

## Fármacos anticolinérgicos

Inmaculada Alfageme Michavila, Nuria Reyes Núñez, Mercedes Merino Sánchez  
y Javier Gallego Borrego

Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

El control colinérgico de la vía aérea en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hace que los fármacos anticolinérgicos sean el tratamiento de elección de la obstrucción crónica del flujo aéreo en estos pacientes. El tiotropio, un anticolinérgico de acción prolongada y con afinidad específica por los receptores  $M_3$ , permite una dosificación única que, junto con la ausencia de efectos secundarios y la carencia de taquifilaxia, favorece el cumplimiento y lo convierte en el fármaco de elección en el tratamiento de la EPOC estable. Este fármaco ha demostrado diversas acciones beneficiosas como efecto broncodilatador, con mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada; reducción de la hiperinsuflación pulmonar; disminución del número, la intensidad y la gravedad de las exacerbaciones agudas de la EPOC, así como mejoría de la disnea, de la tolerancia al ejercicio y de la calidad de vida relacionada con la salud. Su asociación con agonistas  $\beta_2$  de larga duración y su efecto sobre la caída del flujo aéreo parecen las acciones más prometedoras.

**Palabras clave:** *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Broncodilatadores. Disnea. Ejercicio. Calidad de vida. Tratamiento.*

### Control colinérgico de la vía aérea

El sistema nervioso parasimpático desempeña un papel esencial en la regulación del tono bronquial, ya que la principal inervación vegetativa de las vías aéreas en la especie humana es de tipo parasimpático. La estimulación del nervio vago produce la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas, que activa los receptores muscarínicos del músculo liso y de las glándulas produciendo broncoconstricción y secreción de moco<sup>1,2</sup>.

Las fibras nerviosas colinérgicas presinápticas parten del núcleo motor del nervio vago en el sistema nervioso central y discurren a través del nervio vago hasta los ganglios nerviosos periféricos localizados en las paredes de las vías aéreas inferiores. Desde estos ganglios, donde se produce la sinapsis neuronal, surgen fibras posganglionares cortas, que inervarán los diferentes te-

### Anticholinergic agents

Because cholinergic activity contributes to airway narrowing in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), anticholinergic agents are the treatment of choice of chronic airway obstruction in these patients. Tiotropium, a long-acting anticholinergic agent with a marked affinity for the  $M_3$  receptor, allows once-daily dosing, which, together with the absence of adverse effects and the lack of tachyphylaxis, favors compliance and makes this drug the treatment of choice in stable COPD. This drug has been demonstrated to have several beneficial effects such as a bronchodilatory effect (with improvement of forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity), reduction of lung hyperinflation and the number, intensity and severity of acute COPD exacerbations, and improvement of dyspnea, exercise tolerance and health-related quality of life. The association of this drug with long-acting beta-2 agonists and its effect on airflow reduction seem to be its most promising actions.

**Key words:** *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Bronchodilators. Dyspnea. Exercise. Quality of life. Treatment.*

idos diana, como la musculatura lisa o las glándulas submucosas. La estimulación del nervio vago provoca la liberación de acetilcolina de las fibras posganglionares. La inervación colinérgica es mayor en las grandes vías aéreas que en las periféricas, aunque en humanos se han encontrado receptores muscarínicos tanto en las vías aéreas grandes como en las pequeñas<sup>3-5</sup>. En condiciones normales existe una baja actividad tónica basal de la musculatura bronquial que depende del tono colinérgico. La actividad parasimpática aumenta a través de reflejos nerviosos vagales broncoconstrictores, que se desencadenan por la estimulación de las terminaciones sensoriales próximas a las células epiteliales. La broncoconstricción producida por estimulación vagal cumple una función fisiológica, ya que el aumento del tono de las vías aéreas ayuda a prevenir el colapso de aquellas vías aéreas que no tienen cartílago y mejora el tono de las vías aéreas cartilaginosas. Aunque la broncoconstricción produce obstrucción de la vía aérea, es necesario un pequeño aumento del tono del músculo para mantener las vías aéreas permeables, especialmente para evitar que

Correspondencia: Dra. I. Alfageme Michavila.  
Bobby Deglané, 5, 3.º D. 41001 Sevilla. España.  
Correo electrónico: ialfageme@separ.es

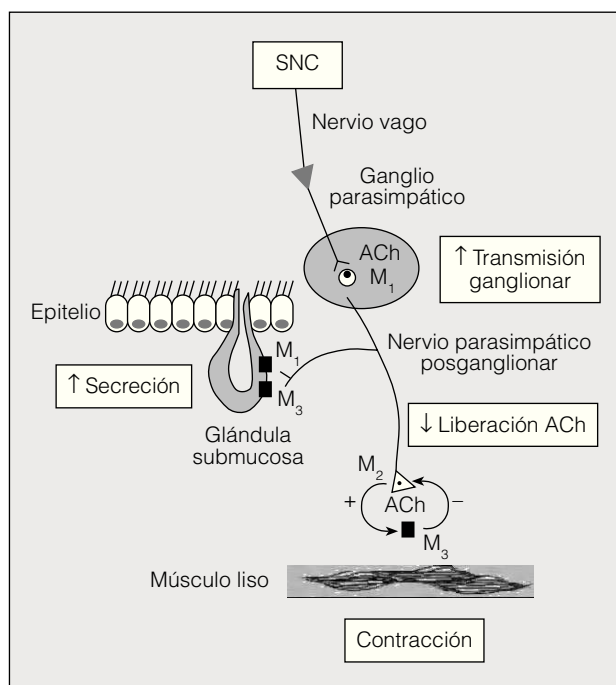


Fig. 1. Esquema de la innervación colinérgica en la vía aérea y localización de los receptores muscarínicos  $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$ . Receptores  $M_1$ : en el ganglio parasimpático. Receptores  $M_2$ : en las fibras presinápticas posganglionares de las vías aéreas. Receptores  $M_3$ : de localización postsináptica en el músculo liso de la vía aérea, en las glándulas submucosas y en los vasos sanguíneos. ACh: acetilcolina; SNC: sistema nervioso central.

se colapsen durante la espiración. No obstante, un tono vagal excesivo puede ser responsable de al menos parte de la obstrucción de la vía aérea que se observa en algunos pacientes<sup>6</sup>.

#### Subtipos de receptores muscarínicos

Se han reconocido al menos 5 subtipos de receptores muscarínicos. En las vías aéreas de humanos se han identificado 3 subtipos de estos receptores, que tienen diferentes funciones fisiológicas y que participan en el control del calibre de la vía aérea. Su localización y funciones<sup>7</sup> se recogen en la figura 1 y tabla I<sup>1,8</sup>.

TABLA I  
Tipos de receptores muscarínicos presentes en los pulmones<sup>1,8</sup>

Receptor	Localización	Acción
$M_1$	Ganglios parasimpáticos	Facilita la transmisión sináptica
	Glándulas mucosas	Aumenta la secreción
	Pared alveolar	(?)
$M_2$	Nervios posganglionares	Autorreceptor: inhibe la liberación de acetilcolina
	Músculo liso bronquial	
$M_3$	Músculo liso bronquial	Broncoconstricción
	Glándulas mucosas	Aumento de la secreción
	Células epiteliales	
	Células endoteliales	

#### Mecanismo de acción de los fármacos anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos bloquean de forma competitiva el efecto de la acetilcolina sobre los receptores de la musculatura lisa del árbol bronquial produciendo broncodilatación. La eficacia broncodilatadora dependerá del grado en que el reflejo colinérgico broncoconstrictor contribuya al broncoespasmo que presenta cada paciente, por lo que son especialmente útiles en la EPOC. La actividad anticolinérgica se manifiesta con independencia de cuál sea la causa de aumento del tono vagal. Se ha propuesto un potencial efecto inhibitorio de algunos mediadores inflamatorios en estudios *in vitro*, pero se desconoce su relevancia en la práctica clínica. A diferencia de lo que sucede en el asma, en que la obstrucción de la vía aérea se debe a múltiples factores, la inhibición del tono muscular de la vía aérea puede ser el principal, si no el único, medio farmacológico de aumentar el flujo aéreo en pacientes con EPOC. También hay evidencia de un tono colinérgico aumentado en la vía aérea de los pacientes con EPOC<sup>9</sup>. Este tono puede abolirse con los anticolinérgicos y, dado que la resistencia depende de la cuarta potencia del radio, puede tener un impacto clínicamente importante en estos pacientes. Por ello los anticolinérgicos pueden producir una broncodilatación igual o superior a la de los agonistas  $\beta_2$  en pacientes con EPOC. Por otro lado, tienen un efecto favorable adicional bloqueando la hipersecreción mucosa. De este modo, los anticolinérgicos en la EPOC pueden producir un efecto clínico favorable a través de diversos mecanismos que incluyen un efecto broncodilatador, reducción de la hipersecreción mucosa y protección de la vía aérea frente a estímulos broncoconstrictores. Paralelamente, la eficacia terapéutica no se valora sólo a partir del incremento de los valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), sino mediante la inclusión de otros parámetros, como la mejoría de los síntomas, de las actividades de la vida cotidiana y de la capacidad de ejercicio, además de la reducción de las exacerbaciones<sup>10,11</sup>.

Por último, la acetilcolina podría tener un papel importante en la remodelación del músculo liso *in vivo*, que se consideraba producido principalmente por factores de crecimiento y otros mediadores de la inflamación; este fenómeno sería inhibido por el tiotropio, lo que se traduciría en un efecto preventivo de la hiperreactividad crónica y en la prevención del declinar de la función pulmonar en el asma alérgica<sup>12</sup>.

#### Fármacos disponibles: bromuro de ipratropio, oxitropio y tiotropio

El fármaco antimuscarínico ideal para tratar las enfermedades de las vías aéreas debería bloquear los receptores muscarínicos  $M_1$  y los  $M_3$  del músculo liso bronquial, sin bloquear los receptores  $M_2$ .

Los antagonistas muscarínicos derivados del amonio cuaternario, como el bromuro de ipratropio, presentan una serie de ventajas frente a los derivados del amonio terciario como la atropina, que los hace idóneos para su uso en las enfermedades respiratorias. Su principal ven-

taja radica en que carecen de efectos sistémicos al administrarse por vía inhalatoria, debido a que prácticamente no se absorben; no producen efectos sobre el sistema nervioso central porque no atraviesan la barrera hematoencefálica, y apenas producen efecto inhibitor del aclaramiento mucociliar.

Existen 3 fármacos estructuralmente similares a la atropina con efecto broncodilatador: el bromuro de ipratropio (1982), el bromuro de oxitropio (1990) y el bromuro de tiotropio (2002). Los 3 poseen 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 aparato respiratorio, sin apenas efectos secundarios.

#### *Bromuro de ipratropio*

El bromuro de ipratropio antagoniza los efectos de la acetilcolina al bloquear los receptores muscarínicos colinérgicos. Este bloqueo ocasiona una reducción de la síntesis del guanosinmonofosfato cíclico, sustancia que en las vías aéreas reduce la contractilidad de los músculos lisos, por sus efectos sobre el calcio intracelular. El ipratropio no es selectivo para los diferentes subtipos de receptores muscarínicos, de manera que ejerce acciones farmacológicas parecidas a las de la atropina sobre los músculos lisos bronquiales, las glándulas salivares, el aparato digestivo y el corazón cuando se administra de forma sistémica. Sin embargo, administrado por inhalación, sus efectos se limitan al aparato respiratorio, y es 2 veces más potente que la atropina como broncodilatador. Por esta vía de administración sus efectos sistémicos son mínimos. El bromuro de ipratropio no posee efectos antiinflamatorios. La administración intranasal de ipratropio produce unos efectos parasimpaticolíticos locales que se traducen en una reducción de la hipersecreción de agua de las glándulas mucosas de la nariz. De esta manera, el ipratropio alivia la rinorrea asociada al resfriado común y a las rinitis, ya sean alérgicas o no. Su principal inconveniente es que su efecto es relativamente corto (de 4 a 6 h), por lo que son necesarias 2 o 3 administraciones al día. La dosis recomendada de bromuro de ipratropio en la EPOC es de 20 a 40  $\mu\text{g}$  3 o 4 veces al día.

#### *Bromuro de oxitropio*

Es un antagonista de la acetilcolina de acción similar al ipratropio. Sus propiedades farmacológicas son similares a las de éste, si bien se admite que su efecto es ligeramente más rápido. El efecto broncodilatador máximo se alcanza a los 15 min de la inhalación, pero igualmente son necesarias 3 o 4 administraciones al día.

#### *Bromuro de tiotropio*

El bromuro de tiotropio es un agente anticolinérgico sintético cuaternario de acción prolongada, con una gran afinidad hacia los receptores  $M_1$  y  $M_3$ . En las vías respiratorias inhibe los receptores  $M_3$  de las células

musculares lisas, lo que ocasiona una broncodilatación. En los estudios *in vitro* e *in vivo* previene los efectos broncoconstrictores de la metacolina de manera dependiente de la dosis, con una duración de la acción mayor de 24 h<sup>13</sup>. *In vitro* muestra una afinidad parecida hacia los 3 tipos de receptores muscarínicos ( $M_1$ ,  $M_2$  y  $M_3$ ), pero se disocia unas 100 veces más lentamente que el ipratropio de los receptores  $M_1$  (14,6 frente a 0,14 h) y  $M_3$  (34,7 frente a 0,26 h)<sup>14</sup>, mientras que la disociación de los receptores  $M_2$  es similar. En consecuencia, tiene una mayor duración broncodilatadora, lo que permite su administración en una sola dosis al día. En cambio, el inicio de su efecto es mucho más lento que el del bromuro de ipratropio y de oxitropio, por lo que es inadecuado para el tratamiento de una crisis.

El bromuro de tiotropio se utiliza por inhalación y actúa localmente. Por este motivo, en la mayor parte de los casos las concentraciones plasmáticas se encuentran por debajo de los límites de detección. Alrededor del 20% de una dosis inhalada se deposita en los pulmones; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en los primeros 5 min, disminuyen rápidamente hasta ser inapreciables al cabo de 1 h y desaparecen por completo en 5 días, con independencia de la dosis utilizada<sup>15</sup>. Sólo el 2-3% del tiotropio ingerido se absorbe en el tracto gastrointestinal; el 70% se une a las proteínas plasmáticas y no atraviesa la barrera hematoencefálica. En torno al 7% de la dosis de tiotropio administrado se elimina en la orina sin alterar. En el estado de equilibrio, la semivida de eliminación plasmática es de 5 a 6 días. En los estudios *in vitro*, el tiotropio es 10 veces más potente que el ipratropio y su efecto se produce más lentamente (se alcanza el 50% del efecto máximo a los 35 min, frente a los 8 min del ipratropio), pero dura 6-7 veces más (el 50% del efecto desaparece a los 540 min, frente a 81 min con ipratropio)<sup>16</sup>, por lo que es el primer broncodilatador colinérgico administrado por inhalación y de larga duración, que permite una sola administración al día. Los trabajos de Littner et al<sup>17,18</sup> permitieron establecer la dosis de tiotropio en 18  $\mu\text{g}$ , una vez al día, que se administra mediante la inhalación de polvo seco.

#### **Eficacia clínica de los anticolinérgicos**

El efecto beneficioso de los anticolinérgicos inhalados en el tratamiento de la EPOC se demostró para el ipratropio hace más de 20 años. Sin embargo, la aparición del tiotropio, con ventajas farmacodinámicas tales como la dosificación una vez al día y la ausencia de efectos sistémicos y adversos de importancia, ha hecho que se vuelva a plantear la eficacia clínica de estos fármacos.

Los trabajos de Littner et al<sup>17,18</sup> permitieron establecer la dosis de tiotropio en 18  $\mu\text{g}$  una vez al día, por su seguridad y eficacia. Además, observaron que al interrumpir la administración el FEV<sub>1</sub> volvió lentamente, durante un período de 3 semanas, a los valores previos. Este hecho implica que olvidar una dosis no influye en el control de la broncodilatación que produce el tiotropio<sup>18</sup>.

TABLA II  
Resumen de los efectos clínicos del tiotropio

Efecto	Autores, año
Mejora de la espirometría (FVC, FEV <sub>1</sub> )	Casaburi et al <sup>19</sup> , 2002 Vincken et al <sup>20</sup> , 2002 Donohue et al <sup>21</sup> , 2002 Brusasco et al <sup>22</sup> , 2003 Tashkin y Kesten <sup>23</sup> , 2003 O'Donnell et al <sup>24</sup> , 2004 Van Noord et al <sup>25</sup> 2006
Reducción de la hiperinsuflación	Celli et al <sup>26</sup> , 2003 Verkindre et al <sup>8</sup> , 2006 O'Donnell et al <sup>24</sup> , 2004 Maltais et al <sup>27</sup> , 2005
Reducción de las exacerbaciones	Casaburi et al <sup>19</sup> , 2002 Vincken et al <sup>20</sup> , 2002 Brusasco et al <sup>22</sup> , 2003 Niewoehner et al <sup>28</sup> , 2005 Dusser et al <sup>29</sup> , 2006
Mejora de la disnea	Casaburi et al <sup>19</sup> , 2002 Vincken et al <sup>20</sup> , 2002 Brusasco et al <sup>22</sup> , 2003 O'Donnell et al <sup>24</sup> , 2004
Mejora de la tolerancia al ejercicio	O'Donnell et al <sup>24</sup> , 2004 Maltais et al <sup>27</sup> , 2005 Casaburi et al <sup>8</sup> , 2005
Mejora de la calidad de vida relacionada con la salud	Casaburi et al <sup>19</sup> , 2002 Vincken et al <sup>20</sup> , 2002 Brusasco et al <sup>22</sup> , 2003

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

El resumen de los trabajos que analizan la eficacia clínica del bromuro de tiotropio se recoge en la tabla II<sup>8,19-29</sup>.

### Broncodilatación

*Estudios comparados con placebo.* Casaburi et al, en sendos estudios de 3 meses<sup>30</sup> y un año de duración<sup>19</sup>, evaluaron el efecto broncodilatador del tiotropio comparado con placebo. En el primero<sup>30</sup> encontraron una mejoría del FEV<sub>1</sub>, que se mantuvo durante los 3 meses del estudio, y una reducción en la dosis de salbutamol necesaria para el control adicional de los síntomas. En el segundo estudio<sup>19</sup> estos efectos se mantuvieron a lo largo del período de tratamiento de 12 meses y no se observaron signos de taquifilaxia.

### Estudios comparados con otros broncodilatadores:

– *Comparado con ipratropio.* Los estudios comparativos entre tiotropio y otros broncodilatadores en la EPOC ofrecen una visión de la efectividad broncodilatadora relativa de este fármaco y de su valor añadido. Van Noord et al<sup>31</sup> compararon, en 288 pacientes con EPOC, 18 µg de tiotropio en dosis única diaria frente a 40 µg de ipratropio cada 6 h. En este estudio el tiotropio produjo un incremento del pico de flujo espiratorio tanto matutino como nocturno, del FEV<sub>1</sub> y de la capacidad vital forzada (FVC), y una menor necesidad de salbutamol de rescate, todo ello con una tasa de efectos secundarios similar. Posteriormente Vincken et al<sup>20</sup>, en un estudio de un año de duración, demostraron la superioridad del tiotropio tanto en la mejoría del FEV<sub>1</sub> como de la FVC, que además se mantuvieron por encima de los valores basales (el 9,6 y el 11,6%, respectivamente), lo que no ocurrió con el ipratropio. La mejoría de la FVC puede indicar que, además del efecto broncodilatador de los anticolinérgicos sobre las vías respiratorias centrales, éstos podrían contribuir a la disminución del efecto de atrapamiento aéreo secundario al cierre tardío de las vías respiratorias de pequeño calibre. Dado que el efecto farmacológico de ambos fármacos es similar, las razones aducidas para justificar esta superioridad posiblemente haya que buscarlas en la vida media más prolongada del tiotropio y en la facilidad para cumplir con el tratamiento, de modo que los pacientes consiguen más fácilmente la dosis adecuada.

– *Comparado con salmeterol.* Donohue et al<sup>21</sup> demostraron que el tiotropio a dosis estándar consiguió una mejoría del FEV<sub>1</sub> estadísticamente significativa frente al salmeterol (administrado a dosis de 50 µg cada 12 h), en un estudio de 6 meses. Posteriormente, Brusasco et al<sup>22</sup> analizaron la eficacia y tolerabilidad del tiotropio comparado con salmeterol inhalado, y observaron que ambos fármacos fueron superiores al placebo y que el efecto del tiotropio fue significativamente mayor que el del salmeterol. La asociación de ambos fármacos también ha demostrado un efecto broncodilatador superior al de cada uno por separado cuando se administraban junto a fluticasona inhalada<sup>32</sup>.

– *Comparado con formoterol.* El mismo efecto broncodilatador superior se ha demostrado frente al formoterol<sup>33</sup>. En 71 pacientes con EPOC, el tiotropio produjo una mejoría del FEV<sub>1</sub> significativamente mayor que el formoterol en la media diurna y sin diferencias entre la media nocturna. Los mejores efectos se conseguían con la asociación de ambos fármacos administrados una y 2 veces al día, respectivamente, incluso sobre el efecto de cada uno administrado de forma individual. Posteriormente el mismo grupo de Van Noord et al<sup>25</sup>, en 95 pacientes con EPOC moderada-grave en fase estable, compararon la monoterapia con tiotropio frente a la asociación de tiotropio y formoterol (1-2 veces al día), y encontraron mayor beneficio con dicha asociación no sólo por lo que se refería al FEV<sub>1</sub>, sino también a la FVC y la capacidad inspiratoria, al tiempo que disminuía la necesidad del uso de broncodilatadores de rescate en estos pacientes. Estos hallazgos ya habían sido descritos en estudios previos de Cazolla et al<sup>34,35</sup>.

*Efecto sobre los volúmenes pulmonares y la tolerancia al ejercicio*

Aunque el hecho fisiopatológico de la EPOC es la limitación del flujo espiratorio, el FEV<sub>1</sub> no siempre está relacionado con la intensidad de la disnea y la tolerancia al ejercicio de los pacientes que la presentan<sup>36</sup>. El atrapamiento aéreo resultante del retraso en el vaciamiento del pulmón y el aumento del volumen pulmonar al final de la espiración se agravan con el ejercicio e impiden satisfacer las demandas ventilatorias incrementadas. La intensidad de la disnea aumenta y sólo puede alcanzarse un posterior incremento de la ventilación por medio de

un incremento de la frecuencia respiratoria. Esto ocasiona un círculo vicioso al provocar mayor hiperinsuflación, que obliga a la reducción de la actividad física, que a su vez se traduce en discapacidad muscular y empeoramiento de la enfermedad. Se sabe que los broncodilatadores pueden reducir los volúmenes pulmonares estáticos en la EPOC, lo que ha llevado a diversos autores a analizar los volúmenes pulmonares como un parámetro de eficacia de estos fármacos<sup>37</sup>. En esta línea, Celli et al<sup>26</sup> demostraron que en pacientes con EPOC estable e hiperinsuflación, tras 4 semanas de tratamiento con tiotropio, la capacidad inspiratoria aumentó significativamente frente a placebo. O'Donnell et al<sup>24</sup> compararon tiotropio con placebo en 187 pacientes con EPOC moderada-grave e hiperinsuflación (capacidad residual funcional del 120%) evaluando múltiples variables: tolerancia al ejercicio, hiperinsuflación tanto estática como dinámica e intensidad de la disnea con el ejercicio. Se observó una reducción significativa de la capacidad residual funcional tanto en reposo como en ejercicio y una mejoría de la tolerancia al ejercicio, que persistió tras las 6 semanas de tratamiento. Esto se traduce en una mejora de la disnea, la tolerancia al ejercicio y el estado de salud<sup>38</sup>. Esta mejoría permitiría a los pacientes con EPOC aumentar sus actividades diarias y así revertir el ciclo de inactividad crónica y discapacidad muscular.

#### *Efectos sobre el estado de salud y calidad de vida*

*Estudios comparados con placebo.* La EPOC se considera una enfermedad sistémica. La pérdida de tolerancia al ejercicio y la disnea, junto a otros síntomas generales, determinan el estado de salud y la calidad de vida de estos pacientes. Los trabajos publicados<sup>19,27</sup> hasta el momento han demostrado que el tiotropio se asocia con mejoras significativas y clínicamente relevantes de diversos parámetros, como son: la disnea valorada mediante cuestionarios, la tolerancia al ejercicio y el estado de salud. Tashkin y Kesten<sup>23</sup> demostraron mejoras significativas en la disnea y el estado de salud incluso en pacientes con escasa reversibilidad inicial con el tiotropio, definida como un incremento del FEV<sub>1</sub> menor del 12% o de 200 ml con respecto al valor basal tras la primera dosis de tiotropio.

#### *Estudios comparados con otros broncodilatadores:*

– *Comparados con ipratropio.* Vincken et al<sup>20</sup> encuentran que el tiotropio mejora significativamente la puntuación final del índice transicional de disnea y los dominios físicos del cuestionario SF-36 en comparación con el ipratropio, aunque esta mejoría no alcanzó el intervalo de relevancia clínica.

– *Comparados con salmeterol.* En el estudio de Donohue et al<sup>21</sup>, donde se analizaron parámetros de calidad de vida y estado de salud, el tiotropio fue superior al salmeterol en la mejoría del índice transicional de disnea. Sin embargo, Brusasco et al<sup>22</sup> encontraron que el tiotropio y el salmeterol producían mejorías significativas comparados con placebo, pero muy similares si se comparaban los 2 fármacos entre sí, según el índice transicional de disnea.

#### *Exacerbaciones agudas de EPOC*

Las exacerbaciones agudas (EA) de la EPOC son un factor negativo en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, además de suponer un coste económico importante, ya que la mayor carga económica que ocasionan los pacientes con EPOC deriva del uso hospitalario por EA de la enfermedad. Por tanto, las intervenciones que disminuyan la tasa de EA o su gravedad son esenciales en el manejo global de la enfermedad. Desde los primeros trabajos publicados, como los de Brusasco et al<sup>22</sup> y Tashkin y Kesten<sup>23</sup>, se encontró una reducción del número de EA por paciente y año de hasta un 28% en los que utilizaban tiotropio, junto con un aumento significativo del tiempo hasta la primera EA, comparado con placebo, aunque la diferencia entre el tiotropio y el salmeterol no fue significativa. Estos resultados se han confirmado en las revisiones de los ensayos recientes más relevantes<sup>39-42</sup> que comparan el tiotropio con placebo o ipratropio. Estos resultados se siguen confirmando en estudios cada vez de mayor duración, como el de Niewoehner et al<sup>28</sup>, de 6 meses, que corrobora la reducción significativa del porcentaje de pacientes con EA y de las hospitalizaciones ocasionadas por este motivo. Además, se retrasa la aparición de la primera EA y se reduce el uso de recursos sanitarios (hospitalización, visitas médicas no programadas y días de antibióticos). Por último, el grupo MISTRAL<sup>29</sup> ha publicado los resultados de un amplio estudio aleatorizado con tiotropio controlado con placebo, de un año de duración. Encontraron que el uso del tiotropio producía un retraso de 100 días hasta la primera EA, una reducción del 17% en el grupo de pacientes con más de una EA, una disminución del 35% del número total de EA y una reducción del 35% de los días de exacerbación. Además, el uso de este fármaco se asoció a un menor empleo de medicación respiratoria concomitante (antibióticos y esteroides orales) y también disminuyó el número de visitas médicas no programadas, lo que implicaría un importante ahorro en los recursos sanitarios.

En general, se observa beneficio con el uso de anticolinérgicos inhalados, como indica un controvertido análisis conjunto de 22 ensayos, con un total de 15.276 participantes, que encontró que los anticolinérgicos inhalados en pacientes con EPOC reducían significativamente las EA graves (riesgo relativo = 0,67; intervalo de confianza del 95%, 0,53-0,86) y las muertes de causa respiratoria (riesgo relativo = 0,27; intervalo de confianza del 95%, 0,09-0,81), comparados con placebo y agonistas  $\beta_2$ <sup>43</sup>.

#### *Otras acciones*

Quedan otras acciones prometedoras que deberán evaluarse en el futuro, tales como el posible efecto que el uso continuado de anticolinérgicos de acción prolongada podría tener sobre el desarrollo de la remodelación de las vías finas. Estos fármacos, al bloquear los receptores muscarínicos M<sub>3</sub><sup>44</sup>, impedirían la liberación de factores de crecimiento, lo que desembocaría en el desarrollo de enfermedad de vías finas, que se ha identificado como un precursor de la EPOC, aunque de momento esto sólo

se ha demostrado en animales. Otro efecto sería la influencia sobre la caída del flujo aéreo en los pacientes tratados con tiotropio<sup>45</sup>, que sería un hecho que modificaría la historia natural de la enfermedad.

### Seguridad y efectos secundarios

Tanto el tiotropio como el ipratropio se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal y tienen muy escasa biodisponibilidad, lo que permite un amplio margen terapéutico. El efecto adverso más frecuente en los ensayos<sup>19,20-22</sup> ha sido la sequedad de boca, un típico efecto anticolinérgico; se presenta entre el 2% (con el oxitropio) y el 16% (con el tiotropio) de los pacientes, suele ser moderada y desaparece espontáneamente sin necesidad de interrumpir la medicación. En el caso del bromuro de ipratropio se observa tos en el 5% de los casos. Otros efectos anticolinérgicos observados ocasionalmente son retención urinaria, disuria, alteraciones prostáticas, mareos, somnolencia y estreñimiento. Los 3 fármacos pueden aumentar la presión intraocular y exacerbar una hipertensión ocular o el glaucoma de ángulo cerrado, por lo que es necesaria una estrecha vigilancia de estos pacientes. También pueden exacerbar los síntomas de hiperplasia prostática. Como ocurre con todos los fármacos que se administran por inhalación, los broncodilatadores anticolinérgicos pueden inducir broncospasmo paradójico. No se han descrito interacciones desfavorables entre tiotropio y otros medicamentos o fármacos<sup>46</sup>. Son raras las reacciones alérgicas, que se manifiestan como urticaria, exantema, prurito o edema, y se deben a una hipersensibilidad a la atropina y derivados.

Un metaanálisis reciente a partir de 19 estudios aleatorizados a doble ciego de tiotropio con placebo en pacientes con EPOC<sup>47</sup>, que incluía a 4.435 personas tratadas con tiotropio y a 3.384 que recibieron placebo, encontró en el primer grupo mayor riesgo de sequedad bucal y retención urinaria, y menor riesgo de disnea y exacerbación de la EPOC, comparado con los que recibían placebo. Además, encontró que los efectos tras la aprobación y posterior comercialización del tiotropio son los mismos que en los ensayos clínicos previos, y concluye que es un fármaco seguro.

### Estudios de farmacoeconomía

La EPOC es actualmente una de las enfermedades respiratorias que generan mayor morbilidad y mortalidad, lo que obliga a un elevado consumo de recursos sanitarios<sup>48</sup> y, en consecuencia, a la necesidad de evaluar las opciones de tratamiento desde la perspectiva no sólo de la eficacia, sino también de la eficiencia. Hasta ahora, debido a las escasas opciones terapéuticas, no había estudios de farmacoeconomía en esta enfermedad, dado que no se disponía de opción comparativa. Sin embargo, tras la aparición de nuevos fármacos hay cada vez más información acerca de la idoneidad de cada medicamento. La valoración económica total incluye, además del coste económico del producto, análisis de minimización de costes, de coste-eficacia, de coste-utilidad y de coste-beneficio<sup>49</sup>.

Oostenbrink et al<sup>50</sup> valoraron las consecuencias económicas de sustituir ipratropio por tiotropio en pacientes con EPOC mediante un análisis prospectivo de coste-eficacia de un año de duración en Holanda y Bélgica. Encontraron una reducción del número de exacerbaciones (0,74 en el grupo de tiotropio frente a 1,01 en el grupo del ipratropio); una mejoría del 51,2% en el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) frente al 34,6%, y una reducción del número de hospitalizaciones, días de estancia hospitalaria y visitas no programadas del 46, el 42 y el 36%, respectivamente, con un incremento de 180 € por paciente y año en el grupo tratado con tiotropio.

En EE.UU. Friedman et al<sup>51</sup>, que compararon a un grupo de pacientes con EPOC que recibían los cuidados habituales y a otro que además recibía tiotropio, encontraron que estos últimos presentaban una reducción significativa del 20% en las exacerbaciones, del 40% en las hospitalizaciones y del 50% en los días de estancia hospitalaria, sin variación en el uso de los otros recursos diferentes de la hospitalización entre ambos grupos. Dado que la hospitalización contribuye en gran medida al coste global de la EPOC, la adición de tiotropio a las medidas habituales podría reducir el gasto global de la EPOC, si bien los autores no consideran el coste de la adquisición del tiotropio.

D'Souza et al<sup>52</sup> realizan una crítica metodológica de la evidencia farmacoeconómica en el tratamiento farmacológico de la EPOC analizando 7 estudios. Los resultados considerados en la EPOC fueron: *a*) medidas fisiológicas; *b*) medidas clínicas y síntomas; *c*) medidas de calidad de vida, y *d*) medidas de esperanza de vida. De los broncodilatadores, el tiotropio se consideró más coste-efectivo que el ipratropio, aunque no se alcanzó ninguna conclusión con respecto a los agonistas  $\beta_2$  de larga duración.

En España, 2 análisis realizados en pacientes con EPOC respaldan la mejor relación coste-eficacia del tiotropio, uno de ellos comparado con el ipratropio<sup>53</sup> y el segundo realizado desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud<sup>54</sup>. En este último, que consideró únicamente los costes directos sanitarios, se encontró que el tiotropio era más efectivo que el ipratropio y el salmeterol tanto en parámetros clínicos objetivos ( $FEV_1$ ) y subjetivos (como el SGRQ y el índice transicional de disnea) como en la disminución de estancias hospitalarias y en la de exacerbaciones. En todos los casos resultó más coste-efectivo que sus alternativas, lo que supone un importante ahorro en el ámbito hospitalario.

### Papel en el tratamiento de las guías clínicas de la EPOC

Los objetivos del tratamiento en la EPOC son: *a*) reducir la progresión y mortalidad de la enfermedad; *b*) mejorar los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud, y *c*) prevenir las exacerbaciones y complicaciones. Los broncodilatadores son los fármacos más utilizados y eficaces para controlar los síntomas en la EPOC y constituyen el núcleo fundamental del tratamiento. Se administran a de-

manda para el alivio de síntomas persistentes o empeoramiento de éstos, o de forma reglada para prevenir o reducir los síntomas o las exacerbaciones. La vía inhalada es la preferida por su escasez de efectos secundarios y el rápido comienzo de acción. Desde que se elaboraron las primeras guías clínicas, los fármacos anticolinérgicos se han incluido como tratamiento farmacológico de primera línea. El tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada es más efectivo y conveniente que el tratamiento con los broncodilatadores de acción corta. La combinación de broncodilatadores con diferente mecanismo de acción y duración de ésta puede aumentar el grado de broncodilatación con menos efectos secundarios, logrando lo que algunos autores han denominado “un efecto de reducción de volumen pulmonar farmacológico”<sup>55</sup>.

### Recomendaciones clínicas

Las guías internacionales de práctica clínica<sup>56-58</sup> recomiendan tiotropio o agonistas  $\beta_2$  de larga duración como tratamiento de primera línea en la EPOC<sup>8</sup>. Si bien en la elección del agente pueden influir las características individuales del paciente, debe considerarse la capacidad del tratamiento para mejorar no sólo la función pulmonar, sino también otros parámetros centrados en el paciente, como la disnea, la tolerancia al ejercicio, las exacerbaciones y la calidad de vida relacionada con la salud<sup>39</sup>. El tiotropio tiene 2 propiedades importantes: su selectividad funcional por los receptores muscarínicos que median la contracción del músculo liso de la vía aérea, y una duración de acción extremadamente larga, con lo cual es suficiente una dosis diaria<sup>19</sup>.

En definitiva, los anticolinérgicos de larga duración son el tratamiento de mantenimiento de elección en la EPOC estable, pues aúnan eficacia clínica y ventajas farmacológicas. Queda por comprobar si estos fármacos serán capaces de modificar la historia natural de la enfermedad mediante su efecto sobre la remodelación de las vías finas y sobre la caída del flujo aéreo a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

- White MV. Muscarinic receptors in human airways. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:1065-8.
- Barnes PJ. State of the art. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:1289-314.
- Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1559-68.
- Mak JC, Baraniuk JN, Barnes PJ. Localization of muscarinic receptor subtype mRNAs in human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1992;7:344-8.
- Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology. London: Chapman and Hall; 1995. p. 391-417.
- Brusasco V. Reducing cholinergic constriction: the major reversible mechanism in COPD. *Eur Respir Rev.* 2006;15:32-6.
- Abad Santos F, Novalbos J, Gallego Sandín S, Gálvez Múgica MA. Regulación del tono bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): papel de los receptores muscarínicos. *An Med Interna (Madrid).* 2003;20:201-5.
- Beeh KM, Welte T, Buhl R. Anticholinergics in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2002;69:372-9.
- Gross NJA, Skorodin MS. Cholinergic bronchomotor tone in COPD: estimates of its amount in comparison to normal. *Chest.* 1989;96:984-7.
- Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003;58:659-64.
- Izquierdo Alonso JL, Malo de Molina R. Otras formas de broncodilatación. *Arch Bronconeumol.* 2004;40 Supl 1:23-9.
- Gosens R, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1096-102.
- Hvizdos KM, Goa KL. Tiotropium bromide. *Drugs.* 2002;62:1195-203.
- Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest.* 2000;117 Supl 2:63-6.
- Witek TJ, Souhrada JF, Serby CW, Disse B. Tiotropium (Ba 679). Pharmacology and early clinical observations. En: Spector SS, editor. *Anticholinergic agents in the upper and lower airways.* New York: Marcel Dekker; 1999. p. 137-52.
- Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjkarimi S, Yacoub MH, et al. Effect of Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic agent, on cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1640-5.
- Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1136-42.
- Littner M, Auerbach D, Campbell S, Dunn L, Friedman M, Ilowite J, et al. The bronchodilator effects of tiotropium in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:A282.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19:217-24.
- Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002;19:209-16.
- Donohue JF, Van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest.* 2002;122:47-55.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax.* 2003;58:399-404.
- Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest.* 2003;123:1441-9.
- O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea, and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:832-40.
- Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest.* 2006;129:509-17.
- Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest.* 2003;124:1743-8.
- Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, Hernández P, Scirba FC, Richter K, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once daily tiotropium in patients with COPD. *Chest.* 2005;128:1168-78.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:317-26.
- Dusser D, Bravo ML, Iacono P on behalf the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2006;27:547-55.
- Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. A 13-week multicenter study. *Chest.* 2000;118:1294-302.



31. Van 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. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax*. 2000;55:284-94.
32. Balóira Villar A, Vilarino Pombo C. Eficacia broncodilatadora de la asociación de salmeterol y tiotropio en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:130-4.
33. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:214-22.
34. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, Boveri B, Verga M, Matera MG, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm Pharm Ther*. 2004;17:35-9.
35. Cazzola M, Noschese P, Salzillo A, De Giglio C, D'Amato G, Matera MG. Bronchodilator response to formoterol after regular tiotropium or to tiotropium after regular formoterol in COPD patients. *Respir Med*. 2005;99:524-8.
36. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:542-9.
37. Taube C, Lehnigk B, Paasch K, Kirsten DK, Jorres RA, Magnussen H. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:216-20.
38. O'Donnell DE. Impacting patient-centred outcomes in COPD: breathlessness and exercise tolerance. *Eur Respir Rev*. 2006;15:37-41.
39. Tashkin D, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest*. 2004;125:249-59.
40. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropio inhalado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable (Revisión Cochrane traducida). En: *En: La Biblioteca Cochrane Plus*. Número 4, 2006. Oxford, Update Software Ltd.
41. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram F. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61:854-62.
42. Rodríguez-Roisin R. Impacting patient-centred outcomes in COPD: exacerbations and hospitalisations. *Eur Respir Rev*. 2006; 15:47-50.
43. Salpeter SR, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not beta-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med*. 2006;21:1011-9.
44. Corsico A, Milanese M, Baraldo S, Casoni GL, Papi A, Riccio AM, et al. Small airway morphology and lung function in the transition from normality to chronic airway obstruction. *J Appl Physiol*. 2003;95:441-7.
45. Anzueto A, Tashkin D, Menjoge S, Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18:75-81.
46. Gross NJ. Tiotropium Bromide. *Chest*. 2004;126:1946-53.
47. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest*. 2006;130:1695-703.
48. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Molina París J. Tratamiento farmacológico de la EPOC en dos niveles asistenciales. Grado de adecuación a las normativas recomendadas. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:195-202.
49. Basic types of economic evaluation. En: Drummond M, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al, editors. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York: Oxford University Press; 1997. p. 2-26.
50. Oostenbrink JB, Rutten-Van Mölken MP, AI MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;23:241-9.
51. Friedman M, Menjoge SS, Anton SF, Kesten S. Healthcare costs with tiotropium plus usual care versus usual care alone following 1 year of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD). *Pharmacoeconomics*. 2004;22:741-9.
52. D'Souza AO, Smith MJ, Miller LA, Kavookjian J. An appraisal of pharmacoeconomic evidence of maintenance therapy for COPD. *Chest*. 2006;129:1693-708.
53. De Lucas Ramos P, Miravittles M, Rodríguez González-Moro JM, De Miguel Díez J, López Martín S, Sánchez Muñoz G. Análisis coste-efectividad del empleo de tiotropio versus ipratropio en el tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*. 2004;1: 123-30.
54. García Ruiz AJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F. Análisis del coste-eficacia del tiotropio frente al ipratropio y salmeterol. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:242-8.
55. O'Donnell DE. Is sustained pharmacologic lung volume reduction now possible in COPD? *Chest*. 2006;129:501-3.
56. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Disponible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
57. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2689-97.
58. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Managing stable COPD*. *Thorax*. 2004;59 Suppl 1:39-130.