

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	TIOTROPIO
Nombre Comercial y presentación:	SPIRIVA® (Boehringer Ingelheim o Pfizer) 18 mcg/cápsula 30 cápsulas con polvo para inhalación + dispositivo HandiHaler® (57,44€)
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa
Condiciones de dispensación:	Receta médica.
Fecha evaluación:	Marzo 2003
Fecha de comercialización:	Enero 2003

INDICACIONES APROBADAS (1)

Está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Nota: No se ha establecido la seguridad y eficacia del polvo para inhalación de tiotropio en pacientes pediátricos y, por tanto, no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años.

MECANISMO DE ACCIÓN (2, 3)

Tiotropio es un nuevo fármaco anticolinérgico (broncodilatador), dotado de una selectividad cinética con respecto a ciertos receptores muscarínicos (M_1 y M_3). Estos dos tipos de receptores participan en gran medida sobre la broncoconstricción y la producción de moco. La separación del fármaco de los receptores M_3 es lenta, lo que puede explicar una semi-vida más larga del medicamento (35 horas, frente a los 16 minutos del ipratropio) que permite una administración única diaria. El efecto máximo del tiotropio sobre la capacidad vital forzada (FVC) puede tardar más de una semana en aparecer (3).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

La dosificación recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula de 18 mcg mediante el dispositivo HandiHaler®, una vez al día y a la misma hora. Sólo debe inhalarse con este dispositivo.

No debe superarse la dosis indicada.

Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse.

EFICACIA CLÍNICA

Los datos disponibles incluyen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase III publicados frente a ipratropio, salmeterol y placebo (ver tabla) (4-9). Todos estos ensayos tienen el mismo diseño: multicéntricos, aleatorizados, doble-ciegos, grupos paralelos y las medidas utilizadas para evaluar la eficacia son:

➤ **Función pulmonar:**

- FEV₁ mínimo = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (end point primario)
- FVC mínimo = Capacidad vital forzada
- PEFR = Pico flujo espiratorio

➤ **Disnea:**

- Índice de disnea transitorio (TDI) que consiste en la suma de tres variables (deterioro funcional, magnitud de la tarea, magnitud del esfuerzo) para calcular un valor total. Un TDI más alto representa una mejora. Un cambio de **1 U** es considerado como clínicamente significativo.

➤ **Calidad de vida:**

- SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) específico de enfermedad que contiene 50 ítems en tres subescalas (síntomas, actividad e impactos). Un resultado más bajo representa una mejora. Un cambio de **4 U** es considerado como clínicamente significativo.
- SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey).

➤ **Exacerbaciones de EPOC:**

- % pacientes con al menos una exacerbación por año
- nº de exacerbaciones por paciente y año

Tiotropio comparado con ipratropio

La publicación de los resultados de **tiotropio** a dosis de **18 mcg/24 horas** frente a **ipratropio 40 mcg/6 horas** durante **un año**, se trata de la combinación de datos de 2 ECA con el mismo diseño que incluyen un total de 535 pacientes con FEV₁<65% (4). Están publicados los resultados parciales de una de las dos ramas del ensayo a 13 semanas y no se dispone de los resultados a 1 año de estos ECA por separado (5).

Resultados (4):

- Función pulmonar (variable principal): tiotropio fue significativamente más eficaz que ipratropio en el **FEV₁ mínimo** (120ml frente a -30ml; p< 0,001) y en el **FVC mínimo** (320ml frente a 110ml; p< 0,05) al año.
- Tiotropio presentó diferencias significativas en el índice de disnea transitorio (TDI) y mejoró de manera significativa el Cuestionario Respiratorio del hospital St. George (SGRQ) de calidad de vida.
- Exacerbaciones de la EPOC en un año: disminuyó de forma significativa su número en el grupo de tiotropio 0.73 frente a 0.96 de ipratropio, y disminuyó también la proporción de pacientes con al menos una exacerbación al año (35% versus 46% significativo)

Hay que señalar varias dudas que se han planteado con este ensayo combinado:

- El FEV₁ mínimo se midió a las 23-24h de la dosis precedente de tiotropio y a las 8-9h de la dosis precedente de ipratropio, por lo tanto, como la duración de la acción del ipratropio es de 3-6 h, **los resultados probablemente favorecen al tiotropio** (3,4)
- Se han utilizado **sistemas de inhalación diferente** con tiotropio (polvo seco) que con ipratropio (MDI), esto no se explica cuando esta disponible en el mercado ipratropio en polvo seco, y además la correcta utilización de MDI requiere de una educación en el manejo no especificada en el trabajo.
- No se han utilizado **dosis de ipratropio de 80 mcg/8-6 horas** habituales en la práctica clínica por lo que no se puede concluir el beneficio de tiotropio en este grupo de pacientes.
- El número de pérdidas en el estudio es elevada (15,2% en el grupo de tiotropio y 21,2% en el de ipratropio). Además no se incluyen como pérdidas al 13% de los pacientes en cada grupo a los que se les terminó la medicación, en los que se extrapolan los datos del final del estudio a partir de los datos del mes 9.
- Se desconoce la relevancia clínica de la mejora observada en el **índice de disnea** empleado. El comité de evaluación de la FDA, no considera que tiotropio mejore la disnea (10).

Tiotropio comparado con salmeterol

En un único ECA doble ciego de 623 pacientes y de 6 meses de duración, se comparó tiotropio 18 mcg/24 horas polvo seco frente a salmeterol 50 mcg/12 horas MDI y placebo.

Tiotropio fue significativamente más eficaz que salmeterol en la mejora de la función pulmonar medida como **FEV₁** a las 24 semanas (137ml tiotropio frente a 85ml salmeterol; p= 0,0001) y **FVC** (247ml tiotropio frente a 134ml salmeterol; p< 0,01).

No hay diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las exacerbaciones de EPOC (36,8% tiotropio; 38,5% salmeterol), la disnea, ni la mejora en la calidad de vida (SGRQ) (6).

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM) (1).

Tiotropio puede provocar reacciones adversas de clase farmacológica, efectos anticolinérgicos sistémicos: sequedad de boca, sequedad de garganta, aumento de la frecuencia cardíaca, visión borrosa, glaucoma, dificultad de la micción, retención de orina y estreñimiento, además de fenómenos irritativos locales de las vías aéreas superiores.

En estudios de un año de duración con 906 pacientes, la reacción adversa descrita con mayor frecuencia fue la sequedad de boca (14%). Normalmente fue leve y a menudo desapareció con el tratamiento continuado.

Otras reacciones adversas aparecidas en ensayos clínicos de un año de duración fueron:

- Frecuentes (>1/100, <1/10): estreñimiento, candidiasis, sinusitis, faringitis.
- Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100): reacción alérgica, taquicardia, dificultad en la micción, retención de orina.

Advertencias y precauciones (1):

- No debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.
- Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.
- La sequedad de boca, observada con tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

En los ECA se han excluido pacientes con cardiopatías por lo que la administración de tiotropio en estos pacientes debe realizarse con precaución.

Utilización en situaciones especiales (1):

- Los pacientes **geriátricos** pueden utilizarlo a la dosis recomendada.
- Los pacientes con **insuficiencia renal** pueden utilizarlo a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Los pacientes con **insuficiencia hepática** pueden utilizarlo a la dosis recomendada.
- Pacientes **pediátricos**: No se ha establecido su seguridad y eficacia en estos pacientes, y por tanto, no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años.
- No se dispone de datos clínicos de su utilización en el **embarazo**, ni en el periodo de **lactancia**. Por tanto, no debe utilizarse en estos casos a no ser que el beneficio esperado supere cualquier posible riesgo para el feto o el recién nacido

Interacciones (1):

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos (broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides inhalados) sin observarse reacciones adversas.

No ha sido estudiada su administración conjunta con otros medicamentos anticolinérgicos, por tanto, no se recomienda.

CONCLUSIÓN.

Tiotropio es un nuevo fármaco anticolinérgico (broncodilatador) indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en pacientes mayores de 18 años.

➤ En una publicación en la que se combinan los resultados de 2 ensayos clínicos realizados con **tiotropio 18 mcg/24 horas** frente a **ipratropio 40 mcg/ 6 horas**, tiotropio ha mostrado mayor eficacia que ipratropio con diferencias estadísticamente significativas en las medidas de función pulmonar (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y capacidad vital forzada (FVC)). También ha presentado diferencias significativas en las siguientes variables secundarias: pico flujo espiratorio (PEFR), número de exacerbaciones de EPOC e índice de calidad de vida. Se desconoce la relevancia clínica de la mejora observada en el índice de disnea.

No hay ensayos clínicos frente a ipratropio de 80 mcg/8-6 horas, dosis habituales en EPOC severa por lo que no se puede concluir el beneficio de tiotropio en este grupo de pacientes. No están autorizadas dosis superiores a 18 mcg/24 horas.

➤ En el único ensayo frente a salmeterol 50 mcg/12 horas, tiotropio mejoró significativamente la función pulmonar (FEV₁ y FVC), pero no hubo diferencias significativas en el número de exacerbaciones, en los índices de disnea y en la calidad de vida.

No se ha descrito la aparición de efectos adversos graves. La incidencia de efectos adversos, es similar a ipratropio, aunque la frecuencia de aparición de **sequedad de boca** es mayor con tiotropio.

Tiotropio debido a su ligera superioridad en términos de eficacia, similar perfil de efectos adversos y mejor pauta posológica, proporciona una mejora en el tratamiento de los pacientes con EPOC en tratamiento con ipratropio 40 mcg/6 horas.

FRASE RESUMEN: “Utilizar tiotropio en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC por su ligera superioridad en términos de eficacia, similar perfil de efectos secundarios y mejor pauta posológica respecto a ipratropio 40 mcg/6 horas”.

ALGORITMO: Eficacia ligeramente superior, seguridad igual, pauta superior y coste igual-inferior (considerando coste sanitario)

CALIFICACIÓN: APORTA ALGO

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Ficha Técnica SPIRIVA®
- 2.- Shukla VK. Tiotropium: a potential replacement for ipratropium in patients with COPD. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). 2002; 35.
- 3.- Tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. DTB 2003;41(2):15-6.
- 4.- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, 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.
- 5.- van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L and Cornelissen PJG. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000;55:289-94.
- 6.- 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.
- 7.- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, 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.
- 8.- Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS and Witek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. Chest 2002;118:1294-1302.
- 9.- 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 Resp Crit Care Med 2000; 161:1136-42.
- 10.- FDA: Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee Meeting on Spiriva. 2002 september 6; Gaithersburg. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/minutes/3890M1.htm>

ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
FRENTE a IPRATROPIO				
<p>Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L et al. Eur Respir J 2002; 19:209-16.(4) incluye ref 5</p> <p>Escala Jadad: 3 puntos</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resultados combinados de 2 EC, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, doble enmascaramiento. Objetivo: comparar eficacia y seguridad de tiotropio frente a ipratropio durante 1 año. Características de los pacientes: edad ≥ 40 años y con diagnóstico clínico de EPOC moderada-severa. También se requiere una historia de fumador de ≥10 paquetes-año, obstrucción aérea clínicamente estable y un FEV₁ ≤ 65%, y un FVC ≤ 70%. Criterios de exclusión: Pacientes con asma, rinitis alérgica o atopia o un recuento total de eosinófilos en sangre elevado, así como pacientes que requieran suplemento regular de oxígeno y aquellos con infección del tracto respiratorio superior reciente u otra enfermedad significativa distinta de la EPOC. ¿Pacientes con historia reciente de infarto de miocardio (≤ 1 año), fallo cardíaco (≤ 3 años) o arritmias cardíacas que requieran terapia farmacológica?. 	<p>N= 535 pacientes, durante 1 año.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tiotropio 18mcg polvo seco una vez al día por la mañana (n= 356) Ipratropio 40 mcg (MDI) 4 veces al día (n= 179). <p>Se permitió a los pacientes el empleo de salbutamol según su necesidad para el alivio de los síntomas agudos.</p> <p>Se permitió el uso concomitante de teofilina, esteroides inhalados y esteroides orales (hasta una dosis ≤ 10mg/día de prednisona o equivalente) si la dosis era estable desde ≥6 semanas antes del screening.</p>	<p>□ End point 1°:</p> <ul style="list-style-type: none"> FEV₁ 120ml frente a -30ml; p<0,001. Capacidad Vital Forzada (FVC) (320ml frente a 110 ml; p<0,05). <p>□ End point 2°:</p> <ul style="list-style-type: none"> Exacerbación de la EPOC . Pacientes que experimentaron una o más exacerbaciones (35% tiotropio frente a 46% ipratropio, p=0,014). El número de exacerbaciones/paciente/año era un 24% menor con tiotropio (0,73 frente a 0,96, p=0,006) <p>- Mejoría clínica de:</p> <ul style="list-style-type: none"> disnea. Las diferencias en el TDI entre los grupos de tiotropio e ipratropio era de 0,90±0,26 ;p=0,001. calidad de vida. Hay más pacientes en el grupo de tiotropio que en el de ipratropio que alcanza una mejora clínicamente significativa de 4 U en el índice SGRQ a los 12 meses (52 frente a 35%, p=0,001). El NNT era de 6. <p>/ Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Sequedad de boca</u> más elevada en el grupo de tiotropio que en el de ipratropio (12,1% frente a 6,1%;p=0,03). El número de <u>muerteres</u> [tiotropio 9/356 (2,5%) frente a ipratropio 3/179 (1,7%)] y la frecuencia de <u>efectos indeseables graves</u> que provocaron la interrupción del tratamiento [tiotropio 36/356 (10,1%) frente a ipratropio 23/179 (12,8%)] no habiendo diferencias significativas entre los dos grupos. 	<p>Análisis por intención de tratar. No se ha podido comprobar si se realiza o no.</p> <p>Los sistemas de inhalación empleados para administrar el tiotropio(HandiHaler®) y el ipratropio (metered-dose inhaler (MDI)) son diferentes.</p> <p>El FEV₁ mínimo se midió a las 23-24h de la dosis precedente y a las 8-9h de la dosis precedente de ipratropio. Por lo tanto, como la duración de la acción del ipratropio es de 3-6 h, los resultados probablemente favorecen al tiotropio.</p> <p>La dosis de ipratropio de 40mcg/6h es la mitad de la empleada habitualmente 80 mcg/6h en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada a severa.</p> <p>El número de pérdidas en el estudio es elevada (15,2% en el grupo de tiotropio y 21,2% en el de ipratropio). Además no se incluyen como pérdidas al 13% de los pacientes en cada grupo a los que se les terminó la medicación, en los que se extrapolan los datos del final del estudio a partir de los datos del mes 9.</p> <p>Total paquetes-año = nº de años fumando x nº de paquetes fumados al día.</p> <p>Transition dyspnea index (TDI) consiste en la suma de tres variables (deterioro funcional, magnitud de la tarea, magnitud del esfuerzo) para calcular un valor total. Un TDI más alto representa una mejora. Un cambio de 1 U es considerado como clínicamente significativo.</p> <p>SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) es un instrumento enfermedad-específico que contiene 50 items en tres subescalas (síntomas, actividad e impactos). Un resultado más bajo representa una mejora. Un cambio de 4 U es considerado como clínicamente significativo.</p> <p>Se desconoce la relevancia clínica de la mejora observada en el índice de disnea empleado. El comité de evaluación de la FDA, no considera que tiotropio mejore la disnea.</p> <p>¿Por qué se publican los resultados de una</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
				de los ensayos a las 13 semanas y no al año del tratamiento? ¿Por qué no se da información separada del otro ensayo?
van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L and Cornelissen PJG. Thorax 2000;55:289-94. (5) Escala Jadad: 3 puntos	Resultados parciales, incluidos en la referencia (4). <ul style="list-style-type: none"> • EC, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento. • Objetivo: comparar eficacia y seguridad de tiotropio frente a ipratropio durante 13 semanas. • Características de los pacientes: Con edad \geq 40 años y con diagnóstico clínico de EPOC, También se requiere una historia de fumador de \geq10 paquetes-año, obstrucción aérea clínicamente estable y un FEV₁ \leq 65%, y un FVC \leq 70%. • Criterios de exclusión: Pacientes con asma, rinitis alérgica o atopia o un recuento total de eosinófilos en sangre elevado, enfermedad significativa distinta de la EPOC; o historia reciente de infarto de miocardio, fallo cardíaco o arritmia cardíaca que requieran tratamiento farmacológico. Además fueron también excluidos si requerían suplemento regular de oxígeno o hubieran tenido infección del tracto respiratorio superior, en las seis semanas anteriores al screening. También fueron excluidos pacientes con hipersensibilidad conocida a fármacos anticolinérgicos, hipertrofia prostática sintomática conocida y glaucoma de ángulo estrecho. 	N= 288 pacientes, durante 13 semanas. <ul style="list-style-type: none"> □ Tiotropio 18mcg polvo seco una vez al día por la mañana (n= 191) □ Ipratropio 40 mcg MDI 4 veces al día (n= 97). <p>Los pacientes continuaron tomando la medicación permitida para su EPOC en dosis estables, incluyendo metilxantinas, esteroides inhalados y esteroides orales (hasta una dosis \leq 10mg/día de prednisona) y mucolíticos.</p> <p>Se permitió a los pacientes el empleo de salbutamol como medicación de rescate si fuera necesario.</p>	<p>□ End point 1º: Función pulmonar</p> <p>- FEV₁ 30 minutos después de la inhalación de tiotropio se observa un aumento clínicamente relevante del 15% sobre el valor base. El aumento máximo del FEV₁ a las tres horas de la dosis aumentó al 23% y se mantenía una mejora del 21% seis horas después de la dosis. Tras la inhalación de la primera dosis de ipratropio los valores obtenidos eran de 18%, 21% y 9% respectivamente.</p> <p>Los valores del FEV₁ en todas las mediciones (0,5; 1; 2; 3; 4; 5 y 6 h) los días 8, 50 y 92, excepto a 0,5 horas y una hora después de la inhalación, era significativamente mayor tras la administración de tiotropio que tras administrar ipratropio (p<0,05)</p> <p>- Capacidad Vital Forzada (FVC) Los resultados de la FVC reflejan los obtenidos para el VEF₁.</p> <p>- FEM La diferencia en el FEM matinal entre los grupos era estadísticamente significativa hasta la semana 10 (p<0,05). Para el FEM vespertino la diferencia alcanzaba significación estadística durante las primeras siete semanas de tratamiento (p<0,05).</p> <p>- Necesidad de medicación concomitante. En ambos grupos de tratamiento hay una caída del empleo de salbutamol de rescate, siendo mayor la reducción en el grupo de tiotropio que en el de ipratropio (p<0,05).</p> <p>- Seguridad No se observan diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los grupos de tratamiento, excepto la sequedad de boca 14,7%(tiotropio) y 10,3% (ipratropio)</p>	No se realiza análisis por intención de tratar. FEV₁ y FVC mínimo medio (valor obtenido de las mediciones realizadas entre -1 y 6 h de la administración del fármaco)

FRENTE a SALMETEROL

<p>Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ et al. Chest 2002; 122:47-55. (6) Escala Jadad: 2 puntos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento. • Objetivo: comparar eficacia y seguridad de tiotropio frente a salmeterol durante 24 semanas de tratamiento. • Características de los pacientes: Con edad \geq 40 años y con diagnóstico clínico de EPOC. También se requiere una historia de fumador de \geq10 paquetes-año, obstrucción aérea clínicamente estable y un $VEF_1 \leq$ 60%, y un FVC \leq 70%. • Criterios de exclusión: Pacientes con asma, rinitis alérgica o atopia o un recuento total de eosinófilos elevado, o infección respiratoria reciente. Pacientes que requieran suplemento regular de oxígeno $>$1h/d o que tienen otra enfermedad significativa distinta a EPOC. 	<p>N= 623 pacientes, duración 24 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Tiotropio 18mcg una vez al día (n= 209) □ Salmeterol 50 mcg 2 veces al día (n= 213). □ Placebo (n=201) <p>Se permitió a los pacientes el empleo de salbutamol según su necesidad para el alivio de los síntomas agudos.</p> <p>Se permitió el uso concomitante de esteroides inhalados y esteroides orales (hasta una dosis \leq 10mg/día de prednisona o equivalente).</p> <p>Completaron el estudio el 88% del grupo tiotropio, 83% del grupo salmeterol y el 72% del grupo placebo</p>	<p>- FEV₁ mínimo medio a las 24 semanas había mejorado significativamente en el grupo de tiotropio (137ml) y en el grupo de salmeterol (85ml) frente a placebo. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento era significativa (52ml, $p<$0,01)</p> <p>- FVC FVC mínimo al final del estudio había mejorado significativamente frente a placebo en el grupo de tiotropio (247mL, $p<$0,001) y en el grupo de salmeterol (134mL, $p<$0,001). La diferencia entre ambos grupos de tratamiento era (112ml, $p<$0,01)</p> <p>- PEFR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Matinal la diferencia fue significativa en ambos tratamientos frente a placebo ($p<$0,001). Excepto en las semanas 15 y 16 en el grupo de salmeterol. - Vespertino la diferencia fue significativa en ambos tratamientos frente a placebo ($p<$0,001). Tiotropio fue significativamente mejor que salmeterol ($p<$0,05). <p>- Disnea</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDI. A los 6 meses la mejora era de 1,02U, ($p=$0,01) para el tiotropio (mejora significativa) y de 0,24U, ($p=$0,56) para el salmeterol. La diferencia entre ambos grupos 0,78U, ($p<$0,05) no era significativa <p>- Calidad de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> - A los 6 meses la mejora media en el valor SGRQ era tiotropio -5,14U, ($p<$0,05 frente a placebo); salmeterol -3,54U ($p=$0,39 frente a placebo); y placebo -2,43. Las diferencias entre los distintos grupos no alcanzan significación estadística. <p>Otros indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En ambos grupos de tratamiento hay una disminución semanal de la necesidad de medicación concomitante, tiotropio (-1,45puffs/día) y salmeterol (-1,44 puffs/día) [$p<$0,0001, activo frente a placebo]. - Efectos adversos El efecto más común en el grupo de tiotropio es sequedad de boca (10%). No hay diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las exacerbaciones de EPOC (36,8% tiotropio; 38,5% salmeterol y 45,8% placebo). Muertes 0 tiotropio; 3 salmeterol y 4 placebo 	<p>No se realiza análisis por intención de tratar.</p> <p>FEV₁ mínimo medio a las 24 semanas (medido desde 1h antes y hasta las 6 h tras la administración del fármaco).</p> <p>Transition dyspnea index (TDI) consiste en la suma de tres variables (deterioro funcional, magnitud de la tarea, magnitud del esfuerzo) para calcular un valor total. Un TDI más alto representa una mejora. Un cambio de 1 U es considerado como clínicamente significativo.</p> <p>SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) es un instrumento enfermedad-específico que contiene 50 items en tres subescalas (síntomas, actividad e impactos). Un resultado más bajo representa una mejora. Un cambio de 4 U es considerado como clínicamente significativo.</p> <p>Los datos sobre la mejora de calidad de vida de salmeterol son peores que los datos disponibles en la literatura médica.</p>
---	---	---	---	--

FRENTE a PLACEBO

<p>Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL et al. Eur Respir J 2002;19:217-24. (7) incluye ref 8</p> <p>Escala Jadad: 2 puntos</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resultados combinados de 2 EC idénticos multicéntricos, aleatorizados doble ciegos. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de tiotropio a largo plazo (1 año). Características de los pacientes: Con edad \geq 40 años y con diagnóstico clínico de EPOC, También se requiere una historia de fumador de \geq10 paquetes-año, obstrucción aérea clínicamente estable y un $FEV_1 \leq$ 65%, y un FVC \leq 70%. Criterios de exclusión: Pacientes con asma, rinitis alérgica o atopia o un recuento total de eosinófilos en sangre de \geq 600 $cél/mm^3$. Pacientes que requieran suplemento regular de oxígeno o están en tratamiento con dosis equivalentes a 10 mg de prednisona diarios durante el mes anterior a entrar en el estudio. Pacientes con historia reciente de infarto de miocardio (\leq 1 año), fallo cardíaco (\leq 3 años) o arritmias cardíacas que requieran terapia farmacológica. 	<p>N= 921 pacientes 1 vez al día, durante 1 año</p> <ul style="list-style-type: none"> Tiotropio 18mcg (n= 550) Placebo (n= 371). <p>Se permitió a los pacientes la utilización de salbutamol según necesidad; dosis estables de teofilina, glucocorticoides inhalados y el equivalente a \leq 10mg/día de prednisona oral a lo largo del periodo de estudio.</p>	<p>End point 1°:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁. Con tiotropio se elevó $110 \pm 10 - 130 \pm 10$ml y fue superior a placebo en $120 \pm 10 - 150 \pm 20$ml; $p < 0,001$. - FEV₁ media durante las 3 horas siguientes a la administración. Con tiotropio se elevó $190 \pm 10 - 220 \pm 10$ml y fue superior a placebo en $140 \pm 10 - 220 \pm 20$ml; $p < 0,001$. - Capacidad Vital Forzada (FVC) El incremento con respecto al valor inicial estaba comprendido entre los valores $260 \pm 20 - 290 \pm 20$ml y durante las 3 h siguientes al tratamiento $420 \pm 20 - 510 \pm 20$ml. - Tasa de flujo expiratorio máximo (FEM) era mayor con tiotropio en relación con placebo tanto para las medidas matinales como vespertinas $p < 0,05$. - Exacerbación de la EPOC. La proporción de pacientes que experimentaron al menos 1 exacerbación fue menor en el grupo de tiotropio (36%) que en el grupo placebo (42%) (14% de disminución, $p < 0,05$) (OR: 0,78; IC95%: 0,59; 1,02). - Mejoría clínica significativa de: <ul style="list-style-type: none"> - disnea (OR: 1,41; IC95%: 1,07; 1,85). - calidad de vida (OR: 2,26; IC95%: 1,71; 2,98). <p>/ Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Sequedad de boca más elevada en el grupo de tiotropio que en el de placebo (16,0% frente a 2,7%; $p < 0,05$). (OR: 6,88; IC95%: 3,52; 13,41). El número de muertes fue [tiotropio 7/550 (1,3%) frente a placebo 7/371 (1,9%)] y la frecuencia de efectos indeseables graves que provocaron la interrupción del tratamiento fue [tiotropio (18%) frente a placebo (9,6%)], no habiendo diferencias significativas entre los dos grupos. 	<p>Análisis por intención de tratar.</p>
<p>Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS and Witek TJ. Chest 2002;118:1294-1302. (8)</p> <p>Escala Jadad: 2 puntos</p>	<p>Resultados parciales, incluidos en la referencia (7).</p> <ul style="list-style-type: none"> EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de tiotropio (13 semanas). Características de los pacientes: Con edad \geq 40 años y con diagnóstico clínico de EPOC, También se requiere una historia de fumador de \geq10 paquetes-año, obstrucción aérea clínicamente estable y un $FEV_1 \leq$ 	<p>N= 470 pacientes 1 vez al día, durante 13 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tiotropio 18mcg (n= 279) Placebo (n= 191). <p>Se permitió a los pacientes la utilización de salbutamol según necesidad; dosis estables de teofilina,</p>	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ (mínimo, medio y máximo). Todas las respuestas relativas a este valor eran significativamente mayores que con placebo ($p < 0,001$). - FVC (mínimo, medio y máximo). En todas las comparaciones la diferencia entre tiotropio y placebo fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). - PEFR. Tanto el matinal como el vespertino, la diferencia entre tiotropio y placebo era 	<p>No se realiza análisis por intención de tratar. Este ensayo a 13 semanas es prolongado hasta 1 año, y constituye uno de los ECA del ensayo anterior a 1 año.</p>

	<p>65%, y un FVC \leq 70%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterios de exclusión: Pacientes con asma, rinitis alérgica o atopia o un recuento total de eosinófilos en sangre de \geq 600 $\text{cél}/\text{mm}^3$. Pacientes que requieran suplemento regular de oxígeno o están en tratamiento con dosis equivalentes a 10 mg de prednisona diarios durante el mes anterior a entrar en el estudio. Pacientes con historia reciente de infarto de miocardio (\leq 1 año), fallo cardíaco (\leq 3 años) o arritmias cardíacas que requieran terapia farmacológica. 	<p>glucocorticoides inhalados y el equivalente a \leq 10mg/día de prednisona oral a lo largo del periodo de estudio.</p>	<p>significativamente mayor durante las 13 semanas de tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Valoración global del médico y síntomas. <ul style="list-style-type: none"> - Se ve mejorada significativamente ($p < 0,001$) para los pacientes que recibieron tiotropio frente a placebo a lo largo de todo el tratamiento. - También existe una diferencia significativa de tiotropio frente a placebo en la mejora de las silibancias y de la disminución del aliento ($p < 0,01$). □ Necesidad de medicación concomitante <p>La utilización de salbutamol se mantenía en el grupo placebo mientras el uso disminuía aproximadamente un 30% en la primera semana (de 3,7 a 2,6 dosis) y permanecía aproximadamente a este nivel durante las 13 semanas de tratamiento en el grupo de tiotropio. La diferencia es significativa ($p < 0,001$)</p> □ Seguridad <p>El perfil de seguridad es similar en ambos grupos. El único efecto considerado relacionado con el fármaco era la sequedad de boca (9,3% frente a 1,6%; $p < 0,05$). Hay una tendencia a un menor número de exacerbaciones de EPOC (16% tiotropio y 21,5% placebo) pero la diferencia no es significativa.</p> <p>Hay pocos efectos adversos serios (6,8% en cada grupo de tratamiento) o eventos que provoquen la salida del estudio (2,5% tiotropio y 5,8% placebo)</p> <p>Muertes 1 tiotropio y 0 placebo. Paciente con una larga historia de enfermedad cardiovascular.</p> 	
<p>Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS et al. Am J Resp Crit Care Med 2000; 161:1136-42. (9)</p> <p>Escala Jadad: 3 puntos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. • Objetivo: evaluar las características dosis-respuesta del tiotropio. Duración 29 días. • Características de los pacientes (n=169): Con diagnóstico clínico de EPOC, un FEV₁ $>30\%$ y $\leq 65\%$ y un FVC $\leq 70\%$. También se requiere una edad ≥ 40 años y una historia de fumador de ≥ 10 paquetes-año. • Criterios de exclusión: Pacientes con asma, rinitis alérgica o atopia o un recuento total de eosinófilos en sangre de $\geq 600 \text{cél}/\text{mm}^3$, u otra enfermedad significativa. También fueron excluidos pacientes si habían tenido 	<p>1 vez al día, durante 29 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Placebo (n= 35) □ Tiotropio 4,5 mcg (n=34) □ Tiotropio 9 mcg (n=33) □ Tiotropio 18 mcg (n=33) □ Tiotropio 36 mcg (n=34) <p>Se permitió la utilización de medicación concomitante durante el estudio incluido β-</p>	<ul style="list-style-type: none"> □ End point 1º: Volumen expiratorio forzado en 1 minuto (FEV₁) máximo y medio en 4 horas. <p>A todas las dosis estudiadas, tiotropio mejora de manera notable el FEV₁, medido de 20 a 24 horas después de la última dosis y justo antes de la dosis siguiente, el FEV₁ máximo, FEV₁ medio seis horas después de la dosis y el flujo expiratorio máximo. La mejora de estos parámetros no esta relacionada con la dosis.</p> <p>La diferencia media y el IC de 95% del</p> 	<p>¿Cómo se explica que el mayor número de exacerbaciones de EPOC se dé con la dosis más alta?</p>

	<p>infección viral en las 6 semanas anteriores al screening o durante el periodo de control.</p>	<p>agonistas de acción corta según necesidad. Se permitió el empleo de teofilina y glucocorticoides inhalados sólo si la dosis de estos fármacos había sido estabilizada durante al menos 6 semanas antes de la aleatorización, y permanecía así durante el periodo de estudio. Los anticolinérgicos se permitieron en el periodo pre-estudio pero no durante los periodos de tratamiento. No se permitió el empleo de salmeterol, ni β-agonistas orales, ni cromolicoato sódico</p>	<p>FEV₁ en el periodo más bajo entre tiotropio a la dosis de 18 mcg/día y placebo es de 150ml (IC 95%:37;263).</p> <p>□ Efectos adversos No hay aumento dosis dependiente en la incidencia o severidad de cualquier efecto adverso, aunque la mayor proporción de pacientes con algún efecto adverso era a la dosis de 36 mcg (50% de pacientes)</p> <p>▪ En conjunto el perfil de seguridad de tiotropio era similar al de placebo(??). Los efectos adversos más notificados de tiotropio es:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sequedad de boca: 0 con placebo, 2 con 4,5 mcg, 2 con 9 mcg 0 con 18 mcg y 3 con 36 mcg. - Exacerbación de EPOC: 1 con placebo, 2 con 4,5 mcg, 1 con 9 mcg y 3 con 36mcg. 	
--	--	---	--	--

FEV₁ = Volumen expiratorio forzado en el primer segundo.

FVC = Capacidad vital forzada.

PEFR = Tasa de flujo expiratorio máximo.

Índice de disnea transitorio (TDI) consiste en la suma de tres variables (deterioro funcional, magnitud de la tarea, magnitud del esfuerzo) para calcular un valor total.

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) es un instrumento enfermedad-específico que contiene 50 ítems en tres subescalas (síntomas, actividad e impactos).