receiving ipratropium, budesonide and formoterol without noticing clinical benefits. It is concluded that the substitution can have benefits in reducing exacerbations and hospitalizations as well as improving patients' quality of life.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tiotropio, ipratropio, agonistas beta. **Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, ipratropium, beta agonists.

Aruj P. Evidencia orientada al paciente. ¿Cuál es el beneficio del tiotropio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica? Evid. actual. práct. ambul; 11(4):126-127, Jul-Ago.2008.

Escenario clínico

Se trata de un paciente de 65 años con diagnóstico de EPOC severa e internaciones frecuentes por exacerbación. Ex tabaquista hasta hace dos años, de 40 paquetes/años. Última internación en los tres meses previos con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) posterior estable de 1200 mL (48% del esperable) con espirometrías previas con VEF1 de 60%. Tiene disnea habitual en clase funcional II, sin requerimiento de oxígeno y una tomografía de tórax con enfisema centrolobulillar bilateral. Luego del alta de su última internación se agrega al tratamiento habitual (bromuro de ipratropio, dos disparos tres veces por día) budesonide más formoterol cada 12 horas. Luego de una mejoría inicial el paciente refiere dificultad progresiva en sus actividades laborales diarias. Se plantea si la sustitución del bromuro de ipratropio por tiotropio sería beneficiosa.

Pregunta que generó el caso

En los pacientes EPOC (población), ¿la administración de tiotropio (intervención) en comparación con el bromuro de ipratropio (comparación), enlentece la progresión del deterioro de la función pulmonar, aumenta la calidad de vida y/o reduce el número de exacerbaciones (resultados)?

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en Pubmed y en Tripdatabase empleando como palabras clave "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" AND tiotropium OR ipratropium limitando a revisiones sistemáticas o meta-análisis de menos de cinco años de publicación. Se hallaron 19 citas, de las cuales se seleccionó una revisión Cochrane como la más adecuada para responder la pregunta.

Contexto clínico

Las recomendaciones vigentes para el tratamiento de los pacientes con EPOC indican que los fármacos anticolinérgicos desempeñan una función prominente¹. De modo similar al ipratropio, el tiotropio se une a los receptores muscarínicos M1, M2 y M3, pero a diferencia de este que tiene actividad selectiva para estos receptores, el tiotropio se disocia lentamente de los receptores M1 y M3, pero rápidamente de los receptores M2².

La disociación lenta de los receptores M1 y M3 produce un efecto broncodilatador que se mantiene durante más de 24 horas, lo que permite usar una sola dosis diaria³. La disociación rápida de los receptores M2 también puede ser ventajosa, ya que son receptores inhibitorios por retroalimentación. Por consiguiente, el bloqueo de los receptores M2 aumenta paradójicamente la descarga de acetilcolina, mientras que el desbloqueo la disminuye⁴. En consecuencia, el tiotropio podría tener beneficios clínicos sobre el ipratropio, uno de los tratamientos de primera línea actuales de la EPOC estable.

Sin embargo, las guías actuales para el tratamiento de la EPOC⁵ indican que:

En pacientes en estadio I (leves con VEF₁ mayor a 80%) pueden beneficiarse con el uso de un broncodilatador (BD) de acción corta a demanda para controlar la disnea. Si no se dispone de BD inhalados podría considerarse el uso de teofilina.

En pacientes en estadio II (moderados: VEF₁ menor a 80% y mayor a 50%) a IV (severos y muy severos: VEF₁ menor a 50%) cuya disnea durante las actividades de la vida diaria no mejora con BD de acción corta a demanda se recomienda agregar un BD de acción prolongada (recomendación tipo A). Sin embargo, hay insuficiente evidencia en favor de uno u otro BD de acción prolongada. En pacientes con regular uso de BD de acción prolongada que necesitan mayor control de los síntomas, agregar teofilina puede producir beneficios adicionales (recomendación tipo B). En pacientes severos con una historia de repetidas exacerbaciones (tres o más en los últimos tres años) el tratamiento regular con corticoides inhalados reduce la frecuencia de las exacerbaciones y mejora la calidad de vida pudiendo usarse en combinación con BD acción prolongada.

No se recomienda el uso de corticoides vía oral. La vacuna antigripal reduce las enfermedades serias y la mortalidad en el EPOC en un 50%.

Resumen de la evidencia

Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropio inhalado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable (Revisión Cochrane traducida). Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 31 de enero de 2005.

* Médica Neumónloga, Hospital de Clínicas José de San Martín. patoaruj@yahoo.com.ar

Objetivo

Evaluar la eficacia del tiotropio sobre las variables principales de evaluación clínica, las escalas de calidad de vida y de síntomas y sobre la función pulmonar a partir de los datos disponibles de ensayos clínicos que comparen el tiotropio con placebo, bromuro de ipratropio y agonistas β_2 de acción prolongada.

Estrategia de búsqueda

Se buscó en las siguientes bases de datos: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE y CINAHL. La fecha de la última búsqueda fue octubre 2004.

Criterios de inclusión

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que hubieran comparado tiotropio con placebo, bromuro de ipratropio, o agonistas β_2 de acción prolongada. Como el propósito principal de la revisión era evaluar las respuestas clínicas a largo plazo al tiotropio, se excluyeron los estudios que siguieron a los pacientes durante menos de un mes.

Se incluyeron adultos mayores de 35 años con EPOC conocida, estable, según los criterios diagnósticos de la American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS) o los criterios diagnósticos GOLD. Se hicieron comparaciones entre la administración de tiotropio versus placebo; bromuro de ipratropio agonistas β_2 de acción prolongada (salmeterol o formoterol).

Como medidas de resultados primarios se buscaron criterios clínicos, exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad; y como resultados secundarios, escalas de calidad de vida, puntuación autocalificada de los síntomas de disnea, cambio del VEF₁ y cambio de la capacidad vital forzada (CVF) al inicio y en el estado estable (8 a 15 días después del comienzo del tratamiento) rendimiento en el ejercicio (caminata de seis minutos) uso de medicación de rescate durante el período de tratamiento y otros fármacos, incluso antibióticos y esteroides; eventos adversos (palpitaciones, sequedad bucal, visión borrosa, obstrucción urinaria y constipación).

Resultados principales

De las 69 referencias identificadas, nueve ECA (6584 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión. El tiotropio disminuyó la chance de una exacerbación del EPOC (OR 0,74 ; IC95% 0,66 a 0,83) y de las hospitalizaciones relacionadas (OR 0,64; IC95% 0,51 a 0,82) en comparación con placebo o ipratropio. Al aplicarse esta reducción a un riesgo inicial anual de 45% para las exacerbaciones y de 10% para la hospitalización, el número de pacientes necesarios a tratar con tiotropio durante un año fue 14 (IC95% 11 a 22) para prevenir una exacerbación y 30 (IC95% 22 a 61) para prevenir una hospitalización en relación al placebo o ipratropio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se lo comparó con los agonistas β_2 de acción prolongada. Fueron evidentes patrones similares en las escalas de calidad de vida y de síntomas. Los aumentos del VEF₁ y la CVF comparados con

el valor inicial fueron significativamente mayores con tiotropio que con placebo, ipratropio o agonistas β_2 de acción prolongada durante 6 a 12 meses. La disminución al año del VEF₁ medido en el estado estable fue de 30 mL (IC95% 7 a 53mL) menor con tiotropio que con placebo o con ipratropio; y no se encontraron datos sobre la disminución del VEF₁ en el estado estable para los agonistas β_2 de acción prolongada. La sequedad bucal aumentó con tiotropio.

Conclusión de los autores

Comparado con placebo e ipratropio, el tiotropio disminuyó las exacerbaciones de la EPOC y las hospitalizaciones relacionadas. También mejoró la calidad de vida relacionada con la salud y las puntuaciones de los síntomas en los pacientes con enfermedad moderada y grave y puede haber hecho más lenta la disminución del VEF₁. Se requieren estudios a largo plazo adicionales para evaluar su efecto sobre la mortalidad y el cambio del VEF₁, para aclarar su función en comparación con, o en combinación con agonistas β_2 de acción prolongada y para evaluar su efectividad en la EPOC leve y muy grave.

Comentario

Esta revisión sistemática sobre el uso de tiotropio para el EPOC estable demostró disminución de las exacerbaciones y las hospitalizaciones relacionadas al compararlo con placebo o ipratropio. Se observaron mejorías similares en las escalas de calidad de vida y de síntomas. Los aumentos del VEF₁ y de la CVF con relación al valor inicial fueron significativamente mayores con tiotropio que con placebo, ipratropio y con los agonistas β_2 de acción prolongada. Aunque el número total de pacientes que contribuyeron con datos de un año de seguimiento en estos ensayos fue escaso, hubo una diferencia estadísticamente significativa de la disminución del VEF₁ mínima en el estado estable con tiotropio en comparación con placebo o ipratropio.

Los beneficios observados con tiotropio para las exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas fueron grandes y clínicamente importantes. Las exacerbaciones de la EPOC fueron responsables de ocho millones de visitas de pacientes ambulatorios, de 1,5 millones de emergencia y de 726.000 hospitalizaciones en EE.UU. durante 2000⁶. La disminución de un tercio de las hospitalizaciones podría potencialmente producir disminuciones significativas de la morbilidad y del costo. Aunque el costo de la droga sea mayor al del ipratropio (siete veces); el tiotropio demostró ser costo-efectivo en EPOC moderado a severo⁷. Los cambios en la calidad de vida, en las escalas de los síntomas, en los índices espirométricos y en las exacerbaciones fueron clínicamente significativos, cuando se lo comparó con placebo y con ipratropio, cambios también observados en otros estudios^{8,9}.

Debido a la falta de medicación que logre modificar el curso de la enfermedad o el pronóstico, la alternativa de asociar tiotropio al tratamiento de mantenimiento del EPOC moderado a severo podría tener lugar en las recomendaciones actuales¹⁰.

Recibido el 12/12/07 y aceptado el 05/08/08.

Referencias

1. Ferguson G y col. Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1993;(328):1017-22.
2. Haddad E y col. Characterization of 3H Ba 679 BR, a slowly dissociation muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. Mol Pharmacol 1994;(45):899-907.
3. Disse B y col. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci 1999;(64):457-64.
4. Barnes P. The pharmacological properties of tiotropium. Chest 2000;117(2) Suppl:63S-66S.
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2006).
6. Mannino D y col. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance United States, 1971-2000.
7. Oostenbrink J y col. Eur Respir J 2004;23:241-9.
8. Stanbrook M. Review: tiotropium reduces exacerbations and hospital admissions in COPD and improves quality of life. Evid. Based Med. 2005; 10; 176
9. Sin D y col. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 2003; 290: 2301-12.
10. van Noord J y col. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000; 55, 289-294.

