

## BROMURO DE ACLIDINIO

### ► **EKLIRA GENUAIR/BRETARIS GENUAIR<sup>2</sup> (Almirall)**

#### **ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)**

La **EPOC** es definida por la *Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)* como “una patología caracterizada por una disminución progresiva y fundamentalmente no reversible del flujo aéreo. La limitación crónica al flujo aéreo se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón relacionada, sobre todo, con el humo del tabaco como causa fundamental”. Esta enfermedad respiratoria crónica engloba patologías como el enfisema<sup>1</sup>, la bronquitis crónica<sup>2</sup> y la enfermedad de vías aéreas pequeñas (EVAP). Los **parámetros funcionales respiratorios** más habitualmente utilizados en la descripción clínica de la EPOC son:

- **Capacidad Vital (CV)**: volumen máximo que el sujeto es capaz de inspirar y espirar en condiciones **no forzadas**, y corresponde a la suma  $VC + VRI + VRE$ :
  - **Volumen corriente (VC)**: cantidad de aire empleado en cada respiración (inspiración y espiración) normal (no forzada), lo que da idea del volumen de aire circulado en cada ciclo respiratorio. Habitualmente, el valor expresado representa el aire espirado, que no corresponde exactamente al inspirado, por ser un valor generalmente más estable que el inspirado. En término medio es de 0,5 litros.
  - **Volumen de Reserva Inspiratoria (VRI)**: máximo volumen de aire que puede ser inspirado. Se sitúa habitualmente en torno a 3 litros (con las evidentes diferencias entre grupos de edad, desarrollo, etc.).
  - **Volumen de Reserva Espiratoria (VRE)**: volumen máximo de aire que es espirado en condiciones normal (sin forzar la respiración). En término medio, se sitúa sobre 1,7 l.
- **Capacidad Vital Forzada (CVF)**: es el equivalente a la *capacidad vital* (CV), pero en condiciones forzadas y con la máxima rapidez que el sujeto pueda.
- **Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF<sub>1</sub>)**: volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una espiración forzada (máxima). Se trata de un parámetro fundamental para el diagnóstico y control de la evolución clínica de la EPOC. Una variante de este parámetro es el **VEF<sub>1%</sub>**, la fracción correspondiente del VEF<sub>1</sub> entre la Capacidad Vital (CV), expresándolo en términos porcentuales ( $VEF_{1\%} = [VEF_1/CV] \times 100$ ). Actualmente, se acepta también como valor porcentual el correspondiente al **cociente VEF<sub>1</sub>/CVF**.

El **pronóstico** de los pacientes con EPOC depende del grado de obstrucción al flujo aéreo y del abandono del consumo de tabaco. La tasa de mortalidad a los 10 años de establecido el diagnóstico es superior al 50%. La evolución o historia natural de la EPOC sigue un curso lento, pero inexorable, en el que pueden sobrevenir episodios de exacerbación, con desarrollo de insuficiencia respiratoria e hipercapnia potencialmente graves, incluso mortales, que constituyen, por tanto, una urgencia médica en potencia.

La **prevalencia** de la EPOC en España es similar en líneas generales a la encontrada en otros países europeos y en los Estados Unidos. Concretamente, según el estudio EPI-SCAN (*Miravittles, 2009*), la prevalencia de la EPOC en España es del 10,2% de la población entre 40 y 80 años; es decir, la EPOC afectaría a más de 2,1 millones de personas, de los cuales un 15,1 % son varones y un 5,7% mujeres. Extrapolando estos datos, la EPOC podría estar afectando a unos 25 millones de personas en toda la Unión Europea. Este estudio analizó datos recogidos entre 2006 y 2007

<sup>1</sup> El **enfisema** es un concepto anatomopatológico indicativo de destrucción de pared alveolar y agrandamiento anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, sin fibrosis pulmonar evidente.

<sup>2</sup> La definición de **bronquitis crónica** es puramente clínica: presencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año, al menos 2 años consecutivos, en pacientes en los que se han excluido otras causas de tos productiva. Sin embargo, para incluirse dentro del marco de la EPOC, la bronquitis crónica debe cursar con obstrucción crónica al flujo aéreo.

correspondientes a 11 áreas españolas: Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid (2), Reque-  
na, Oviedo, Sevilla, Valencia, Vic (Barcelona) y Vigo.

Los resultados encontrados han permitido comprobar que la distribución geográfica de la EPOC presenta variaciones notables, siendo más elevada en Asturias (16,9%) y Barcelona (14,8%) y menor en Burgos (6,2%) o Sevilla con (8,1%). Como indican los autores de este estudio, unas diferencias tan importantes son difíciles de justificar, puesto que incluso en áreas muy próximas se observan variaciones marcadas. Por ejemplo, entre Sevilla (8,1%) y Córdoba (12,4%), o incluso entre localizaciones de los grupos de estudio de una misma ciudad, como en Madrid, entre el hospital de *La Paz* (8,3%) y el de *La Princesa* (13,7%).

La prevalencia real de EPOC en España en el grupo etario de 40-69 años es del 11%, similar en líneas generales a la prevalencia encontrada en otros países europeos y en los Estados Unidos. Esto significa que la EPOC puede estar afectando a alrededor de un millón y medio de personas en nuestro país, unos 20 millones en la Unión Europea, un número similar de pacientes en EE UU y cerca de 600 millones de pacientes en el todo mundo. Existe una tendencia alcista evidente en su prevalencia, y también en las tasas de morbimortalidad, lo que contrasta con el relativo control que se está imponiendo sobre otras enfermedades crónicas, como las cardiovasculares. La prevalencia es mayor en varones, y aumenta con la edad, pero este hecho se relaciona con el tabaquismo y la exposición laboral, por lo que cabe esperar una incidencia creciente en mujeres en las próximas décadas.

En España, la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33/100.000 habitantes, que aumenta a 176/100.000 habitantes en población de más de 75 años. Se ha calculado que la EPOC es responsable de más de 2,2 millones de muertes anuales. Algunos estudios señalan que la EPOC pasará a ser la tercera causa de mortalidad para el 2020. Se trata, por tanto, de un problema clínico relevante, con importantes repercusiones socioeconómicas, lo que lo convierte en un importante problema de salud pública, que merece todo el interés de profesionales y autoridades sanitarias.

La mayoría de los casos de EPOC están asociados al consumo de cigarrillos, si bien sólo el 15-20% de los fumadores desarrollan esta patología debido a diferencias en susceptibilidad de naturaleza aún desconocida, aunque se piensa que tienen una base genética o quizás ambiental. Desde el **punto de vista funcional**, la EPOC se define por un aumento de la resistencia al flujo aéreo al que contribuyen:

- a) La disminución de la luz bronquial por el engrosamiento de la pared y la hipersecreción de mucinas.
- b) La contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas.
- c) La pérdida de elasticidad del parénquima pulmonar.

Desde una **perspectiva etiológica**, la exposición pasiva al humo del tabaco en fetos o en la infancia empeora la tasa de crecimiento pulmonar y la función pulmonar posnatal. Aunque no se ha podido establecer de forma inequívoca la relación entre el fumador pasivo y la EPOC, es evidente la conveniencia de mantener la política de espacios libres de humo. Se considera plausible que el proceso de deterioro se inicia por el daño causado por las sustancias oxidantes presentes en el humo del tabaco. Estas sustancias oxidantes exógenas actúan sobre las células inflamatorias y estructurales de las vías respiratorias de los pacientes con EPOC (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y células epiteliales), originando que ellas mismas produzcan especies reactivas de oxígeno endógenas (ROS). Así, se generan aniones superóxido con la reducción de *nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa*, que se convierte en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) mediante *dismutasas de superóxido*. Después, se transforma en agua por la *catalasa*. El  $O_2$  y el  $H_2O_2$  podrían interactuar en presencia de hierro libre para formar el radical hidroxilo ( $OH\cdot$ ), muy reactivo. El  $O_2$  también se podría combinar con NO para formar peroxinitrito, que también genera  $OH\cdot$ .

En un primer momento, la producción de oxidantes se contrarresta con varios mecanismos antioxidantes en el tracto respiratorio humano. Los antioxidantes intracelulares mayores en las vías respiratorias son *catalasa*, *superóxido dismutasa* y *glutatiión*. El estrés oxidante activa la enzima inducible *oxigenasa 1 hemínica (HO-1)*, y convierte hem y hemina en biliverdina con la formación de monóxido de carbono (CO). La biliverdina se convierte, mediante la *bilirrubina reducta-*

sa, en bilirrubina, un antioxidante potencial. La HO-1 se expresa ampliamente en las vías respiratorias, y aumenta la producción de CO en EPOC. En el pulmón se expresan los antioxidantes intracelulares en niveles relativamente bajos, y no se inducen por el estrés oxidativo, mientras que los antioxidantes mayores son extracelulares.

Los antioxidantes extracelulares, especialmente *glutación peroxidasa*, se regulan sobre todo al alza, en respuesta al humo del tabaco y al estrés oxidativo. El sistema de glutación es el mecanismo antioxidante principal de las vías respiratorias. Existe una elevada concentración de glutación reducido en el líquido epitelial pulmonar, y en fumadores aumentan las concentraciones. Con el paso del tiempo las defensas antioxidantes son insuficientes para contrarrestar las especies de oxígeno producidas, y se instaura el estrés oxidativo, el cual actúa como estímulo proinflamatorio que genera la migración de neutrófilos, la producción de citocinas, la oxidación de los lípidos y la inactivación de las *antiproteasas*. En suma, se instaura una inflamación aguda, que lentamente induce un círculo vicioso que conduce a la inflamación crónica con hipertrofia/hiperplasia de músculo liso, acúmulo de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (especialmente CD8+), fibrosis de la pared de las vías aéreas, y destrucción de tabiques alveolares (enfisema centrolobulillar).

Asimismo, el proceso inflamatorio instaurado por el humo del tabaco puede afectar también al territorio vascular, desarrollándose hipertensión pulmonar. En estadios avanzados de la EPOC se puede producir *cor pulmonale*<sup>3</sup> crónico. Finalmente, cada vez se concede mayor importancia a la repercusión sistémica de la EPOC, que en consecuencia no debería considerarse como una enfermedad exclusivamente pulmonar, con aparición en la sangre de marcadores de inflamación (como factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, marcadores de activación de neutrófilos y linfocitos y de estrés oxidativo), alteraciones nutricionales, disfunción muscular esquelética y pérdida progresiva de peso corporal, que limitan el ejercicio físico y ensombrecen el pronóstico vital de esta patología.

La evidencia epidemiológica indica que los pacientes con EPOC son más sensibles que las personas sanas a los efectos de la polución atmosférica. Su papel en la etiología de la EPOC no está del todo clarificada, pero sí está ligada a un aumento de los síntomas respiratorios y hospitalizaciones por enfermedades respiratorias. El monóxido de carbono, los óxidos de sulfuro, partículas, el ozono y el dióxido de nitrógeno son contaminantes potenciales que pueden producir problemas respiratorios.

La polución interior causada por ventilación inadecuada cuando se queman combustibles sólidos para cocinar o calefacción puede contribuir al desarrollo de EPOC. El aumento de los niveles de dióxido de nitrógeno interior, como la humedad de las viviendas, se asocia también con síntomas respiratorios. En general, los procesos de combustión industrial y los motores de automóvil, especialmente los diesel, producen partículas ambientales de pequeño tamaño (menos de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro), denominadas PM10. Valores elevados de estas partículas pueden aumentar los síntomas de EPOC, deteriorar la función pulmonar, motivar el ingreso hospitalario y aumentar la mortalidad. Estas alteraciones parecen deberse a la capacidad de estas partículas para producir estrés oxidativo y lesión inflamatoria.

Es probable que algunos factores laborales jueguen un papel en el desarrollo de la enfermedad, aunque su influencia es mucho menor que el tabaco. El cadmio y los minerales pueden producir EPOC y dar lugar a un enfisema. Las personas con silicosis y, en menor grado, las expuestas al polvo de sílice tienen una incidencia de bronquitis crónica y enfisema superior a la población normal. Este riesgo se relaciona con el grado de silicosis y la intensidad de la exposición. Además, todas estas exposiciones se potencian con el tabaco, siendo el cambio patológico más llamativo la enfermedad de las vías aéreas pequeñas. Los trabajadores de fábricas que inhalan polvos y gases industriales refieren más problemas respiratorios y tienen una función pulmonar disminuida en comparación con personas no expuestas.

Las infecciones respiratorias son consideradas, tanto en niños como en adultos, factores de riesgo para el desarrollo de la EPOC, aunque no se ha establecido esta relación patogénica de forma

---

<sup>3</sup> Insuficiencia del lado derecho del corazón causada por una presión arterial alta prolongada en la arteria pulmonar y en el ventrículo derecho del corazón, a consecuencia de la hipertensión pulmonar.

inequívoca. En especial, se deben resaltar las infecciones producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y las causadas por el virus de la gripe. Como consecuencia de la infección por estos virus, se produce una liberación de varias quimiocinas responsables de la extravasación de mediadores celulares inflamatorios, cuya presencia en el tejido pulmonar podría conducir a una exacerbación de asma o EPOC. En el caso del virus de la gripe, se ha descrito como consecuencia del proceso infeccioso la liberación de IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$ , INF- $\beta$  y GM-CSF. En cuanto a los mecanismos implicados en la liberación de estas quimiocinas, el primer aspecto a destacar es la evidencia de la implicación de estrés oxidativo tanto en la infección por el virus de la gripe como por el VRS, con una disminución en la cantidad total de tioles y un aumento en la producción de peróxido de hidrógeno.

De entre los posibles factores genéticos, el mejor conocido es el déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina, pero existen otros cambios genéticos contribuyentes, aún mal caracterizados. Los individuos con alelos nulos, y por tanto sin actividad de  $\alpha$ 1-antitripsina, desarrollan precozmente la EPOC, especialmente si son fumadores; pero sólo representan el 1-2% de todos los casos de EPOC. Finalmente, algunos estudios recientes sugieren que la EPOC podría ser una enfermedad de naturaleza autoinmune.

Desde el punto de vista funcional, la EPOC se define por un aumento de la resistencia al flujo aéreo, determinable mediante la espirometría, con la que se constata una reducción persistente de los flujos espiratorios forzados. También puede observarse aumento del volumen residual (hiperinflación), así como distribución no uniforme de la ventilación y desajuste de la ventilación/perfusión.

En contraposición al asma bronquial, que es una inflamación eosinofílica crónica con obstrucción reversible de vías aéreas, la EPOC presenta un perfil de inflamación neutrofílica crónica con obstrucción no reversible. Los estudios histopatológicos muestran una implicación predominante de las vías respiratorias (bronquiolos) y del parénquima pulmonar, mientras que el asma implica inflamación de todas las vías respiratorias, aunque normalmente sin implicación del parénquima pulmonar. Existe una obstrucción de los bronquiolos, con fibrosis e infiltración con macrófagos y linfocitos T. Se produce la destrucción del parénquima pulmonar y un aumento de macrófagos y linfocitos T, con un mayor aumento de células CD8+ (citotóxicas) en comparación con las células CD4+ (coadyuvantes).

La obstrucción crónica y difícilmente reversible del flujo aéreo es un aspecto característico de la EPOC. Como el asma, la EPOC es una enfermedad inflamatoria compleja que implica diversos tipos de células y mediadores inflamatorios múltiples.

a) **Macrófagos.** Parece ser que los macrófagos tienen una función central en la fisiopatología de la EPOC y pueden explicar la mayoría de las características conocidas de la enfermedad. Así, se activan con el extracto de humo del tabaco y secretan muchas proteínas inflamatorias que podrían dirigir el proceso inflamatorio (IL-8, LTB<sub>4</sub>...). Se produce un aumento notable (de cinco a diez veces) del número de macrófagos en las vías respiratorias, parénquima pulmonar, LBA y esputo de pacientes con EPOC. Este aumento de macrófagos en la EPOC se podría deber al aumento del reclutamiento de monocitos, pero también a un aumento de la proliferación y prolongación de la supervivencia de los macrófagos en los pulmones.

b) **Linfocitos T.** Se produce un aumento del número total de linfocitos T en el parénquima pulmonar, vías respiratorias periféricas y centrales de pacientes con EPOC, con un mayor aumento de células CD8+ en comparación con CD4+.

c) **Eosinófilos.** Se desconoce la función de los eosinófilos en la EPOC. Existen algunas evidencias experimentales que hablan del aumento del número de eosinófilos inactivos en las vías respiratorias, pero otras indican que no han hallado aumento del número de eosinófilos en pacientes con EPOC en las biopsias, LBA o esputo inducido.

d) **Células dendríticas.** Son células del sistema inmune que provienen de células precursoras circulantes en sangre. Se encuentran en la piel, las membranas mucosas, los pulmones y el bazo, allí fagocitan a los microorganismos, virus y bacterias. Las vías respiratorias y el parénquima pulmonar contienen una red rica de células dendríticas que se localizan cerca de la superficie, por lo que tienen una ubicación ideal para señalar la entrada, por vía inhalatoria, de sustancias

extrañas al organismo. Las células dendríticas pueden activar otras células inflamatorias e inmunes, entre ellas, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y B.

e) **Células epiteliales.** Son una fuente importante de mediadores inflamatorios y *proteasas* de la EPOC. Se activan con el humo del tabaco para producir TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , GM-CSF e IL-8. Las células epiteliales de las vías respiratorias podrían ser una fuente importante de TGF- $\beta$ , que después provocará la fibrosis. Las células epiteliales también son importantes en la defensa de las vías respiratorias; así, el moco que producen las células caliciformes atrapa a las bacterias y partículas que se inhalan; después secretan péptidos catiónicos con efectos antimicrobianos, productos antioxidantes, inmunoglobulina A y, por lo tanto, participan en la inmunidad adaptativa. Es posible que el humo del tabaco y otros agentes nocivos alteren estas respuestas inmunes y adaptativas del epitelio, por lo que se aumentaría la susceptibilidad a sufrir una infección.

Los pacientes que desarrollan una EPOC suelen tener una historia de hábito tabáquico de al menos 20 cigarrillos/día durante 20 años o más. El proceso se inicia habitualmente en la quinta década, manifestando tos productiva o una enfermedad torácica aguda. La disnea de esfuerzo no suele aparecer hasta la sexta o séptima década de la vida.

La tos crónica está agravada por las mañanas y suele ser la que predomina inicialmente. Por su parte, la disnea constituye el motivo de consulta más frecuente, hasta en un 70% de los pacientes. Aparece 10-20 años después del inicio de la expectoración crónica. Es progresiva, limita las actividades del paciente, empeora su calidad de vida y llega a ser incapacitante cuando la enfermedad está avanzada. En los sujetos que presentan hiperreactividad bronquial, la disnea se acompaña de crisis de sibilancias, simulando un cuadro asmático. La disnea puede ser el síntoma principal y más limitante en el enfisema.

La cefalea es secundaria a la hipercapnia por la hipoventilación con retención de CO<sub>2</sub>, y aparece normalmente en la etapa terminal de la enfermedad. Suele ser de predominio matutino, al empeorar la ventilación por la noche y mejorar por el día. Asimismo, la pérdida de peso aparece en los estadios más avanzados de la enfermedad, presentándola un 25% de los pacientes estables. La hemoptisis se debe principalmente a erosiones de la mucosa durante las infecciones o a la coexistencia de bronquiectasias. En ocasiones puede aparecer sintomatología de exacerbaciones, como un empeoramiento de la situación estable previa. La causa más frecuente de reagudización es la infección respiratoria (50%), siendo un tercio de éstas de origen vírico.

Cualquier **opción terapéutica** en la EPOC debe pasar por el abandono radical e inmediato del hábito tabáquico en el paciente, habida cuenta su decisivo papel en el origen y mantenimiento de la enfermedad. Junto con el abandono definitivo del tabaquismo, la oxigenoterapia continua domiciliaria cuando la situación lo requiera, son los dos elementos básicos para frenar la progresión de la enfermedad. El alivio sintomático y la mejoría de la calidad de vida se obtienen mediante el empleo de agentes broncodilatadores, la rehabilitación respiratoria y el soporte ventilatorio domiciliario.

La prevención de las exacerbaciones o reagudizaciones también es el objetivo de la utilización de broncodilatadores, así como los de la vacunación antigripal y del uso de corticosteroides en inhalación. Cuando las terapias farmacológicas y rehabilitadoras no son suficientes, se recurre a la cirugía de reducción pulmonar o, incluso, al trasplante. Cuando hay disnea o intolerancia al ejercicio físico, se recomienda el uso de agentes broncodilatadores de acción corta, en inhalación. La elección de agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, etc.) o de anticolinérgicos (ipratropio) depende de la respuesta y de la incidencia de efectos adversos en cada paciente. En caso de exacerbaciones o disnea persistente con la terapia anterior, las opciones dependen del grado de limitación del flujo respiratorio:

- **FEV<sub>1</sub> = 50%:** Las alternativas son

- Agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración (indacaterol, formoterol, salmeterol, etc.), manteniendo el uso de los de acción corta, a demanda. En caso de falta de respuesta adecuada, puede añadirse un corticosteroide en inhalación, o un anticolinérgico de acción prolongada en inhalación en caso de baja respuesta o intolerancia al corticosteroide.

- Anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio, etc.), descontinuo el uso de anti-colinérgicos de acción corta. En caso de respuesta inadecuada, puede combinarse con un agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración y un corticosteroide, todos ellos en inhalación.
- **FEV<sub>1</sub>? 50%:**
  - Agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración (indacaterol, formoterol, salmeterol, etc.) más un corticosteroide en inhalación, o un anticolinérgico de acción prolongada en inhalación en caso de baja respuesta o intolerancia al corticosteroide.
  - Anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio, etc.), descontinuo el uso de anti-colinérgicos de acción corta. En caso de respuesta inadecuada, puede combinarse con un agonista beta<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración y un corticosteroide, todos ellos en inhalación.

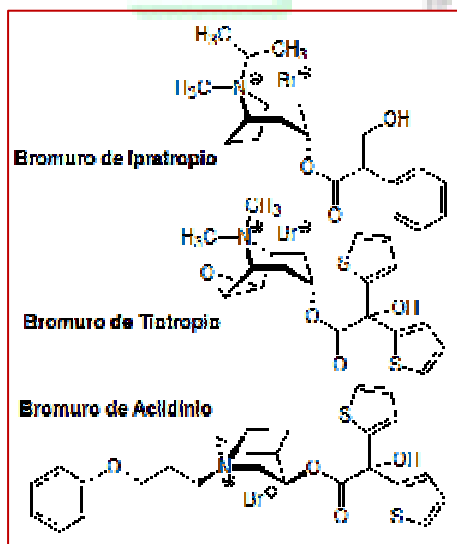
Solo cuando la terapia inhalada sea insuficiente para mantener la calidad de vida de los pacientes, se debe recurrir a la terapia sistémica (oral):

- Corticosteroides: no se recomienda su uso continuado en EPOC, salvo en aquellos casos en que no puede suspenderse el tratamiento, tras una exacerbación.
- Teofilina: Puede usarse en combinación con agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos y anticolinérgicos, teniendo siempre presente el amplio espectro de interacciones farmacológicas de este agente.
- Mucolíticos: Se considera aceptable su uso en pacientes con tos crónica productiva, siempre que produzcan una mejora sintomática apreciable. No se recomienda su uso para la prevención de las exacerbaciones.

## ACCIÓN Y MECANISMO

El bromuro de aclidinio es un compuesto de amonio cuaternario, con un efecto antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina. Como tal, ha sido autorizado para el tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). No presenta ninguna selectividad para ninguno de los cinco receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina, aunque cinéticamente muestra una cierta preferencia para el M<sub>3</sub>. Su unión a dicho receptor, presente en la superficie del músculo liso bronquial, da lugar a una relajación de la musculatura lisa bronquial y, debido a

ello, a broncodilatación. Su potencia de bloqueo es similar a la del tiotropio o la del ipratropio, aunque difiere de estos últimos en el tiempo de disociación con el receptor muscarínico, mucho mayor que el del ipratropio (tiempo medio de disociación de 29,2 vs. 0,47 h) pero inferior al del tiotropio (62,2 h). El aclidinio carece de actividad significativa sobre otros receptores, enzimas, canales iónicos o transportadores moleculares.



## ASPECTOS MOLECULARES

El bromuro de aclidinio es un antagonista selectivo de los receptores M<sub>3</sub> de la acetilcolina. Su estructura de amonio cuaternario, que dificulta notablemente la difusión de la molécula a través de las membranas biológicas, determina que su acción quede fundamentalmente limitada a la zona donde este depositado mediante aerosolización; en este caso la mucosa bronquial.

Estructural y farmacológicamente está íntimamente relacionado con el ipratropio y especialmente con tiotropio, con el que comparte amplios fragmentos moleculares, en particular el agrupamiento hidroxidi(tiofen-2-il)acetiloxi-1- (3-fenoxipropil)-1<sup>5</sup>-azabicyclo[2.2.2] octan-1-ilio. El átomo de nitrógeno (N) que forma la sal de amonio cuaternario se encuentra integrada en un núcleo de **quinuclidina** (azabicyclo[2.2.2]), presente en numerosos medicamentos (quinina, quini-

dina, aceclidina, mequitazina, palonosetrón, etc.), a diferencia del tiotropio, que presenta un núcleo **oxatropánico** (3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]), y del ipratropio, que contiene un núcleo **tropánico** (azatriciclo[3.3.1]). En cualquier caso, se trata de estructuras relativamente rígidas que permiten disponer los átomos de nitrógeno (N) y oxígeno (O) en localizaciones específicas que determinan su afinidad hacia los receptores M colinérgicos.

El isómero S del aclidinio es entre 100 y 1.000 veces menos potente que el isómero R y tampoco los metabolitos del fármaco tienen una actividad biológica significativa.

## EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del bromuro de aclidinio en la indicación autorizada ha sido adecuadamente demostrada mediante un ensayo clínico principal aleatorizado, doblemente ciego y enmascarado, multicéntrico y multinacional, controlado con placebo. Adicionalmente, se dispone algunos otros ensayos clínicos complementarios, tanto de fase 2 como de fase 3.

El ensayo *pivotal* (M/34273/34; EPAR, 2012) fue realizado sobre un total de 828 pacientes con EPOC moderada o grave (con un FEV<sub>1</sub>=30% y <80% del valor normal y FEV<sub>1</sub>/CVF <70%). Los pacientes tenían una mediana de edad de 62 años, un 67% eran varones y un 95% de raza caucásica. Todos presentaban tabaquismo activo o historial reciente (=10 paquetes de cigarrillos-año; mediana de 40). Fueron excluidos de este estudio los pacientes con asma, infección respiratoria o exacerbación de EPOC en los últimos tres meses. Completaron el estudio 736 pacientes (89%).

Los pacientes recibieron durante 24 semanas mediante inhalación bromuro de aclidinio (200 o 400 µg/12 h) o placebo, utilizando en ambos casos el dispositivo Genuair® para la administración. Se empleó salbutamol en inhalación como medicación de rescate, en caso de respuesta insatisfactoria. Como variables de eficacia, la primaria consistió en la variación media experimentada en el FEV<sub>1</sub> determinado justo antes de la dosis matinal (FEV<sub>1</sub> *valle* o *through*) desde el inicio hasta la semana 24; como variables secundarias se determinó la variación media del FEV<sub>1</sub> máximo o *pico*, determinado durante las siguientes tres horas tras la dosis matinal, así como los porcentajes de pacientes que experimentaron una variación de al menos 1 punto en el *índice de transición de la disnea* (TDI, *transition dyspnoea index*)<sup>4</sup> y de aquellos que experimentaron un incremento de al menos 4 puntos en la escala SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*)<sup>5</sup>, un cuestionario de calidad de vida específico para la EPOC.

Los resultados mostraron a la semana 24 una variación media del FEV<sub>1</sub> valle de -73 ml con placebo (P), vs. +23 ml con aclidinio 200 µg/12 h (A200) y +55 con aclidinio 400 µg/12 h (A400), lo que implica unas diferencias con placebo de +99 ml (índice de confianza para el 95%, IC<sub>95%</sub>=57 a 141) con A200 y de +128 ml (IC<sub>95%</sub>= 85 a 170), siendo ambas diferencias con placebo estadísticamente significativas (P<0,0001). Sin embargo, las diferencias entre A200 y A400 (29 ml, IC<sub>95%</sub>=-14 a 71), no lo fueron (p=0,1868).

Por su parte, la variación media del FEV<sub>1</sub> *máximo* fue de 22 (P), 206 (A200) y 231 ml (A400), siendo las diferencias con placebo estadísticamente significativas (p<0,0001) para A200 (185; IC<sub>95%</sub>=139 a 231) y para A400 (209; IC<sub>95%</sub>=163 a 256); tampoco fueron significativas (p=0,2919) las diferencias entre A200 y A400 (25 ml; IC<sub>95%</sub>=-21 a 71).

Los porcentajes de pacientes que experimentaron una variación de al menos 1 punto en la escala TDI fueron del 42% (P), 50% (A200) y 57% (A400) a las 4 semanas, del 42%, 52% y 60% a las 12 semanas y del 46%, 53% y 57% a las 24 semanas. En términos probabilísticos, A200 incrementó significativamente en un 47% (*odds ratio*, OR=1,47; IC<sub>95%</sub>=1,034 a 2,091; p=0,032) la pro-

<sup>4</sup> La TDI mide los cambios que se producen en los parámetros descritos en el *índice de disnea basal* (BDI) tras la acción terapéutica. El rango de escala está entre -3 y +3 (0 = sin cambios).

<sup>5</sup> El cuestionario respiratorio St. George (SGRQ) cuantifica el impacto de la enfermedad de las vías aéreas respiratorias en el estado de salud y el bienestar percibido por los pacientes respiratorios y, al mismo tiempo, refleja los cambios en la actividad de la enfermedad, correlacionándose significativamente con la disnea y el FEV<sub>1</sub>. Se trata de un cuestionario compuesto con 50 preguntas repartidas en 3 dimensiones: síntomas (8), actividad (16) e impacto en la vida diaria (26). Todas las preguntas hacen referencia al estado actual del paciente, salvo las correspondientes a los síntomas, cuyo periodo recordatorio es el último año. Cada una de las respuestas tiene establecida una ponderación para el cálculo de la puntuación de las dimensiones y el total del cuestionario, que oscila entre 0 (ausencia de alteración) y 100 (máxima alteración). La diferencia mínima que se considera relevante es de 4 puntos.

babilidad de alcanzar una variación de al menos 1 punto, en relación al placebo, en tanto que A400 lo hizo en un 68% (OR=1,68; IC<sub>95%</sub>=1,183 a 2,399; p=0,004)

Igualmente, los porcentajes de pacientes que experimentaron una variación de al menos 4 puntos en la escala SGRQ fueron del 39% (P), 47% (A200) y 52% (A400) a las 4 semanas, del 40%, 52% y 57% a las 12 semanas y del 41%, 56% y 57% a las 24 semanas. En términos probabilísticos, A200 incrementó significativamente en un 83% (OR=1,87; IC<sub>95%</sub>=1,295 a 2,594; p<0,001) la probabilidad de alcanzar una variación de al menos 4 puntos, en relación al placebo, en tanto que A400 lo hizo en un 87% (OR=1,87; IC<sub>95%</sub>=1,320 a 2,660; p<0,001).

Finalmente, también se determinó los porcentajes de pacientes que experimentaron al menos una exacerbación de la EPOC durante el tratamiento, fueron del 20,5% (P), 15,9% (A200) y 14,1% (A400), considerando todos los niveles de gravedad (leve, moderada o grave); en términos probabilísticos, A200 redujo en un 27% en relación al placebo (OR=0,73) la probabilidad de padecer una exacerbación, aunque de forma no significativa (p=0,1676), en tanto que A400 lo hizo en un 36% (OR=0,64), tampoco significativamente aunque con una evidente tendencia estadística (P=0,0513). Considerando exclusivamente las exacerbaciones moderadas o graves, las reducciones observadas con respecto al placebo fueron del 22% (p=0,327) con A200 y de 27% (p=0,206), estadísticamente no significativas.

En otro estudio clínico aleatorizado, doblemente ciego y enmascarado, y multicéntrico (*LAS-MD-33; Kerwin, 2012*) se compararon las dosis de A200 y A400 vs. placebo en 561 pacientes con EPOC moderada o grave (medianda de FEV<sub>1</sub>=1,36 l; 47,2% del valor normal predicho), a lo largo de 12 semanas. Al final de este periodo, la variación media de la FEV<sub>1</sub> *valle* con respecto al placebo fue de +86 ml (A200) y +124 (A400), siendo las diferencias con placebo estadísticamente significativas (p<0,001), pero no así las existente entre A200 y A400 (p=0,069); en cuanto a la media de la variación del FEV<sub>1</sub> máximo o *pico* con respecto al placebo, fue de +146 (A200) y +192 ml (A400), estadísticamente significativas ambas (p>0,001).

En otro estudio aleatorizado y doblemente ciego (*LAS-MD-35; EPAR, 2012*) a largo plazo (52 semanas), se compararon la dosis de A200 con A400 en un grupo de 500 pacientes con EPOC moderada o grave. Los resultados mostraron una leve pero continua disminución del FEV<sub>1</sub> *valle* para ambas dosificaciones, aunque se mantuvieron las diferencias entre ellas (en torno a 30 ml). Con la dosis menor (A200), el porcentaje de pacientes que experimentaron un aumento de al menos 4 puntos en la escala SGRQ fue del 45% a las 12 semanas, del 47% a las 24 y del 43% a las 52; con la dosis de A400, los respectivos porcentajes fueron del 49, 49 y 45%.

El estudio *LAS-MD-36* fue una extensión del *LAS-MD-33*, en el que el grupo placebo fue sustituido aleatoriamente por A200 o A400 a la semana 24 (final del estudio 33), prolongándose el tratamiento hasta las 64 semanas. Las variaciones medias del FEV<sub>1</sub> *valle* fueron de -35 ml en el grupo de P-A200 (tratados con placebo durante 24 semanas y con A200 el resto hasta las 64), +69 ml en el A200-A200 (tratados con la misma dosis A200 durante las 24 semanas primeras y hasta la 64), +69 ml en el P-A400 y +56 ml en el A400-A400.

Desde el punto de vista de la seguridad, el tratamiento con bromuro de aclidinio fue bien tolerado por los pacientes, siendo la incidencia de eventos adversos graves del 4,8% (A200), 4,4% (A400) y 4,8% (P), y suspendiéndose el tratamiento por eventos adversos en el 4,2% (A200), 4,6% (A400) y 5,1% (P). Los efectos adversos más frecuentes potencialmente relacionados con el tratamiento fueron cefalea (6,7% con A200; 6,6% con A400 y 5,0% con placebo), nasofaringitis (6,2; 5,5 y 3,9%), tos (2,6; 3,0 y 2,2%) y diarrea (1,9; 2,7 y 1,4%).

## ASPECTOS INNOVADORES

El bromuro de aclidinio es un antagonista competitivo reversible de los receptores muscarínicos (M) de la acetilcolina. Como tal, ha sido autorizado para su uso mediante administración inhalatoria en el tratamiento de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su unión a dicho receptor, presente en la superficie del músculo liso bronquial, da lugar a una relajación de la musculatura lisa bronquial y, debido a ello, a broncodilatación. Su potencia de bloqueo es similar a la del tiotropio o la del ipratropio, aunque difiere de estos últimos en el tiempo de disociación con el receptor muscarínico, mucho mayor que el del ipratropio pero inferior al del tiotropio.



Los datos clínicos disponibles permiten asegurar que el bromuro de aclidinio es capaz de producir una mejoría estadísticamente significativa del FEV<sub>1</sub> *valle*, un parámetro considerado como muy relevante en términos clínicos en la EPOC, así como en las escalas TID y SGRQ. Aunque no se dispone de estudios de fase 3 (confirmatorios) directamente comparativos con otros broncodilatadores en inhalación, algunos pequeños estudios de fase 2 sugieren unos efectos equiparables a los obtenidos con formoterol (Singh, 2012) y bromuro de tiotropio (Fuhr, 2012), si bien se trata de estudios que no fueron diseñados específicamente para mostrar equivalencia o no inferioridad entre los tratamientos estudiados.

Es también relevante que la eficacia broncodilatadora parece mantenerse a lo largo de al menos un año y aunque en los estudios se aprecia un leve deterioro de la FEV<sub>1</sub> *valle* a lo largo de ese periodo, es imposible determinar si se trata de una desensibilización al tratamiento o a la progresión de la propia EPOC.

No se han encontrado diferencias significativas con placebo en la reducción del riesgo de exacerbaciones agudas de la EPOC durante el tratamiento, aunque con la dosis de 400 µg se aprecia una clara tendencia estadística (reducción del 36% de padecer una exacerbación vs. placebo, p=0,0513), si bien se aleja de la significación cuando solo se consideran las exacerbaciones moderadas o graves (27%; p=0,206).

En términos de seguridad, el bromuro de aclidinio presenta una buena tolerabilidad, sin diferencias apreciables entre las dos dosificaciones. Presenta un perfil toxicológico similar al del bromuro de tiotropio, dominado por su comportamiento anticolinérgico. No parece que el uso prolongado del fármaco, como ocurre con sus antecesores, se relacione con un incremento de la incidencia de efectos adversos.

Aunque las diferencias en eficacia clínica entre las dosis de 200 y 400 µg no alcanzaron en ningún caso la significación estadística, se apreció una clara tendencia favorable a la dosis de 400 µg y ello, junto con el hecho de que en algunos puntos la dosis inferior no se diferenciase estadísticamente del placebo y la similar tolerabilidad de ambas dosis, determinaron que la única presentación comercial sea la dosis de 400 µg.

Obviamente, su comparador natural es el bromuro de tiotropio, por perfil farmacológico y por duración de efectos, aunque el bromuro de aclidinio requiere dos dosis diarias, frente a una sola con el tiotropio. Frente a este inconveniente, que suele relacionarse con una mayor dificultad para mantener la adherencia del paciente al tratamiento, el bromuro de aclidinio viene presentado en un dispositivo para inhalación del polvo seco (Genuair®) que permite un fácil y cómodo uso por el paciente y que garantiza la comprobación por éste – tanto visual como acústicamente – de que la administración se ha realizado correctamente. Por otro lado, el dispositivo está específicamente diseñado para funcionar correctamente incluso con débiles flujos aspiratorios, característicos de los pacientes con EPOC, que aseguran la administración completa de la dosis.

En definitiva, una nueva opción eficaz en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, pero sin aparentes ventajas sobre los tratamientos actualmente disponibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de posicionamiento terapéutico de bromuro de aclidinio (Eklira Genuair®/Bretaris Genuair®). PT/V1/15102012; 18 de diciembre de 2012. [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_aclidinio-PT\\_V1\\_15102012.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_aclidinio-PT_V1_15102012.pdf)
- Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3): 450-504.
- Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract.* 2012;66(3): 309-17.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (visitada el 21 de diciembre de 2012).
- **European Medicines Agency.** *European Public Assessment Report (EPAR).* Eklira Genuair. EMA/425322/2012; EMEA/H/C/002211. <http://www.ema.europa.eu/> (visitada el 21 de diciembre de 2012).
- Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, Llovera AR, Kirsten AM, Falqués M, Caracta CF, Garcia Gil E. Efficacy of aclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest.* 2012;141(3): 745-52.
- Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012; 9(2): 90-101.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río R, Muñoz I, Durán-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863-8.

- **Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, Jarreta D, Garcia Gil E.** A randomised, placebo - and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012; 25(3): 248-53.
- **Sims MW, Panettieri RA Jr.** Profile of aclidinium bromide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6: 457-66.

### VALORACIÓN

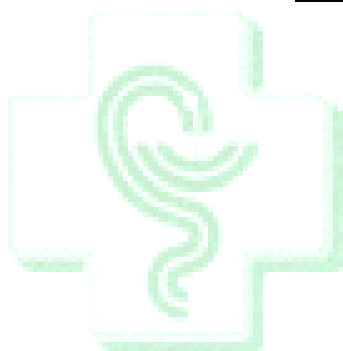
<b>BROMURO DE ACLIDINIO</b>	
▶ <b>EKLIRA GENUAIR/BRETARIS GENUAIR (Almirall)</b>	
<b>Grupo Terapéutico (ATC):</b> R03BB. APARATO RESPIRATORIO. Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares: anticolinérgicos.	
<b>Indicaciones autorizadas:</b> Tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	
<b>VALORACIÓN GLOBAL:</b> <i>SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.</i>	?

### FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento	Laboratorio <sup>6</sup>	Año
<b>Ipratropio, bromuro</b>	Atrovent	Boehringer Ingelheim	<b>1979</b>
<b>Tiotropio, bromuro</b>	Spiriva	Boehringer Ingerlheim	<b>2002</b>

### COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	Dosis diaria	Coste anual
<b>Aclidinio, bromuro</b>	400 µg /12 h	579,26 €
<b>Tiotropio, bromuro</b>	18 µg /24 h	641,91 €



CONSEJO GENERAL  
DE COLEGIOS OFICIALES  
DE FARMACÉUTICOS

<sup>6</sup> Comercializador actual