



Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2012	N Engl J Med		Tratamiento de mantenimiento	Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, Sigmund R, Seibold W, Moroni-Zentgraf P, Bateman ED	2012; 367: 1198-207

Texto en inglés

BACKGROUND:

Some patients with asthma have frequent exacerbations and persistent airflow obstruction despite treatment with inhaled glucocorticoids and long-acting beta-agonists (LABAs).

METHODS:

In two replicate, randomized, controlled trials involving 912 patients with asthma who were receiving inhaled glucocorticoids and LABAs, we compared the effect on lung function and exacerbations of adding tiotropium (a total dose of 5 µg) or placebo, both delivered by a soft-mist inhaler once daily for 48 weeks. All the patients were symptomatic, had a post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV(1)) of 80% or less of the predicted value, and had a history of at least one severe exacerbation in the previous year.

RESULTS:

The patients had a mean baseline FEV(1) of 62% of the predicted value; the mean age was 53 years. At 24 weeks, the mean ($\pm$ SE) change in the peak FEV(1) from baseline was greater with tiotropium than with placebo in the two trials: a difference of 86 ± 34 ml in trial 1 ($P=0.01$) and 154 ± 32 ml in trial 2 ($P<0.001$). The predose (trough) FEV(1) also improved in trials 1 and 2 with tiotropium, as compared with placebo: a difference of 88 ± 31 ml ($P=0.01$) and 111 ± 30 ml ($P<0.001$), respectively. The addition of tiotropium increased the time to the first severe exacerbation (282 days vs. 226 days), with an overall reduction of 21% in the risk of a severe exacerbation (hazard ratio, 0.79; $P=0.03$). No deaths occurred; adverse events were similar in the two groups.

CONCLUSIONS:

In patients with poorly controlled asthma despite the use of inhaled glucocorticoids and LABAs, the addition of tiotropium significantly increased the time to the first severe exacerbation and provided modest sustained bronchodilation. (Funded by Boehringer Ingelheim and Pfizer; ClinicalTrials.gov numbers, [NCT00772538](#) and [NCT00776984](#).).

Tiotropio en el asma pobremente controlada con tratamiento combinado estándar

Introducción. Algunos pacientes con asma tienen exacerbaciones frecuentes y obstrucción constante al flujo aéreo a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados y beta-agonistas de acción prolongada (LABA).

Método. En dos ensayos repetidos, aleatorios y controlados que incluyeron 912 pacientes con asma que estaban recibiendo glucocorticoides inhalados y LABA, se comparó el efecto sobre la función pulmonar y las exacerbaciones de la adición de tiotropio (una dosis total de 5 µg) o placebo, ambos emitidos por un inhalador de niebla suave (Respimat) una vez al día durante 48 semanas. Todos los pacientes eran sintomáticos, tenían un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) posbroncodilatador del 80 % o menos del valor predicho, y tenía un historial de al menos una exacerbación grave en el año anterior.

Resultados. Los pacientes tenían una media de FEV₁ basal del 62 % del valor predicho, la media de edad fue de 53 años. A las 24 semanas, el cambio medio ($\pm$ DE) en el FEV₁ pico desde los valores basales fue mayor con tiotropio que con placebo en los dos ensayos: una diferencia de 86 ± 34 ml en el ensayo 1 ($p = 0,01$) y 154 ± 32 ml en el ensayo 2 ($p < 0,001$). El FEV₁ (valle) previo a la dosis de estudio administrada también mejoró en los ensayos 1 y 2 con tiotropio, en comparación con el placebo: una diferencia de 88 ± 31 ml ($p = 0,01$) y 111 ± 30 ml ($p < 0,001$), respectivamente.

La adición de tiotropio al tratamiento aumentó el tiempo hasta la primera exacerbación grave (282 días frente a 226 días), con una reducción global del 21 % en el riesgo de una exacerbación grave (riesgo relativo, 0,79; $p = 0,03$). No se observaron muertes y los efectos adversos fueron similares en los dos grupos.

Conclusiones. En los pacientes con asma mal controlada, a pesar de la utilización de los glucocorticoides inhalados y LABA, la adición de tiotropio aumentó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación grave y proporcionó una modesta broncodilatación sostenida.

Comentario del autor (Dr. Fernando Gómez Ruiz)

El tiotropio es el broncodilatador de acción prolongada más ampliamente utilizado en todo el mundo para el tratamiento de la EPOC. Sin embargo, su papel como un tratamiento para el asma ha sido recientemente objeto de investigación clínica sistemática. Los resultados de estos dos ensayos confirman que la adición de tiotropio una vez al día proporciona modesta broncodilatación sostenida durante 24 horas. La adición de tiotropio también redujo exacerbaciones graves y episodios de empeoramiento del asma en pacientes que eran sintomáticos y con limitación del flujo aéreo persistente a pesar de la utilización de glucocorticoides inhalados y LABA y, en algunos casos, con medicamentos añadidos para el control.

A pesar de que las mejoras en FEV₁ eran relativamente pequeñas (< 10 %), cabe señalar que estos aumentos fueron en pacientes que ya estaban recibiendo un broncodilatador de acción

prolongada y tenían una limitación al flujo aéreo fija. El beneficio añadido de la combinación de dos broncodilatadores de acción prolongada con diferentes modos de acción también se ha observado en pacientes con EPOC. Las mejoras en la puntuación en ACQ-7 y AQLQ y otros puntos finales secundarios en estos dos ensayos repetidos eran pequeñas e inconsistentes y no llegaron a la diferencia mínima clínicamente importante, a la luz del hecho de que los episodios de empeoramiento del asma se redujeron significativamente, este modesto beneficio sintomático fue sorprendente.

La reducción de las exacerbaciones graves fue también significativa: en un cálculo *post hoc*, el número necesario a tratar para prevenir una exacerbación grave durante el periodo de tratamiento de 48 semanas fue 15. Los aumentos observados en los ensayos 1 y 2, aunque relativamente pequeños, deben considerarse en el contexto de la necesidad de tratamientos adicionales para esta población de pacientes y las limitaciones de las alternativas actuales. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos y la teofilina han mostrado poco beneficio en esta población de pacientes; los glucocorticoides orales están asociados a efectos secundarios graves, y otros tratamientos, tales como omalizumab, son adecuados solo para un subgrupo de pacientes. Ninguna de las alternativas ha demostrado un beneficio clínico evidente.

En conclusión, en los pacientes con asma mal controlada a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados y LABA, añadir tiotropio reduce significativamente el riesgo de episodios de empeoramiento del asma y las exacerbaciones que necesitan tratamiento con glucocorticoides sistémicos y proporciona una broncodilatación sostenida. Los efectos secundarios de tiotropio fueron similares a los observados previamente en los ensayos de terapias para la EPOC.