

## Evidencia de Tiotropio en asma. Evidence of Tiotropium in asthma.

Stephanie Veronica Yagua Velasquez<sup>1</sup> Luis Diego Solano Vega<sup>2</sup>

<sup>1y 2</sup> Médico general. Trabajador independiente, San José Costa Rica.

Contactos: syagua@me.com drdiegosolano@gmail.com

### RESUMEN

El asma es una enfermedad crónica con una carga de enfermedad significativa y muchos pacientes no logran controlar la patología a pesar de la terapia médica recomendada<sup>19</sup>. Los objetivos a largo plazo del manejo del asma incluyen lograr un buen control de los síntomas, minimizar el riesgo de exacerbaciones del asma, reducir las hospitalizaciones, el uso de medicación de rescate, la limitación del flujo aéreo y los efectos secundarios, así como permitir niveles adecuados de actividad<sup>29</sup>. De acuerdo con las pautas de la Iniciativa Global para el Asma (GINA), el manejo del asma se basa en un pilar angular de la terapia con corticosteroides inhalados (ICS), complementada con terapias adicionales para aquellos con un control de la enfermedad insatisfactorio o en deterioro de su condición respiratoria<sup>1</sup>. El tiotropio, un broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada que se administra una vez al día, está indicado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) durante más de una década y ha sido aprobado recientemente en varios países para el tratamiento del asma<sup>18</sup>.

En esta revisión, se resumió el efecto significativo del tiotropio para el tratamiento del asma moderada a grave, principalmente en el aumento del PEF matutino, el PEF vespertino, el FEV máximo y el FEV mínimo según los RCTs de alta calidad. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la CVF máxima, CVF mínima, EA y EA graves; se reveló que se necesitan más RCTs de alta calidad con muestras más grandes para recopilar evidencia más sólida sobre la eficacia terapéutica y la seguridad del tiotropio para la práctica clínica.

### Abreviaturas

AE = evento adverso, FEV = volumen espiratorio forzado, FVC = capacidad vital forzada, ICS = corticosteroides inhalados, LABA = agonistas beta 2 inhalados de acción prolongada, DM = diferencia de medias, OR = razones de probabilidades, PEF = flujo espiratorio máximo, RCTs = ensayos controlados aleatorios, RR = riesgo relativo.

**Palabras Clave:** Asma, bromuro de tiotropio, tiotropio, antagonistas receptores muscarinicos, broncodilatador.

### Cómo citar:

Yagua Velasquez, S. V., & Solano Vega, L. D. Evidencia de Tiotropio en asma. Revista Ciencia Y Salud, 5(3), Pág. 42-51. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i3.281>

Recibido: 12/mar/2021

Aceptado: 26/may/2021

Publicado: 22/jun/2021



## Abstract

Asthma is a chronic disease with a significant disease burden and many patients fail to control the disease despite recommended medical therapy.<sup>19</sup> The long-term goals of asthma management include achieving good control of symptoms, minimizing risk asthma exacerbations, reduce hospitalizations, use of rescue medication, airflow limitation and side effects, as well as allow normal levels of activity.<sup>29</sup> According to the Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines, asthma management is based on a cornerstone of inhaled corticosteroid therapy (ICS), supplemented with complementary therapies for those with poor or deteriorating disease control.<sup>1</sup> Tiotropium, a long-acting anticholinergic bronchodilator that is administered once a day, it is indicated for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for more than a decade and has recently been approved in several countries for the treatment of asthma.<sup>18</sup> In this review, we summarized the significant effect of tiotropium for the treatment of moderate-to-severe asthma, mainly in increasing morning PEF, evening PEF, peak FEV and trough FEV based on high-quality RCTs. Nevertheless, no significant difference in peak FVC, trough FVC, AE and serious AE was found between the 2 groups. A close comparison of the 2 groups revealed that more high-quality larger-sample RCTs are needed to gather more strong evidence on the therapeutic efficacy and safety of tiotropium for clinical practice.

**Keywords** Asthma, tiotropium bromide, tiotropium, muscarinic receptor antagonists, bronchodilator.

## Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias. El asma es un problema de salud importante en todo el mundo, con una prevalencia mundial de aproximadamente 300 millones y una estimación de cifras en aumento de hasta 400 millones de personas en todo el mundo para 2025.<sup>8</sup> Es probable que la prevalencia esté sustancialmente subestimada en los países de escasos recursos, donde los medicamentos básicos para el asma no están disponibles y los pacientes tienen dificultades para acceder a la atención médica. La prevalencia del asma es estable o está disminuyendo en muchos países desarrollados, pero está aumentando rápidamente en los países en desarrollo a medida que los estilos de vida se occidentalizan.<sup>26</sup> El asma bronquial se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica y dolor que varían con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio. La limitación del flujo de aire puede volverse persistente con la evolución de la enfermedad.<sup>1</sup> Se desconoce la causa del asma, pero se han identificado factores de riesgo como infecciones respiratorias, humo de tabaco, alergia y las interacciones genéticas-ambientales son importantes y se asocian con el desarrollo de asma.<sup>27</sup>

Los corticosteroides inhalados (CSI) son los pilares del tratamiento del asma, y otros agentes controladores como la teofilina, los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) y los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (LABA) están disponibles para los pacientes cuyos síntomas no se controlan con CSI.<sup>12</sup> Recientemente, los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) complementarios y las terapias anti-inmunoglobulina E y antiinterleucina-5 están disponibles para pacientes con síntomas de asma persistentes o exacerbaciones en el Paso 4 de GINA, a pesar del tratamiento optimizado con ICS / LABA.<sup>22</sup> Tiotropium es el único LAMA disponible para su uso en el asma; ha sido aprobado para su uso en muchos países, incluso para adultos en Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Singapur (mayores de 18 años), en Japón (mayores de 15 años) y en pacientes mayores de 6 años en Europa y el EE.UU.<sup>23</sup>

## Métodos y metodología

La metodología utilizada en la revisión bibliografía consistió en la utilización de los buscadores; PubMed, Cochrane, OvidSP, y EMBASE; se analizaron las bases de datos para la búsqueda de artículos sobre el tema de interés. Se revisaron publicaciones sobre el tratamiento del asma, resultados obtenidos al usar palabras claves tales como: asma, tiotropio, antagonistas muscarínicos.

## Fisiopatología

Debido a su compleja fisiopatología, el asma es difícil de definir de manera simplista.<sup>27</sup> La inflamación en las vías respiratorias inferiores muy probablemente surja de una combinación de predisposición genética, exposiciones ambientales y posiblemente alteraciones en el microbioma y metabolito (moléculas de bajo peso molecular en sistemas biológicos).<sup>34</sup> La mayoría de asmáticos tienen inflamación tipo 2, llamada así por el tipo 2 linfocitos de células T colaboradoras. La inflamación de tipo 2 se asocia con ciertos perfiles de citocinas (interleucina [IL] -4, IL-5 e IL-14) y células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos, basófilos, linfocitos auxiliares T tipo 2 e inmunoglobulina E [IgE] células plasmáticas productoras).<sup>36</sup> Se cree que la inflamación subyacente al asma está presente de forma crónica en la mayoría de los casos; sin embargo, el asma a menudo se presenta clínicamente en forma de ataques o episodios. La inflamación subyacente puede estar presente sin síntomas, y el control de la inflamación es fundamental en el tratamiento del asma.<sup>21</sup>

## Farmacología

El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias.<sup>1</sup> La liberación del neurotransmisor acetilcolina de los nervios parasimpáticos tiene un papel clave en la fisiopatología del asma a través de la regulación del tono del músculo liso bronquial<sup>2,3</sup>, remodelación del músculo liso de las vías respiratorias<sup>4,5</sup> y secreción de moco a través de la interacción con los receptores muscarínicos (M) en el músculo liso de las vías respiratorias, los ganglios, las glándulas y la vasculatura pulmonar.<sup>7</sup>

El bromuro de tiotropio monohidrato, que está relacionado estructuralmente con el bromuro de ipratropio, es un agente anticolinérgico de segunda generación introducido a principios de la presente década. El tiotropio se diferencia de otros anticolinérgicos en su selectividad relativa funcional y mayor afinidad por los subtipos de receptores muscarínicos. Muestra una afinidad entre 6 y 20 veces mayor por los receptores muscarínicos que el ipratropio. El tiotropio es un antagonista selectivo de los subtipos de receptores muscarínicos del pulmón humano (M1, M2 y M3)<sup>9,10</sup>, que median la transmisión colinérgica en los ganglios parasimpáticos de la pared de las vías respiratorias y la constricción del músculo liso de las vías respiratorias inducida por acetilcolina y la secreción de moco, respectivamente. La activación de los receptores muscarínicos M3 en el músculo liso de las vías aéreas da lugar a broncoconstricción a través de la estimulación de la fosfolipasa C, que genera la formación de diacilglicol y trifosfato de inositol; estos a su vez estimulan varias cascadas de señalización intracelular que producen cambios en la homeostasis del calcio intracelular y broncoconstricción.<sup>11</sup> Aunque el tiotropio se une a los 3 receptores muscarínicos, se disocia mucho más rápido de los receptores M2, lo que da como resultado una acción antagonista más selectiva para los subtipos de receptores muscarínicos M1 y M3. La afinidad del tiotropio por estos receptores es alta y su disociación es lenta, lo que explica la larga duración de su acción broncodilatadora.<sup>10</sup> El tiotropio tiene una duración de aproximadamente 24 h, lo que lo hace adecuado para su administración una vez al día. La vida media del complejo del receptor de tiotropio M3 es de aproximadamente 35 h, en comparación con 0,3 h para el ipratropio. Dado que el tiotropio tiene una duración superior a 24 h, puede mejorar considerablemente la adherencia al fármaco. Las acciones y efectos adversos de la mayoría de agentes anticolinérgicos son muy similares. Dado que se absorben muy mal, todos los agentes anticolinérgicos inhalados aprobados actualmente tienen un margen terapéutico muy amplio y se toleran muy bien. La sequedad bucal es un efecto adverso común de estos agentes pero rara vez es razón suficiente para que el paciente interrumpa

el tratamiento. El mal gusto y un breve acceso de tos son quejas ocasionales. El broncoespasmo paradójico es un efecto idiosincrásico poco común que ocurre en aproximadamente el 0,3% de los pacientes. Al comparar los efectos adversos individuales de los anticolinérgicos con placebo, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (OR 1,87; IC del 95%: 0,51 a 6,81).<sup>45</sup> Un estudio de meta análisis reciente de Barr et al informó que la boca seca fue significativamente más común con tiotropio que con placebo, ipratropio o salmeterol, y la infección del tracto urinario fue significativamente más común que con placebo o ipratropio.<sup>44</sup> Dado que el tiotropio puede empeorar los signos y síntomas asociados con la hiperplasia prostática, el glaucoma de ángulo estrecho u obstrucción del cuello de la vejiga debe usarse con precaución en pacientes con cualquiera de estas afecciones. Los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina de ~ 50 ml / min) deben ser controlados de cerca, porque el tiotropio se excreta predominantemente por los riñones a través de la secreción activa. Otras reacciones notificadas en pacientes individuales incluyeron estreñimiento, aumento de la frecuencia cardíaca, visión borrosa, glaucoma, dificultad y retención urinarias.<sup>45</sup>

## Farmacoterapia

Las opciones farmacológicas para el tratamiento del asma se dividen en las siguientes tres categorías principales: Medicamentos controladores: se utilizan para reducir la inflamación de las vías respiratorias, controlar los síntomas y reducir los futuros riesgos, como exacerbaciones y la disminución de la función pulmonar. Medicamentos rescate: se proporcionan a todos los pacientes para el alivio de los síntomas según sea necesario, incluso durante el empeoramiento del asma o exacerbaciones. Terapias complementarias para pacientes con asma grave: se pueden considerar cuando los pacientes tienen síntomas persistentes y / o exacerbaciones a pesar del tratamiento optimizado con medicamentos de control de dosis alta (generalmente una dosis alta de CSI más un LABA) y el tratamiento de factores de riesgo modificables.<sup>1</sup>

El uso de un fármaco antimuscarínico como el tiotropio además de un LABA puede proporcionar una mejora adicional frente al uso de cualquiera de las terapias individuales, ya que esta combinación puede ofrecer efectos beneficiosos sinérgicos sobre el tono del músculo liso y la broncoconstricción.<sup>37</sup> En consecuencia, el uso de tiotropio como terapia de mantenimiento adicional en el asma mal controlada en pacientes adultos se ha integrado en las recomendaciones actuales de la Iniciativa Global para el Asma, y los resultados actuales informados de los ensayos en adolescentes también apoyan estas recomendaciones para pacientes de 12 y mayores.<sup>1</sup>

## Evidencia

Los objetivos a largo plazo del manejo del asma son lograr un buen control de los síntomas y mantener los niveles normales de actividad, para minimizar el riesgo de muerte relacionada con el asma, exacerbaciones, limitación persistente del flujo de aire y efectos secundarios.<sup>1</sup> De acuerdo con varios protocolos, el antagonista muscarínico de acción corta (SAMA), el bromuro de ipratropio, puede usarse en múltiples dosis durante los ataques de asma.<sup>14,15</sup> A la luz de los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos consiguientes descritos en esta revisión, la FDA aprobó por primera vez tiotropium (aerosol para inhalación de bromuro de tiotropio). En septiembre de 2015 para tratamiento de mantenimiento prescrito para el asma a largo plazo, una vez al día, en pacientes de 12 años o más.<sup>16</sup> En febrero de 2017, la FDA extendió esta aprobación a los mayores de seis años.<sup>20</sup> Esta aprobación de la FDA se basa en datos de eficacia y seguridad del programa de desarrollo clínico de Fase II y Fase III UniTinA-asthma®, que incluyó más de 150 sitios en todo el mundo con más de 6.000 pacientes, incluidos 804 niños (de 6 a 11 años).<sup>20</sup> Existe una cantidad significativa de datos que respaldan la eficacia y seguridad del tiotropio en pacientes adultos con asma en diferentes grados de gravedad, observándose mejoras en la función pulmonar y el control del asma.<sup>38,39</sup> Con respecto a la PEF existen 7 estudios con 2146 pacientes en el grupo de tiotropio y 2197 pacientes en el grupo de control estudiaron el FEM matutino. Sobre la base del valor de la prueba de I2 (99,6% > 50%) y el valor de P de la prueba de chi-cuadrado (.000 <.05), se seleccionó el modelo de efectos aleatorios

para el análisis del PEF matutino. El resultado agrupado mostró que el grupo de tiotropio se asoció con un efecto significativo en la mejora del PEF matutino frente al grupo de control (DME: 3,29; IC del 95%: 2,03 a 4,55 ). Ocho estudios con 2412 pacientes en el grupo de tiotropio y 2465 pacientes en el grupo de control informaron el PEF vespertino. Sobre la base del valor de la prueba de I2 (99,5% > 50%) y el valor de P de la prueba de chi-cuadrado (.000 < .05), se aplicó el modelo de efectos aleatorios para analizar el PEF vespertino. Según los resultados agrupados, el PEF vespertino mejoró notablemente en el grupo de tiotropio frente al grupo de control (DME: 3,36, IC del 95%: 2,24 a 4,4).<sup>38,39,48,49,50</sup> Seguidamente la evidencia que tenemos con el FEV existen 6 estudios con 2162 pacientes en el grupo de tiotropio y 2227 pacientes en el grupo de control informaron el VEF pico. Sobre la base del valor de la prueba de I2 (99,6% > 50%) y el valor de P de la prueba de chi-cuadrado (.000 < .05), se seleccionó el modelo de efectos aleatorios para el análisis del VEF pico. El resultado combinado mostró una tendencia significativamente mejorada del VEF pico en el grupo de tiotropio frente al grupo de control (DME: 2,67, IC del 95%: 1,47-3,88 ).<sup>38,39,48,49,50</sup> Cinco estudios con 1896 pacientes en el grupo de tiotropio y 1959 pacientes en el grupo de control informaron el VEF mínimo. Sobre la base del valor de la prueba de I2 (99,3% > 50%) y el valor de P de la prueba de chi-cuadrado (.000 < .05), se seleccionó el modelo de efectos aleatorios para el análisis del VEF mínimo. Según los resultados agrupados, hubo una mejora notable del FEV valle en el grupo de tiotropio frente al grupo de control (DME: 1,90, IC del 95%: 0,87-2,92).<sup>38,39,48,49,50</sup> Cuatro estudios con 1818 pacientes en el tiotropio y 1896 pacientes en el grupo de control informaron FVC máxima. Sobre la base del valor de la prueba I2 (99,4% > 50%) y el valor P de la prueba Chi-cuadrado (.000 < .05), se seleccionó el modelo de efectos aleatorios para el análisis de la CVF máxima. Según los resultados agrupados, no se encontraron diferencias significativas en la CVF máxima entre los 2 grupos (DME: 0,77, IC del 95%: 0,21-1,76).<sup>38,39,48,49,50</sup> Finalmente con la CVF existen cuatro estudios con 1818 pacientes en el tiotropio y 1896 pacientes en el grupo de control mostraron los resultados de la CVF mínima. Sobre la base del valor de la prueba I2 (99,1% > 50%) y el valor P de la prueba Chi-cuadrado (.000 < .05), se seleccionó el modelo de efectos fijos para el análisis de la CVF mínima. Según el resultado agrupado, no se identificaron diferencias significativas en la CVF mínima entre los dos grupos (DME: 0,67, IC del 95%: 0,18-1,53 ).<sup>38,39,48,49,50</sup> En base a estudios anteriores respaldados por Rodrigo et al,<sup>47</sup> tres estudios identificaron el efecto notable del tiotropio en la mejora del asma en 100 ml ( $p < 0,001$ ) y el pico del FEV1 (cambio medio desde el valor inicial) en 120 ml ( $p < 0,001$ ) frente al placebo. El porcentaje de pacientes disminuyó significativamente con tiotropio que sufrían de un episodio de empeoramiento del Cuestionario de control del asma 7 (un cambio desde el valor inicial del ensayo de 0,5 puntos o más) frente al placebo (2,1% frente a 4,8%, número necesario a tratar 1/4). El tiotropio también redujo significativamente el número de pacientes con una o más exacerbaciones frente al placebo (17,6 frente al 23,8%, número necesario para tratar 1/4). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en EA (27,3% frente a 27,1%), EA graves (6,5% frente a 7,1%), uso de medicación de rescate, retiros y retiros por EA.<sup>38,39,48,49,50</sup> El método y la facilidad de administración del fármaco son factores adicionales a considerar en la elección del tratamiento y pueden influir en la adherencia al tratamiento.<sup>42</sup> Varias combinaciones de ICS más LABA están disponibles en un solo inhalador, lo que puede facilitar la adherencia del paciente a ambos componentes del régimen de tratamiento. También hay alguna evidencia que sugiere que la administración de CSI más un LABA a través de un solo inhalador proporciona beneficios sinérgicos que no se observan cuando los dos componentes se administran por separado.<sup>43</sup>

## Conflicto de interés

Los autores declaran ningún conflicto de interés.

## CONCLUSIONES

El asma se conoce como una enfermedad obstructiva clínica común de las vías respiratorias y los broncodilatadores se usan comúnmente para controlar los síntomas del asma. El objetivo final del manejo del

asma es no solo controlar los síntomas del asma, sino también reducir la incidencia de ataques agudos y EA. La patogenia del asma explica por qué se recomienda la inhalación de CSI y antagonistas del receptor beta-2 de acción corta (SABA) para el tratamiento del asma persistente. ICS controla la inflamación de las vías respiratorias y SABA alivia el espasmo de las vías respiratorias para controlar los síntomas agudos del asma. Para reducir los efectos secundarios del medicamento, las pautas establecen que cuanto más se trate el asma, mayor será la dosis de CSI inhalado. A pesar de las dosis más altas de CSI inhalados, todavía no se puede controlar parte del asma. Por lo tanto, hay una gran demanda de nuevos fármacos válidos y alternativos para tratar el asma en la práctica clínica. El bromuro de tiotropio es un antagonista del receptor altamente selectivo para el receptor muscarínico de acetilcolina (Ach), y tiene el efecto de una dilatación continua de las vías respiratorias durante 16 horas debido a la disociación lenta del receptor Ach M3.46 En el asma, el tiotropio es una opción de tratamiento eficaz cuando se agrega a los CSI, con o sin controladores adicionales, en adultos, adolescentes y niños en una variedad de grados de asma. Existe fuerte evidencia que apoya la mejora de la espirometría y exacerbaciones del asma con tiotropio en pacientes con asma moderada y grave; por lo tanto, el tiotropio puede ser una intervención eficaz en pacientes con asma. Además, evidencia respalda el tiotropio como una opción complementaria bien tolerada para el tratamiento del asma sintomática, independientemente de la edad y la gravedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe principal de la GINA 2020 - Iniciativa mundial para el asma - GINA [Internet]. Iniciativa Global para el Asma - GINA. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Canning B. Regulación refleja del tono del músculo liso de las vías respiratorias. *Revista de fisiología aplicada*. 2006; 101 (3): 971-985.
3. Goyal M, Jaseja H, Verma N. Aumento del tono parasimpático como causa subyacente del asma: una hipótesis. *Hipótesis médicas*. 2010; 74 (4): 661-664.
4. Gosens R, Bos I, Zaagsma J, Meurs H. Efectos protectores del bromuro de tiotropio en la progresión del remodelado del músculo liso de las vías respiratorias. *Revista estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados intensivos*. 2005; 171 (10): 1096-1102.
5. Bos I, Gosens R, Zuidhof A, Schaafsma D, Halayko A, Meurs H et al. Inhibición de la remodelación de las vías respiratorias inducida por alérgenos por tiotropio y budesonida: una comparación. *Revista respiratoria europea*. 2007; 30 (4): 653-661.
6. Baker B, Peatfield A, Richardson P. Control nervioso de la secreción de mucina en los bronquios humanos. *La revista de fisiología*. 1985; 365 (1): 297-305.
7. Belmonte K. Vías colinérgicas en los pulmones y terapia anticolinérgica para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Actas de la American Thoracic Society*. 2005; 2 (4): 297-304.
8. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. La carga global del asma: resumen ejecutivo del Informe

del Comité de Difusión de GINA. *Alergia*. 2004; 59 (5): 469-478.

9. Haddad E, Mak J, Hislop A, Haworth S, Barnes P. Caracterización de subtipos de receptores muscarínicos en las vías respiratorias de los cerdos: estudios de unión de radioligando y transferencia Northern. *Revista Estadounidense de Fisiología: Fisiología Celular y Molecular Pulmonar*. 1994; 266 (6): L642-L648.

10. Disse B, Speck G, Rominger K, Witek T, Hammer R. Tiotropium (SPIRIVA™): consideraciones mecánicas y perfil clínico en la enfermedad pulmonar obstructiva. *Ciencias de la vida*. 1999; 64 (6-7): 457-464.

11. [Internet]. Rc.rcjournal.com. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/respcare/52/7/833.full.pdf>

12. Melani A. Antagonistas muscarínicos de acción prolongada. *Revisión de expertos de farmacología clínica*. 2015; 8 (4): 479-501.

13. Montuschi P. Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista Internacional de EPOC*. 2006; 1 (4): 409-423.

14. Rodrigo G, Rodrigo C. El papel de los anticolinérgicos en el tratamiento del asma aguda. *Pecho*. 2002; 121 (6): 1977-1987.

15. Rodrigo G, Rodrigo C. Protocolo de triple inhalación de fármacos para el tratamiento del asma aguda gravea. *Pecho*. 2003; 123 (6): 1908-1915.

16. [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207070s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207070s000lbl.pdf)

17. Gershon A, Campitelli M, Croxford R, Stanbrook M, To T, Upshur R et al. Combinación de agonistas  $\beta$  de acción prolongada y corticosteroides inhalados en comparación con agonistas  $\beta$  de acción prolongada solos en adultos mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *JAMA*. 2014; 312 (11): 1114.

18. Kerstjens H, O'Byrne P. Tiotropium para el tratamiento del asma: una evaluación de la seguridad de los medicamentos. *Opinión de expertos sobre seguridad de los medicamentos*. 2016; 15 (8): 1115-1124.

19. Rashid Q, Klein R. Tiotropium en el tratamiento de pacientes con asma. *Revista médica del sur*. 2014; 107 (5): 330-337.

20. [Internet]. Boehringer-ingenelheim.us. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.boehringer-ingenelheim.us/press-release/fda-expands-approval-spiriva-respimat-tiotropium-bromide-inhalation-spray>
21. [Internet]. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.careoregon.org/docs/default-source/providers/best-practice-guidelines/athsma/2007\\_nhlbi\\_asthma\\_summary\\_report.pdf](https://www.careoregon.org/docs/default-source/providers/best-practice-guidelines/athsma/2007_nhlbi_asthma_summary_report.pdf)  
[https://www.careoregon.org/docs/default-source/providers/best-practice-guidelines/asthma/2007\\_nhlbi\\_asthma\\_summary\\_report.pdf](https://www.careoregon.org/docs/default-source/providers/best-practice-guidelines/asthma/2007_nhlbi_asthma_summary_report.pdf)
22. [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/21-395.pdf\\_Spiriva\\_Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-395.pdf_Spiriva_Approv.pdf)
23. Halpin D, Kaplan A, Russell R. ¿Por qué elegir tiotropio para mi paciente? Una revisión integral de las acciones y los resultados frente a otros broncodilatadores. *Neumología*. 2017; 128: 28-41.
24. A T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A, Bateman E, Cruz A y otros. Prevalencia mundial del asma en adultos: hallazgos de la encuesta transversal de salud mundial. *Salud Pública de BMC*. 2012; 12 (1).
25. Asher M, Montefort S, Björkstén B, Lai C, Strachan D, Weiland S et al. Tendencias temporales mundiales en la prevalencia de síntomas de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eccema en la infancia: las Fases Uno y Tres de ISAAC repiten encuestas transversales multinacionales. *La Lanceta*. 2006; 368 (9537): 733-743.
26. Papi A, Brightling C, Pedersen S, Reddel H. Asthma. *La Lanceta*. 2018; 391 (10122): 783-800.
27. Informe del panel de expertos 3 (EPR-3): Directrices para el diagnóstico y manejo del asma - Informe resumido 2007. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2007; 120 (5): S94-S138.
28. Miller A. Etiologías, fisiopatología y tratamiento alternativo / complementario del asma [Internet]. *Go.gale.com*. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA71948211&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=10895159&p=AONE&sw=w>
29. Datos y estadísticas sobre el asma | Asma Reino Unido [Internet]. Asma Reino Unido. 2021 [citado el 12 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.asthma.org.uk/about/media/facts-and-statistics/>
30. Ober C, Yao T. La genética del asma y las enfermedades alérgicas: una perspectiva del siglo

XXI. Revisiones inmunológicas. 2011; 242 (1): 10-30.

31. Holloway J, Yang I, Holgate S. Genética de la enfermedad alérgica. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2010; 125 (2): S81-S94.

32. Harb H, Renz H. Actualización sobre epigenética en enfermedades alérgicas. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2015; 135 (1): 15-24.

33. Jackson D, Gangnon R, Evans M, Roberg K, Anderson E, Pappas T et al. Las enfermedades por rinovirus sibilantes en la vida temprana predicen el desarrollo del asma en niños de alto riesgo. *Revista estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados intensivos*. 2008; 178 (7): 667-672.

34. Bunyavanich S, Schadt E. Biología de sistemas del asma y enfermedades alérgicas: un enfoque multiescala. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2015; 135 (1): 31-42.

35. Leynaert B, Sunyer J, García-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I et al. Diferencias de género en la prevalencia, el diagnóstico y la incidencia del asma alérgica y no alérgica: una cohorte basada en la población. *Tórax*. 2012; 67 (7): 625-631.

36. Fahy J. Inflamación tipo 2 en el asma: presente en la mayoría, ausente en muchos. *Nature Reviews Immunology*. 2014; 15 (1): 57-65.

37. Pera T, Penn R. Cruce entre los receptores beta-2-adrenérgicos y los receptores muscarínicos de acetilcolina en las vías respiratorias. *Opinión actual en farmacología*. 2014; 16: 72-81.

38. Paggiaro P, Halpin D, Buhl R, Engel M, Zubek V, Blahova Z et al. El efecto del tiotropio en el asma sintomático a pesar de los corticosteroides inhalados de dosis baja a media: un ensayo controlado aleatorio. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016; 4 (1): 104-113.e2.

39. Kerstjens H, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M et al. Tiotropio en el asma mal controlado con la terapia de combinación estándar. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*. 2012; 367 (13): 1198-1207.

40. Vogelberg C, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Downie J et al. Tiotropio en adolescentes asmáticos sintomáticos a pesar de los corticosteroides inhalados: un estudio aleatorizado de rango de dosis. *Neumología*. 2014; 108 (9): 1268-1276.

41. Hamelmann E, Bernstein J, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, Verri D, Unseld A et al. Un ensayo controlado aleatorio de tiotropio en adolescentes con asma sintomática grave. *Revista respiratoria europea*. 2016; 49 (1): 1601100.

42. Guest J, Davie A, Ruiz F, Greener M. Cambiar a los pacientes con asma a un esteroide inhalado una vez al día mejora el cumplimiento y reduce los costos de atención médica. *Revista respiratoria de atención primaria*. 2005; 14 (2): 88-98.
43. Nelson H, Chapman K, Pyke S, Johnson M, Pritchard J. Sinergia mejorada entre el propionato de fluticasona y el salmeterol inhalado con un solo inhalador versus inhaladores separados. *Revista de alergia e inmunología clínica*. 2003; 112 (1): 29-36.
44. Broncodilatadores una vez al día para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica | Indacaterol versus tiotropio | *Revista estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados intensivos* [Internet]. *Atsjournals.org*. 2021 [citado el 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200910-1500OC>
45. Asano K. Actividad supresora del bromuro de tiotropio en la producción de metaloproteinasas de matriz a partir de fibroblastos pulmonares in vitro. 2021.
46. Meng J, Li H, Luo M, Li H. Eficacia del tiotropio en el tratamiento de pacientes con asma moderada a grave. 2021.
47. PMC E. Europe PMC [Internet]. *Europepmc.org*. 2021 [cited 6 June 2021]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/26231467>
48. Terapia intensiva con bromuro de tiotropio para adultos con asma no controlada | *NEJM* [Internet]. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*. 2021 [citado el 6 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1008770>
49. Fardon T, Haggart K, Lee D, Lipworth B. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. 2021.
50. Szeffler S, Murphy K, Harper T, Boner A, Laki I, Engel M et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. 2021.