REV MED UNIV NAVARRA/VOL 47, Nº 3, 2003, 49-52

# Tiotropio

**I. Gil Aldea, J.R. Azanza, E. Palacios, S. Solchaga**
*Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

Correspondencia:
I. Gil Aldea
Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria
Avda. Pío XII, 36
31080 Pamplona
(igaldea@unav.es)

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad respiratoria directamente relacionada con el consumo de tabaco que incluye la bronquitis crónica, el enfisema y la enfermedad de pequeñas vías como entidades clínicas. Se trata de una patología muy limitante en el desarrollo de las actividades cotidianas que afecta en gran medida a personas de edad inferior a 65 años. Tanto en Norteamérica como en Europa es una de las principales causas de morbimortalidad y su prevalencia sigue en aumento. Se calcula que para el año 2020 será la quinta enfermedad en repercusión social.

El tratamiento actual de la EPOC se basa en el uso de broncodilatadores como los simpaticomiméticos y los anticolinérgicos como el ipratropio, que hasta el momento actual era considerado el broncodilatador de elección en estos pacientes. Los glucocorticoides se emplean cuando el resto de medidas parecen insuficientes o cuando se ha comprobado una mejoría objetiva[1].

El tiotropio es un nuevo fármaco anticolinérgico que aporta ventajas importantes al tratamiento que se venía realizando ya que sus características farmacodinámicas esenciales de mayor especificidad de acción y larga duración, permiten su administración en dosis única diaria (en vez de en cuatro administraciones diarias como requiere el ipratropio), quedando de esta forma cubiertas todas las necesidades durante 24 horas sin que se interrumpa la eficacia en las horas nocturnas. Todo ello contribuye a una clara mejoría en la calidad de vida y en el control de su enfermedad para los pacientes con EPOC.

## Estructura química

El tiotropio es un amonio cuaternario derivado del ipratropio, un compuesto parcialmente soluble en agua (Figura 1).

## Mecanismo de acción

Los anticolinérgicos producen el bloqueo de los receptores muscarínicos (rM) del músculo liso de la vía aérea lo que impide la broncoconstricción y además actúan sobre las glándulas submucosas lo que disminuye la secreción mucosa. Se han reconocido hasta ahora cinco subtipos diferentes de rM en el hombre (del $M_1$ al $M_5$)[2]. Los receptores $M_1$ se encuentran en ganglios parasimpáticos y en varias glándulas exocrinas y los receptores $M_3$ en el músculo liso de la vía aérea siendo responsables de la broncoconstricción y la estimulación de la secreción mucosa. En cambio, los receptores $M_2$, que se encuentran en el músculo liso y en el miocardio realizan una retroalimentación negativa disminuyendo la liberación de acetilcolina.

El bloqueo de los receptores $M_1$ y $M_3$ resulta beneficioso para el tratamiento del EPOC, por lo que el anticolinérgico ideal sería aquél capaz de antagonizar selectivamente $M_1$ y $M_3$ o exclusivamente $M_3$ con poca o nula afinidad por $M_2$. Tiotropio se disocia rápidamente de $M_2$ y muy lentamente de $M_1$ y $M_3$[3-7] (Tabla 1). Por ello presenta una mayor especificidad de acción que el ipratropio y sobre todo una mayor duración del efecto pudiendo administrarse una vez al día en lugar de cuatro veces.

**Figura 1.** Estructura química de ipratropio y tiotropio

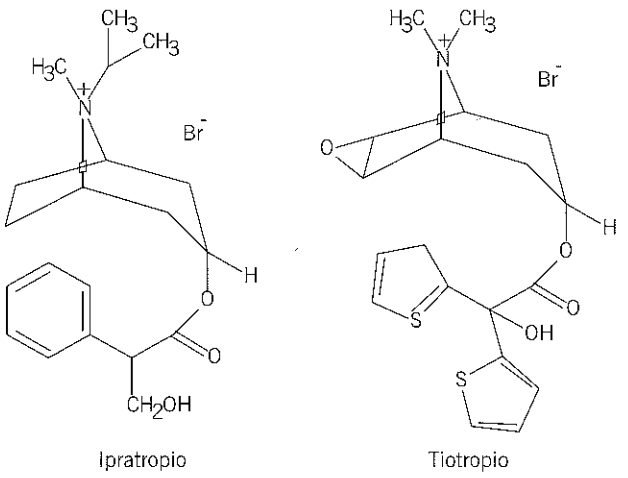

**Tabla 1.** Afinidad del tiotropio e ipratropio por receptores colinérgicos

| Receptor | Tiotropio | | Ipratropio | |
|---|---|---|---|---|
| | Kd (nM) | t½ (h) | Kd (nM) | t½ (h) |
| M1 | 0,041 | 14,6 | 0,183 | 0,11 |
| M2 | 0,021 | 3,6 | 0,1995 | 0,035 |
| M3 | 0,014 | 34,7 | 0,204 | 0,26 |

Kd: constante de disociación
t½ : semivida de eliminación

## Propiedades farmacocinéticas

Con la finalidad de evitar efectos adversos sistémicos, tiotropio se ha desarrollado para su administración por vía inhalatoria[8].

### *Absorción*

Los estudios realizados en voluntarios sanos han puesto en evidencia que la biodisponibilidad total del tiotropio es del 19,5% tras la inhalación y de un 2-3% tras la administración de la solución oral[8].

Los alimentos no parecen interferir en la absorción del tiotropio.

### *Distribución*

El volumen de distribución es de 32 l/kg con una unión a proteínas plasmáticas de un 72%. Después de la inhalación de una dosis de 18 µg la concentración plasmática máxima ($C_{max}$) de tiotropio en pacientes con EPOC se alcanza a los cinco minutos y es de 17-19 pg/ml, descendiendo rápidamente, de acuerdo con un modelo multicompartimental. Las concentraciones en el estado de equilibrio son de 3-4 pg/ml. Se desconocen las concentraciones exactas que se alcanzan en pulmón, pero la forma de administración sugiere que las concentraciones que se alcanzan en este órgano son muy superiores[8].

Estudios en ratas demuestran que el tiotropio no penetra la barrera hematoencefálica de forma relevante.

### *Metabolismo*

La biotransformación que sufre este compuesto en el organismo es irrelevante. Tras la administración intravenosa de una dosis en voluntarios sanos, un 74% del fármaco es eliminado en orina de forma inalterada. Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos y hepatocitos humanos sugieren que parte del fármaco (menos del 20% de la dosis intravenosa) se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 (CYP450), mediante oxidación y conjugación con glutation, dando lugar a diversos metabolitos. La ruta metabólica del tiotropio puede ser inhibida por fármacos inhibidores de CYP2D6 y 3A4 como la quinidina, ketoconazol y gestágenos. Por tanto, el CYP2D6 y 3A4 son responsables de la eliminación de una pequeña parte de la fracción absorbida. El bromuro de tiotropio no interfiere con las isoenzimas CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A, incluso a dosis supra-terapeúticas[8].

### *Eliminación*

La semivida de eliminación del tiotropio inhalado es de 5-6 días. El aclaramiento total en voluntarios sanos tras una dosis intravenosa es de 880 ml/min, con una variabilidad interindividual del 22%. Este aclaramiento, mayor que el de creatinina, indica que se produce excreción tubular renal. Tras la inhalación, la eliminación renal es de un 14% de la dosis administrada, de la que el 74% se elimina intacta sin haber sufrido modificaciones estructurales. El resto, fármaco no absorbido, se elimina por heces. Durante el tratamiento crónico de una inhalación diaria la fase de equilibrio estacionario se alcanza transcurridas 2-3 semanas, sin producirse acumulación posterior[8].

### *Farmacocinética en grupos especiales de pacientes*

*Pacientes ancianos:* El descenso fisiológico de la función renal con la edad produce también una disminución del aclaramiento renal del bromuro de tiotropio (de 326 ml/min en pacientes con EPOC con menos de 58 años a 163 ml/min en pacientes con EPOC mayores de 70 años). La excreción urinaria tras la inhalación disminuye desde un 14% (en voluntarios jóvenes sanos) a un 7% (en pacientes con EPOC). En cualquier caso, la concentración plasmática no cambia significativamente con la edad, por lo que no se precisa ajuste de dosis[8].

*Insuficiencia renal:* La insuficiencia renal produce una disminución del aclaramiento renal lo que conlleva un aumento de la concentración plasmática del tiotropio. En la insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina -ClCr- 50-80 ml/min - frecuente en pacientes de edad avanzada-) el incremento de concentración plasmática de tiotropio presenta clara relevancia. En la insuficiencia renal con ClCr <50 ml/min la concentración plasmática se duplica[8].

*Insuficiencia hepática:* La insuficiencia hepática no interfiere en la farmacocinética del bromuro de tiotropio[8].

## Eficacia clínica

La eficacia clínica del tiotropio ha sido demostrada en varios estudios con diferentes diseños comparándose con la de placebo, ipratropio y salmeterol. Se ha comprobado que produce un efecto broncodilatador potente y de larga duración capaz de proteger a la vía aérea de una broncoconstricción durante más de 24 horas.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de 92 días de duración, se incluyeron 470 pacientes, de los cuales 279 recibieron 18 µg de tiotropio y 191 placebo, diariamente durante 13 semanas. Se trataba de pacientes mayores de 40 años, con un EPOC estable, hábito tabáquico de más de 10 paquetes-año y un volumen espiratorio forzado en un segundo ($FEV_1$) inferior al 65% del predicho. Los pacientes con asma o patología cardiaca severa o que precisaban oxígeno o más de 10 mg diarios de prednisona fueron excluídos. El valor mínimo del $FEV_1$ en la semana 13 fue de 0,11 litros en el grupo de tratamiento, comparado con un descenso de 0,04 litros en el grupo placebo ($p<0,001$). Los pacientes mejoraban claramente los volúmenes espiratorios forzados (FEV), las necesidades de dosis de rescate diarias de salbutamol, las evaluaciones clínicas globales, la tos, las exacerbaciones y el número y duración de las hospitalizaciones[9].

Los mismos autores realizaron otro ensayo clínico similar aleatorizado doble ciego, con 921 pacientes con EPOC moderado-severo, de los que 550 recibieron tiotropio y 371 placebo durante un año. El valor del $FEV_1$ mínimo que se obtuvo en los pacientes tratados con tiotropio aumentó dentro de un rango

medio de 0,11-0,13± 0.01 l (± error estándar de la media), siendo estadísticamente significativo con respecto al grupo control ($p<0,01$)[10].

En otro estudio semejante se evaluó la eficacia del tiotropio frente al ipratropio durante trece semanas[11] y un año[12]. Inicialmente se demostró una mejoría del 21% del $FEV_1$ en el grupo de tiotropio frente un 9% en el de ipratropio ($p<0,05$) a las seis horas de la administración. Asimismo, al final de la primera semana, los valores del $FEV_1$ en el grupo de el tiotropio eran superiores a los del grupo de ipratropio ($p<0,05$). De forma global, tiotropio mejoró la calidad de vida y disminuyó el número de exacerbaciones de forma significativa (35% frente a 46% de exacerbaciones, $p=0,014$). No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de hospitalizaciones (7,3% y 11,7% para el tiotropio y el ipratropio, respectivamente).

Se evaluó la eficacia del tiotropio en un estudio comparativo entre tiotropio, salmeterol y placebo durante seis meses en 623 pacientes con EPOC moderado-severo Tras 6 meses de tratamiento, el valor del $FEV_1$ obtenido con tiotropio era estadísticamente superior que el de salmeterol ($p=0,0088$). El tratamiento con tiotropio consiguió una mejora significativa en el flujo espiratorio pico de la tarde frente a salmeterol ($p<0,05$), aunque no en el de la mañana. La disnea mejoró en el grupo tratado con tiotropio pero no en el tratado con salmeterol. El número de rescates diarios necesarios de salbutamol se redujo de forma similar en los dos grupos de tratamiento. No se produjeron diferencias significativas en las exacerbaciones (36,8%, 38,5% y 45,8% para tiotropio, salmeterol y placebo, respectivamente) pero sí hubo más pacientes en tratamiento con tiotropio que refirieron mejoría clínica según la escala SGRQ (disease-specific St. George's Respiratory Questionnaire), 51% frente a 40% de los pacientes ($p<0,05$)[13].

En los pacientes asmáticos el efecto broncodilatador del tiotropio se prolonga 36 horas y asegura una protección más duradera frente a metilcolina[14]. En los pacientes con EPOC la broncodilatación persiste 24 horas y la respuesta máxima ocurre a las 4 horas de la administración[15]. El efecto máximo del tiotropio no ocurre hasta las 4 horas, lo que implica que el tiotropio no sea eficaz como tratamiento de rescate en una crisis.

En la Tabla 2 se resumen los principales resultados de los ensayos clínicos realizados.

## Efectos adversos

Los efectos secundarios son uno de los factores más limitantes en el uso de anticolinérgicos[9,11-13]. En los estudios realizados con tiotropio, la reacción adversa que se ha presentado de forma más frecuente ha sido la sequedad de boca, que ocurrió en un 14% de los pacientes, siendo de menor intensidad que la que producen otros anticolinérgicos y con tendencia a resolverse con el tratamiento continuado. La sequedad de boca apareció entre la tercera y la quinta semana y sólo en un 0,3% de los pacientes supuso la causa del abandono del tratamiento. Otros efectos secundarios frecuentes fueron estreñimiento, sinusitis, faringitis y candidiasis. Fueron infrecuentes las reacciones alérgicas, taquicardia, disuria y retención urinaria. La sequedad de boca y el estreñimiento ocurrieron más frecuentemente en pacientes de mayor edad.

## Interacciones

No se han realizado estudios específicos acerca de las interacciones que pudiera presentar el tiotropio con otros medi-

**Tabla 2.** Resultados de ensayos clínicos con 18 mg/día de tiotropio inhalado

| Estudios realizados | Número de pacientes | Duración | Fármaco con el que se compara | Modificaciones en las necesidades diarias de salbutamol (inhalaciones/día) | Modificaciones en el mínimo $FEV_1$ al final del estudio (litros) |
|---|---|---|---|---|---|
| Eficacia espirométrica de la administración única diaria de tiotropio en la EPOC estable*[9] | 470 pacientes | 13 semanas | 279 tratados con tiotropio 191 tratados placebo | Tiotropio -0,8, placebo +0,1 ($p<0,001$) | Tiotropio +0,11 y placebo -0,04 ($p<0,001$) |
| Evaluación a largo plazo del tratamiento con una inhalación diaria de tiotropio en la EPOC*[10] | 921 pacientes | 12 meses | 550 tratados con tiotropio 371 tratados con placebo | Tiotropio -0,2, placebo +0,7 ($p<0,01$) | Tiotropio +0,11-0,13, tiotropio vs placebo +0,12-0,15 ($p<0,01$) |
| Estudio controlado aleatorizado de comparación de tiotropio y ipratropio en el tratamiento de la EPOC*[11] | 288 pacientes | 13 semanas | 191 tratados con ipratropio 97 tratados con tiotropio | Tiotropio -1,5, ipratropio 1,0 ($p<0,05$) | Tiotropio +0,16, ipratropio +0,03 |
| Estudio sobre mejoría de la salud de pacientes con EPOC tratados durante un año con ipratropio*[12] | 535 pacientes | 12 meses | 356 tratados con tioptropio 179 con ipratropio | Los pacientes con tiotropio realizaron 4 inhalaciones/semana menos que los pacientes con ipratropio ($p<0,05$) | Tiotropio +0,12, ipratropio -0,03 |
| Estudio controlado con placebo de seis meses de duración con pacientes tratados con tiotropio y salmeterol comparando función pulmonar y cambios en el estado de salud de pacientes con EPOC**[13] | 623 pacientes | 6 meses | Tiotropio y sameterol versus placebo | Tiotropio -1,45 vs placebo, salmeterol -1,44 vs placebo ($p<0,0001$ en las dos comparaciones) | Tiotropio vs placebo +0,127, tiotropio vs salmeterol +0,052, salmeterol vs placebo +0,085 |

FEV: flujo espiratorio forzado en el primer segundo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
*Los criterios de inclusión eran: $FEV_1 \leq 65\%$ del predicho y un hábito tabáquico de más de 10 paquetes-año; **Los criterios de inclusión eran: $FEV_1 \leq 60\%$ del predicho y un hábito tabáquico de más de 10 paquetes-año.

camentos, pero sí ha sido utilizado simultáneamente con otros fármacos como broncodilatadores, simpaticomiméticos, metilxantinas, esteroides inhalados y orales, todos ellos fármacos de uso habitual en el tratamiento del EPOC, sin haberse detectado la presencia de interacciones. No se ha estudiado la administración concomitante con otros anticolinérgicos, aunque no parece recomendable[8].

## Contraindicaciones y precauciones

Está contraindicado el uso de tiotropio en pacientes en los que se haya demostrado hipersensibilidad hacia el principio activo, atropina o alguno de sus derivados[8].

No debe utilizarse como tratamiento inicial de un episodio agudo de broncoespasmo, debido a que el efecto máximo del tiotropio no ocurre hasta las 4 horas, por lo que no resulta eficaz como tratamiento de rescate en una crisis[8].

Al igual que el resto de los fármacos anticolinérgicos deben ser utilizados con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga[8].

En pacientes con insuficiencia renal y una disminución del aclaramiento renal moderado-severo (ClCr≤50 ml/min) sólo deberá utilizarse en caso de que el efecto beneficioso supere el riesgo potencial.

Un pequeño porcentaje de tiotropio es excretado en la leche de mujeres lactantes y por tanto no debe usarse al menos que se considere estrictamente necesario. Tampoco debe administrarse durante el embarazo ya que ha demostrado toxicidad en animales[8].

No se recomienda su administración a personas menores de 18 años, debido a que no hay estudios con niños que garanticen la seguridad en este rango de edad.

## Indicaciones y posología

El tiotropio esta indicado como broncodilatador en el tratamiento de mantenimiento del EPOC.

La dosis es de 18 µg/día en una única inhalación diaria. No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en caso de disfunción hepática.

## Presentación

Se presenta con el nombre comercial Spiriva, en forma de cápsulas de polvo seco. Cada cápsula contiene 22,5 µg de bromuro de tiotropio que equivalen a 18 µg de tiotropio. Se administran con el sistema Handi-Haler para inhalación.

El tiotropio está comercializado en cajas de 30 cápsulas duras. La presentación de 30 cápsulas de 18 µg y un dispositivo Handi-Haler tienen un precio de 57,44 euros.

## Conclusión

El tiotropio es un nuevo fármaco anticolinérgico con efecto broncodilatador con gran afinidad por los receptores muscarínicos y una fijación muy prolongada en el tiempo, lo que justifica su larga duración de acción y permite un esquema posológico de una sola administración diaria[16]. Los ensayos clínicos realizados hasta el momento han puesto en evidencia una mayor eficacia clínica y seguridad de tiotropio y una baja incidencia de efectos secundarios. Todo ello contribuye a que suponga un avance en el tratamiento de los pacientes con EPOC y asma, contribuyendo a un mejor control de su enfermedad y por tanto a mejorar su calidad de vida al facilitar la adherencia del paciente al tratamiento[17].

## Bibliografía


1. Honig EG, Ingram RH. Bronquitis crónica, enfisema y obstrucción de las vías respiratorias. En: Harrison TR. *Principios de Medicina Interna.* 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España, S.A.U. 1998;II:1651-61.
2. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci* 1993; 52:521-8.
3. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ Jr, Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999;64(6-7):457-64. Review.
4. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000;117(2 Suppl):63-6.
5. Takahashi T, Belvisi MG, Patel H, Ward JK, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Barnes PJ. 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.
6. Panning CA, DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive disease. Pharmacotherapy 2003;23(2):183-899.
7. Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Ludwig Rominger KL, Hammer R. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci* 1993;52(5-6):537-44.
8. Boehring Ingelheim International GmbH, Spiriva, Binger Strabe 173, Ingelheim am Rhein, 2002.
9. Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ Jr. The spirometric efficacy of one-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest* 2000 Nov;118(5):1294-302.
10. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr. A long-term evaluation of one-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002 Feb;19(2):217-24.
11. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium nd ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000 Apr;55(4):289-94.
12. 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):209-16.
13. 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.
14. O'Connor BJ, Towse LJ, Barnes PJ. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Oct;154(4 Pt 1):876-80.
15. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ, Wald FD, Cornelissen PJ. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dutch Study Group. *Eur Respir J* 1995 Sep;8(9):1506-13.
16. Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JC, Haddad EB, O'Connor B. 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. Morrison JF, Pearson SB, Dean HG. Parasympathetic nervous system in nocturnal asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 May 21;296(6634):1427-9.