

## Tiotropio asociado a corticoides inhalados mejora la función pulmonar en asma sin aportar suficiente evidencia en variables clínicas

Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N., Moore W.C., Pascual R et al. Tiotropium Bromide Set-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma N Engl J Med. 2010; 363(18):1715-26.

**Pregunta de investigación:** ¿Se produce mayor mejora del flujo espiratorio máximo por la mañana (PEF) añadiendo tiotropio que duplicando la dosis de corticoides inhalados (CI) en pacientes con asma leve-moderado no controlados con dosis bajas de CI?

**Método:**

**Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado de 3 brazos, controlado con placebo y cruzado.

**Aleatorización:** No se especifica

**Enmascaramiento:** Triple ciego.

**Seguimiento:** Evaluación clínica de los resultados en la semana 0, 4, 9 y 14 semanas La duración total del estudio fue 52 semanas.

**Ámbito:** No se especifica.

**Pacientes:** 210 hombres y mujeres mayores de 18 años, FEV<sub>1</sub> > 40% del valor predicho, necesidad de tratamiento diario el año previo al estudio y síntomas >2 veces/semana, no fumador (<10 paquetes/año), adherencia mínima del 75%, sin exacerbaciones de asma durante el período de reclutamiento. Se excluyeron comorbilidad respiratoria, disfunción de cuerdas vocales, historia de infección respiratoria o exacerbación asmática las 4 semanas previas al estudio, comorbilidad grave asociada, episodio de asma con intubación, embarazo, descoordinación en el manejo de los dispositivos

**Intervención:** Diseño cruzado de 14 semanas cada rama de tratamiento. A cada paciente se le administraron las tres pautas: beclometasona Qvar (80 microg/12h) y tiotropio (18 microg/24h); doble dosis de Beclometasona Qvar (160 microg/12h) y beclometasona Qvar (80 microg/12h) más salmeterol (50 microg/12h).

**Control:** Cada paciente fue comparado consigo mismo.

**Variables resultado principal:** Flujo espiratorio máximo por la mañana (PEF) con tiotropio respecto a la doble dosis de beclometasona.

**Diseño del análisis:** Análisis por intención de tratar, con un 17% de pérdidas.

**Resultados:**

**Diferencia respecto a los datos basales.**

	<b>Tiotropio respecto doble dosis de CI (Superioridad) IC 95%</b>	<b>Tiotropio respecto a Salmeterol (No inferioridad)</b>	<b>Salmeterol respecto Doble dosis de CI (Superioridad) IC 95%</b>
<b>V Principal</b>			
<b>Incremento PEF mañana (L/min)</b>	25,8 (14,4-37,1)	NS	19,4 (9,4-29,4)
<b>Incremento PEF Noche (L/min)</b>	35,3 (24,6-46,0)	NS	24,7(15,2-34,3)
<b>Diferencia del número de días con asma controlado</b>	0,079 (0,019-0,140)	NS	0,088 (0,028-0,148)

**Conclusión de los autores:** La utilización de tiotropio mejoró la función pulmonar y los síntomas del asma en pacientes asmáticos no controlados. Este efecto parece ser equivalente al salmeterol

**Fuente de financiación:** National Heart, Lung, and Blood Institute.

**Comentario:**

Cuando el asma no se controla con un CI a dosis bajas, las principales guías se inclinan tras comprobar adherencia y la correcta técnica inhalatoria, añadir a este tratamiento un beta-agonista de larga duración (BALD) y dejar como alternativa aumentar la dosis de CI en monoterapia<sup>(1,2,3)</sup>.

Por otra parte, la seguridad de los (BALD) ha sido un tema controvertido desde que se publicaron los resultados del estudio SMART, donde se observó un incremento en las muertes relacionadas con asma en pacientes tratados con Salmeterol que no recibían CI<sup>(4)</sup>.

El bromuro de tiotropio es un fármaco que actualmente sólo tiene aprobada indicación para EPOC, por lo que su utilización en asma no está avalado por la ficha técnica. Su seguridad también ha sido muy cuestionada, aunque un metanálisis concluyó que no aumentaba de forma significativa el riesgo de eventos adversos cardiovasculares<sup>(5)</sup>.

En este ensayo clínico se evidencia la mejora en la función pulmonar (PEF de la mañana) del tiotropio respecto a la doble dosis de CI, y no ser inferior a salmeterol en la misma variable. El estudio tiene como limitación importante que no está diseñado para evidenciar mejoras en variables clínicas como exacerbaciones, ingresos hospitalarios o mortalidad, el bajo número de participantes y que en la rama de salmeterol no se presentan los datos de análisis por protocolo. Además los ciclos de utilización del fármaco son de 16 semanas por lo que no se permite conocer su perfil de seguridad a largo plazo. Finalmente los criterios de inclusión y exclusión de los participantes en el estudio tan definidos impiden que las conclusiones sean fácilmente extrapolables a todos los pacientes asmáticos.

**MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:** Cuando no se controla el asma con CI inhalados se debe seguir el tratamiento escalonado añadiendo un BALD. El tratamiento con tiotropio se debería descartar a esperas de estudios con resultados clínicos y de información de seguridad a largo plazo en pacientes con asma.

**Bibliografía:**

- 1 British Guideline on the Management of Asthma. A National Clinical Guideline. Revised edition June 2009. Edinburgh.
- 2 Global Initiative for Asthma. (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 (Update) Available on <http://www.ginasthma.org/>.
- 3 - Grupo español para el manejo del Asma. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzan 5; 2009.
- 4 - Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual

pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest. 2006;129(1):15-26

5 - Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA, Nannini LJ, Plaza V, Schiavi EA. Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review with meta-analysis. Respiratory Medicine. 2009; 103:1421-1429.

**Cumple 22 de los 25 criterios Consort**

**Términos Mesh:** Asthma, Inhaled Anticholinergic Inhaled corticosteroid, Long-acting  $\beta$ 2-agonist.

**Autores:** Barreda C, Alfaro ER, Caraballo M.O. Servicio Madrileño de Salud, Servicio Andaluz de Salud y Servicio Andaluz de Salud respectivamente.