

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Podría el bromuro de tiotropio ser eficaz en episodios agudos de sibilancias?

Sánchez Mateo A¹, Gimeno Díaz de Auri A²

¹CS Josep Masdevall. Figueras. Gerona. España.

²Sección de Neumología y Alergia Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Aina Sánchez Mateo: ainasanchez280@gmail.com

Palabras clave en español: asma; bromuro de tiotropio; broncodilatadores; lactante; niño preescolar; resultado del tratamiento.

Palabras clave en inglés: asthma; Tiotropium Bromide; bronchodilator agents; infant; preschool child; treatment outcome.

Fecha de recepción: 9 de junio de 2023 • **Fecha de aceptación:** 25 de junio de 2023

Fecha de publicación del artículo: 5 de julio de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:26.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Sánchez Mateo A, Gimeno Díaz de Auri A. ¿Podría el bromuro de tiotropio ser eficaz en episodios agudos de sibilancias? Evid Pediatr. 2023;19:26.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2023;19:26>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

¿Podría el bromuro de tiotropio ser eficaz en episodios agudos de sibilancias?

Sánchez Mateo A¹, Gimeno Díaz de Auri A²

¹CS Josep Masdevall. Figueras. Gerona. España.

²Sección de Neumología y Alergia Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Aina Sánchez Mateo: ainasanchez280@gmail.com

Artículo original: Kotaniemi-Syrjänen A, Klemola T, Koponen P, Jauhola O, Aito H, Malmström K, et al. Intermittent Tiotropium Bromide for Episodic Wheezing: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2022;150(3):e202105586.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el tratamiento con bromuro de tiotropio puede ser una terapia efectiva en episodios de sibilancias en preescolares y lactantes. Antes de su implementación son necesarios más estudios de seguridad y eficacia.

Comentarios de los revisores: con el estudio actual no es posible afirmar que el tratamiento con bromuro de tiotropio produzca una mejoría clínica relevante en episodios de sibilancias en preescolares y lactantes.

Palabras clave: asma; bromuro de triotropio; broncodilatadores; lactante; niño preescolar; resultado del tratamiento.

Could tiotropium bromide be an effective treatment in episodic wheezing?

Authors' conclusions: intermittent tiotropium bromide treatment may be an effective alternative to current therapies for episodic wheezing in infants and toddlers. Before implementation of use, further research on safety and efficacy is indicated.

Reviewers' commentary: according to the results of this trial, it is not possible to confirm that tiotropium bromide produces relevant clinical improvement for episodic wheezing in infants and toddlers.

Key words: asthma; Tiotropium Bromide; bronchodilator agents; infant; preschool child; treatment outcome.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia del tratamiento con bromuro de tiotropio en lactantes y preescolares con episodios recurrentes de sibilancias o dificultad respiratoria.

Diseño: ensayo clínico controlado, aleatorizado, paralelo, abierto, multicéntrico.

Emplazamiento: cuatro hospitales de Finlandia.

Población de estudio: 80 pacientes de 6 a 35 meses de edad con antecedentes de dos a cuatro episodios de sibilancias diagnosticadas por un médico.

Intervención: aleatorización por bloques estratificada por centros a 3 ramas de estudio. En las tres se permitía tratamiento a demanda con 200 µg de albuterol cada 4-6 horas. La primera rama consistía en la administración de 5 µg de bromuro de tiotropio una vez al día desde el inicio del cuadro respiratorio y hasta 7-14 días después, según necesidad (grupo tiotropio [GT]). La segunda rama consistía en la administración de 125 µg de fluticasona propionato 2 veces al día, desde el inicio del cuadro respiratorio, manteniéndose entre 7-14 días (grupo fluticasona [GF]). En la tercera rama no se añadía ningún tratamiento al albuterol a demanda (grupo no tratamiento [GNT]).

Medición del resultado: la variable principal se definió como los días sin síntomas respiratorios [sibilancias y/o dificultad respiratoria, visitas no programadas o uso de medicación de rescate (broncodilatadores) o de dosis extra de tratamiento controlador] durante la duración del ensayo (48 semanas). Se calculó un tamaño muestral de 64 pacientes por grupo para encontrar diferencias de un 15% (correspondientes a un día por semana). Las variables secundarias fueron el uso de medicación de rescate y los efectos adversos.

La diferencia entre los grupos de tratamiento se realizó usando análisis de la varianza, Kruskal Wallis, log-rank, χ^2 o test de Fisher. Las comparaciones por parejas se hicieron mediante U de Mann-Whitney, χ^2 o test de Fisher. Para evitar el riesgo de error en comparaciones múltiples se empleó la corrección de Bonferroni multiplicando cada p por 3. Se hizo análisis por intención de tratar. Se incluyó a todos los pacientes para el análisis de seguridad, salvo para la variable principal, para la que solo se analizaron aquellos con datos recogidos en los diarios.

Resultados principales: el reclutamiento se realizó entre abril de 2016 y diciembre de 2019. Finalizó antes de llegar al tamaño muestral precalculado, al observarse en un análisis intermedio un número mucho mayor de abandonos del protocolo en el GNT que en los otros dos grupos. Se consideró que el tamaño muestral conseguido era suficiente, ya que los cálculos preliminares, con una posible pérdida del 20%, mostraron que se necesitaría una muestra de 25 pacientes en cada grupo.

Se dispuso de datos en el diario de 26 pacientes por grupo, con una mediana de 336 días (rango intercuartílico [RIC]: 275 a 336) en el GT, de 336 días (RIC: 136 a 336) en el GF y de 292 días (RIC: 98 a 336) en el GNT. La media de días libres de síntomas respiratorios (síntomas o uso de medicación de rescate) fue: GT: 97% (RIC: 93 a 99), GF: 87% (RIC: 78 a 93) y GNT: 88% (RIC: 79 a 95). Después de ajustar para variables de confusión (sensibilización alérgica, número de episodios previos a la inclusión, ciclos de corticoides orales los días previos a la inclusión) se encontró una diferencia de medias (DM) del GT frente a GF del 10% ($p = 0,03$) y del 11% frente a GNT ($p = 0,03$).

Aparecieron tos, sibilancias o dificultad respiratoria 28 días (10%) en el GT, 36 (19%) en el GF y 24 (13%) en el GNT. Hubo diferencias significativas solo al comparar GT con GF, pero no en el resto de las comparaciones. No hubo diferencias en el número de episodios ni en el número de días con síntomas por episodio. Sí hubo di-

ferencias en el porcentaje de días que se empleó albuterol de rescate: 2% en GT frente a 13% en GF y 12% en GNT y en el número de dosis de albuterol empleadas (3, 64 y 47 dosis por cada 100 días de estudio, respectivamente).

La proporción de pacientes que discontinuaban el tratamiento debido a síntomas respiratorios fue mayor en el GNT que en el GF (cociente de riesgos instantáneos [CRI]: 0,50; intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 0,32 a 0,58) y que en el GT (CRI: 0,26; IC 95: 0,13 a 0,43). No se detectaron diferencias en cuanto a reacciones adversas entre grupos.

Conclusión: el bromuro de tiotropio podría ser un fármaco alternativo para utilizar en episodios de sibilancias recurrentes, aunque hacen falta más estudios sobre la eficacia y seguridad de esta intervención.

Conflicto de intereses: no declaran conflicto de intereses.

Fuente de financiación: diversas organizaciones sin ánimo de lucro, que no participaron ni influyeron en ningún aspecto del estudio.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los episodios de sibilancias respiratorias ocurren de manera muy frecuente durante la primera infancia, típicamente asociados a infecciones respiratorias de vía aérea superior, que ocurren de seis a ocho veces al año¹. El tratamiento habitual del episodio agudo consiste en administrar salbutamol con o sin corticoesteroides sistémicos^{1,2}. El bromuro de tiotropio es un fármaco anticolinérgico que produce broncodilatación y disminuye la secreción mucoide de las glándulas submucosas gracias a su acción anticolinérgica. Se ha comprobado su utilidad como tratamiento controlador de asma en adultos y adolescentes, pero no hay evidencia de su uso intermitente en preescolares³.

Validez o rigor científico: la pregunta y población del estudio están claramente definidas. Se excluyeron personas que no entendieran finés, lo que podría suponer la exclusión de familias de un determinado nivel sociocultural. El proceso de aleatorización fue aparentemente adecuado, aunque resultaron grupos heterogéneos: en el GT había mayor porcentaje de pacientes con atopía y sensibilización alérgica y en el GF había más prevalencia de historia de uso de corticoides sistémicos (96% frente a 67-68% en los otros dos grupos).

El estudio puede carecer de potencia suficiente, ya que se interrumpió la inclusión de pacientes antes de alcanzar el tamaño muestral programado por mayor abandono del protocolo en el GNT. Se dispuso de información de 44 días menos de media (13%) en el GNT con respecto a los otros dos grupos. Este hecho pudo estar condicionado por la falta de cegamiento, que favoreciera el inicio de algún tratamiento añadido al albuterol ante aparición de broncoespasmos en los niños del GNT. Se realizó análisis por intención de tratar. No hubo diferencias aparentes en el manejo de los pacientes al margen de los tratamientos en estudio, aunque no queda documentado si los médicos tratantes de los pacientes pautaron tratamientos de base (montelukast, corticoides inhalados, etc.). Se ajustó por posibles factores de confusión (sensibilización alérgica, número de episodios de broncoespasmo previos y uso de corticoides orales las dos semanas previas a la inclusión en el estudio), pero no se hizo un análisis multivariante más exhaustivo. No se evaluó la adhesión a los tratamientos de una forma objetiva y la información clínica se recogió en diarios autocumplimentados.

Importancia clínica: los autores encuentran diferencias significativas en la variable principal, aunque por debajo del 15%, que establecen en el diseño como clínicamente importantes (10% con respecto a GF y 9% con respecto a GNT). Si analizamos solo los días con clínica respiratoria (sibilancias, dificultad respiratoria o tos), estas diferencias son del 9 y del 3%, respectivamente, y no son estadísticamente significativas (aunque podría deberse a falta de potencia). Encuentran diferencias significativas en los días de utilización de albuterol, pero al ser el tiotropio un broncodilatador de acción prolongada es plausible que se requiera menos medicación de rescate en el GT, pero que no hubiera diferencias importantes en el uso global de broncodilatadores. En todo caso, no hubo diferencias en el número de episodios de broncoespasmo ni en los días de duración

de cada episodio. No se evaluaron variables potencialmente más relevantes como visitas a urgencias, días perdidos de escolarización o de trabajo de los padres, tandas de corticoides vía oral, etc. En un ensayo clínico multicéntrico previo con 101 niños menores de 5 años, el tiotropio no demostró mejorar el control del asma con respecto a placebo tras tres meses de tratamiento, con un buen perfil de seguridad⁴.

Aplicabilidad en la práctica clínica: según los resultados de este estudio no se puede afirmar que el bromuro de tiotropio tenga beneficios clínicamente relevantes en el tratamiento del episodio agudo de sibilancias en niños preescolares. Se deberían realizar estudios con metodología más adecuada y análisis de otras variables de resultado para poder afirmar su utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global strategy for asthma management and prevention 2023. En: Global Initiative for Asthma [en línea] [consultado el 28/06/2023]. Disponible en <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
2. Moral L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, et al. Asma en pediatría: consenso REGAP. *An Pediatr.* 2021;95:125.e1-125.e11.
3. Sunther M, Marchon K, Gupta A. Tiotropium in the management of paediatric and adolescent asthma: Systematic review. *Paediatr Respir Rev.* 2021;38:58-62.
4. Vrijlandt EJLE, El Azzi G, Vandewalker M, Rupp N, Harper T, Graham I, et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6:127-37.