

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Pediatría

Grado en Medicina

Eficacia del Tiotropio en asma grave pediátrico

Autora: Marta Pérez Riquelme

Director: Dr. José Eugenio Cabrera Sevilla

Murcia, mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Pediatría

Grado en Medicina

Eficacia del Tiotropio en asma grave pediátrico

Autora: Marta Pérez Riquelme

Director: Dr. José Eugenio Cabrera Sevilla

Murcia, mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

| DATOS DEL ALUMNO | |
|---|----------------|
| Apellidos: PÉREZ RIQUELME | Nombre: MARTA |
| DNI: 49247468Y | Grado MEDICINA |
| Facultad UNIVERSIDAD CATÓLICA SAN ANTONIO | |
| Título del trabajo: EFICACIA DEL TIOTROPIO EN EL ASMA GRAVE PEDIATRICO. | |

El Dr. JOSE EUGENIO CABRERA SEVILLA tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V. ^oB. ^oa su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 5 de Mayo de 2023

Fdo.:



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor Jose Eugenio, por su enfoque y orientación adecuada en este proyecto. Su guía constante ha sido invaluable, y le estoy muy agradecida por haber confiado en mí.

Además, deseo agradecer a mi Universidad y a los profesores que me han formado durante la carrera, por brindarme la oportunidad de llevar a cabo mis estudios. Ha sido un privilegio ser parte de esta institución y contar con los recursos y el ambiente propicio para mi desarrollo académico.

Quiero dedicar un agradecimiento especial a mi familia, en particular a mis padres, sin ellos no podría haber hecho realidad mi sueño de ser médico. Gracias por el gran esfuerzo económico, por apoyarme en los obstáculos que he tenido a lo largo de esta carrera y por mantener viva mi fe.

A mis amigos y a mi pareja, que han sido un pilar fundamental a lo largo de toda la carrera. Su apoyo incondicional ha sido una fuente de fortaleza para mí, y me enorgullece contar con su compañía y respaldo en cada paso que he dado.

Por último, agradezco a todas las personas que de una u otra manera han formado parte de este proyecto.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. Introducción..... | 19 |
| 2. Objetivos..... | 21 |
| 3. Material y métodos..... | 23 |
| 3.1. Diseño del estudio..... | 23 |
| 3.2 Población a estudio..... | 23 |
| 3.2.1 Criterios de inclusión..... | 23 |
| 3.2.2 Criterios de exclusión..... | 24 |
| 3.3.3 Variables | 24 |
| 3.4 Método estadístico..... | 26 |
| 3.5 Aspectos éticos y conflictos de interés..... | 27 |
| 4. Resultados..... | 29 |
| 5. Discusión..... | 33 |
| 6. Conclusiones..... | 37 |

RESUMEN

Introducción: el asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en la población pediátrica. Entre las nuevas terapias para el tratamiento del asma se encuentra el Tiotropio. Actualmente está recomendado como tratamiento adicional para el asma grave no controlada. La incorporación de Tiotropio al tratamiento protocolizado podría facilitar la disminución de la dosis de corticoesteroides inhalados.

Objetivos: el objetivo del estudio consiste en valorar la eficacia del tratamiento con Tiotropio sobre el asma grave de escolares con falta de respuesta al tratamiento protocolizado.

Material y métodos: se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal con serie de casos y retrospectivo, sobre la población pediátrica con asma grave que iniciaron el tratamiento con bromuro de Tiotropio en la unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena, durante el periodo de enero de 2018 hasta febrero de 2023.

Resultados: se incluyeron 29 pacientes, de los cuales el 73 % eran varones. La media de edad de inicio de tratamiento fue de 8 años, y con un comienzo de la sintomatología de 13 meses. Un 34 % de los pacientes se encontraban expuestos al humo del tabaco. Tras el tratamiento con Tiotropio se incrementó tanto el FEV1 como el FEV1/FVC, alcanzando incluso valores dentro del rango normal para la población pediátrica. El FEV1% se incrementó del 78.87 % al 84.87 % ($p=0.034$), FVC Z-Score de -1.39 a -0.74 ($p=0.021$) y el FEV1/FVC% tras broncodilatación del 6.13 % al 8.67 % ($p=0.00$). El FVC% tras broncodilatación descendió hasta un 0.07 %, partiendo de un 6.59 % ($p=0.02$). Respecto al control clínico, se redujeron el número de exacerbaciones en 6 meses de 1.17 a 0.11 ($p<0.01$). Asimismo, se incrementó el número de pacientes con buen control, del 41.4 % al 81.5 %, y se redujeron aquellos con mal control al 3.7 %, partiendo del 20.7 %.

Conclusión: El Tiotropio es un fármaco seguro y eficaz en pacientes pediátricos, otorgando a estos una gran serie de beneficios, como: favorecimiento del control del asma, reducción del número de exacerbaciones y

mejora de los valores espirométricos implicados en el patrón obstructivo e inflamatorio del del asma.

PALABRAS CLAVE / DESCRIPTORES

Asma, Tiotropio, pediatría, obstrucción pulmonar.

ABREVIATURAS

- HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía
- GINA: Global Initiative for Asthma
- GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma
- LAMA: Antagonistas muscarínicos de acción prolongada
- LABA: Beta-agonistas de acción prolongada
- FVC: Capacidad vital forzada
- FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
- FEV1/FVC: Cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is one of the most common chronic diseases in the pediatric population. Among the new therapies for asthma treatment is Tiotropium. Currently, it is recommended as an additional treatment for uncontrolled severe asthma. The incorporation of Tiotropium into protocolized treatment could facilitate a decrease in the dose of inhaled corticosteroids.

Objectives: The objective of the study is to assess the efficacy of Tiotropium treatment for severe asthma in school-age children who do not respond to protocolized treatment.

Materials and Methods: This is an observational, descriptive, longitudinal, retrospective, case series study of the pediatric population with severe asthma who initiated Tiotropium bromide treatment at the Pediatric Pneumology Unit of Santa Lucía University Hospital in Cartagena from January 2018 to February 2023.

Results: A total of 29 patients were included, with 73% being male. The mean age at the start of treatment was 8 years, and the onset of symptoms occurred at 13 months. Thirty four percent of the patients were exposed to tobacco smoke. After Tiotropium treatment, both FEV1 and FEV1/FVC increased, reaching values within the normal range for the pediatric population. FEV1% increased from 78.87 % to 84.87 % ($p=0.034$), FVC Z Score from -1.39 to -0.74 ($p=0.021$) and FEV1/FVC% after bronchodilation from 6.13 % to 8.67 % ($p=0.00$). A decrease from 6.59 % to 0.07 % ($p=0.02$) was observed in FVC% after bronchodilation. In terms of clinical control, the number of exacerbations decreased from 1.17 to 0.11 within 6 months ($p<0.01$), the number of patients with good control increased from 41.4 % to 81.5 %, and those with poor control decreased from 20.7 % to 3.7 %.

Conclusion: Tiotropium is a safe and effective drug in pediatric patients, providing them with a wide range of benefits, such as: promoting asthma control, reducing the number of exacerbations and improving spirometric values involved in the obstructive and inflammatory pattern of asthma.

KEYWORDS / DESCRIPTORS

Asthma, Tiotropium, pediatrics, pulmonary obstruction.

1.- INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias. Es un problema de salud importante, con una prevalencia mundial de aproximadamente 300 millones de niños y adultos. De hecho, es la enfermedad crónica más común que se observa en los niños (1,2).

Un número considerable de niños con asma siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados, lo que provoca una morbilidad significativa, una reducción de la calidad de vida, un aumento del gasto sanitario y del absentismo escolar (3). Dada la alta proporción de pacientes que no se controlan a pesar del tratamiento protocolizado, sigue existiendo la necesidad de desarrollar opciones de tratamiento más eficaces con un perfil de seguridad y tolerancia comprobado. Recientemente, las pautas para el asma han evolucionado para incorporar nuevas terapias, incluidos los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) y los productos biológicos (2).

El Tiotropio es el único LAMA autorizado para el tratamiento de pacientes ≥ 6 años con asma grave (4) recomendado como tratamiento adicional para el asma no controlada a pesar del tratamiento con corticosteroides inhalados y/o beta-agonistas de acción prolongada (LABA) (5).

Actúa inhibiendo los efectos colinérgicos broncoconstrictores de la acetilcolina, liberada de las terminaciones nerviosas parasimpáticas, uniéndose a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial. En las vías aéreas, el bromuro de Tiotropio antagoniza, de forma competitiva y reversible, los receptores M3, provocando relajación de la musculatura lisa bronquial. Como anticolinérgico N-cuaternario, el bromuro de Tiotropio es tópicamente broncoselectivo cuando se administra por inhalación, demostrando un rango terapéutico aceptable antes de que aparezcan efectos anticolinérgicos sistémicos (6,7).

El Tiotropio se diferencia de otros anticolinérgicos en su selectividad y mayor afinidad por los subtipos de receptores muscarínicos (1). El mecanismo de acción del Tiotropio consiste en broncodilatación y disminución de la secreción de moco, además de un efecto antiinflamatorio.

Los ensayos clínicos de fase 2 y 3 han demostrado su eficacia, seguridad y beneficio significativo en la función pulmonar en adultos, adolescentes y escolares mayores de 6 años según la gravedad del asma (4).

La evidencia emergente sugiere que la adición de Tiotropio al tratamiento protocolizado, potencialmente podría permitir reducciones en la dosis de corticosteroides inhalados en pacientes con asma no controlada y ser considerada una opción positiva de tratamiento que también sería eficaz en el ámbito de la práctica clínica, incluso en niños más pequeños (5).

2.- OBJETIVO

El objetivo del estudio consiste en valorar la eficacia del tratamiento con Tiotropio sobre el asma grave de escolares con falta de respuesta al tratamiento protocolizado en el Escalón 4 (GEMA), es decir, en pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias y un beta-2 adrenérgico de larga duración y que tengan una $z < 1,64$ y/o exacerbaciones.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal con serie de casos y retrospectivo, de niños con asma grave en seguimiento en CE Neumología Pediátrica que iniciaron el tratamiento con bromuro de Tiotropio, realizado en el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena, en el Servicio de Neumología Pediátrica del Área II. Se han obtenido datos para este estudio en un periodo desde el enero de 2018 hasta de febrero de 2023.

El HGUSL es el hospital de referencia del Área II de Salud de la Región de Murcia, consta de unas 667 camas en utilización y presta servicio a una población de unos 214 000 habitantes fijos, pudiendo duplicarse esta población en periodo estival.

Previo al inicio del estudio se obtuvo conformidad al Comité de Ética hospitalario.

3.2 POBLACION DE ESTUDIO

3.2.1 Criterios de inclusión

Los niños eran elegibles si tenían entre 1 y 17 años, tenían un diagnóstico de asma confirmado por un médico especialista de acuerdo con la guía de práctica clínica GEMA, habían recibido una receta de Tiotropio documentada en el expediente médico, se había confirmado dispensación farmacéutica de Tiotropio por farmacia hospitalaria y tuvieron al menos una visita de control en consultas a los 3 y 6 meses después de iniciar el tratamiento.

3.2.2 Criterios exclusión.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que utilizaban el fármaco para otras enfermedades pulmonares crónicas, al igual que aquellos en los que se haya perdido el seguimiento.

3.3 VARIABLES

Los datos se recogieron en una tabla de Excell y se analizaron con el programa estadístico SPSS 13.0.

1.- Al inicio del estudio se analizaron:

- Datos demográficos: edad, sexo, antecedentes familiares de asma o tabaquismo en la familia; prematuridad, exposición al humo del tabaco, patología neonatal y/o displasia broncopulmonar, desencadenantes ambientales.
- Variables descriptivas del tipo de asma: tratamiento de mantenimiento utilizado: Glucocorticoides inhalados (subtipo, dosis) LABA, Montelukast, tratamiento biológico. Comorbilidades (rinitis alérgica, alergia alimentaria, dermatitis atópica...) diagnóstico de asma, severidad, grado de control (número de episodios que han precisado glucocorticoides y/o asistencia a urgencias y cuestionario de clínica en las últimas 4 semanas) y función pulmonar (espirometría).

Se consideran valores espirométricos normales en Pediatría:

- FEV1/FVC mayor de 0,80 (en niños preescolares mayor de 0,90). La última revisión de la GINA clasifica como obstrucción bronquial por debajo de estas cifras.
- FEV1 y FVC iguales o superiores al 80% de sus valores teóricos.

- El límite inferior de la normalidad en la edad pediátrica está alrededor del 80 % del valor teórico del FEV1, FVC y de 0,75-0,90 según la edad para la relación FEV1/FVC%.

Los nuevos espirómetros han comenzado a incorporar los valores del límite inferior de la normalidad añadiendo otra forma de expresar los resultados espirométricos y su diferencia con los valores teóricos con el número Z-score o número de desviación estándar obtenido. Así, en una distribución normal de los resultados, el promedio de todos los Z-score sería 0 y correspondería a la media o percentil 50 o 100% teórico. El rango normal oscilaría entre -1,96 Z-score a +1,96 Z-score, correspondiendo el Z-score de -1,64 al límite inferior o percentil 5.

El asma es una patología que clásicamente se describe como una alteración bronquial obstructiva en la que suele existir una disminución de la relación FEV1/FVC y del FEV1, con una FVC normal (o ligeramente disminuida). En las formas graves se puede producir un descenso mayor de la FVC conformando un cociente FEV1/FVC normal.

El test de broncodilatación consiste en repetir la espirometría forzada después de administrar un fármaco broncodilatador para tratar de demostrar la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo respecto a la situación basal. Es imprescindible su realización en el diagnóstico de asma. Se considera positivo el cambio porcentual del FEV1 igual o superior al 12 % en relación con el valor previo o del 9 % en relación con el valor teórico.

2.- Estas variables se volvieron a reevaluar a los 3 y 6 meses de inicio de tratamiento.

3.- Para comprobar dispensación en farmacias y con ello el cumplimiento se utilizó el programa REC (receta electrónica continua) que informa de todas las recetas servidas por cualquiera de las farmacias de Cartagena, reclamadas por asegurados públicos o pacientes privados.

3.4 METODO ESTADISTICO

Se revisaron las historias clínicas de los 29 pacientes que cumplían los criterios de inclusión clínico.

Inicialmente se realizó el test de Shapiro-Wilk para valorar normalidad de las variables cuantitativas debido al bajo tamaño muestral. **(Tabla 1)**

Para el análisis de los datos, las variables categóricas fueron expresadas en tasas y proporciones y las variables continuas como medias y desviación estándar (DE) y/o medianas con rango intercuartil (según sigan distribución normal o no). Dado que 10 variables no siguen una distribución normal, se realizó estudio con pruebas no paramétricas.

Para comparar variables y evaluar alguna relación en forma exploratoria, las variables categóricas se compararon con la prueba de Chi-Cuadrado o con el estadístico exacto de Fisher, y las variables cuantitativas, debido a su distribución, se usó prueba U de Mann-Whitney para comparación de datos cuantitativos independientes y test Wilcoxon para muestras apareadas. Para comparar la media de 3 o más categorías se realizó test de ANOVA o Kruskal-Wallis en función de la existencia o no de homogeneidad de varianzas. Finalmente se realizó estudio de correlación de variables a través del Coeficiente de Spearman. La correlación es muy fuerte si el coeficiente se encuentra entre 1 y 0,8, fuerte entre 0,8 y 0,6, moderada entre 0,6 y 0,4 y baja entre 0,2 y 0,4.

Los datos obtenidos fueron procesados con el programa de estadística SPSS 13.0. Se consideró $p \leq 0,05$ como estadísticamente significativo.

3.5 ASPECTOS ÉTICOS Y CONFLICTO DE INTERÉS

Los datos proporcionados por el HGUSL se manejaron de manera confidencial respetando la Ley de Protección de Datos del Paciente. Se declara no tener conflicto de interés alguno con el estudio realizado

El estudio cuenta con la aprobación del comité de ética asistencial y de investigación del HGUSL. **(Anexo I)**

4.- RESULTADOS

Entre enero de 2018 hasta de febrero de 2023, 29 pacientes seguidos en CE Neumología por asma cumplían criterios de inclusión en nuestro estudio. El 73 % eran varones. La media de edad de inicio de tratamiento fue de 8 años (DS 2.64) y la edad media de comienzo de la sintomatología fue a los 13 meses (DS 0.577). Solo 2 fueron prematuros <35 semanas y 4 prematuros tardíos mayores de 35 semanas. Solo un paciente estaba diagnosticado de displasia broncopulmonar.

En el estudio de hipersensibilidad, se observó que el 30 % de los pacientes presentaban antecedentes familiares de alergia (25 % por parte de la madre, 5 el padre y 7 pacientes tenían otros familiares con asma) aunque solo cuatro de ellos mostraron pruebas de alergia positiva.

El 58 % presentaba alergia a ácaros. Ocho pacientes presentaban alergia a epitelios, 3 pacientes alergias a mohos, 10 pacientes alergia a pólenes, el 51 % de los pacientes presentaba rinitis alérgica. Solo 2 presentaban alergia alimentaria y 4 pacientes presentaban dermatitis atópica.

Respecto a la exposición al tabaco, 34 % de los pacientes estaban expuestos (el 80 % la madre era fumadora, 40 % el padre y en 44 % ambos).

No se constató cardiopatías ni malformación pulmonar significativa (un paciente tenía malacia leve).

Inicialmente, se estudió el efecto del Tiotropio en los parámetros de la espirometría. Se produjo un incremento tanto del FEV1%, pasando del 78.87 % al 84.87 % (p0.034) del FVC Z-score ascendiendo de -1.39 a -0.74 (p0.021) y en el FEV1/FVC% tras broncodilatación aumentando del 6.13 al 8.67 % (p0.00). Con respecto al FVC% tras broncodilatación, descendió hasta un 0.07 %, partiendo de un 6.59 % (p 0.02). **(Tabla 2)**

Al estudiar el efecto del Tiotropio sobre el control de síntomas se constató una disminución en el número de exacerbación es en 6 meses, pasando de 1.17 a 0.11 (p0.01). También se observó una mejoría en el grado de control del asma, aumentando el porcentaje de pacientes con buen control

del 41,4 al 81,5 %, con control parcial del 37,9 al 14,8 % y disminuyendo los pacientes con mal control hasta un 3,7 %, partiendo de un 20,7 %.

Se analizaron diferentes variables que podrían estar asociadas con el empeoramiento de la función pulmonar y el control de los síntomas, como el uso de LABA, el uso de corticoides y la exposición al tabaco. Los resultados revelaron una correlación positiva (Spearman 0.347 p0.045) únicamente entre el número de exacerbaciones que necesitaron corticoides y el nivel de control del asma.

Dado que el tabaco es un factor pronóstico para el asma se estudió la posibilidad de diferencias entre el grupo expuesto o no al hábito tabáquico.

(Tabla 4) Se constató que los pacientes expuestos al tabaco presentaban diferencias en el grado de control del asma (p0.015):

- En los expuestos, el 50 % presentaba mal control, 30 % control parcial y 20 % control adecuado; tras el tratamiento se produjo mejoría de la sintomatología (p 0,028) aumentando a un 60 % con buen control, manteniéndose en un 30 % con control parcial y solamente un 10 % presentaba mal control.

- En el grupo sin exposición al tabaco el porcentaje de buen control era del 52 %, control parcial 42 % y solo 5.3 % presentaba mal control. Tras el tratamiento, el grupo de pacientes que presentaban buen control disminuyó al 5 %, aumentando al 94,1 % los de control parcial y ningún paciente presentaba mal control.

Al valorar el número de exacerbaciones en 6 meses, igualmente se produjo regresión (p 0,043). Los pacientes expuestos al tabaco presentaban una media de 1,6667 exacerbaciones frente a 0,9474 de los no expuestos. No se observaron diferencias en el número de exacerbaciones tras Tiotropio entre los dos grupos.

Con relación al FEV1 como marcador de obstrucción, los pacientes expuestos al tabaco presentaban un Z-score más alto (-0.7488) que los no expuestos (-1.9941) (p 0.033). Sin embargo, tras tratamiento con Tiotropio, aunque en ambos grupos se observa mejoría, no hay diferencia significativa.

Cabe destacar que los únicos pacientes que precisaron tratamiento biológico son población expuesta al tabaco (20 %) (p 0,047).

Dado que el asma infantil es una entidad más prevalente en varones, se estudió la posibilidad de cambios en su comportamiento. No se encontraron diferencias significativas entre sexos, aunque se objetivó que la totalidad de los varones tenían buen cumplimiento del tratamiento, frente al 75 % de las mujeres. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las variables en función del control de los síntomas de asma (Kruskal- Wallis/ANOVA $p > 0.05$) ni cuando se categorizaron por la dosis de corticoide inhalada administrada (baja media o alta) (Anova/Kruskal $p > 0.05$).

Finalmente, se agruparon los pacientes según la necesidad del Tiotropio se debiese a clínica (aumento de exacerbaciones) o alteración en la función pulmonar. **(Tabla 5)**

Los pacientes con alteración de la función pulmonar partían de una FEV1 menor que los que la indicación fue por sintomatología (70.8 frente 82 %, $p < 0.2$). Igualmente, el FVC era discretamente menor en el primer grupo (80.4 frente a 85 %, $p < 0.5$). Se observaron diferencias significativas en el FEV1/FVC tanto en porcentaje como en Z-score (0.02 y 0.033 respectivamente) estando disminuido en la población con alteración de la función pulmonar y normal en la que se indicó por sintomatología (75.8 frente a 84.76 % y -1.75 frente 3.15).

Tras el tratamiento se produjo mejoría del FEV1 y FVC en ambos grupos, no siendo significativa la diferencia entre ellas ($p < 0.2$ en FEV1 y $p < 0.55$ en FVC). Se encontró diferencia significativa en el FEV1/FVC Z-score ($p < 0.037$) presentando -1.93 en la población con alteración y -0.24 en la con sintomatología.

5.- DISCUSIÓN

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en la población pediátrica, con una alta proporción de pacientes que muestran un control deficiente a pesar de la disponibilidad de guías de manejo de la enfermedad. Las pautas de GINA incluyen Tiotropio como una opción de terapia adicional aprobado recientemente para su uso como terapia de mantenimiento una vez al día para niños con asma mayores de 6 años (8,9).

En nuestra población de estudio se observa que los pacientes que han precisado Tiotropio presentan una clara mejoría del control del asma, así como del número de exacerbaciones.

El asma puede mostrar una disminución de la función pulmonar. Se sabe que el FEV1 bajo, especialmente si es inferior al 60 % del predicho, es un factor predictor de exacerbaciones (10) Los pacientes del estudio, a pesar de su tratamiento de base, presentan un FEV1 inferior al 80 %. Tanto el FEV1 como el FEV1/FVC como parámetros de obstrucción tras el tratamiento presentaron un incremento, llegando a estar en valores normales para la población pediátrica, lo cual confirma la actividad del Tiotropio como broncodilatador en población pediátrica en pacientes con asma grave.

En los pacientes con asma el FVC suele estar en valores prácticamente normales. Los pacientes del estudio presentan un Z-score ligeramente disminuido, que suele ocurrir cuando se trata de un asma grave.

En cuanto al efecto global del Tiotropio, se produjo una mejoría franca del control del asma tras el tratamiento, incrementando el porcentaje de pacientes con buen control de la sintomatología a un 81.5 % (partiendo de un 41.4 %) tras el tratamiento y disminuyendo los pacientes con mal control a un 3.7 % (partiendo de un 20.7 %).

No se encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento en función del sexo, a pesar de que la enfermedad es más prevalente en varones (11).

Dentro de los factores externos, la exposición al humo del tabaco ocupa un papel protagonista en el desarrollo de asma en los niños (12) El 33 % de los pacientes con asma grave, se encontraban expuestos al humo de tabaco de forma involuntaria por algún conviviente a pesar de tener una patología grave. Estos pacientes presentan un aumento tanto en el número de exacerbaciones como en el mal control del asma. A su vez, la respuesta al Tiotropio tiene tendencia a ser mayor en los no expuestos, ya que ninguno de los pacientes presentaba mal control tras el Tiotropio. Todos los pacientes que han precisado tratamiento biológico son población expuesta al tabaco.

Finalmente, respecto a la indicación del Tiotropio como tratamiento broncodilatador, se observó mayor respuesta en los parámetros de la espirometría en aquellos pacientes cuya indicación fue por la sintomatología (exacerbaciones, clínica intercrisis) que aquellos en los que fue por alteración en las pruebas de función pulmonar. Sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos en la mejoría del número de exacerbaciones ni en el control de síntomas.

A pesar de que tras el tratamiento se produce una mejoría tanto del FVC como del FEV1 en las dos poblaciones de estudio, cabe destacar que los pacientes con sintomatología llegan a tener un FVE1 dentro de la normalidad (90.4 %) mientras que los que presentan patología estructural, aunque mejoran, continúa teniendo un FEV1 inferior a 80 % (76.8 %). Los pacientes que presentan aumento de síntomas, aunque no es significativo, se observa que el FEV1 Z-score presenta un incremento mayor que los que presentan patología estructural (en los pacientes con sintomatología los valores aumentan de -1.35 a -0.6, mientras que los que presentan alteración funcional aumentan de -2.03 a -1.88 (p0.053). Esta observación podría deberse a que el tratamiento ha reducido la hiperreactividad, lo que podría haber llevado a una respuesta ligeramente mayor en aquellos pacientes con una mayor reactividad sintomática.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, destacamos el tamaño muestral de 29 pacientes tras aplicar los criterios de inclusión. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo, existe una posible pérdida de datos respecto a la cohorte, así como sesgos por falta de información sobre la evolución de la enfermedad en el registro de datos en la historia clínica.

Algo positivo de nuestra muestra es que todos los niños presentan un seguimiento continuo en consulta desde que son diagnosticados hasta que se los deriva al alta; esto nos ha permitido que la recogida de datos no fuera dificultosa.

Por todo lo anterior, para poder confirmar nuestra sospecha deberíamos de realizar un estudio multicéntrico que nos permitiese tener un tamaño muestral más alto y así comprobar nuestros resultados.

6.- CONCLUSIONES

Tras el tratamiento con Tiotropio en nuestra población observamos una mejoría evidente del control de la sintomatología del asma, una reducción de las exacerbaciones y mejoría en los valores espirométricos FEVI, FVC y FEVI/FVC, que son los principales implicados en el patrón obstructivo del asma.

Dada la seguridad y eficacia del Tiotropio en nuestros pacientes pediátricos con mal control del asma, se debería valorar el uso del Tiotropio de forma precoz como fármaco de 2º línea, si la respuesta al tratamiento previo no es adecuada.

7.- BIBLIOGRAFIA

1. Velasquez SVY, Vega LDS. Evidencia de Tiotropio en asma. Rev Cienc Salud Integrando Conoc. 22 de junio de 2021;5(3):ág. 42-51.
2. Dusser D, Ducharme FM. Safety of tiotropium in patients with asthma. Ther Adv Respir Dis. 22 de febrero de 2019;13:1753466618824010.
3. Vogelberg C, Moroni-Zentgraf P, Leonaviciute-Klimantaviciene M, Sigmund R, Hamelmann E, Engel M, et al. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat® in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. Respir Res. 7 de febrero de 2015;16(1):20.
4. Sunther M, Marchon K, Gupta A. Tiotropium in the management of paediatric and adolescent asthma: Systematic review. Paediatr Respir Rev. junio de 2021;38:58-62.
5. Mansfield L, Bernstein JA. Tiotropium in asthma: From bench to bedside. Respir Med. 2019;154:47-55.
6. Murphy KR, Chipps BE. Tiotropium in children and adolescents with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol. marzo de 2020;124(3):267-276.e3.
7. Tiotropio | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/tiotropio>
8. 2023 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [citado 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
9. Hamelmann E, Szeffler SJ. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. Drugs. marzo de 2018;78(3):327-38.
10. Sposato B. Predicted Values for Spirometry may Underestimate Long-Standing Asthma Severity. Open Respir Med J. 2016;10:70-8.

11. Colombo D, Zagni E, Ferri F, Canonica GW, PROXIMA study centers. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: a post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® In the Management of Asthma) study. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2019;15:65.

12. Suárez López de Vergara RG, Galván Fernández C, Oliva Hernández C, Aguirre-Jaime A, Vázquez Moncholí C, Grupo de Trabajo sobre Tabaquismo de la Infancia y Adolescencia de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. [Environmental tobacco smoke exposure in children and its relationship with the severity of asthma]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. enero de 2013;78(1):35-42.

8.- TABLAS

Tabla 1.- Estudio de normalidad

| VARIABLES | SHAPIRO-WILKS | |
|---|---------------|-------|
| | Estadístico | Sig |
| Número de exacerbaciones en 6 meses antes del tratamiento con Tiotropio | 0,729 | 0,024 |
| IgE | 0,641 | 0,02 |
| Número de exacerbaciones en 3 meses tras tratamiento con Tiotropio | 0,630 | 0,01 |
| Uso de corticoides 3 meses tras tratamiento con Tiotropio | 0,630 | 0,01 |
| Número de exacerbaciones en 6 meses tras tratamiento con Tiotropio | 0,729 | 0,024 |
| Uso de corticoides 6 meses tras tratamiento con Tiotropio | 0,729 | 0,024 |
| FVC postiotropio Z-score | 0,751 | 0,040 |
| FVC postiotropio % | 0,759 | 0,047 |
| FEV1/FVC post Tiotropio % postbroncodilatación | 0,729 | 0,024 |

Tabla 2.- Descriptivo de la población pre y postiotropio.

| VARIABLES | ANTES TRATAMIENTO | TRAS TRATAMIENTO |
|---|--------------------------|-------------------------|
| Número de exacerbaciones totales en 6 meses (media) | 1.17 (1) | 0.11 (0.32) |
| FEVI Z-score | -1.5956 (1.44) | -1.14 (1.55) |
| FEVI % | 78.87 (19.99) | 84.8750 (16.71) |
| FVC Z-score | -1.39 (1.66) | -0.7452 (1.55) |
| FVC % | 94,6667 (6,42910) | 100 (37) |
| FEVI FVC Z-score | -1,2567 (0,92500) | -0.6152 (1.56) |
| FEVI FVC % | 78,7167 (5,96535) | 83.06 (11.46) |
| FEVI Z-score tras broncodilatación | -0,4633 (0,38786) | -1,4600 (2,72595) |
| FEVI % tras broncodilatación | 11,333 (0,57735) | 3.9665 (13.05) |
| FVC Z-score tras broncodilatación | -1.3768 (1.42) | -0.8345 (1.41) |
| FVC % tras broncodilatación | 6.59 (8.3) | 0.07(6.47) |
| FEVI FVC Z-score tras broncodilatación | -0.20 (1.17) | -0.31 (1.45) |
| FEVI FVC % tras broncodilatación | 6.13 (8.4) | 8.67(23) |
| Grado control asma (%) | | |
| -Malo | 20.7 | 3.7 |
| -Parcial | 37.9 | 14.8 |
| -Bueno | 41.4 | 81.5 |

Tabla 3.- Cambios post- pretratamiento con Tiotropio

| VARIABLES (post-pretratamiento) | Z | P (Test Wilcoxon/ MacNemar) |
|-------------------------------------|--------|--------------------------------|
| FEVI % | -2.11 | 0,034 |
| FVC Z-score | -2.31 | 0,021 |
| FVC % tras broncodilatación | -3.044 | 0,002 |
| FEV1/FVC % tras broncodilatación | -3.823 | 0,000 |
| Grado de control del asma (%) | | 0,002 (MacNemar) |
| Numero de exacerbaciones en 6 meses | -3.451 | 0.001 |

Tabla 4.- Exposición al tabaco

| VARIABLES | Exposición al tabaco | No exposición al tabaco | P (Mann- Whitney) |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| Número de exacerbaciones en 6 meses | 1,6667 | 0,9474 | 0,043 |
| Grado de control previo al Tiotropio (%) | | | |
| - Bueno | 20 | 52,6 | 0,015 |
| - Parcial | 30 | 42,1 | |
| - Malo | 50 | 5,3 | |
| FEV1 pre Z-score | -0,7488 | -1,9941 | 0,033 |
| Grado de control tras Tiotropio (%) | | | |
| - Bueno | 60 | 5,9 | 0,028 |
| - Parcial | 30 | 94,1 | |
| - Malo | 10 | 0 | |
| Uso de tratamiento biológico post Tiotropio (%) | 20 | 0 | 0,047 |

Tabla 5.- Diferencias respecto a la indicación de Tiotropio

| VARIABLES (media /DS) | ALTERACION FUNCION PULMONAR | SINTOMAS | Wilcoxon Sig |
|---|--|-----------------|-------------------------|
| FEV1 FVC pre Z-score | -1.75 (0.98) | 3.15 (17) | 0.028 |
| FEV1 FVC pre % | 75.8 (8.4) | 84.76 (8.8) | 0.033 |
| FEV1 FVC pre Z-score tras broncodilatación | -1.43 (1.03) | 0.07 (1.03) | 0.026 |
| FEV1 postiototropio % | 72 (15.82) | 88.15(15.71) | 0.044 |
| FEV1 postiotropio Z-score | -2.26 (1.15) | -0.85 (1.52) | 0.053 |
| FEV1FVC postriotropio Z-score | -1.93 (1.25) | -0.24 (1.46) | 0.037 |
| FEV1 postiotropio tras broncodilatación Z-score | -2.43 (1.7) | -0.71 (1.39) | 0.05 |
| FEV1FVC postiotropio Z-score tras broncodilatación | -2.2 (1.34) | 0.15 (1.06) | 0.05 |
| FEV1% | 70.80 (16.86) | 82 (19.2) | 0.208 |
| FEV1 Z-score | -2.03 (0.94) | -1.35 (1.64) | 0.48 |
| FEV1% postiotropio | 76.8 (21.08) | 90.64 (10.08) | 0.09 |
| FEV1 Z-score postiotropio | -1.88 (1.69) | -0.61 (1.24) | 0.053 |
| FVC% | 80.40 (20.53) | 85 (23.26) | 0.55 |
| FVC% postiotropio | 89.70 (17.65) | 95.95 (17.53) | 0.75 |

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º El CEI este CEI en reunión celebrada el 20/12/22 ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

| | |
|--|------------------|
| Cod. Protocolo | Nº EudraCT |
| No Consta | No procede |
| Eficacia del Tiotropio en el asma grave pediátrico. | |
| Protocolo | Vs dic/22 |
| HIP | -- |
| Promotor: | -- |

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:
D^a Marta Pérez Riquelme.

Lo que firmo en Cartagena, 22 de diciembre de 2022.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás



CEI.22-75.TFG-Tiotropio

1 de 2

1º Tras revisar y evaluar sujetos a las medidas de prevención ante la Covid-19, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º El CEI de las Áreas II y VIII tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

| | | |
|-------------|---|--|
| Presidente: | D. A. Javier Trujillo Santos | Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa. |
| Secretaria: | D ^a Laly Gómez Sannicolás, | Secretaria Unidad Investigación. |
| Vocales: | D. José M. Bueno Ortiz, | Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo. |
| | D. Francisco Sánchez Rodríguez | Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II. |
| | D. Blas García Rojo | Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación. |
| | D. Federico Soria Arcos | Médico Adjunto Servicio Cardiología. |
| | D ^a M ^a Teresa Roldan Chicano | Enfermera Diplomada. |
| | D ^a Ruth L. Manrique Medina | Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud |
| | D. Carlos F. Fernández Ferrer | Licenciado en Derecho |
| | D. Luis Escondrillas Gómez | Responsable Farmacia del HGUSL |
| | D. Manuel Jesús Cuenca Burgos | Médico adjunto S ^o Pediatría, Vocal C. Bioética, Hospital |
| | D. Carlos F. Fernández Ferrez | HULAMM. |
| | | Ldo. en Derecho. |

*** En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.**

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN ORAL

**M. Pérez Riquelme, F. Palazón Rico, S. Guzmán Quirós, I.M. Sánchez Bermejo,
J. Martínez Olmos, C. Díaz García, J. Valverde Molina**

Ha participado en el XLVII Congreso de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma
Pediátrica SEICAP y XLIV Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica SENP,
II Reunión Conjunta SEICAP/SENP celebrados en Palma de Mallorca los días 18, 19 y 20 de mayo de 2023,

con la comunicación oral:

EFFECTIVIDAD DE TIOTROPIO EN PACIENTES CON ASMA EN VIDA REAL

Palma de Mallorca, 20 de mayo 2023

Dra. Mercedes Escarrer
Presidenta Comité Organizador

Dr. Joan Figuerola Mulet
Presidente Comité Organizador

ID203

