



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Eficacia a longo prazo da triple terapia no asma.
Estudo no mundo real.**

**Eficacia a largo plazo de la triple terapia en el asma.
Estudio en mundo real.**

**Long-term effectiveness of triple therapy in
asthma. Real-world study.**

Autor/a/es/as: Daniel Pérez Ortiz

Titor/a: Francisco Javier González
Barcala

Cotitor/a: Luis Alejandro Pérez de
Llano

Departamento: Dep. Psiq.,
Radiol., S. Púb., Enf. e Med.

(Xuño 2023)

RESUMEN

La triple terapia del asma (TT) consiste en la combinación de tres medicamentos inhalados diferentes para el tratamiento de esta enfermedad respiratoria crónica. Estos medicamentos incluyen un corticosteroide inhalado (CI), un beta-agonista de larga duración (LABA) y un anticolinérgico de acción prolongada (LAMA). Cada uno de estos medicamentos tiene un mecanismo de acción único y actúa de manera complementaria para controlar los síntomas y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma no controlada.

La TT ha demostrado ser más efectiva que el tratamiento convencional (combinación CI/LABA) en algunas situaciones clínicas. Diversos estudios han mostrado que los pacientes que reciben TT experimentan una mejoría significativa en la función pulmonar, una disminución en las exacerbaciones, en la frecuencia y gravedad de los síntomas y una reducción en el uso de medicación de rescate respecto a la combinación CI/LABA.

El objetivo de este estudio es examinar, en un contexto de “vida real” la efectividad de la TT en asma, evaluando en qué medida previene la escalada terapéutica a largo plazo, su impacto en las diferentes variables que definen el control de la enfermedad y analizando qué factores predicen una mejor o peor respuesta a este tratamiento. Para ello se realiza un estudio retrospectivo y multicéntrico con un seguimiento de varias visitas (6 meses, 12 meses y largo plazo). Se incluyeron 197 pacientes, con un seguimiento medio de 50 meses. Sólo el 12,5% precisaron una escalada terapéutica a lo largo del estudio y el 57% estaban controlados al final del seguimiento. Valores más bajos del ACT, mayor frecuencia de exacerbaciones antes de iniciar la TT y la coexistencia de bronquiectasias fueron predictores de peor respuesta.

Palabras clave: asma, triple terapia, control del asma, ACT, exacerbaciones

RESUMO

A terapia triple do asma (TT) consiste na combinación de tres medicamentos inhalados diferentes para o tratamento desta enfermidade respiratoria crónica. Estes medicamentos inclúen un corticosteroide inhalado (CI), un beta-agonista de longa duración (LABA) e un anticolinérgico de acción prolongada (LAMA). Cada un destes medicamentos ten un mecanismo de acción único e actúa de maneira complementaria para controlar os síntomas e mellorar a función pulmonar en pacientes con asma non controlada.

A TT demostrou ser máis efectiva que o tratamento convencional (combinación CI/LABA) en algunhas situacións clínicas. Estudos clínicos mostraron que os pacientes que reciben TT experimentan unha melloría significativa na función pulmonar, unha diminución nas exacerbacións, na frecuencia e gravidade dos síntomas e unha redución no uso de medicación de rescate.

O obxectivo deste estudo é examinar, nun contexto de "vida real", a efectividade da TT no asma, avaliando en qué medida prevén a escalada terapéutica a longo prazo, o seu impacto nas diferentes variables que definen o control da enfermidade e analizando que factores predicen unha mellor ou peor resposta a este tratamento. Para iso, realízase un estudo retrospectivo e multicéntrico cun seguimento de varias visitas (6 meses, 12 meses e a longo prazo). Incluíronse 197 pacientes, cun seguimento medio de 50 meses. Só o 12,5% precisaron unha escalada terapéutica ao longo do estudo e o 57% estaban controlados ao final do seguimento. Valores máis baixos do ACT, maior frecuencia de exacerbacións antes de iniciar a TT e a coexistencia de bronquiectasias foron predictores de peor resposta.

Palabras chave: asma, triple terapia, control do asma, ACT, exacerbacións.

ABSTRACT

Triple therapy for asthma (TT) refers to the combination of three different medications used in the treatment of this chronic respiratory disease. These medications include an inhaled corticosteroid (ICS), a long-acting beta-agonist (LABA), and a long-acting anticholinergic (LAMA). Each of these medications has a unique mechanism of action and acts in a complementary manner to control symptoms and improve lung function in patients with uncontrolled asthma.

Triple therapy has been shown to be more effective than conventional treatment (ICS/LABA combination) in asthma control. Clinical studies have demonstrated that patients receiving TT treatment, have more significant improvement in lung function, a decrease in exacerbations, frequency and severity of symptoms, and a reduction in the use of rescue medication.

The objective of this study is to examine the effectiveness of TT in asthma in a real-life context, assessing to what extent it prevents long-term therapeutic escalation, its impact on different variables defining disease control, and analyzing which factors predict a better or worse response to this treatment. For this purpose, a retrospective and multicenter study is being conducted with multiple follow-up visits (6 months, 12 months, and long-term). A total of 197 patients were included, with an average follow-up of 50 months. Only 12.5% required therapeutic escalation during the study, and 57% were controlled at the end of the follow-up. Lower ACT scores, higher exacerbation rates prior to initiating TT, and the coexistence of bronchiectasis were predictors of treatment failure.

Keywords: asthma, triple therapy, asthma control, ACT, exacerbations

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS	9
1.INTRODUCCIÓN	11
1.1. Situación del control del asma en España	11
1.2. Fundamentos farmacológicos de los LAMA.....	11
1.3. Diferentes formas de triple terapia en asma. Triple terapia en un único inhalador (SITT) y triple terapia en múltiples inhaladores (MITT).	12
1.4. Eficacia clínica de la triple terapia en asma.	14
1.5. La triple terapia en las guías de tratamiento del asma.....	17
1.6. Posible posicionamiento futuro de la triple terapia. Cuestiones sin resolver.	17
2.PREGUNTA CLÍNICA.	19
3. OBJETIVOS.	20
3.1. Objetivo principal:	20
3.2. Objetivos secundarios:.....	20
4.MATERIALES Y MÉTODOS.	21
4.1. Diseño:	21
4.2. Población:	21
4.3. Metodología del estudio.....	21
4.4. Definiciones.	22
4.5. Mediciones:	24
4.6. Variables.	24
4.7. Análisis estadístico.....	24
4.8. Consideraciones éticas.	25
5.RESULTADOS:	26
5.1. Características de la población. `	26
5.2. Situación clínica basal de los pacientes	28
5.3. Fármacos utilizados inicialmente como triple terapia.....	29
5.4. Efectividad de la triple terapia.....	31
5.5 Factores basales que se relacionan con éxito/fracaso de la triple terapia en la última visita de seguimiento.	32
8. BIBLIOGRAFÍA.	38
ANEXO 1. CRD	45

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PORCENTAJE DE PACIENTES CON ASMA MODERADA CONTROLADA/NO CONTROLADA.	11
FIGURA 2.CRONOLOGÍA DE LAS VISITAS.....	22
FIGURA 3: SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	28

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. PRESENTACIONES DE SITT FINANCIADAS EN ESPAÑA COMO TRATAMIENTO DEL ASMA	13
TABLA 2. ESTUDIOS DE LAS DIFERENTES COMBINACIONES DE SITT DISPONIBLES	14
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO... ..	26
TABLA 4. SITUACIÓN CLÍNICA BASAL DE LOS PACIENTES.	28
TABLA 5. FÁRMACOS UTILIZADOS INICIALMENTE COMO TRIPLE TERAPIA (VISTA BASAL):	30
TABLA 6. EFECTIVIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA: ESCALADA TERAPÉUTICA Y CONTROL DEL ASMA.	31
TABLA 7. EFECTIVIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA SOBRE VARIABLES CLÍNICAS ÚNICAS.	31
TABLA 8. ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA IDENTIFICAR QUÉ FACTORES, ANTES DE INICIAR LA TRIPLE TERAPIA, SE RELACIONAN CON UN FRACASO DE LA MISMA A LARGO PLAZO.	32
TABLA 9. ANÁLISIS MULTIVARIANTE PARA IDENTIFICAR QUÉ FACTORES, ANTES DE INICIAR LA TRIPLE TERAPIA, SE RELACIONAN CON UN FRACASO DE LA MISMA A LARGO PLAZO.	33

ABREVIATURAS

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica

ACH: acetilcolina

ACT: Test de Control del Asma

BDP: dipropionato de beclometasona

BRD: respuesta broncodilatadora

CI: glucocorticoide inhalado.

CRD: cuaderno de recogida de datos

DE: desviación estándar

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

FEV1: forced expiratory volume in one second o volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

F: fumarato de formoterol

FENO: óxido nítrico exhalado

FP: propionato de fluticasona

FVC: forced vital capacity o capacidad vital forzada.

GLY: glicopirronio

HR: Hazard ratio

IgE: Inmunoglobulina E

IMC: Índice de masa corporal.

IND: indacaterol

LABA: long-acting beta agonist o beta agonista de acción prolongada.

LAMA: long-acting muscarinic antagonist o anticolinérgico de acción prolongada.

MF: furoato de mometasona

MITT: terapia triple con inhalador múltiple o terapia abierta (multiple inhaler triple therapy)

PCO2: presión de dióxido de carbono

PBD: prueba broncodilatadora.

Post-bd: Post-broncodilatación

Pre-bd: pre-broncodilatación

Pred-eq: Dosis equivalente a prednisona.

SABA: beta-agonista de acción corta

SEPAR: Sociedad Española de Medicina Respiratoria

SLM: salmeterol

SITT: terapia triple combinada de dosis fija con un solo inhalador o terapia cerrada (Single inhaler triple therapy)

TIO: bromuro de tiotropio

TT: triple terapia

UMEC: bromuro de umeclidinio

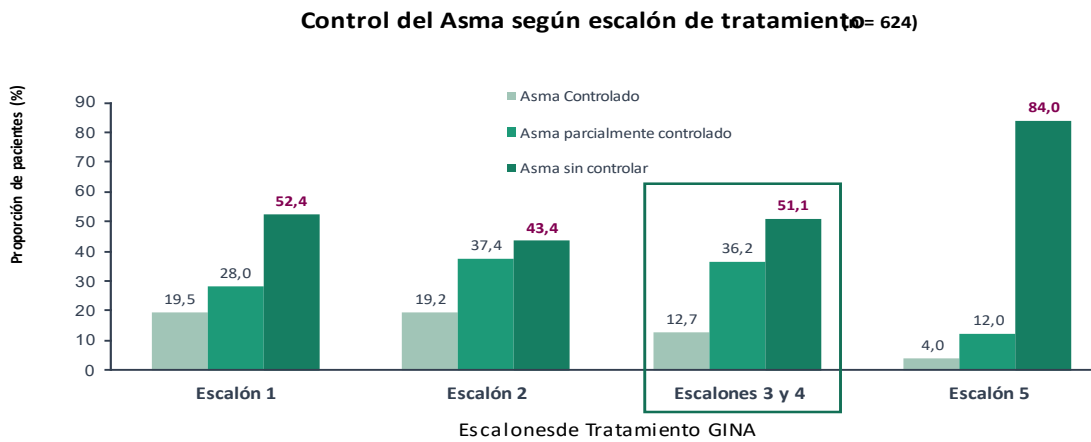
VI: vilanterol.

1.INTRODUCCIÓN.

1.1. Situación del control del asma en España.

En España, el asma afecta al 5% de la población adulta [1] y, según el Instituto Nacional de Estadística, provocó la muerte de 1111 personas en el año 2018 [2]. Esta enfermedad acarrea unos costes estimados de 1500 millones de euros, lo que supone un 2 % del total del gasto sanitario, del cual un 72% fue debido al asma no controlado [3]. Se calcula que aproximadamente el 50% de los pacientes con asma no están diagnosticados [4] y solamente del 13 al 50% de asmáticos está bien controlado. Un estudio realizado en España cifra el porcentaje de pacientes controlados en un 12,7% en casos de asma moderada [5]. Además, otros autores reconocen que esta cifra podría aumentar considerablemente optimizando el sistema sanitario [6].

Figura 1. Porcentaje de pacientes con asma moderada controlada/no controlada.



En un escenario clínico de mal control del asma con una combinación de dos fármacos, se pueden plantear tres opciones terapéuticas: aumentar la dosis del corticoide inhalado (CIs), cambiar la combinación CI/beta-agonista de larga duración (LABA), o añadir un antagonista colinérgico (LAMA).

1.2. Fundamentos farmacológicos de los LAMA.

La acetilcolina (Ach) es el neurotransmisor parasimpático predominante en las vías respiratorias y es liberada por las neuronas de la vía aérea y células no neuronales, como las células epiteliales de las vías respiratorias. La Ach se une a los receptores

muscarínicos M1, M2 y M3, que se encuentran en las células epiteliales de las vías respiratorias, las células musculares lisas y las glándulas submucosas. La unión de la Ach a los receptores muscarínicos desencadena una serie de efectos relevantes en la fisiopatología del asma, incluida la broncoconstricción, aumento de la secreción de moco e inflamación de las vías respiratorias [7], lo que provoca una hiperreactividad de las mismas.

Además, la plasticidad neuronal -la capacidad del sistema nervioso para cambiar la estructura, la función y las conexiones en respuesta a estímulos intrínsecos y extrínsecos- puede manifestarse en el asma a través de un aumento de la densidad de los ganglios parasimpáticos, con el consiguiente aumento de la liberación de Ach y un aumento del tono colinérgico [8].

Se conocen 5 subtipos de receptores muscarínicos, de los cuales los 3 primeros, M1, M2 y M3, están presentes en las vías aéreas en humanos y tienen diferentes funciones fisiológicas:

- *Receptores M1.* Están ampliamente distribuidos en los ganglios parasimpáticos y regulan la transmisión colinérgica.
- *Receptores M2.* Se encuentran en las uniones neuromusculares de la musculatura lisa de la vía aérea y regulan un feedback negativo para reducir la transmisión de acetilcolina.
- *Receptores M3.* Se expresan en las células musculares lisas pulmonares, regulando la contracción, y en las glándulas submucosas, regulando la secreción de moco.

Preferiblemente, los broncodilatadores antimuscarínicos deben tener más afinidad por los M1 y M3 y menos por los M2.

1.3 Diferentes formas de triple terapia en asma. Triple terapia en un único inhalador (SITT) y triple terapia en múltiples inhaladores (MITT).

Al considerar la denominada triple terapia (TT) de ICS/LABA/LAMA, podemos elegir entre la TT con inhalador múltiple (MITT, acrónimo por las iniciales en inglés, multiple inhaler triple therapy) o la TT combinada de dosis fija con un solo inhalador (SITT,

acrónimo por las iniciales en inglés, single inhaler triple therapy), a menudo denominadas TT abierta y cerrada, respectivamente.

Actualmente, tanto para la SITT como para la MITT, existen múltiples opciones disponibles en todo el mundo. En la Tabla 1 se exponen las presentaciones de SITT financiadas en España.

Tabla 1. Presentaciones de SITT financiadas en España como tratamiento del asma

Nombre	Presentaciones
Trimbow®	172 / 5 / 9 µg (dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol dihidrato y glicopirronio) pMDI Modulite®
Zimbus® Enerzair®	114 / 46 / 136 µg (indacaterol, bromuro de glicopirronio y furoato de mometasona) DPI Breezhaler®

Abreviaturas: pMDI: Inhaladores presurizados de dosis medida (pressured metered dose inhaler), DPI: Inhalador de polvo seco (Dry-Powder Inhaler).

Los ensayos clínicos de registro doble ciego ofrecen resultados comparables para la MITT y la SITT, pero hay motivos para temer que la MITT, también denominada TT abierta, presente problemas de cumplimiento cuando se emplea tal como se describe en los ensayos clínicos [9][10]. Averell y colaboradores, informaron de las consecuencias de añadir un LAMA a un régimen de CIs/LABA en una gran cohorte de pacientes; el 16% cambió inmediatamente a monoterapia con LAMA, y de los que iniciaron correctamente la MITT, aproximadamente la mitad interrumpieron el tratamiento con CIs/LABA en los 6 meses siguientes [11].

Busse y colaboradores, en un estudio retrospectivo que incluyó más de 6000 pacientes que empezaron TT, hallaron que los pacientes que iniciaban SITT tenían un 31% más de probabilidades de cumplir el tratamiento (proporción de días cubiertos 0,8: 40,6% frente a 31,3%) y un 49% más de probabilidades de ser persistentes (25,9% frente a 15,1%) que los que iniciaban MITT. Aunque se observaron diferencias relativas entre SITT y MITT, en términos absolutos, ambos grupos demostraron un cumplimiento

subóptimo [12]. No sabemos si la ventaja en cumplimiento se debe a la ventaja de usar un único dispositivo de inhalación o a la periodicidad de dosis (cada 24 h).

Desde un punto de vista teórico, la MITT tiene la ventaja de permitir un ajuste más preciso de la dosis de CIs, mientras que la SITT debería favorecer un mejor cumplimiento [13]. Son necesarios estudios en vida real para clarificar qué estrategia es más efectiva.

1.4. Eficacia clínica de la TT en asma.

Ya en la década anterior se publicaron estudios que mostraron la eficacia de añadir un LAMA a pacientes no bien controlados con la combinación CI/LABA, con ambos tratamientos administrados por separado [14][15].

Los ensayos clínicos disponibles en la actualidad indican que la SITT es una alternativa terapéutica segura y eficaz en pacientes con asma mal controlada a pesar del tratamiento con CIs/LABA. Existen algunas diferencias en los resultados obtenidos entre las tres combinaciones diferentes de SITT disponibles en la actualidad debido a los distintos agentes farmacológicos, sus combinaciones y/o sistemas de administración, y también debido al diferente diseño de los estudios, pero la relación eficacia/riesgo, globalmente favorable, tiene importantes implicaciones en la práctica clínica, tanto para los pacientes como para los médicos prescriptores (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios de las diferentes combinaciones de SITT disponibles

Nombre del estudio	SITT vs CI/LABA: FEV1 y síntomas	SITT vs CI/LABA: Exacerbaciones
TRIMARAN [16] BDP/FF/GLY versus BDP/FF	57 mL (95% CI 15-99; p=0.0080) para la dosis media	15% (RR 0.85, 95% CI 0.73–0.99; p=0.033) para la dosis media
TRIGGER [16] BDP/FF/GLY versus BDP/FF BDP/FF/GLY versus BDP/FF +TIO	73 mL (95% CI 26–120; p=0.0025) para la dosis alta –45 mL [95% CI –103 to 13; p=0.13) para la dosis alta	12% (RR 0.88, 95% CI 0.75–1.03; p=0.11) para la dosis alta 7% (RR1.07, 95% CI 0.88–1.30; p=0.50) para la dosis alta
IRIDIUM [17] MF/IND/GLY versus MF/IND	• 76 mL (p<0.001) para la dosis media • 65 mL (p<0.001) para la dosis alta	• 13% (RR 0.87, 95% CI 0.71–1.06; p=0.17) para la dosis media • 15% (RR 0.85, 95% CI 0.68–1.04; p=0.12) para la dosis alta

<p>MF/IND/GLY versus FP/SLM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 99 mL (p<0.001) para la dosis media • 119 mL (p<0.001) para la dosis alta 	<ul style="list-style-type: none"> • 19% (RR 0.81, 95% CI 0.66–0.99; p=0.041) para la dosis media • 36% (RR 0.64, 95% CI 0.52–0.78; p<0.001) para la dosis alta
<p>ARGON [18] MF/IND/GLY versus FP/SLM + TIO</p>	<p>Las dosis altas y medias de MF/IND/GLY fueron no inferiores a las dosis altas de FP/SLM + TIO para el AQLQ (ambas p < 0,001).</p> <p>Las dosis altas de MF/IND/GLY mejoraron el FEV1 en las semanas 8 (Δ: 67 ml; p = 0,007), 16 (Δ: 66 ml; p =0.007) y 24 (Δ: 96 mL; p<0.001) vs FP/SLM + TIO a altas dosis</p> <p>Dosis media de MF/IND/GLY frente a dosis alta de MF/SLM + TIO en la semana 8 (Δ: 3 mL; p = 0,892), 16 (Δ: - 2 mL; p = 0,945) y 24 (Δ: 9 mL; p = 0.713).</p>	<p>Dosis media MF/IND/GLY frente a dosis alta FP/SLM + TIO: Aumento del 4% (RR 1,04; IC 95%: 0,77; 1,39; p=0,798)</p> <p>Dosis alta de MF/IND/GLY frente a dosis alta de FP/SLM + TIO: Reducción del 12% (RR 0,88; IC 95%: 0,65; 1,19; p=0,414)</p>
<p>CAPTAIN [19] F/UMEC/VI 100/62.5/25 vs F/VI 100/25</p> <p>F/UMEC/VI 200/62.5/25 vs F/VI 200/25</p>	<p>110 mL (66, 153; p<0.001) para dosis media</p> <p>92 mL (49, 135; p<0.001) para dosis alta</p> <p>La adición de UMEC 31-25 µg a F/VI produjo mejoras similares.</p>	<p>Ninguna diferencia estadísticamente significativa F/UMEC 62-5 µg/VI frente a F/VI (análisis agrupado)</p>

Abreviaturas: BDP: dipropionato de beclometasona; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; F: furoato de fluticasona; F: fumarato de formoterol; FP: propionato de fluticasona; GLY: glicopirronio; CI: corticoesteroides inhalados; IND: indacaterol; LABA: agonista 2-adrenoceptor de acción prolongada; MF: furoato de mometasona; SLM: salmeterol; SITT: dispositivo inhalador único; TIO: bromuro de tiotropio; UMEC: bromuro de umeclidinio; VI: vilanterol.

De todos estos estudios, y de un metanálisis que los analiza en conjunto, se pueden extraer las siguientes conclusiones [20]:

-Altas dosis de la SITT son igualmente efectivas que la combinación en MITT (ICS/LABA + tiotropio) en cuanto a reducción de exacerbaciones.

-Altas dosis de la SITT son más efectivas que la TT a “dosis medias” en cuanto a reducción de exacerbaciones.

-Dosis medias de la SITT son igualmente efectivas que la combinación Cls/LABA a dosis altas para reducir exacerbaciones. Esto es importante, porque puede resultar en la utilización de menores dosis de Cls.

-Dosis medias de la SITT mejoran el FEV1 significativamente más que dosis altas de Cls/LABA.

-Dosis altas de la SITT mejoran el FEV1 significativamente más que dosis medias de la SITT. Esto permite inducir un cierto efecto del tratamiento antiinflamatorio sobre la función pulmonar que ya conocemos a partir de los estudios iniciales con Cls como monoterapia.

-Dosis altas de la SITT mejoran significativamente los síntomas respecto a la combinación Cls/LABA a dosis medias o altas. Dosis medias de la SITT mejoran significativamente los síntomas respecto a las dosis medias Cls/LABA, pero no sobre las dosis altas de Cls/LABA. Las mejorías en los síntomas son modestas, en la mayor parte de los casos no alcanzan la diferencia mínima clínicamente relevante.

Se han llevado a cabo intentos para caracterizar qué pacientes podrían beneficiarse de la TT en mayor medida, pero análisis de subgrupos de diferente gravedad del asma según la frecuencia de las exacerbaciones (<1 exacerbación previa frente a ≥ 1 exacerbaciones previas), la edad (<18 años frente a ≥ 18 años), los antecedentes de tabaquismo, la dosis y el tipo de Cls de la intervención o del comparador, el tipo y la dosis de LAMA, o el fenotipo inflamatorio (asma de tipo T2 alto frente a asma de tipo T2 bajo definido por el recuento de eosinófilos en sangre periférica) no revelaron ninguna diferencia estadísticamente relevante para desvelar esta cuestión [21].

Un análisis pormenorizado de los resultados del estudio CAPTAIN muestra que el aumento de Cls es más eficaz para reducir el riesgo de exacerbaciones y añadir un LAMA lo es más para mejorar la función pulmonar y los síntomas en pacientes que no están controlados con una combinación de Cls/LABA [19]. Tomado al pie de la letra, parecería razonable aumentar la dosis del Cls si la persistencia de exacerbaciones es el objetivo terapéutico en un paciente concreto y añadir un LAMA si el objetivo son síntomas y

obstrucción bronquial, pero esto debe ser demostrado de una forma fehaciente. Además, debemos tener en cuenta que utilizar dosis elevadas de CIs puede entrañar un riesgo de efectos adversos indeseables, y no sabemos en la actualidad, con nuevas moléculas y dispositivos de inhalación disponibles para la práctica clínica, qué riesgo estamos asumiendo con las preparaciones empleadas en la vida real.

1.5. La TT en las guías de tratamiento del asma.

La Guía Española para el manejo del asma (GEMA), sitúa la TT como alternativa a partir del escalón 4. Es decir, si el paciente no está controlado con dosis medias de CIs/LABA (escalón 4), se puede introducir un LAMA (como MITT o SITT), pero considera como opción preferente el incremento en la dosis de CIs. Aclara que “no obstante, esta opción no se ha comparado con la estrategia habitual de aumentar la dosis de CIs en la combinación CIs + LABA, de probada eficacia en la prevención de las exacerbaciones graves, por lo que la TT en este escalón -4- es difícil de posicionar hasta que no se realicen estudios adecuados”.

En el escalón 5, el tratamiento de elección es dosis altas de CIs en combinación con LABA y se dice textualmente que “en pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un GCI a dosis altas y un LABA y que tengan un FEV1/FVC posbroncodilatador ≤ 70 %, la adición de tiotropio (en diferentes inhaladores) o glicopirronio (en inhalador único) como tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones” [22].

La estrategia de la GINA es similar, y aconseja el uso de TT a partir del escalón 4 con la adición de un LAMA a la combinación CIs/LABA a dosis media, en un inhalador aparte en niños > 6 años o como SITT en ≥ 18 años, en asmáticos que siguen mal controlados [23]. No especifica en qué condiciones puede ser preferible aumentar la dosis del CI u optar por la TT.

1.6. Posible posicionamiento futuro de la TT. Cuestiones sin resolver.

De todo lo anteriormente expuesto, se puede deducir que la TT (MITT o SITT) es una estrategia eficaz para pacientes que no están bien controlados con dosis medias de la combinación CIs/LABA. Pero quedan algunos puntos por aclarar:

Uno de ellos es la duración del control alcanzado con la TT. Los ensayos clínicos publicados hasta la fecha tienen una duración limitada a un máximo de 52 semanas, y es necesario saber si esta estrategia puede prevenir el uso de fármacos biológicos a largo plazo, en el contexto de la práctica clínica habitual.

Otro aspecto que se debe investigar es cuál es la mejor estrategia en pacientes con biomarcadores de asma T2 alta (definida como > 300 eosinófilos/ mm^3 en valor actual, o 150 eosinófilos/ mm^3 en valor actual con un valor histórico ≥ 300 cels/ mm^3 , o bien un valor de óxido nítrico en aire exhalado: FENO ≥ 25 ppb en valor actual).

Por último, se necesitan estudios en vida real que incluyan pacientes de la práctica clínica habitual y nos ofrezcan resultados que confirmen la eficacia observada en los ensayos clínicos.

2.PREGUNTA CLÍNICA.

En la práctica clínica habitual, ¿en qué medida la TT es capaz de mantener al paciente con asma bien controlado evitando la escalada terapéutica?

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivo principal:

El objetivo principal de este estudio es determinar la eficacia de la TT en el mundo real. La TT se considerará efectiva si, en la última visita de seguimiento, el paciente no inició corticoides sistémicos de mantenimiento, un biológico, o azitromicina y el asma se consideró controlada (definida como ACT \geq 20 y sin exacerbaciones graves). Por lo tanto, la variable de resultado principal será la suma de control del asma y no intensificación del tratamiento.

3.2. Objetivos secundarios:

-Efecto de la TT sobre la tasa de exacerbaciones en las semanas 16, 52 y en la última evaluación clínica (si supera los 24 meses).

-Efecto de la TT sobre los síntomas del asma (Test de Control del Asma: ACT) en las semanas 16 y 52 y en la última evaluación clínica (si supera los 12 meses).

-Efecto de la TT sobre la carga acumulada de corticoides (expresada en mg de prednisona o equivalente).

-Efecto de la TT sobre la función pulmonar (FEV1) en las semanas 16, 52 y en la última evaluación clínica (si supera los 12 meses).

-Identificar los factores asociados a la respuesta al TT.

4. MATERIALES Y MÉTODOS.

4.1. Diseño:

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. Los pacientes serán reclutados de las clínicas de asma de los hospitales participantes de toda Galicia.

4.2. Población:

-Criterios de inclusión: Edad entre 18 y 80 años, pacientes diagnosticados de asma y tratados con CSI/LABA/LAMA (terapia triple: TT, ya sea administrada en dos dispositivos diferentes o en SITT) debido al asma no controlado a pesar del uso de ICS/LABA, independientemente de la duración del tratamiento. Datos disponibles durante un mínimo de un año antes de la fecha índice (fecha de inicio de la TT) y 16 semanas después de la TT.

-Criterios de exclusión: Haber recibido corticoides sistémicos de mantenimiento, azitromicina, antibióticos inhalados o un biológico en algún momento anterior al inicio de la TT o diagnóstico de EPOC (superposición de asma/EPOC).

4.3. Metodología del estudio.

El estudio consta de períodos pre-TT (situación basal) y post-TT (seguimiento). Las variables que describen las características demográficas y clínicas basales de los pacientes se obtendrán durante las visitas pre-TT, que son anteriores o en la fecha de inicio del TT (fecha índice). Durante el periodo post-TT, se evaluará la respuesta de los pacientes en función de los criterios de valoración clínicos y funcionales del asma elegidos.

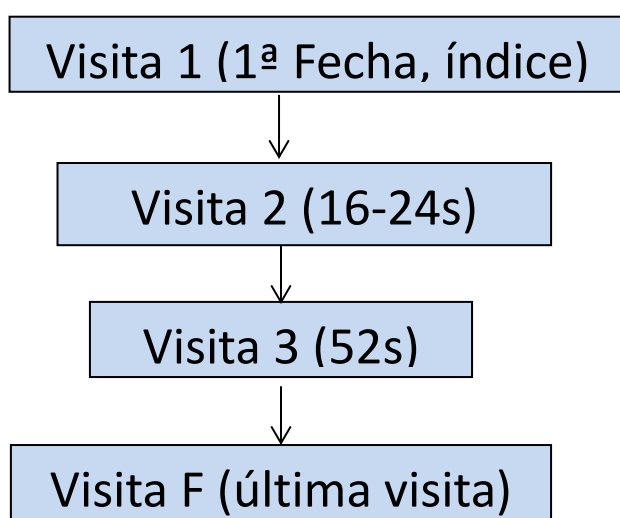
o *Visita 1.* Visita inicial, fecha índice. Se recogerán datos demográficos, clínicos, espirométricos y de laboratorio justo antes de iniciar el TT.

o *Visita 2.* A las 16-24 semanas del inicio del TT, se recogerán los datos clínicos, espirométricos y de laboratorio disponibles, así como cualquier cambio en el tratamiento del asma y cualquier reacción adversa posiblemente relacionada con el TT.

o *Visita 3*. A las 52 semanas después del inicio del TT, se recogerán los datos clínicos, espirométricos y de laboratorio disponibles, así como cualquier cambio en el tratamiento del asma y cualquier reacción adversa posiblemente relacionada con el TT.

o *Visita F*. Se registrará, en todos los casos, una visita adicional en la que se recogerán los datos clínicos, espirométricos y de laboratorio disponibles en la última visita clínica disponible.

Figura 2. Cronología de las visitas



Puede ocurrir que se haya cambiado la TT en un paciente a lo largo del seguimiento (bien cambiando los fármacos que la componen o bien convirtiendo una triple con dos dispositivos, en una SITT). En ese caso se consignarán los datos correspondientes a la primera TT prescrita y, si ha habido un cambio o conversión a SITT, se recogerán los datos de la última visita antes del cambio. Los datos correspondientes a la evolución después del cambio se recogerán en una visita extra, diseñada para ello.

El periodo de seguimiento abarcará desde la fecha índice hasta que el tratamiento se haya cambiado por otra medicación inhalada o bien se hayan introducido otros fármacos de mantenimiento (azitromicina, corticoides o biológicos).

4.4. Definiciones.

-Asma: Diagnosticada -según la Guía Española [22]- por la presencia de síntomas de sibilancias, disnea o tos más una prueba broncodilatadora positiva (mejoría significativa en >12% y 200 ml en el volumen espiratorio forzado en 1 s -FEV1- 10 min tras la

inhalación de 200 mg de salbutamol) o una prueba de metacolina positiva (una concentración provocativa de metacolina necesaria para disminuir el FEV1 en un 20% - PCO2- de <4 mg/ml) o niveles de FENO elevados (≥ 40 ppb).

-Asma controlada: Puntuación del cuestionario de control del asma (ACT) ≥ 20 y ausencia de exacerbaciones graves en los últimos 12 meses.

-Asma no controlada: ACT < 20 [24] o ≥ 1 exacerbación grave en los últimos 12 meses.

-Diferencia mínimamente importante del ACT: Aumento del ACT ≥ 3 [25].

-Exacerbación del asma: Eventos caracterizados por un cambio respecto al estado previo del paciente. Estos eventos se identifican clínicamente por estar fuera del rango habitual de variación del asma en el día a día del paciente. En este estudio sólo se tendrán en cuenta las exacerbaciones graves. Exacerbaciones graves: Deterioro de los síntomas suficiente para justificar el uso de corticoides sistémicos y/o la hospitalización [26].

-Tasa de retención: Porcentaje de pacientes que permanecen en el TT a lo largo del tiempo.

-Fracaso de la TT: Prescripción de corticoides de mantenimiento, azitromicina o de un fármaco biológico, o asma no controlada en la visita final.

-Comorbilidades: Las comorbilidades (rinitis, sinusitis crónica, pólipos nasales, reflujo gastroesofágico, obesidad, síndrome de apnea del sueño, disfunción de las cuerdas vocales, aspergilosis broncopulmonar alérgica, ansiedad y depresión) se documentarán en cada caso.

-Fumador activo: fumador en el momento de iniciar el tratamiento con TT.

-Exfumador: Constancia de abandono del tabaco al menos 6 meses antes del inicio de la TT.

-Inicio tardío: Inicio de síntomas de asma por encima de los 12 años de edad.

-ACO: coexistencia en un mismo paciente de tres elementos: tabaquismo, limitación crónica al flujo aéreo y asma. La confirmación diagnóstica se establece cuando un

paciente (≥ 35 años) fumador o exfumador (≥ 10 paquetes-año) presenta obstrucción o limitación crónica al flujo aéreo (FEV_1/FVC post-broncodilatador $< 70\%$), que persiste tras tratamiento broncodilatador y esteroideo inhalado (incluso oral en casos seleccionados) y diagnóstico objetivo de asma actual [27].

4.5. Mediciones:

-Espirometría y prueba broncodilatadora: Realizada con equipos y técnicas que cumplan los estándares desarrollados por la Sociedad Española de Medicina Respiratoria (SEPAR) [28]. Los resultados de la espirometría incluirán el VEF1 pre/postbroncodilatador (en litros) y en porcentaje de los valores de referencia, la CVF (en litros y % predicho) y el cociente VEF1/CVF. La RBD (respuesta broncodilatadora) se define como un aumento del VEF1 posbroncodilatador $>12\%$ y $>0,2$ l (medido 15 minutos después de 4 inhalaciones de 100 μ g de salbutamol separadas por intervalos de 30 segundos, utilizando una cámara espaciadora) en comparación con el VEF1 prebroncodilatador.

-Inflamación: Eosinófilos totales y porcentuales, IgE y FENO (medición de óxido nítrico exhalado).

-Atopia: Positividad de prick-test cutáneo o IgE específica para alguno de los aeroalérgenos comunes.

4.6. Variables.

Enumeradas en el CRD (cuaderno de recogida de datos). Ver Anexo 1.

4.7. Análisis estadístico.

El tamaño de la muestra se estimó en 385 pacientes, basándose en un 50% de prevalencia de pérdida de control del asma, un intervalo de confianza del 95% y un nivel de precisión del 5%.

Sólo se han analizado los pacientes con un mínimo de 12 semanas de seguimiento. Los datos fueron analizados en el software IBM SPSS, versión 23.0 (Armonk, NY; USA). Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, y máximo y mínimo. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov

para comprobar la desviación de la distribución normal. Las variables categóricas se resumieron como frecuencias absolutas y relativas. Se utilizó la prueba *t* pareada y ANOVA para medidas repetidas a fin de permitir la comparación entre puntos temporales para las variables cuantitativas, mientras que la prueba *t* independiente se ha utilizado para la comparación entre diferentes grupos. La prueba de McNemar, la prueba de homogeneidad marginal y la prueba de Cochran se utilizaron para comparar variables cualitativas entre puntos temporales, mientras que la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher fueron usadas para comparar grupos. Los valores perdidos se imputaron mediante métodos de imputación múltiple. Se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, tomando como variable dependiente el compuesto de control del asma (no exacerbaciones en los 12 meses previos a la última visita y ACT \geq 20) y no necesidad de escalada del tratamiento al final del seguimiento. Se eligieron las variables independientes que alcanzaron significación estadística en un análisis univariante previo. Se analizaron las siguientes variables independientes: frecuencia de exacerbaciones y puntuación de ACT (antes del inicio del TT), edad (<18 años vs \geq 18 años), historial de tabaquismo, dosis y tipo de CIS, tipo y dosis de LAMAs, y fenotipo inflamatorio (asma tipo 2-alto vs tipo 2-bajo definido por el recuento de eosinófilos en sangre periférica y los valores de FENO). Todos los análisis se probaron utilizando hipótesis de dos colas al nivel $\alpha = 0,05$.

4.8. Consideraciones éticas.

El desarrollo de este estudio se llevó a cabo respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964 y ratificaciones de las siguientes asambleas (Tokio 75, Venecia 83, Hong Kong 89, Somerset Oeste 96, Escocia 00, Seúl 08 y Fortaleza 13) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, el RD 1090/2015, de 24 de Diciembre, de ensayos clínicos, específicamente lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas, y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de Abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

No será necesario requerir consentimientos informados a los pacientes, pues la utilización de los datos ha sido explícitamente autorizada por el Comité de Ética de la

Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G) a día 26/01/23 mediante el código de registro: 2022/229.

Como alumno, no tengo acceso a las historias clínicas de los pacientes, por lo que ha sido utilizada una base de datos anonimizada para obtener los resultados.

5.RESULTADOS:

5.1. Características de la población. `

Se incluyeron 197 pacientes (65,6% mujeres, con una edad media de 61 años [29]). Destaca un elevado IMC y un bajo porcentaje de fumadores activos. La mayoría de los casos (78,4%) eran de inicio tardío de la enfermedad y la frecuencia de atopia fue elevada, así como la presencia de comorbilidades. La Tabla 3 refleja las características clínicas y demográficas de la población incluida.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

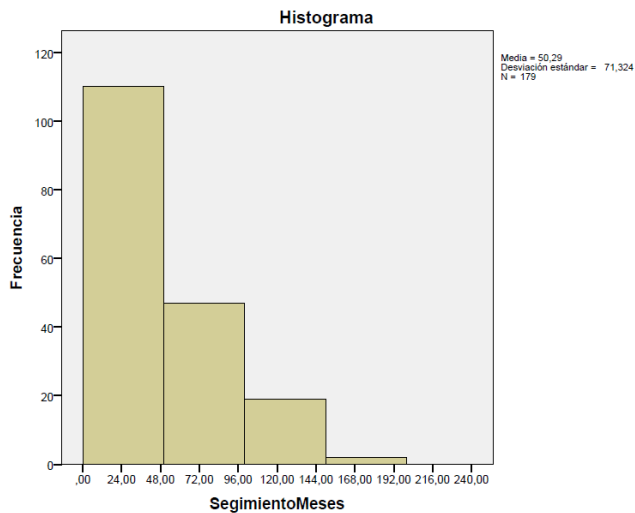
Característica (n= 197)	Resultado
Sexo:	
Mujer	124 (65,6%)
Varón	65 (36,4%)
Edad (media ± DE)	61,4 ± 13,8
IMC (Kg/m²; media ± DE)	31,5 ± 28,5
Hábito tabáquico:	
-Nunca fumadores (%)	71,5%
-Exfumadores (%)	21,8%
-Fumadores activos (%)	6,7%
Inicio del asma:	
-Temprano (% < 12 años)	21,6%
-Tardío (%)	78,4%
Prick test positivo (%):	

-Ácaros	41,0 %
-Pólenes	17,2 %
-Epitelios de animales	17,0%
-Hongos	9,2%
-Ocupacionales	2,7%
Comorbilidades:	
-Obesidad (%)	38,1%
-Apnea del sueño (%)	13,2%
-Rinitis (%)	51,8%
-Sinusitis (%)	23,9%
-Poliposis (%)	26,9%
-EREA (%)	6,6%
-Reflujo gastroesofágico (%)	21,8%
-Bronquiectasias (%)	0,5%
-ABPA (%)	22,3%
-Ansiedad (%)	18,3%
-Depresión (%)	
-IgE basal (UI/mL; media ± DE)	209,0 ± 262,7
-Eosinófilos en sangre (cels/mm ³ ; media ± DE)	412,7 ± 287,5
-FENO (ppb; media ± DE)	38,4 ± 30,4

Abreviaturas: ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica; DE: desviación estándar; EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; FENO: Fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: Inmunoglobulina E. IMC: Índice de masa corporal.

El seguimiento medio fue de 50 meses, aunque se alcanzaron los 200 meses en algún caso (Figura 3).

Figura 3: Seguimiento de los pacientes.



5.2. Situación clínica basal de los pacientes

En la mayoría de los casos no se objetivó un antecedente de hospitalización (77%) y casi ninguno de los pacientes incluidos, ha requerido ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos en alguna ocasión (4,3%). Casi la mitad de la población no había tenido exacerbaciones en el año precedente a su inclusión, pero hay mucha variedad en el estudio, ya que un 15% tuvo ≥ 2 exacerbaciones en los últimos 12 meses. El uso de corticoides sistémicos en los 12 meses previos al inicio de la TT también presentó un amplio rango de dosis, aunque el consumo medio no fue en absoluto desdeñable. La descripción clínica de la muestra se detalla en la Tabla 4.

Tabla 4. Situación clínica basal de los pacientes.

Variable (n= 197)	Resultado
Hospitalizaciones previas a lo largo de la vida:	
0 (%)	77,8 %
1 (%)	15,9 %
	4,8 %

2 (%)	1,5 %
>2 (%)	
Hospitalizaciones en UCI a lo largo de la vida:	
0 (%)	95,7 %
1 (%)	3,2 %
2 (%)	1,1 %
Exacerbaciones graves en los 12 meses previos:	
0 (%)	48,1%
1 (%)	22,2%
2 (%)	14,8%
>2 (%)	14,7%
ACT basal (media ± DE)	16,5 ± 4,5
Pre-bd FEV1 (mL) (media; DE)	1865 ± 706
Pre-bd FEV1 (% pred) (media; DE)	65,4 ± 16,2
Post-bd FEV1 (mL) (media; DE)	1984 ± 670
Post-bd FEV1 (% pred) (media; DE)	73,1 ± 18,8
Pre-bd FEV1/FVC (media, DE)	59,5 ± 11,7
Post-bd FEV1/FVC (media; DE)	62,9 ± 10,0
Test broncodilatador positivo (%)	64,2%
Dosis de corticoide 12 meses previos (pred-eq mg; media, DE)	293,6 ± 454,8

Abreviaturas: ACT: Test de control del asma; FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo;

FVC: Capacidad vital forzada; pre-bd: pre-broncodilatación; post-bd: Post-broncodilatación; pred-eq:

Dosis equivalente a prednisona.

5.3 Fármacos utilizados inicialmente como TT.

La vasta mayoría de la población (87%), poseía una pauta de MITT. El CI más utilizado fue el furoato de fluticasona. Por su parte, los LABA y LAMA más utilizados fueron Vilanterol (43%) y Tiotropio (54%), respectivamente. Por último, el tratamiento de rescate más aplicado fue el SABA en casi 3 de cada 4 pacientes, mientras que la

combinación CI/LABA se utilizó en los casos restantes. La elección de fármacos se puede observar en la Tabla 5.

Tabla 5. Fármacos utilizados inicialmente como triple terapia (vista basal):

Tratamiento.	Resultado
Triple abierta/MITT (%)	87,6%
Triple cerrada/SITT (%)	12,4%
Corticoide inhalado (%):	
Furoato de fluticasona	44,6%
Dosis (µg; media ± DE)	179,3 ± 112,0
Propionato de fluticasona	26,3%
Dosis (µg; media ± DE)	891,6 ± 294,5
Budesonida	15,1%
Dosis (µg; media ± DE)	646,1 ± 273,3
Beclometasona	12,4%
Dosis (µg; media ± DE)	474,4 ± 203,2
Mometasona	1,6%
Dosis (µg; media ± DE)	400 ± 0,0
LABA (%):	
Vilanterol	43,2%
Formoterol	37,2%
Salmeterol	12,6%
Indacaterol	7,1%
LAMA (%):	
Tiotropio	54,0%
Glicopirronio	32,1%
Umeclidinio	9,6%
Aclidinio	4,3%
Tratamiento de rescate (%)	
SABA	73,7%
CI/LABA	26,3%

Abreviaturas: CI: corticoide inhalado; LABA: beta-agonista de larga duración; LAMA: antagonista

colinérgico de larga duración; SABA: beta-agonista de acción corta.

5.4. Efectividad de la TT.

El estudio demuestra que con la TT la gran mayoría de pacientes no ha necesitado una escalada terapéutica (12,5% en la visita final). Además, se ha logrado un buen control del asma en un 57% de los casos al final del estudio (Tabla 6). Por lo tanto, se podría fijar en un 57% el porcentaje de éxito de la TT.

En cuanto a las diferentes variables analizadas, el ACT fue mejorando con el paso de los meses (16,5 a 21,4), al mismo tiempo que descendía la media de exacerbaciones (1,0 a 0,3). La FEV1 post-broncodilatación fue variable, no obteniendo una gran mejora por sí misma. No obstante, el coeficiente FEV1/FVC sí se optimizó notablemente de media (62,9 a 69,9). Asimismo, la dosis de corticoides necesaria para el control fue mucho menor en la visita final comparada con la primera visita (293,6mg a 106,6mg).

Tabla 6. Efectividad de la triple terapia: escalada terapéutica y control del asma.

	6 meses	12 meses	Visita final
Escalada terapéutica (sí/no, %)	9/151 (5,6%/94,4%)	10/139 (6,7%/93,3%)	24/168 (12,5%/87,5%)
Control del asma (sí/no, %)	53,6%/46,4%	50,6%/49,4%	57%/43%

Control del asma: No escalada terapéutica, ACT \geq 20 y no exacerbaciones.

Tabla 7. Efectividad de la triple terapia sobre variables clínicas únicas.

	Basal	6 meses	12 meses	Visita final
ACT	16,5 \pm 4,5	19,5 \pm 4,5	19,9 \pm 4,4	21,4 \pm 3,6
Media de exacerbaciones	1,0 \pm 1,3	0,5 \pm 2,3	0,4 \pm 0,8	0,3 \pm 0,9
FEV1 postbd (L) valor absoluto (mediana, RIQ)	1.98 +- 0.6	2.1 +- 0.7	2.1+-0.7	1.88+-0.6
FEV1 postbd porcentaje (media)	73,1 \pm 18,8	81,5 \pm 13,9	73,3 \pm 10,9	80,0 \pm 41,0

FEV1/FVC post bd (media)	62,9 ± 10,0	64,8 ± 12,4	66,0 ± 10,7	69,9 ± 7,3
Dosis de corticoides (media y DE)	293,6 ± 454,8	227,2 ± 96,5	120 ± 25,2	106,6 ± 22,7

Abreviaturas: ACT: test de control del asma; FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC: Índice de masa corporal. Estadísticas: Test chi-cuadrado (χ^2) de Pearson para variables cualitativas y T de Student para variables cuantitativas. Éxito definido como ausencia de escalada terapéutica en la última visita, además de 0 exacerbaciones y ACT \geq 20.

5.5 Factores basales que se relacionan con éxito/fracaso de la TT en la última visita de seguimiento.

El análisis univariante determinó que cuatro variables (medidas antes del inicio de la TT) diferían de forma significativa entre los pacientes que alcanzaron éxito o fracaso en la última visita (definido como escalada terapéutica, o al menos una exacerbación en los 12 meses previos o un ACT < 20). Estas variables fueron: sexo, ACT antes del inicio de la TT, exacerbaciones en los 12 meses previos al inicio de la TT y existencia de bronquiectasias como comorbilidad.

Tabla 8. Análisis univariante para identificar qué factores, antes de iniciar la triple terapia, se relacionan con un éxito/fracaso de la misma a largo plazo.

Variable	Éxito	p
Varón vs mujer	59,7 % vs 38,9%	0,008
Fumador o exfumador vs no fumador	50,0% vs 55,2%	0,635
Bronquiectasias vs no bronquiectasias	17,9% vs 50,7%	0,001
Poliposis nasal vs no poliposis	56,0% vs 53,9%	0,801
Obesidad (IMC > 30) vs no obesidad	47,8% vs 44,0%	0,621
Furoato fluticasona vs otro corticoide	50,6% vs 41,6%	0,229
Eosinófilos cels/mm ³ (media ± DE)	444,8 ± 291,1 Fracaso: 400,3 ± 289,4	0,319
Número de exacerbaciones (media ± DE)	1,35 ± 1,52 Fracaso: 0,74 ± 1,09	0,003
ACT	17,77 ± 4,46 Fracaso: 15,28 ± 4,32	0,00
FEV1 (% sobre el teórico)	71,5 ± 18,0 Fracaso: 74,1 ± 20,4	0,371

El análisis multivariante determinó que tres variables se asocian significativamente con fracaso/éxito de la TT en la última visita (definido como escalada

terapéutica, o al menos una exacerbación en los 12 meses previos o un ACT < 20). Estas variables fueron: ACT antes del inicio de la TT (HR 1,14; IC 95% 1.05-1,23), exacerbaciones en los 12 meses previos al inicio de la TT (HR 0,69; IC95% 0,52-0,92) y existencia de bronquiectasias como comorbilidad (HR 0,19; IC 95% 0,06-0,59).

Tabla 9. Análisis multivariante para identificar qué factores, antes de iniciar la triple terapia, se relacionan con un fracaso de la misma a largo plazo.

Variables in the Equation

	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
Step 1 ^a					
ACT.Basal	11.048	.001	1.143	1.058	1.238
NExacerAsma.Basal	6.278	.012	.699	.528	.925
Bronquiectasias	8.335	.004	.199	.087	.595
Constant	6.429	.011	.172		

6.DISCUSIÓN.

Este estudio ofrece resultados interesantes para la práctica clínica. Ha mostrado que la TT (en su gran mayoría en la forma de terapia triple abierta) evita la escalada terapéutica en el 87,5% de los casos, aunque sólo el 57% de los pacientes se podrían considerar bien controlados en la visita final. Parece razonable preguntarse por qué los médicos decidieron no escalar el tratamiento en el 43% restante, y las posibles explicaciones para ello pueden ser: que no exista una alternativa efectiva (es decir, que un porcentaje de pacientes no sea elegible para un tratamiento biológico; por ejemplo, un paciente cuyo único problema sea el mal control de los síntomas o un paciente con incumplimiento del tratamiento inhalado), que los responsables asistenciales interpreten que no es factible mejorar la condición clínica de los pacientes, incluso con una potencial escalada terapéutica (por ejemplo, que no sea posible mejorar los síntomas por el impacto de las comorbilidades) o que los médicos estén intentando una alternativa previa a la escalada (por ejemplo, un cambio en los fármacos que integran la TT o un cambio de terapia triple abierta a terapia triple cerrada). Por otra parte, la evolución de las diferentes variables de interés clínico (síntomas, exacerbaciones, y necesidad de corticoides sistémicos) a lo largo del seguimiento corrobora, en la vida real, los resultados de los diferentes ensayos clínicos con TT [16-20], [30]. Un caso aparte es la evolución del FEV1. Sus valores no han mostrado mejoría al final del seguimiento respecto a los obtenidos en la visita de inicio, mostrando que existe una pérdida de función pulmonar con la edad, que podría ser más acusada en pacientes con asma grave. La evolución de la función pulmonar en esta población de asmáticos será analizada con más detalle en un estudio posterior.

No existen muchos estudios en vida real con los que establecer una comparación. Un estudio japonés, retrospectivo, en vida real, pero con un seguimiento muy corto (8 semanas) realizado por Fujiki et al [31] acerca de la seguridad y eficacia de la SITT respecto a la combinación CI/LABA, demostró que, aun siendo ambas terapias efectivas, la TT proporcionaba una mejoría del ACT en pacientes con mal control y asma sintomático en comparación a la doble terapia. El corto seguimiento impide comparaciones con el estudio actual, pero nos orienta hacia una respuesta rápida clínica

después del inicio de la TT. El estudio dirigido por Bogart et al [32], con 890 pacientes incluidos, mostró que los pacientes con SITT necesitan menos uso de corticoides de mantenimiento, tienen menos exacerbaciones de asma y menos uso del SABA de rescate que con su tratamiento anterior, la combinación de CIs/LABA (61.9%), antagonistas de los leucotrienos (51.7%) y corticoides inhalados (18.2%). No obstante, sólo se dispone del resumen de un congreso y no se especifica el periodo de seguimiento ni se examina de forma holística el control del asma, lo que impide la comparación con el estudio actual.

Los resultados indican que la ausencia de exacerbaciones y un ACT mayor, predicen una mejor respuesta a la TT a lo largo del tiempo. Es decir, cuanto peor sea la situación clínica del paciente antes del inicio de la TT, menores posibilidades habrá de que logre un buen control a largo plazo. Un estudio realizado por Casale et al [8] no encontró factores predictores de respuesta a la TT, a pesar de haber examinado numerosas variables: frecuencia de las exacerbaciones (<1 exacerbación previa frente a ≥ 1 exacerbaciones previas), edad (<18 años frente a ≥ 18 años), sexo, antecedentes de tabaquismo, dosis y el tipo de CIs de la intervención o del comparador, el tipo y la dosis de LAMA, o el fenotipo inflamatorio (asma de tipo T2 alto frente a asma de tipo T2 bajo definido por el recuento de eosinófilos en sangre periférica). Nuestros resultados permiten que, en la práctica clínica, prestemos una atención más pormenorizada a los pacientes con mayor gravedad, para no privarles de una escalada terapéutica que pueden necesitar para controlar su asma. Además, hemos observado que la existencia de bronquiectasias como comorbilidad es un potente predictor de fracaso de la TT a largo plazo. Esto es realmente interesante y merece la pena reseñar que las comorbilidades ya han sido relacionadas con peor control del asma [33], especialmente las bronquiectasias, tal y como atestigua el estudio de Cilli et al [34]. Es muy posible que las bronquiectasias cambien el endotipo inflamatorio de los asmáticos [35], desde un endotipo T2-alto a otro T2-bajo, haciéndolos menos susceptibles a una buena respuesta al tratamiento inhalado con CIs y también a sufrir exacerbaciones infecciosas que no puedan ser prevenibles con la TT.

La principal fortaleza de este estudio radica en la aportación de información pertinente para su aplicación en el ámbito clínico. Esto se debe a que se lleva a cabo en

vida real, en contraste con aquellos evaluados en los entornos ideales propios de los ensayos clínicos. Además, no existen hasta la fecha estudios reales y pragmáticos sobre la TT. Cabe reseñar que es multicéntrico, evitando la dificultad de la generalización de los resultados de los estudios realizados en un solo centro hospitalario. La aportación de los factores que dificultan el control a largo plazo con TT es original, pero concuerda con estudios de fármacos biológicos del asma [36] que muestran que, a mayor gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento, hay menor posibilidad de alcanzar objetivos terapéuticos al finalizar el estudio.

La principal limitación de este estudio es el número de participantes por tratarse de un *interim* análisis, ya que este estudio aspira a tener datos de 385 pacientes, con lo cual, estos resultados deben tomarse con cautela. Otras limitaciones son las pérdidas de datos inherentes a los estudios retrospectivos y la falta de exactitud en las diferentes fechas de seguimiento, ya que las citas se establecieron a criterio del facultativo responsable. Otra posible limitación es que no se ha considerado el número de dosis diarias necesarias en las diferentes terapias. Asimismo, tampoco se ha tenido en cuenta el cumplimiento y ello podría ser relevante, ya que de acuerdo con los resultados del estudio ATAUD, la dosificación una vez al día podría ser más efectiva que la dosificación cada 12 horas [9].

7. CONCLUSIONES.

-La TT se ha demostrado efectiva, consiguiendo evitar la escalada terapéutica en un 87,5% de los casos y permitiendo un control óptimo en un 57% de los pacientes.

-Este tratamiento también objetiva una mejoría del ACT y del control de las exacerbaciones. No obstante, no ha demostrado una mejoría significativa en los valores de FEV1 a lo largo del tiempo.

-Una peor condición clínica al inicio de la TT (definida por más síntomas y exacerbaciones) se asocia con falta de eficacia a largo plazo. La presencia de bronquiectasias también dificulta la consecución del control.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, Plana E, Muniozguren N, Martínez-Moratalla J, et al. Changes in the prevalence of asthma in the Spanish cohort of the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS-II). Arch Bronconeumol [Internet]. 2007;43(8):425–30. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129\(07\)60098-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129(07)60098-6)
2. Available at <https://es.statista.com/estadisticas/591505/numero-de-muertes-por-asma-en-espana/>. Accessed on April 3rd 2023.
3. Martínez-Moragón E, Serra-Batlés J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). Arch Bronconeumol [Internet]. 2009;45(10):481–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2009.04.006>
4. MacNeil J, Loves RH, Aaron SD. Addressing the misdiagnosis of asthma in adults: where does it go wrong? Expert Rev Respir Med [Internet]. 2016;10(11):1187–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2016.1242415>
5. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. Respir Res [Internet]. 2012;13(1):50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-13-50>
6. González Barcala FJ, de la Fuente-Cid R, Álvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors associated with asthma control in primary care patients in Spain: The CHAS study. Arch Bronconeumol [Internet]. 2010;46(7):358–63. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129\(10\)70085-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1579-2129(10)70085-9)

7. Gosens R, Gross N. The mode of action of anticholinergics in asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;52(4):1701247. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01247-2017>
8. Casale TB, Foggs MB, Balkissoon RC. Optimizing asthma management: Role of long-acting muscarinic antagonists. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2022;150(3):557–68. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2022.06.015>
9. de Llano LP, Sanmartin AP, González-Barcala FJ, Mosteiro-Añón M, Abelaira DC, Quintas RD, et al. Assessing adherence to inhaled medication in asthma: Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. The ATAUD study. *J Asthma* [Internet]. 2018;55(9):933–8. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2018.1426769>
10. Rodríguez-García C, Lourido-Cebreiro T, González-Barcala F-J. The ATAUD study: The need to improve adherence. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2019;55(10):509–10. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.01.014>
11. Averell CM, Laliberté F, Duh MS, Wu JW, Germain G, Faison S. Characterizing real-world use of tiotropium in asthma in the USA. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2019;12:309–21. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S216932>.
12. Busse WW, Abbott CB, Germain G, Laliberté F, MacKnight SD, Jung Y, et al. Adherence and persistence to single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy for asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2022;10(11):2904-2913.e6. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2022.06.010>
13. Lin L, Liu C, Cheng W, Song Q, Zeng Y, Li X, et al. Comparison of treatment persistence, adherence, and risk of exacerbation in patients with COPD treated with single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy: A prospective observational study in China. *Front Pharmacol* [Internet].

2023;14:1147985. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1147985>

14. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(13):1198–207. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208606>

15. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011;128(2):308–14. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.039>

16. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10210):1737–49. Disponible en:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)

17. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase A-M, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(10):1000–12. Disponible en:

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9)

18. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med* [Internet]. 2020;170(106021):106021.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106021>

19. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet L-P, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;9(1):69–84. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30389-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30389-1)
20. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. *Eur Respir J* [Internet]. 2021;58(3):2004233. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.04233-2020>
21. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium respimat add-on is efficacious in symptomatic asthma, independent of T2 phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018;6(3):923-935.e9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.037>
22. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Disponible en: <https://www.gemasma.com/user/login?destination=/profesionales>. Revisada el 27 de diciembre del 2022.
23. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Revisada el 27 de diciembre del 2022
24. Crimi C, Campisi R, Noto A, Genco S, Cacopardo G, Nolasco S, et al. Comparability of asthma control test scores between self and physician-administered test. *Respir Med* [Internet]. 2020;170(106015):106015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106015>
25. Schatz M, Kosinski M, Yaras AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin*

Immunol [Internet]. 2009;124(4):719-23.e1. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.053>

26. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice: Standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med [Internet].

2009;180(1):59–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-060ST>

27. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of asthma (GEMA). Arch Bronconeumol [Internet].

2017;53(8):443–9. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.04.002>

28. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2013;49(9):388–401.

29. Zhang G-Q, Özüygür Ermis SS, Rådinger M, Bossios A, Kankaanranta H, Nwaru B. Sex disparities in asthma development and clinical outcomes: Implications for treatment strategies. J Asthma Allergy [Internet]. 2022;15:231–

47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S282667>

30. Ojanguren I, Pilia MF. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy in patients with inadequately controlled asthma: the CAPTAIN trial. Breathe (Sheff) [Internet]. 2021;17(1):200279. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1183/20734735.0279-2020>

31. Fujiki R, Kawayama T, Furukawa K, Kinoshita T, Matsunaga K, Hoshino T. The efficacy and safety of first-line single-inhaler triple versus dual therapy in controller-naïve and symptomatic adults with asthma: A preliminary retrospective cohort study. J Asthma Allergy [Internet]. 2023;16:227–37.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S401505>

32. Bogart M, Germain G, Laliberté F, Mahendran M, S Duh M. Real-world impact of triple therapy with fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol on asthma control among us patients with asthma. *Chest* [Internet]. 2022;162(4):A1930–1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.1598>
33. Domínguez-Ortega J, Luna-Porta JA, Olaguibel JM, Barranco P, Arismendi E, Barroso B, et al. Exacerbations among patients with asthma are largely dependent on the presence of multimorbidity. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2022;33(4):0. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0816>
34. Cilli A, Uzer F, Boztepe Z. Clinical effects of asthma and bronchiectasis coexistence. *Chest* [Internet]. 2018;154(4):19A. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.016>
35. Matabuena M, Salgado FJ, Nieto-Fontarigo JJ, Álvarez-Puebla MJ, Arismendi E, Barranco P, et al. Identification of asthma phenotypes in the Spanish MEGA cohort study using cluster analysis. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2023;59(4):223–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2023.01.007>
36. Kavanagh JE, d’Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a “super-responder” to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest* [Internet]. 2020;158(2):491–500. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.042>

ANEXO 1. CRD

VISITA BASAL: Es la visita con la fecha índice, cuando se prescribe la triple terapia. Por lo tanto, todos los datos son correlativos a esa fecha.

- Fecha de la visita:
- Edad:
- Sexo:
- IMC:
- **Comorbilidades:**
 - Edad de inicio del asma: inicio < 12 años/ inicio tardío.
 - Número de hospitalizaciones previas por exacerbación asmática.
 - Número de hospitalizaciones en UCI previas por exacerbación asmática.
 - Número de exacerbaciones asmáticas severas en el ultimo año.
 - Comorbilidades: rinitis, sinusitis, poliposis, enfermedad exacerbada por ácido acetil salicílico (EREA), ABPA, reflujo gastroesofágico, obesidad, apnea del sueño, ansiedad , depresión.
 - Prick test Positivo/negative.
 - IgE
 - Eosinófilos (ultimo valor en situación de estabilidad)
 - ACT
 - FEV 1 prebroncodilatador (litros)
 - FEV 1 prebroncodilatador (% predicho)
 - FEV 1/FVC prebroncodilatador
 - FEV1 postbroncodilatador (litros)
 - FEV1 postbroncodilatador (%predicho)
 - FEV1/FVC postbroncodilatador.
 - Test broncodilatador positive (si/no)
 - FENO (ppb)

Tratamiento:

Medicación	1-2 veces al día	Dosis total diaria
Salmeterol/fluticasona		
Vilanterol/fluticasona		
Budesonida/formoterol		
Beclometasona/formoterol		
Formoterol/fluticasona		
Fluticasona		
Budesonida		
Mometasona		
Ciclesonida		
Tiotropio		
Glicopirronio		
Umeklidinio		
Aclidinio		
Indacaterol		
Olodaterol		
Vilanterol		
Teofilina		
Montelukast		

VISITA SEMANA 16, VISITA SEMANA 52 O ÚLTIMA EVALUACIÓN CLÍNICA:

¿Se realizó la visita clínica? Si No

Si. Fecha de la semana de la visita (16, 52 o última evaluación clínica): __/__/____

NO. retirada. Fecha __/__/____ La retirada debido a:

- Pérdida de seguimiento
- Pérdida de mejoría clínica: ACT <20 y/o exacerbaciones severas.
- Razones administrativas
- Reacción adversa
- Enfermedad intercurrente
- Muerte

DATOS CLÍNICOS:

ACT

Desde la última visita hubo:

- Exacerbaciones (si ninguna indicar 0):
- Visitas no programadas. (Si ninguna indicar 0):
- Número de hospitalizaciones (Si ninguna indicar 0):
 - Número de hospitalizaciones en cuidados intensivos (Si ninguna indicar 0):
 - Días de ingreso:

Espirometría:

- FEV1 prebroncodilatador (litros):
- FEV1 prebroncodilatador (%teor):
- FEV1 postbroncodilatador (litros):
- FEV1 post broncodilatador(% teor):
- FEV1/FVC prebroncodilatador:
- FEV1/FVC postbroncodilatador:

Espirometría: los resultados de los pacientes a los que se les ha realizado la prueba bajo su medicación habitual se consideran resultados postbroncodilatador.

TT tratamiento

El paciente continuar tratamiento con TT: Si ○ No ○

Si NO, la TT fue retirada debido a:

- No mejoría clínica: ACT <20 exacerbations
- Reacción adverse asociada a la TT:

¿Se ha escalado el tratamiento? **Si** ○ **No** ○

Si SI, por favor especificar: Corticoide sistémico ○ Biológico ○

¿ El resto de la medicación de asma ha sido modificada? **Si** ○ **No** ○

Si SI, introduce el tratamiento actual:

