

TBJ

The Breathe Journal

Revista de divulgación científica de Chiesi México

¿Cuándo utilizar triple terapia en asma?

Dr. Francisco J. Cuevas Schacht

Número: 1 / 2023

1

Aspectos generales

2

Asma de difícil control

3

¿Por qué agregar antagonistas muscarínicos a mi paciente con asma?

4

Usos e indicaciones de la triple terapia en asma



Título: TBJ The Breathe Journal

Reserva de derechos al uso exclusivo: 04-2022-040614175400-102

Revista de divulgación científica de Chiesi México

¿Cuándo utilizar triple terapia en asma?

Autor: Francisco J. Cuevas Schacht. Neumólogo, pediatra y endoscopista. Jefe del Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría. Coordinador académico y fundador del Colegio Mexicano de Neumólogos Peditras (CMNP). Miembro de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax y de la Sociedad Mexicana de Pediatría.

Editor en jefe: Dra. Jacqueline Lorena Aguilar Zanela

Editor médico: Dr. Pablo Romero Morelos, Sistema Nacional de Investigadores nivel I

Coordinación editorial: Lic. María Teresa Dávila Ortiz de Montellano

Diseño editorial: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

2022® Lettr@ G Editorial SA de CV. Retorno 55 núm. 2, int. C. Colonia Avante, alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, CP 14460

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G ni la de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Índice

Introducción	4
Aspectos generales	5
Asma de difícil control	6
Definición	
Papel de la vía aérea pequeña en el asma	
Sistema nervioso parasimpático y acetilcolina en asma	
Vía aérea pequeña en asma de difícil control	
Consideraciones en el manejo del asma de difícil control	
¿Por qué agregar antagonistas muscarínicos a mi paciente con asma?	19
Modo de acción de los anticolinérgicos	
Uso clínico	
Antagonistas muscarínicos de acción prolongada	
Usos e indicaciones de la triple terapia en asma	22
Aspectos clínicos y resultados de diferentes combinaciones de TTI	
Importancia de la formulación extrafina e impacto en el depósito pulmonar de la triple terapia con BDP/FF/GLY	
Conclusiones	29
Fuentes consultadas	31

Introducción

El asma es una de las enfermedades inflamatorias crónicas del aparato respiratorio más frecuentes en el mundo y afecta a todos los grupos etarios.¹ Su prevalencia varía entre 260 millones y 300 millones de pacientes, con una mortalidad global registrada en 2019 de 461 mil casos.²⁻⁴ En México, como en otros países latinoamericanos, la prevalencia del asma varía de 5 a 18%.¹ Esta enfermedad constituye un síndrome heterogéneo con diversas variantes clínicas que requieren un abordaje especializado y multidisciplinario para alcanzar su control, además del uso de diversos fármacos en los casos más graves.⁵

La importancia del asma, tanto en su prevalencia como en su repercusión asistencial y económica, se ha visto reflejada en la proliferación de un gran número de normativas y consensos dirigidos a establecer pautas terapéuticas unificadas según la gravedad del proceso. Desafortunadamente, y a pesar de contar con más de 200 años de investigación médica sistematizada y más de cuatro décadas de guías internacionales de buena práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de este padecimiento,⁶ **sólo 30 a 50% de los casos han alcanzado el control total de los síntomas;**⁷ **el otro 50% no está controlado o lo está de forma parcial,** lo que determina un fuerte impacto en el paciente, su familia y la sociedad en la que se desenvuelve.^{4,5,8}

Por lo anterior es importante avanzar en la atención a los pacientes asmáticos, pues en la mayoría de los países la carga económica que significa es muy elevada; sin embargo, si se lograra el control total de la sintomatología, los costos médicos directos asociados podrían reducirse potencialmente en 20%.^{4,8}

Aspectos generales

Las características fisiopatológicas en todos los pacientes asmáticos incluyen convencionalmente tres puntos relevantes (**Figura 1**):

- 1.- Inflamación epitelial:** alérgica, eosinofílica, neutrofílica y/o paucigranulocítica.
- 2.- Disfunción mucociliar:** hipersecreción de moco, alteraciones de motilidad ciliar.
- 3.- Modificaciones del tono en el músculo liso bronquial:** broncoconstricción, remodelación.



Figura 1. Características fisiopatológicas en el asma.

Fuente: imágenes cortesía Dr. Francisco Cuevas Schacht. Instituto Nacional de Pediatría.

La inflamación conduce a una **limitación generalizada del flujo de aire**, cuyo equivalente fisiopatológico en las pruebas de función pulmonar son un FEV1 (*volumen espiratorio forzado del primer segundo*) y un PEF (*flujo espiratorio pico*) reducidos. El predominio, la persistencia y la exacerbación de alguna o todas las características anteriores llevan a la expresión clínica determinada por los diferentes fenotipos que caracterizan a los pacientes con asma, siendo los cinco más comunes **el asma alérgica de inicio temprano, el asma eosinofílica de inicio tardío, el asma inducida por ejercicio, el asma asociada con obesidad y el asma neutrofílica**.^{1,3,9}

Desde el punto de vista clínico, los signos y síntomas del asma varían entre los individuos. Son comunes la falta de aliento episódica, las sibilancias, la tos y la sensación de que la inspiración ya no es posible debido a la hiperinflación de los pulmones. En conjunto, las características fisiopatogénicas y la evolución de los signos y síntomas determinan el enfoque terapéutico para alcanzar el control.¹

Asma

de difícil control

Definición

Las guías de buena práctica clínica establecen que el asma está bien controlada cuando no existen síntomas de la enfermedad, exacerbaciones, necesidad de emplear medicación de rescate ni restricciones para realizar actividades físicas habituales, la función pulmonar es normal y el tratamiento no ocasiona efectos adversos; en cambio, el asma mal controlada es la que cursa con alguno o varios de los puntos anteriores.⁷ En consecuencia, el **asma de difícil control puede definirse como el asma insuficientemente o mal controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de la gravedad clínica.**⁵

En la bibliografía anglosajona se emplean habitualmente los términos de asma refractaria al tratamiento, asma de difícil control o asma resistente al tratamiento para definir una enfermedad más grave. Por otro lado, si se adoptan los criterios de la lengua española, el término más utilizado es el de asma de difícil control, que aglutina todas las variantes o fenotipos de la enfermedad, entre estos el asma grave, de riesgo vital, inestable, dependiente de corticoides o resistente a corticoides.^{7,10}

La clasificación del asma en una serie de niveles o escalones de acuerdo con la sintomatología del paciente, su calidad de vida y sus valores de función pulmonar facilita el establecimiento de criterios de actuación y manejo terapéutico, porque en función de esos diferentes niveles se utilizará determinada línea de manejo previamente establecida por los diferentes consensos publicados.

Las guías o lineamientos internacionales para el manejo actual del asma (entre los que destacan GINA, NAEPP, BTS, GEMA, MIA) coinciden en señalar que las razones más frecuentes por las que los pacientes adultos no alcanzan el control son, principalmente, las que se muestran en la Tabla 1.^{3-5,8,11}

Más de la mitad de los pacientes con asma alérgica en Estados Unidos permanecen no controlados, a pesar de estar bajo tratamiento combinado de esteroides inhalados (ICS) más broncodilatadores β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA).⁵ En este sentido, se ha descrito que cuando los pacientes responden de forma subóptima a los corticoesteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada, se exponen al **uso de dosis altas de corticoesteroides orales o ICS, e incluso a sobreuso de agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA)**, lo que puede provocar efectos colaterales o secundarios significativos con costos más altos que aquellos con la enfermedad controlada.^{12,13}

Tabla 1. Factores por los que los pacientes adultos no alcanzan el control del asma

Factores relacionados con la enfermedad	Factores relacionados con el paciente	Factores extrínsecos
Compromiso significativo de la vía aérea pequeña Insensibilidad relativa al uso de corticoesteroides Inflamación neutrofílica	Adherencia al tratamiento Uso de dispositivos Interpretación en el nivel de control	Rinosinusitis crónica asociada a poliposis nasal Obesidad Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disbiosis Granulomatosis eosinofílica como poliangitis Exposición a alérgenos y a sensibilizadores ocupacionales Tabaquismo

Fuente: elaboración del autor.

Por otro lado, las implicaciones del asma grave no controlada no sólo se limitan a los costos excesivos, sino que también pueden impactar en el curso de la enfermedad, pues en un estudio observacional se reportó que los pacientes con asma grave no controlada experimentaron significativamente más exacerbaciones de asma (tasa ajustada o cociente de riesgos 2.12; IC de 95%, 1.94-2.32) en comparación con aquellos pacientes con asma controlada.^{4,13}

Las alteraciones de la función respiratoria que definen al **asma de difícil control** se sintetizan en tres aspectos:⁷

1. Limitación obstructiva al flujo aéreo que no se modifica tras un tratamiento esteroideo durante al menos 15 días.

2. Hiperreactividad bronquial intensa frente a estímulos que habitualmente no producen broncoespasmo.

3. Variabilidad excesiva en el calibre de las vías aéreas, particularmente en la vía aérea periférica.

Existen también diferencias en el comportamiento de la mecánica pulmonar que modifican las relaciones entre las presiones y los flujos respiratorios y que condicionan cambios en los volúmenes pulmonares. La disminución en el retroceso elástico pulmonar y la obstrucción bronquial determinan los fenómenos de hiperinsuflación, cierre precoz de las vías aéreas y limitación al flujo espiratorio. El atrapamiento y la obstrucción al flujo aéreo empeoran aún más durante el esfuerzo, dando lugar a la aparición de hiperinsuflación dinámica.^{7,14,15}

Los mecanismos patológicos inherentes al asma de difícil control no están totalmente aclarados en la actualidad, aunque la mayoría de los estudios identifican el remodelado de la vía aérea con engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia del músculo liso, hiperplasia glandular y afectación de la vía aérea pequeña con inflamación del bronquiolo terminal.⁷

Papel de la vía aérea pequeña en el asma

La vía aérea intratorácica se divide de manera dicotómica asimétrica en 23 generaciones, las primeras 16 conducen el aire que respiramos, englobadas en la **Zona de Conducción**, y el resto conforman la **Zona Respiratoria** (17 a 23) donde se incluye la zona de intercambio de gases. (**Figura 2**).¹⁶

Con respecto a la relación generación y diámetro, la vía aérea se divide en **Vía aérea grande o central** con diámetro mayor a 2 mm, correspondiendo de la generación 0 a la 7, y **Vía aérea pequeña o periférica** (VAP), aquella menor a 2 mm a partir de la generación 8 y logrando ese diámetro en la totalidad de las vías aéreas en la generación 16. Debido a sus características intrínsecas, es la zona más vulnerable del sistema respiratorio.¹⁷ (Figura 2)

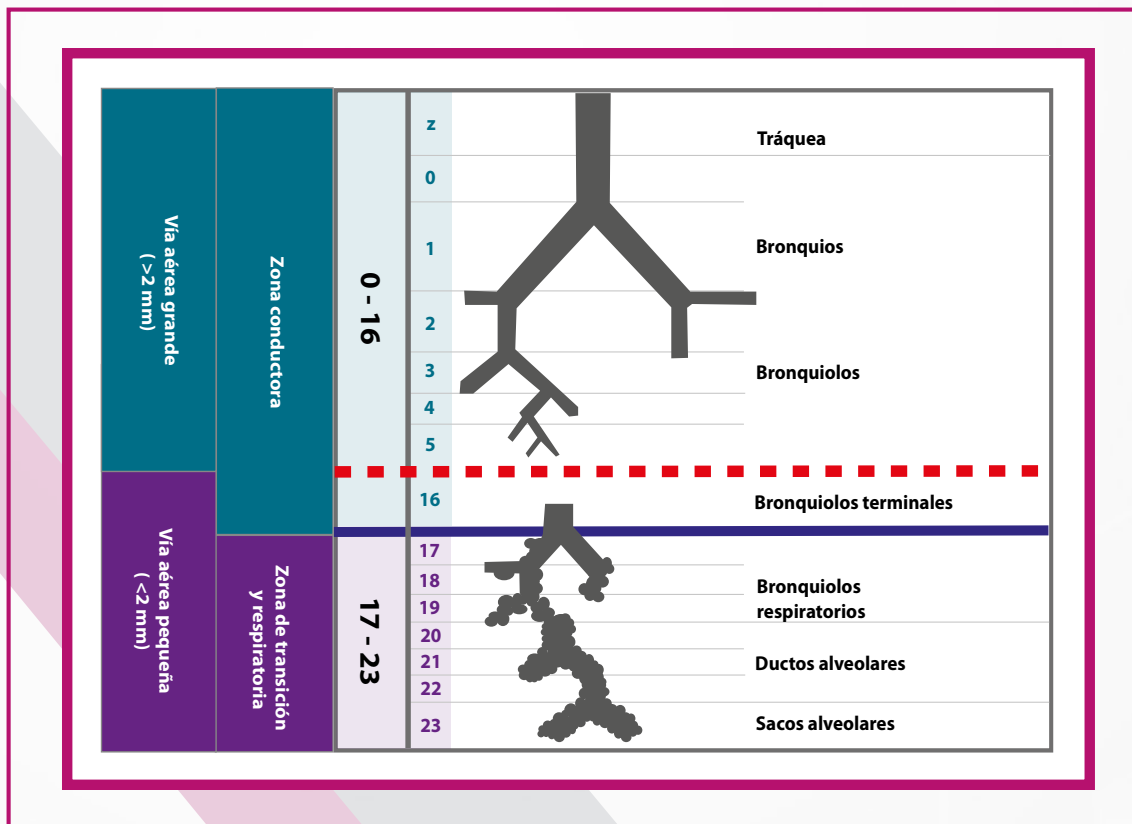


Figura 2. División dicotómica asimétrica de la vía aérea intratorácica. Diferencias entre la zona de conducción y respiratoria, así como la vía aérea central y periférica.

Fuente: imagen modificada por el autor con información de Bjermer et al., 2014.¹⁶ McNulty et al., 2014,¹⁷ Macklem et al., 1967¹⁸ y Weibel, 1963.¹⁹

Esta **zona “silente”** representa el 98.8% (aproximadamente 4,500 ml) del volumen pulmonar total y 10-25% de la resistencia pulmonar total; sin embargo, cuando hay disfunción de la VAP esta resistencia alcanza hasta el 90% de la resistencia total.^{17,20}

Así mismo, la VAP posee características histológicas propias:

- **Carece de cartílago**, por lo que es fácilmente colapsable durante la espiración forzada o la contracción del músculo liso.²⁰⁻²⁴
- **Proporción relativamente mayor de músculo liso y menos células caliciformes** secretoras de moco en la capa epitelial.²¹
- Existen plicaturas que **forman valles y crestas**.²⁵
- **Flujo de aire laminar** en comparación con el flujo de alta velocidad y turbulento de la vía aérea central.¹⁷
- **Gran cantidad de receptores para corticoesteroides, adrenérgicos β_2 y receptores muscarínicos M_3** .²⁵

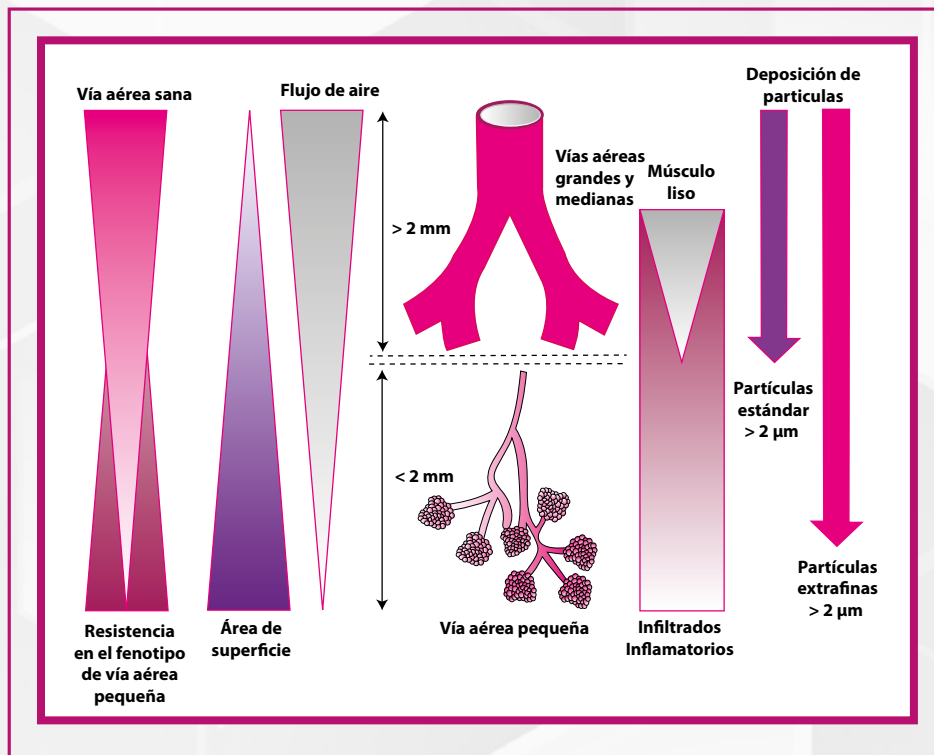


Figura 3. Fenotipo de asma con disfunción de vía aérea pequeña

En personas con vía aérea sana, la resistencia, velocidad de flujo y presencia del músculo liso en las paredes bronquiales van en disminución desde la vía respiratoria grande (>2 mm de diámetro) hasta la vía aérea pequeña (<2 mm de diámetro); con un incremento en la superficie de la sección transversal. En el asma, los infiltrados inflamatorios de la mucosa ocurren a lo largo del árbol bronquial, pero con un incremento de la resistencia periférica desproporcionada en pacientes con fenotipo de disfunción de la vía aérea pequeña. Las partículas de tamaño convencional (>2 μm) sólo alcanzan la vía aérea de diámetro grande y mediano, mientras que las partículas inhaladas extrafinas (<2 μm) alcanzan mejor la vía aérea más distal, desbloqueando la llamada “zona silenciosa” en el asma.

Fuente: Lipworth et al., 2014.²⁶

La **disfunción de la vía aérea pequeña o periférica (small airway disease, SAD)** está presente en todos los estadios clínicos del asma y afecta por lo menos a 50-60% de las personas que padecen esta enfermedad, aunque Postma et al. reportan hasta 91% (**Figura 4**).^{21,26,27}

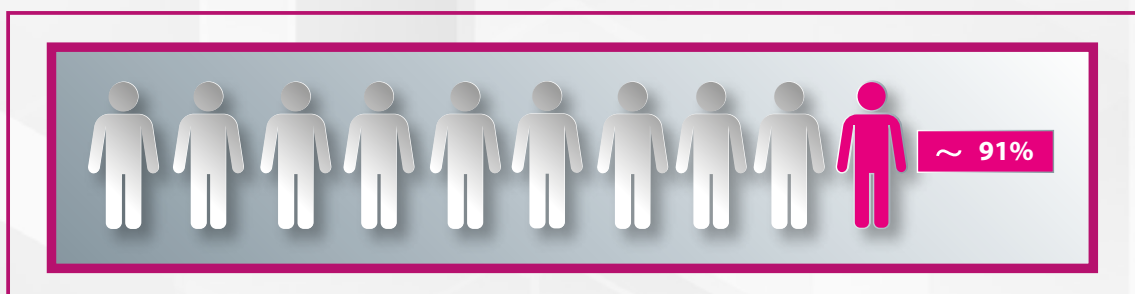


Figura 4. Prevalencia de SAD en asma.

Se encuentra presente hasta en el 91% de los pacientes con asma.

Fuente: Postma et al., 2019.²⁷

Se han descrito varias anomalías específicas en esta zona, como infiltración celular en las paredes bronquiales, los alveolos y los espacios perivascuales, hiperplasia de células caliciformes del epitelio, acumulación de moco y células inflamatorias que obstruyen la luz de la vía aérea, engrosamiento del músculo liso y remodelación de la submucosa.^{16,21,28}

La VAP exhibe una mayor resistencia en los pacientes con asma moderada a severa, pero normalmente esta zona se dilata en respuesta a una inspiración profunda, especialmente en presencia de obstrucción del flujo de aire documentada por espirometría. Esta respuesta funcional sugiere que, en pacientes con asma, es apropiado centrarse en la VAP para lograr un mejor control, ya que esta región funcional sigue siendo sensible a las terapias broncoprotectoras.²⁸

El papel que desempeñan las VAP en el asma se considera cada vez más como un objetivo potencial para optimizar el control, pues la hiperinsuflación dinámica resultante de la inflamación en esta zona es prevalente y determinante en el asma moderada a grave y está relacionada con cambios importantes en la vida diaria del paciente, como un peor control de la enfermedad, peor calidad de vida y un mayor riesgo de exacerbación.^{16,21,29}

Sistema nervioso parasimpático y acetilcolina en asma

En el aparato respiratorio, el sistema nervioso parasimpático desempeña un papel importante en la regulación del tono broncomotor, ya que diversos estímulos pueden provocar aumentos reflejos en la actividad parasimpática, contribuyendo a la broncoconstricción. Uno de los mediadores de esta respuesta es la **acetilcolina**, que es un neurotransmisor parasimpático con predominancia en el aparato respiratorio y que es liberado por neuronas respiratorias y por células no neuronales, uniéndose a los receptores muscarínicos M_1 , M_2 y M_3 en las células epiteliales, músculo liso y glándulas submucosas, provocando con esto broncoconstricción, aumento de la secreción traqueobronquial y estimulación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico.^{4,21}

Por otro lado, las **fibras nerviosas parasimpáticas del nervio vago son activas en reposo y generan un tono básico estable, fácilmente reversible en el músculo liso de la vía aérea (airway smooth muscle, ASM)**. Esta respuesta puede ser modulada por la activación de fibras aferentes vagales después de diferentes estímulos (ya sean mecánicos o químicos mediados por la liberación de acetilcolina), que activan los receptores muscarínicos (mAChR) ubicados postsinápticamente en el ASM. Lo anterior contribuye a la inflamación y remodelación de las vías respiratorias, a la regulación del crecimiento del músculo liso y al incremento de la densidad de los ganglios parasimpáticos, con la consiguiente liberación de acetilcolina y el aumento del tono colinérgico (**Figura 5**).⁴

Los mAChR se encuentran predominantemente en los bronquios, pero su densidad disminuye de los bronquios segmentarios a los subsegmentarios. Sin embargo, los mAChR M_3 , aunque no los mAChR M_2 , se expresan y activan en la VAP por la denominada ACh no neuronal, que es liberada por las células epiteliales que expresan acetiltransferasa de colina (ChAT) en respuesta a estímulos inflamatorios. No obstante, investigaciones recientes sugieren que la VAP está inervada en un grado similar al de las vías respiratorias grandes.²¹

Las fuentes de acetilcolina y receptores M_3 se expresan en varios tipos de células inflamatorias. Además, los adrenorreceptores β_2 también están presentes en las células inflamatorias como los mastocitos, monocitos, eosinófilos, linfocitos T y neutrófilos, posibilitando que se produzca una interacción entre los receptores muscarínicos M_3 y los receptores adrenérgicos RA- β_2 a este nivel.²¹

La inflamación de la vía aérea estimula a células no neuronales y a la neurona vagal para que liberen acetilcolina, dando como resultado una **mayor hiperreactividad bronquial**. La remodelación de la

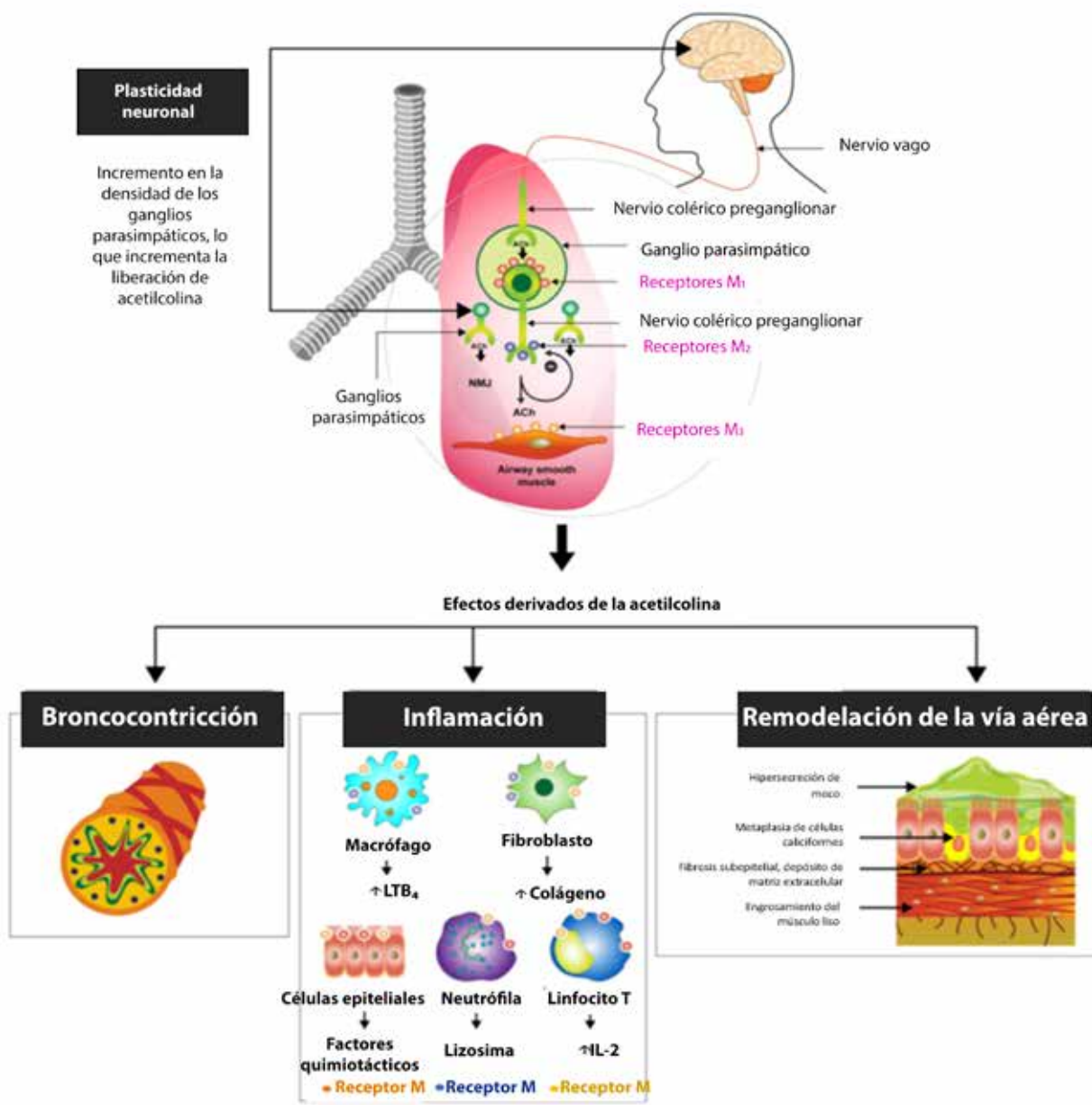


Figura 5. Papel de la acetilcolina en la fisiopatología del asma.

La acetilcolina liberada por el nervio vago interactúa con receptores muscarínicos M₃ en los músculos lisos de las vías respiratorias y provoca una serie de efectos posteriores, como broncoconstricción, inflamación y remodelación de vías aéreas, que se asocia con hipersecreción de moco, metaplasia de células caliciformes, fibrosis subepitelial, depósito de colágeno y engrosamiento de músculos. El asma también se asocia con la plasticidad neuronal, que es aprovechada por un aumento en la densidad de los ganglios parasimpáticos y un incremento posterior en la liberación de acetilcolina que amplifica aún más sus efectos. LTB₄: leucotrieno B₄; M: muscarínico; UNM: unión neuromuscular; ACh: acetilcolina.

Fuente: tomado de Casale et al., 2022.⁴

vía aérea implica cambios estructurales, como metaplasia de células caliciformes, engrosamiento del músculo liso y depósito de matriz extracelular.²¹

El aumento de la liberación de acetilcolina se acompaña de una intensa infiltración de eosinófilos, incluso en ausencia de una deficiencia de acetilcolinesterasa. La distribución cuantitativa de acetilcolina en el tejido pulmonar se asocia con la gravedad del asma, lo que implica que los niveles de células inflamatorias afectan potencialmente los niveles de acetilcolina en la patología del asma.²¹

Si se consideran los diversos efectos de la acetilcolina en la fisiopatología del asma y en la distribución, cantidad y localización de los receptores muscarínicos en la vía aérea grande y pequeña, los **antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA)** como el tiotropio, glicopirronio o umeclidinio podrían usarse como complemento alternativo en el tratamiento del asma (**Tabla 2**).²¹

Tabla 2. Distribución y cantidad de los receptores muscarínicos y adrenérgicos

Estructura	División bronquial	Distribución y cantidad de los receptores muscarínicos M ₂ y M ₃ y de los receptores adrenérgicos β ₁ y β ₂			
		M ₂ mAChR	M ₃ mAChR	β ₁ -AR	β ₂ -AR
Tráquea	0				
Bronquios primarios	1				
Bronquios secundarios	2				
Bronquios terciarios	3	47	48	0	50
Bronquios pequeños	4				
Bronquiolos	5-7				
Bronquiolos terminales	8-16	11	28	0	85
Bronquiolos respiratorios	17-19	27	0	98	205
Ductos y sacos alveolares	20-23				

Fuente: Cazzola et al., 2021.²¹

Vía aérea pequeña en asma de difícil control

Desde 2014, Lipworth definió que los pacientes con el **fenotipo de asma asociado a SAD** eran individuos en quienes la enfermedad no se controla de manera óptima, pero que tienen valores relativamente adecuados para las medidas convencionales de la función pulmonar, como el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1), a pesar de una cantidad desproporcionada de SAD. Dichos pacientes pueden identificarse por una puntuación en el cuestionario de control del asma superior a 1.5, síntomas diurnos y nocturnos persistentes, uso regular de terapia de rescate o un requerimiento de corticosteroides orales durante una infección respiratoria viral.²⁶

Este año, como refuerzo al estudio ATLANTIS, el post hoc reunió características de un fenotipo de pacientes con asma llamado **Limitación Persistente del flujo Aéreo (PAL)** relacionado con asma de larga duración, infecciones recurrentes, tabaquismo actual, sexo masculino, mayor edad, diagnóstico temprano, eosinofilia periférica, bajo porcentaje de macrófagos y elevado de monocitos en esputo. Este fenotipo PAL se define, entonces, como FEV1 postbroncodilatador $\leq 80\%$ del predicho y relación *FEV1/FVC (porcentaje de volumen total espirado/capacidad vital forzada)* de ≤ 0.7 . Inicialmente, los parámetros que indican SAD están determinados por un flujo espiratorio forzado medio al 25-75% (FEF 25-75) y por un flujo espiratorio forzado al 50% (FEF 50) que reflejan la obstrucción de las vías aéreas pequeñas,²¹ en tanto que el volumen residual sobre la capacidad pulmonar total (% de los valores predichos) es un indicador de hiperinflación. Sin embargo, en la actualidad se plantean nuevas perspectivas.³⁰

La PAL ocurre en pacientes con asma persistente de difícil control que muestran una restricción importante del flujo aéreo y mayor SAD. Adicionalmente, la PAL ha demostrado no sólo estar presente en los casos de asma severa, sino también en asma leve, hasta en 21% de los pacientes de acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA) pasos 1 y 2; en estos pacientes la edad, el sexo femenino y la eosinofilia son predictores de exacerbación.

Así mismo, la evidencia disponible señala que el fenotipo PAL tiene hasta cinco veces más exacerbaciones, convirtiéndose en un importante predictor de exacerbaciones. En el asma grave se ha demostrado que los pacientes con PAL responden bien al tratamiento adicional con antagonistas muscarínicos de acción prolongada; por lo que en los pacientes con asma leve (GINA pasos 1 y 2) podría aumentarse la intensidad del tratamiento con el objetivo de reducir el riesgo de exacerbaciones.³¹

Consideraciones en el manejo del asma de difícil control

En el asma de reciente diagnóstico, es frecuente que pacientes y médicos se pregunten qué esperar al iniciar el tratamiento, el cual debe seguir un plan global consensuado para mejorar los síntomas, mantener la función pulmonar normal o casi normal, prevenir agudizaciones y tener una buena calidad de vida. Desafortunadamente, a pesar de las opciones de tratamiento eficaces y seguras que describe la literatura médica, hasta el 40% de los pacientes con asma, continúan sin control, lo que impone una **carga inaceptable en la calidad de vida de los pacientes, en los sistemas de salud y en la sociedad a través de la pérdida de productividad.**^{32,33}

La clasificación del asma en una serie de niveles o escalones de acuerdo con la sintomatología del paciente, su calidad de vida y sus valores de función pulmonar, facilita el establecimiento de criterios de actuación y manejo terapéutico, ya que, en función de sus diferentes niveles, se utilizará determinada línea de manejo previamente establecida por los diferentes consensos publicados.³³

La piedra angular del tratamiento del asma es el uso de corticoesteroides inhalados. En los casos en los que existe un aumento de la gravedad de la enfermedad o se determina que el control es subóp-

timo, las guías sugieren un enfoque gradual para escalar la terapia, lo que incluye aumentar la dosis de los corticoesteroides inhalados, junto con terapias complementarias como β_2 de larga acción (LABA), antimuscarínicos (LAMA), esteroides orales (CO) y/o agentes biológicos (**Figura 6**).^{1,21,33}

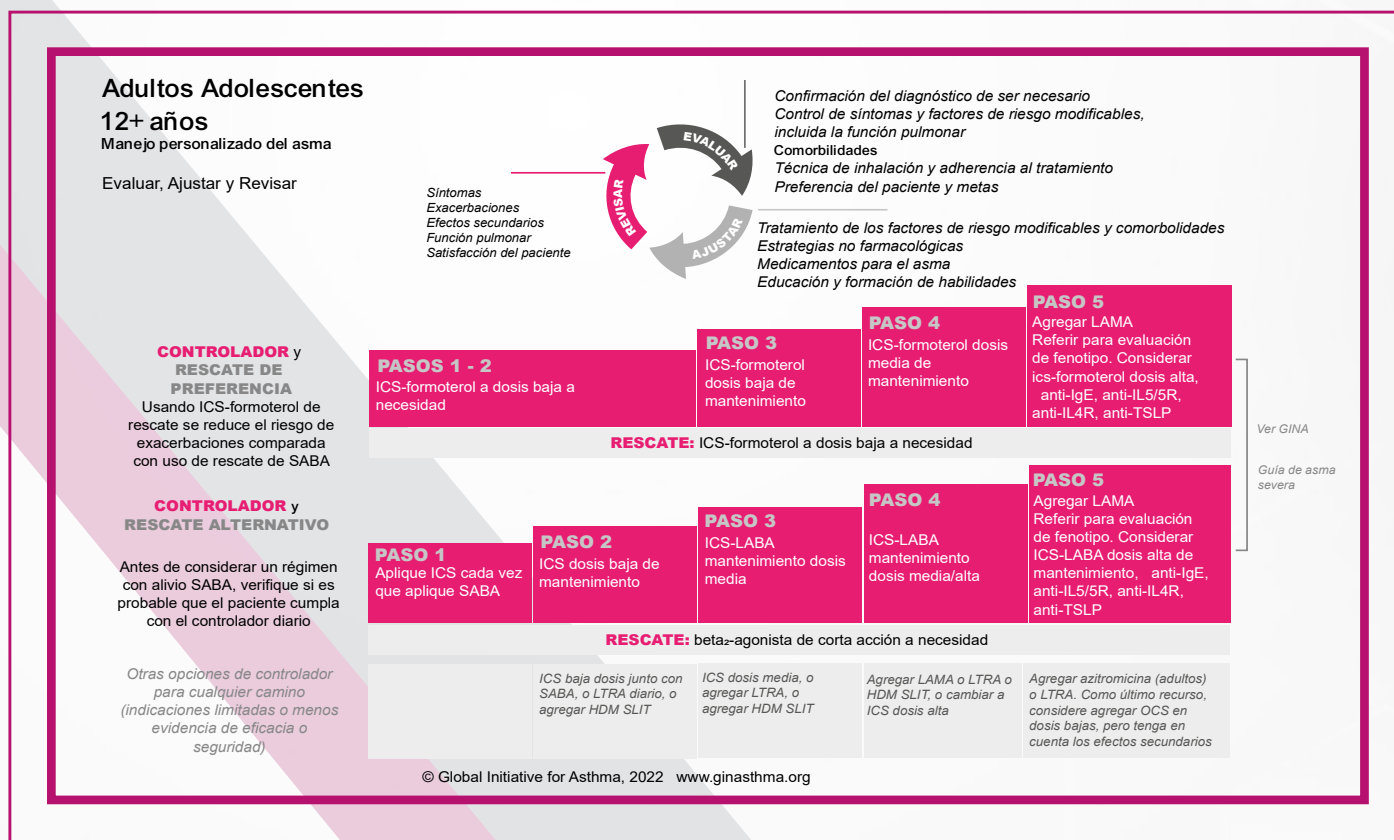


Figura 6. Tratamiento de control inicial sugerido en adolescentes y adultos con diagnóstico de asma.

Fuente: tomado de GINA 2022¹ y Buhl et al., 2020.³³ Modificado por el autor.

En pacientes de 12 años en adelante, los agonistas β de acción prolongada (LABA) son actualmente la terapia adyuvante preferida junto con los corticoesteroides inhalados.³³ Si el control continúa subóptimo, las opciones incluyen aumentar la dosis de corticoesteroides inhalados y agregar complementos como antimuscarínicos, corticoesteroides orales (CSO) o productos biológicos (**Figura 7**).

La atropina puede causar broncodilatación y disminución de la secreción traqueobronquial en individuos sanos mediante el bloqueo del tono parasimpático (vagal) en los pulmones, sus efectos en el sistema respiratorio son más significativos en pacientes con alguna enfermedad respiratoria. Esta sustancia puede inhibir la broncoconstricción causada por la histamina, la bradicinina y los eicosanoides, lo que presumiblemente evidencia la participación de la actividad parasimpática refleja (vagal) en la broncoconstricción provocada por estos agentes. La capacidad para bloquear los efectos broncoconstrictores constituye la base para el uso de antagonistas de los receptores muscarínicos, junto con los agonistas de los receptores β -adrenérgicos en el tratamiento del asma.³⁴

BRONCODILATADORES

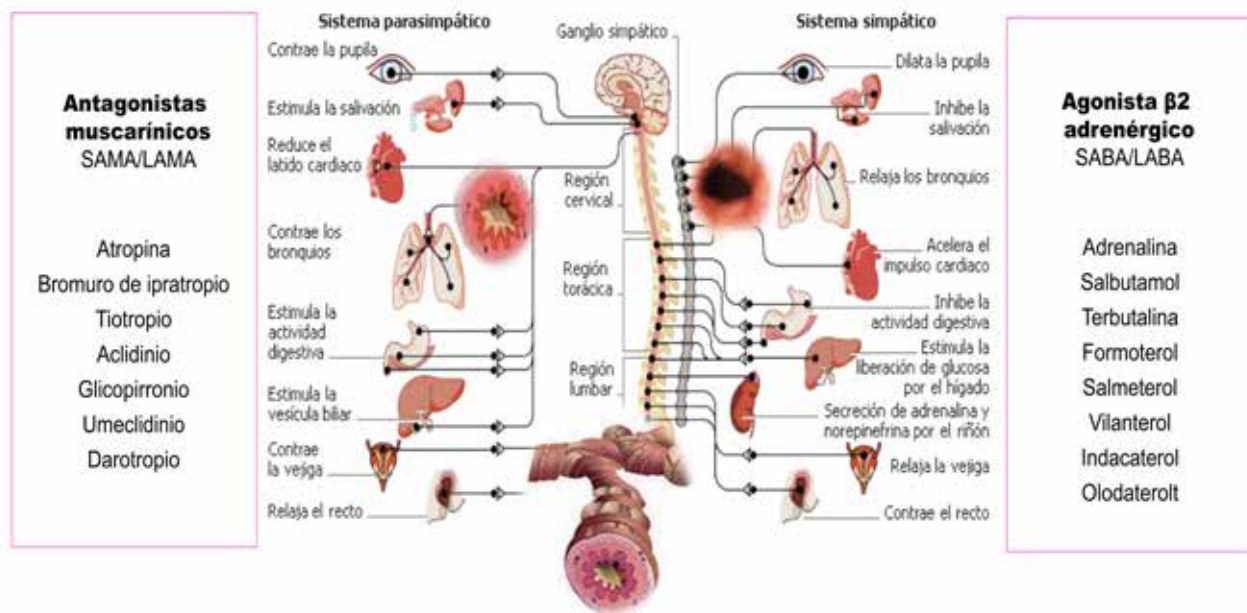


Figura 7: Broncodilatadores.

Fuente: imagen tomada de <https://www.psicologia-online.com/sistema-nervioso-simpatico-y-parasimpatico-diferencias-y-funciones-3916.html> y modificada por el autor.

Nuevas modificaciones en la atropina originaron los **LAMA como compuestos de amonio cuaternario tales como ipratropio, tiotropio, glicopirronio, aclidinio y umeclidinio con efecto local a nivel pulmonar** e insignificante absorción sistémica con sequedad de la boca como único efecto secundario reportado con mayor frecuencia.³⁴ Cada uno de estos fármacos tiene características distintivas; por ejemplo, el glicopirronio posee un inicio de acción más rápido que el tiotropio (cinco minutos), con un efecto máximo a las dos horas,³⁵ el aclidinio presenta una rápida hidrólisis en el plasma a metabolitos inactivos, reduciendo así la exposición sistémica al fármaco,³⁴ misma característica que se tiene con medicamentos inhalados de formulación extrafina.³⁶

Los LAMA han desempeñado desde hace años un papel importante en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y, junto con los LABA, se han convertido en la primera elección de tratamiento.³⁷

Así mismo, se han usado en rinitis alérgica o no alérgica, e incluso en resfriado común para disminuir la rinorrea y en EPOC han demostrado que pueden aumentar la función pulmonar, mejorar los síntomas, la calidad de vida y el rendimiento del ejercicio, así como reducir las exacerbaciones.³⁸ Sin embargo, la reducción de la secreción mucosa y el aclaramiento mucociliar pueden dar lugar a tapones de moco, un efecto secundario potencialmente indeseable de los antagonistas colinérgicos o muscarínicos en pacientes con enfermedad

Régimen triple fijo extrafino en un solo dispositivo^{1*}

- Partícula extrafina <2 micras capaz de tratar todo el árbol bronquial incluida la vía aérea pequeña⁵



*Trimbow está indicado como un tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con EPOC severa que no están tratados adecuadamente con la combinación de un corticoesteroide inhalado y un beta2-agonista de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada.⁷

Referencias:

1. Singh et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018; 19 (11): 1279-1287.
2. Singh et al. Lancet 2016;388:963-973.
3. Vestbo et al. Lancet 2017; 389 (10082): 1919-1929.
4. Papi et al. Lancet 2018; 391: 1076-84.
5. Singh D_ Triple therapy in COPD_2017.
6. Singh et al. - Eur Respir J 2019; 53: 1900235.
7. IPP Trimbow 100/6/12.5µg aerosol para inhalación.

Trimbow®

Reg. No. 035M2018 SSA IV
CCB SSA: 6223



Eficacia en la prevención de exacerbaciones moderadas a severas y mejoría en la calidad de vida.^{2,3,4}



Puede usarse con espaciador⁷
2x2
INHALACIONES
AL DÍA

Administración de dos veces al día (2x2) en un dispositivo pMDI para aliviar los síntomas diurnos y nocturnos.¹



Formulación extrafina en sus 3 componentes.⁵



Para mayor información escanee este código QR o ingrese a www.chiesimexico.com



Aviso No. 203300202C6406

Evidencia científica de Trimbow® en paciente con EPOC⁶

TRILOGY²
753 pacientes

VS
ICS/LABA

-23%
p=0,042

Velocidad de reducción en las exacerbaciones

TRINITY³
1.324 pacientes

VS
LAMA

-22%
p=0,023

TRIBUTE⁴
969 pacientes

VS
LABA/LAMA

-23%
p=0,020

*Con una exacerbación severa en el año (análisis de subgrupo).

obstructiva de las vías respiratorias. Se piensa que el grado de broncodilatación logrado por los antagonistas muscarínicos refleja el nivel del tono parasimpático basal, complementado por la activación refleja de las vías colinérgicas provocadas por diversos estímulos.³⁴

En cuanto al uso de CSO o biológicos, es adecuado en ciertas circunstancias, pero hay que considerar perfectamente su administración ya que exponen a los pacientes a los efectos sistémicos de estos medicamentos y podría conllevar a un riesgo mayor de sufrir efectos adversos, al igual que un mayor gasto en salud para alcanzar el control de la enfermedad.

¿Por qué agregar antagonistas muscarínicos a mi paciente con asma?

En el asma, el **tono muscular de la vía aérea** está controlado principalmente por el nervio vago. Los alérgenos, los irritantes medioambientales, los virus y otros estímulos inmunogénicos causan inflamación de la vía aérea y daño epitelial que incrementa la exposición de las terminaciones nerviosas y de los nervios sensoriales.

Aparentemente, la propia IgE es capaz de exagerar la contracción colinérgica de la vía aérea al facilitar la liberación de acetilcolina de los nervios colinérgicos, debido probablemente a una disfunción de los receptores M_2 en las terminaciones nerviosas. El aumento en el tono del músculo liso inducido por acetilcolina da como resultado un incremento en la fuerza generada como respuesta a un estímulo contráctil adicional, que puede causar mayor broncoconstricción. Estos hallazgos en el tono muscular pueden incrementar la capacidad de fuerza del músculo liso bronquial, independientemente del volumen pulmonar inicial (o del diámetro de la luz de las vías respiratorias), por lo que no se debe subestimar el efecto cambios en el nivel de activación contráctil del músculo liso.

Modo de acción de los anticolinérgicos

La síntesis de acetilcolina en las células epiteliales aumenta por diferentes estímulos inflamatorios, como el $TNF-\alpha$, que incrementa la expresión de la colina acetiltransferasa, que contribuye a los efectos colinérgicos en las enfermedades respiratorias.³⁹ **Los anticolinérgicos son un grupo de fármacos utilizados en el tratamiento de la obstrucción bronquial porque reducen la hipersecreción de moco, inhiben la broncoconstricción refleja colinérgica y atenúan el tono vagal de la vía aérea.**³⁵

Uso clínico

Actualmente, en el asma los anticolinérgicos se usan como broncodilatadores adicionales cuando la enfermedad no está controlada con corticoesteroides inhalados (ICS) a dosis media o alta más LABA

(pasos 4 y 5 de GINA 2022). Sin embargo, existe evidencia de mejoría clínica y funcional incluso en estadios clínicos iniciales del asma.³³

La actividad colinérgica es un importante impulsor de la contracción del músculo liso bronquial, y los pacientes con asma tienen una mayor contracción del músculo liso bronquial, que es el principal contribuyente de los síntomas respiratorios en el asma.⁴⁰⁻⁴²

El uso de LAMA en el tratamiento del asma, en conjunto con ICS y LABA, se conoce como **Triple Terapia (Figura 8)**, la cual puede ser administrada en dos regímenes:



Este año, **Interasma (Global Asthma Association, GAA)** recomienda su uso antes de considerar el incremento de dosis de ICS, así como antes o con independencia de los biológicos. Menciona que la triple terapia en un solo inhalador (SITT) es más rentable en comparación con la triple terapia con múltiples inhaladores (MITT) y recomienda adaptar la prescripción de triple terapia en función de las necesidades y preferencias del paciente.

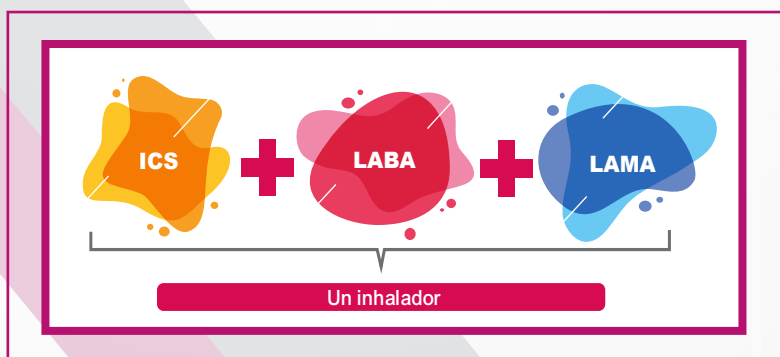


Figura 8. Triple terapia fija en un solo inhalador. (SITT, single-inhaler triple therapy)

Fuente: elaboración del autor.

Antagonistas muscarínicos de acción prolongada

A lo largo de los años, diversos LAMA han sido desarrollados para el tratamiento de las enfermedades respiratorias y, más recientemente, han sido utilizados para el asma no controlada (GOLD, 2022 y GINA 2022). Así, los dos primeros estudios pivotaes que mostraron la eficacia de un LAMA en el manejo del asma fueron publicados juntos en *The New England Journal of Medicine*, una de las revistas de más alto impacto. Se trató de estudios con asignación al azar, controlados, con un total de 912 pacientes con asma grave, con una función pulmonar con FEV1 postbroncodilatador de $\leq 80\%$ (promedio 62%) y mínimo una crisis asmática en el año previo a su reclutamiento en el estudio. Se les agregó un LAMA (en este caso tiotropio 5 mcg, en inhalador por separado) al manejo no controlado con CSI y LABA durante 48 semanas. Al corte (24 semanas), se

demostró mejoría en la función pulmonar y reducción de 21% en la frecuencia de crisis asmáticas en comparación con placebo.⁴³

Como puede observarse, el **bromuro de tiotropio** es el primer fármaco antimuscarínico de acción prolongada. Este se une a todos los subtipos de receptores muscarínicos, pero se disocia lentamente de los receptores M_1 y M_3 , lo que le da un grado de selectividad cinética para estos receptores, en comparación con los M_2 , de los cuales se disocia con mayor rapidez. Así, en comparación con el ipratropio, es menos probable que el tiotropio antagonice la inhibición mediada por M_2 de la liberación de acetilcolina. Diversos estudios han demostrado que este fármaco mejora la función pulmonar y el estado de salud, además de reducir las exacerbaciones y la mortalidad por todas las causas, aunque no se observa ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad.^{33,44}

Por su parte, el **bromuro de glicopirronio** es un antagonista de alta afinidad con una selectividad mayor a cuatro veces para los receptores M_3 que los receptores M_2 , tiene un rápido inicio de acción y su absorción es también rápida, alcanzando niveles plasmáticos máximos a los cinco minutos después de la dosis. El **bromuro de aclidio** comparte estas características.⁴⁵ Y el bromuro de umeclidinio es un derivado de la quinuclidina con actividad sobre múltiples subtipos de receptores muscarínicos, tiene reversibilidad lenta en los subtipos de receptores muscarínicos humanos M_3 y una duración de acción prolongada.⁴⁶

Usos e indicaciones de la triple terapia en asma

Como se mencionó antes, la **Triple Terapia Inhalada (TTI)** en asma se refiere a la administración concomitante de un corticoesteroide inhalado, un LABA y un LAMA que pueden administrarse con inhaladores múltiples (LAMA+ICS/LABA, terapia MITT) o con un solo dispositivo que combine los tres medicamentos (ICS/LABA/LAMA, terapia SITT) (**Tabla 3**).³²

GINA 2022 sugiere la TTI en adultos como tratamiento preferido en el Paso 5 y entre las “otras opciones del controlador” en el Paso 4 para adultos con asma no controlada con dosis media o alta de ICS/LABA.⁴⁸

Interasma (Global Asthma Association, GAA), menciona a la triple terapia como una opción adecuada en pacientes asmáticos con síntomas residuales, exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar a pesar de dosis medias o altas de ICS/LABA. La adición de LAMA al tratamiento de dosis media o alta de ICS **es eficaz para mejorar los parámetros de la función pulmonar independientemente de las características iniciales**. Incluso abre la posibilidad de **agregar un LAMA con al menos una dosis media de ICS/LABA, como estrategia alternativa al aumento de la dosis de ICS en pacientes adherentes al tratamiento y con recuentos de eosinófilos en sangre sin aumento**. Y un punto clave a considerar es el uso de la triple terapia **antes o independientemente de los biológicos**. (**Tabla 4**)⁴⁹

Tabla 3. Fármacos en la triple terapia en régimen SITT y MITT

Régimen SITT		
Corticoesteroides	LABA	LAMA
Dipropionato de beclometasona	Fumarato de formoterol	Bromuro de glicopirronio
Budesonida	Fumarato de formoterol	Bromuro de glicopirronio
Furoato de mometasona	Acetato de indacaterol	Bromuro de glicopirronio
Furoato de fluticasona	Vilanterol	Bromuro de glicopirronio

Continúa...

Régimen MITT		
Corticoesteroides	LABA	LAMA
Propionato de fluticasona	Salmeterol	Bromuro de tiotropio
Budesonida	Fumarato de formoterol	Bromuro de tiotropio
Dipropionato de beclometasona	Fumarato de formoterol	Bromuro de tiotropio
Furoato de fluticasona	Vilanterol	Bromuro de tiotropio
Budesonida o dipropionato de beclometasona o fluticasona	Olodaterol	Bromuro de tiotropio
Budesonida o dipropionato de beclometasona o fluticasona	Fumarato de formoterol	Bromuro de tiotropio

SITT: *single-inhaler triple therapy*; MITT: *multiple-inhaler triple therapy*.
Fuente: elaboración del autor.

Tabla 4. Recomendaciones de uso Triple Terapia Inhalada en pacientes con asma

Usos e indicaciones
1) Pacientes adultos con asma no controlada con dosis media o alta de ICS/LABA, en los pasos 4 y 5 de GINA 2022.
2) Pacientes asmáticos con síntomas residuales, exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar a pesar de dosis medias o altas de ICS/LABA. (Interasma 2022)
3) Pacientes no controlados con dosis de ICS/LABA dosis media, como estrategia alternativa al incremento de dosis de ICS. (Interasma 2022)
4) Antes o independiente del uso de biológicos. (Interasma 2022)
5) Paciente con fenotipo PAL (FEV1 postbroncodilatador $\leq 80\%$ del predicho y la relación FEV1/FVC ≤ 0.7) ⁴⁷
6) Considerar en pacientes con exacerbaciones en época invernal, por la mayor eficacia. ⁵⁵

Fuente: elaboración del autor.

El cambio de la terapéutica de la dosis media o alta de ICS/LABA hacia una triple terapia, es un enfoque habitual en el entorno de la vida real, en donde con frecuencia el tercer medicamento empleado es un antagonista de los receptores de leucotrienos (LTRA), una xantina o esteroides orales.

El patrón clínico previo de los pacientes que inician una triple terapia se caracteriza por un uso elevado de corticoesteroides orales de rescate (68%) y unas tasas elevadas de abandono de ICS a los seis meses (44%) después del tratamiento.⁴⁹

Existe evidencia de interacciones farmacológicas útiles entre los antagonistas muscarínicos y los ICS y/o LABA que respaldan el uso de estos en el asma. Una intervención farmacológica que combine un LAMA con un LABA **mueve el desequilibrio de relajación/contracción hacia un perfil relajado** del músculo liso bronquial (ASM). Tanto los LABA como los LAMA **modulan el tono bronquial** a través de diferentes vías localizadas en las fibras parasimpáticas presinápticas y las células del ASM. La naturaleza exacta de las interacciones entre estas vías no se comprende por completo, pero existe una **interacción cruzada en muchos niveles en las células del ASM, la cual también está regulada por la actividad de los canales de potasio activados por calcio y las proteínas tirosina cinasas**. Además, existe evidencia de que una combinación de estos fármacos **inhibe la liberación epitelial (no neuronal) de acetilcolina**.⁵⁰

Aspectos clínicos y resultados de diferentes combinaciones de TTI

ICS/LABA + bromuro de tiotropio (régimen MITT)

La administración en un dispositivo individual de 5 o 10 µg diarios de tiotropio como terapia adicional a pacientes adultos con asma grave no controlada con dosis alta de ICS/LABA, mostró un **aumento significativo de FEV1 máximo después de ocho semanas de tratamiento**, en comparación con placebo (5 µg: 139 ml; 10 µg: 170 ml), sin diferencias significativas entre las dos dosis activas. El FEV1 mínimo fue mayor con tiotropio vs. placebo (5 µg: 86 ml; 10 µg: 113 ml; ambos $p < 0.001$); así como el flujo espiratorio máximo. **No se observaron diferencias significativas en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) ni tampoco en los síntomas de asma entre los grupos de tratamiento**. En cuanto a los efectos adversos, estos fueron comparables entre ambas dosis, excepto por la boca seca, más común en el grupo de 10 µg de tiotropio. Por otro lado, al comparar los resultados entre pacientes asmáticos fumadores vs. no fumadores, la mejoría de FEV1 fue superior en el primer grupo.⁴⁹

Dipropionato de beclometasona/fumarato de formoterol/bromuro de glicopirronio (BDP/FF/GLY)

La primera triple terapia en un solo dispositivo para el manejo del asma en régimen SITT se dio a conocer mediante los estudios TRIMARAN y TRIGGER, en los que se incluyeron pacientes de 171 sitios de 16 países y 221 sitios de 17 países, respectivamente. En el **estudio TRIMARAN** se incluyeron 1,155 pacientes se usaron dosis medias de ICS, se administró BDP/FF/GLY (100 µg BDP, 6 µg FF y 10 µg GLY) o BDP/FF (100 µg BDP y 6 µg FF) 2 disparos cada 12 horas durante 52 semanas en pacientes de 18 a 75 años, con antecedentes documentados de asma, diagnosticados antes de los 40 años, con FEV1 prebroncodilatador $< 80\%$ del valor teórico, que padecían asma no controlada ($ACQ-7 \geq 1.5$) y al menos una exacerbación que requirió tratamiento con corticosteroides sistémicos, una visita al departamento de emergencias o ingreso hospitalario en los 12 meses anteriores a pesar de recibir una dosis estable de ICS/LABA, se encontró, incluso antes de la semana 26 (*Co-primary endpoint*), **diferencias significativas en el FEV1 entre BDP/FF/G y BDP/FF de 57 ml (15 a 99; $p = 0.0080$) y una reducción significativa de la tasa de exacerbaciones moderadas a graves en el grupo BDP/FF/GL de 15-4% en comparación con el grupo BDP/FF (RR 0.85, IC 95% 0.73-0.99; $p = 0.033$)**.⁴⁸

Por su parte, en el estudio clínico concomitante **TRIGGER** se incluyeron 1,437 pacientes con dosis altas de ICS, administrando en tres brazos: BDP/FF/GLY (200 µg BDP, 6 µg FF y 10 µg GLY); BDP/FF (200 µg BDP y 6 µg FF) dos disparos cada 12 horas o BDP/FF 200 µg / 6 µg en dos inhalaciones dos veces al día mediante un inhalador de dosis medida presurizado, más tiotropio de 25 µg en dos inhalaciones una vez al día. Se observó que previo a la semana 26, el **FEV1 mostró una diferencia significativa entre los grupos BDP/FF/GLY y BDP/FF de 73 ml (26 a 120; $p = 0.0025$)**, mientras que entre los grupos BDP/FF/GLY vs. BDP/FF + tiotropio no hubo diferencia.⁴⁸

Los análisis *post hoc* de **TRIMARAN y TRIGGER**, en los que se evaluó el efecto de BDP/FF/GLY frente a BDP/FF sobre la función pulmonar y las exacerbaciones en el subgrupo de pacientes con

obstrucción persistente de las vías respiratorias (PAL=FEV1/FVC postbroncodilatador ≤ 0.7), indicaron que el FEV1 previo a la dosis de BDP/FF/GLY siempre proporcionó una eficacia estadísticamente superior frente al BDP/FF; y en los análisis agrupados para las exacerbaciones graves, la reducción frente al BDP/FF fue del 23% ($p=0.008$) en general y del 33.5% ($p<0.001$) en el subconjunto PAL, con un tiempo prolongado hasta la primera exacerbación en ambos análisis (global: HR 0.79; $p=0.011$; subconjunto PAL: 0.70; $p=0.003$).⁴⁸

Furoato de fluticasona/bromuro de umeclidinio/vilanterol (FF/UMEC/VI)

La inhalación de la combinación FF/UMEC/VI (100/31.25/25 μg , 100/62.5/25 μg , 200/31.25/25 μg o 200/62.5/200/62.5/25 μg), vs. furoato de fluticasona/vilanterol (100/25 μg o 200/25 μg) en pacientes con asma moderada a grave no controlada (puntuación ACQ-6 ≥ 1.5) mostró que la adición de umeclidinio de 31.25 μg a FF/VI condujo a una **mejora significativa en el FEV1** en la semana 24, comparado con el basal (FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μg frente a FF/VI 100/25 μg : Δ 96 ml; 200/31.25/25/25 μg frente a 200/2200/25 μg Δ 82 ml; FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg vs. FF/VI 100/25 μg : Δ 110 ml; 200/62.5/252.5/2525 μg vs. 20200/2200/25 μg : Δ 92 ml), observándose mejoría en FEV1 a partir de la semana cuatro, manteniéndose durante el curso del estudio.⁵¹

La adición de umeclidinio a FF/VI resultó en pequeñas mejoras relacionadas con la dosis en la puntuación del cuestionario de control del asma (ACQ-7), en comparación con FF/VI solo. Así mismo, la puntuación total del Cuestionario Respiratorio de Saint Georges (SGRQ) mejoró en todos los grupos de tratamiento en la semana 24 en comparación con el valor inicial, pero sin diferencias significativas y tampoco se observó impacto significativo en la duración de las exacerbaciones ni en el tiempo del primer evento moderado/grave.⁵¹

En sujetos con biomarcadores inflamatorios de tipo Th2 elevados FENO >50 ppb y eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μL que reciben FF 200 μg , presentaron mejoría tanto en el FEV1 mínimo como en las tasas anualizadas de exacerbación moderada/grave, en comparación con los grupos que recibieron FF 100 μg .⁵¹

Furoato de mometasona/acetato de indacaterol/bromuro de glicopirronio (MF/IND/GLY)

En el estudio IRIDIUM, la adición de GLY a una dosis media o alta de MF/IND administrada una vez al día **mostró una mejora estadísticamente superior en el FEV1 mínimo**, frente a las dosis correspondientes de MF/IND en la semana 26 (diferencia de tratamiento con dosis media Δ 76 ml; $p<0.001$; dosis alta MF/IND Δ M 65 ml; $p<0.001$). En comparación con la dosis alta de FLU/SAL dos veces al día, **la mejoría en el FEV1 en la semana 26 fue mayor, tanto para la dosis media de MF/IND/GLY una vez al día (99 ml [64-133]; $p<0.001$), como para la dosis alta de MF/IND/GLY una vez al día (119 ml [85-154; 5-154]; $p<0.001$)**. La mejoría mostrada en la semana 26 se mantuvo hasta la semana 52.⁵²

En este estudio, que inscribió a 3,092 pacientes adultos con un FEV1 de menos del 80%, sintomático al inicio (ACQ-7 ≥ 1.5), con antecedentes documentados de un recrudecimiento del asma (20%) y que requirieron atención médica, visita a la sala de urgencias, hospitalización y tratamiento con corticosteroides sistémicos en los 12 meses anteriores, **se observó una mejoría en el FEV1 posterior a la dosis de MF/IND/GLY vs. MF/IND y FLU/SAL (todos $p<0.001$)**. Adicionalmente, se observaron mejorías diferenciales en las puntuaciones del ACQ-7 para ambas dosis de MF-IND-GLY, frente a dosis altas de FLU-SAL en la semana 26 (0.084 [$p=0.038$] para dosis media y 0.086 [$p=0.034$] para dosis altas), sin pérdida del efecto en ACQ-7 hasta la semana 52.⁵²

Un mayor porcentaje de pacientes no necesitó medicación de rescate con MF/IND/GLY (ICS de dosis alta, 58%; ICS de dosis media, 52%) en comparación con SAL/FLU (45%). La probabilidad de estar libre de medicación de rescate con MF/IND/GLY (ICS de dosis alta) fue 2.4 veces mayor que con SAL/FLU (IC del 95%: 1.7, 5.0; $p=0.018$) y de manera similar, el cociente de probabilidades (IC del 95%) fue de 1.7 (0.8; 3.4; $p=0.153$) para MF/IND/GLY (ICS en dosis media) vs. SAL/FLU (**Tabla 5**).⁵²

Tabla 5. Comparación de los nuevos estudios pivotaes LABA/LAMA/ICS

	FF/UMEC/VI	BDP/FormF/GLY		IND/GLY/MF	
	CAPTAIN	TRIGGER (brazo BDP/ FormF/GLY)	TRIMARAN (brazo BDP/FormF/ GLY)	IRIDIUM	ARGON
Edad	53.2	53.1	52.6	52.2	52.5
Sexo	38% masculino 62% femenino	37% masculino 63% femenino	38% masculino 62% femenino	38% masculino 62% femenino	37% masculino 63% femenino
Dosis de ICS/LABA	67% media 33% alta	Alto	Medio	62% medio 37% alto	49% medio 50% alto
Historia de exacerbaciones	37% - 0 48% - 1 16% 2 o más	77% - 1 23% - 2 o más	82% - 1 18% - 2 o más	80% - 1 20% - 2 o más	80% - 1 20% - 2 o más
Pre-BD FEV ₁	68.15 (14.76)	51.9 (13.5)	55.2 (12.3)	54.8 (13.65)	62.9 (13.89)
ACQ-7	2.79 (0.61)	2.5 (0.53)	2.3 (0.52)	2.5 (0.57)	2.6 (0.54)

La dosis media de BDP/FormF/GLY fue la que tuvo una mayor reducción en las exacerbaciones, mientras que el estudio CAPTAIN no pudo demostrar una reducción en las exacerbaciones (sin embargo, no requirió que los pacientes hubieran tenido una exacerbación). ACQ, Cuestionario de control de asma. FEV₁, Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo. FF, Furoato de Fluticasona. UMEC, Bromuro de Umeclidinio. VI, Vilanterol Trifenatato. BDP, Dipropionato de Beclometasona. FormF, Fumarato de Formoterol. GLY, Bromuro de Glicopirronio. IND, Acetato de indacaterol. MF, Furoato de mometasona.

Fuente: tomado de la presentación del Prof. Eric D. Bateman en el Congreso de la European Respiratory Society (ERS), 2022.

Importancia de la formulación extrafina e impacto en el depósito pulmonar de la triple terapia con BDP/FF/GLY

La región periférica del pulmón contribuye significativamente al impacto clínico del asma con inflamación o resistencia que se correlacionan con los síntomas, control del asma, estado de salud, disnea y exacerbaciones, por lo que el manejo farmacológico del asma se centra en la medicación inhalada y es importante lograr una entrega y distribución efectiva de la medicación, no sólo a la región pulmonar central, sino también al pulmón periférico para optimizar el tratamiento.⁵³ En este sentido, en el **estudio STORM**, que utilizó gammagrafía para evaluar el depósito in vivo intrapulmonar y extrapulmonar, así como la distribución regional intrapulmonar de la combinación de triple terapia de formulación extrafina con dipropionato de beclometasona (BDP), fumarato de formoterol (FF) y bromuro de glicopirronio (GLY) para el tratamiento de mantenimiento del asma, se confirmó que las **partículas extrafinas** liberadas de la combinación BDP/FF/GB penetran en las áreas periféricas de los pulmones con una proporción similar a la de las partículas depositadas tanto en la región central como periférica (C/P 0.94±0.25 en asmáticos y 1.06±0.25 en sanos), lo que es una característica deseable para una triple terapia inhalada, dirigida a los receptores dispersos en toda la vía respiratoria (**Tabla 6**).

En pacientes con asma, el depósito intrapulmonar medio fue de 25.50% ± 6.81%; en voluntarios sanos 22.74% ± 9.19%. Es importante destacar que los **patrones de depósito** fueron similares en voluntarios sanos y

Tabla 6. Estudio STORM. Parámetros de depósito de fármaco en dos poblaciones y comparación estadística entre voluntarios sanos y pacientes con asma (población con intención de tratar)

Parámetro	Voluntarios sanos (n=10)	Asma (n=9)	Diferencia significativa ajustada (CI 95%) [p]
Depósito de fármaco intrapulmonar en aerosol(^{99m} Tc)	22.74±9.19	25.50 ± 6.81	2.76 (-5.15, 10.67) [0.4715]
Proporción de la región central y periférica pulmonar (% de la dosis nominal)	0.94±0.25	1.06 ± 0.25	0.12 (-0.12, 0.36) [0.3024]
Proporción de la región pulmonar central y periférica del gas de ventilación(^{81m} Kr)	0.52 ± 0.05	0.55 ± 0.10	0.04 (-0.04, 0.11) [0.3412]
Proporción estandarizada de la región pulmonar central y periférica (sC/P)	1.80 ± 0.40	1.94 ± 0.38	0.13 (-0.24, 0.51) [0.4636]
Fracción de la dosis depositada en la región central del pulmón	0.48 ± 0.07	0.51 ± 0.06	0.03 (-0.03, 0.09) [0.2929]
Fracción de la dosis depositada en la región periférica del pulmón	0.52 ± 0.07	0.49 ± 0.06	-0.03 (-0.09, 0.03) [0.2929]
Depósito extratorácico (% de la dosis nominal)	61.60 ± 10.33	60.65 ± 7.16	-0.95 (-9.65, 7.76) [0.8210]
Cantidad del fármaco exhalado (% de la dosis nominal)	2.46 ± 1.27	2.03 ± 1.07	-0.42 (-1.57, 0.72) [0.4454]
Fármaco restante en el dispositivo de administración (% de la dosis nominal)	13.20 – 2.14	11.81 – 1.12	-1.39 (-3.07, 0.30) [0.1002]

Datos para la población individual son significativamente ± SD.
99mTc= tecnecio-99m; 81mKr= criptón-81m.
Fuente: Usmani et al., 2022.⁵³

pacientes con asma, lo que sugiere que es poco probable que las características de la enfermedad afecten el depósito pulmonar del fármaco (**Figura 9**).⁵³

Así mismo, en otro estudio se evaluó el **depósito pulmonar entre dos terapias triples** en un solo dispositivo, en ese momento dichos medicamentos con indicación aprobada únicamente para paciente con EPOC. Se evaluó con imágenes respiratorias funcionales (*Functional Respiratory Imaging*, FRI), a 20 pacientes con EPOC, que tenían un VEF1 posterior al broncodilatador que oscilaba entre el 19.3 % y el 66% del valor teórico, administrando BDP/FF/GY vs. FluF/VI/UMEC.⁵⁴

Se observó que el **depósito intratorácico** (% total de dosis emitida) **fue mayor en BDP/FF/GB** que en FluF/VI/UMEC; ambas triple terapias tuvieron un rendimiento similar tanto para el componente LABA como para el componente LAMA. Sin embargo, el depósito periférico de los tres componentes fue mayor con BDP/FF/GB que con FluF/VI/UMEC, así como las **proporciones de depósito central a periférico** para los tres componentes de **BDP/FF/GB fueron <1**, lo que indica un mayor depósito periférico que central (0.48 ± 0.13 , 0.48 ± 0.13 y 0.49 ± 0.13 para BDP, FF y GB, respectivamente; 1.96 ± 0.84 , 0.97 ± 0.34 y 1.20 ± 0.48 para FluF, VI y UMEC, respectivamente).⁵⁴

Por tanto, el depósito periférico (vía aérea pequeña) de los tres componentes (ICS, LABA y LAMA) fue mayor en BDP/FF/GB que en FluF/VI/UMEC, según los perfiles de pacientes con EPOC de moderada a muy grave. Esto es consistente con la formulación extrafina de BDP/FF/GB (**Figura 10**).⁵⁴

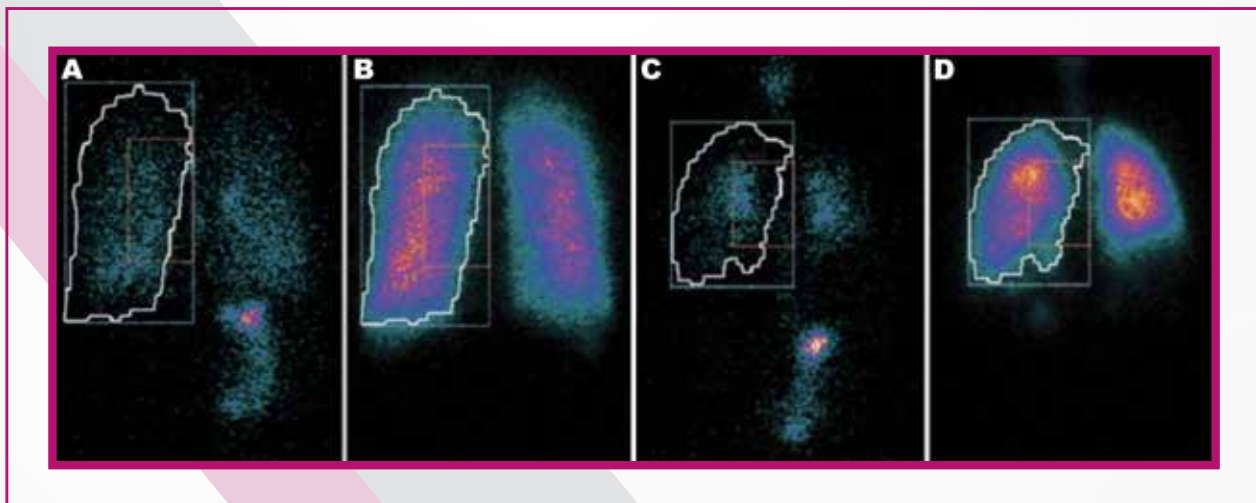


Figura 9. Estudio STORM. Exploraciones de ejemplo. A) depósito pulmonar de un voluntario sano y B) su ventilación; C) depósito pulmonar de un paciente con asma y D) su ventilación.

Fuente: Usmani et al., 2022.⁵³

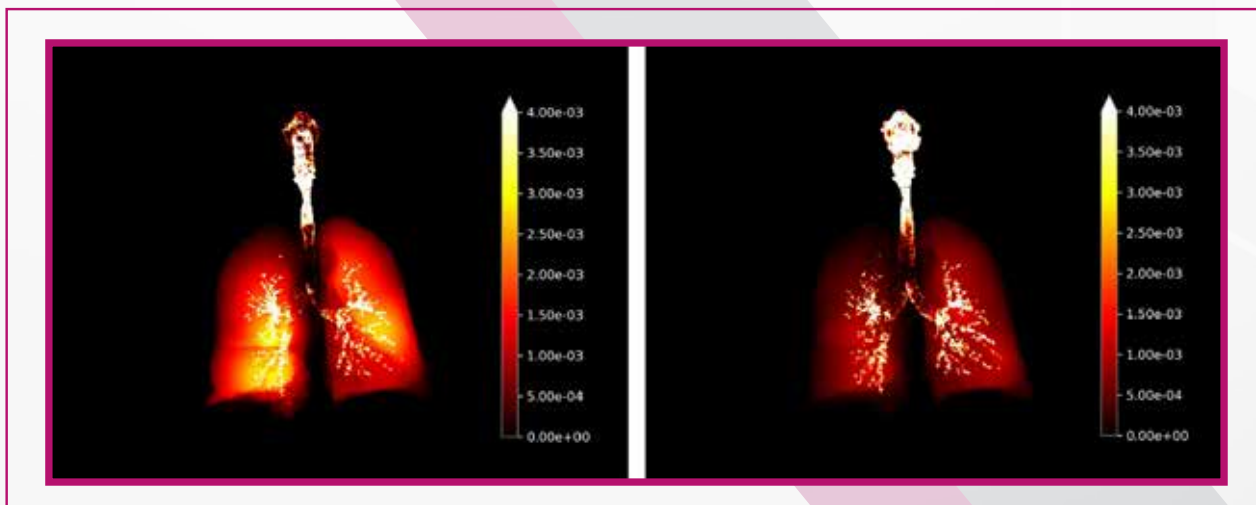


Figura 10. Visualización del depósito en las vías aéreas de BDP/FF/GB (izquierda) y de FluF/VI/UMEC (derecha). Todos los componentes, todas las tasas de flujo. El brillante color amarillo indica la mayor concentración de depósito.

Fuente: Usmani et al., 2020.⁵⁴

Conclusiones

Teniendo en cuenta la evidencia general disponible, la triple terapia, ya sea con inhaladores individuales o múltiples, es una opción adecuada en pacientes asmáticos con síntomas residuales, exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar, ya que el tratamiento adicional a una dosis media/alta de ICS resulta eficaz para mejorar los parámetros de la función pulmonar, independientemente de las características basales como sexo, edad, estado alérgico, duración de la enfermedad, edad de inicio del asma y grado de obstrucción de las vías respiratorias; sin embargo, los antecedentes de tabaquismo o la obstrucción fija de las vías respiratorias pueden ser factores predictivos de la respuesta terapéutica con una triple terapia.

Por otro lado, algunos estudios han demostrado que agregar un LAMA a la dosis media o alta de ICS-LABA reduce las exacerbaciones en comparación con algunos dispositivos de ICS-LABA.

A pesar de que la triple terapia, en régimen MITT o SITT, proporciona resultados similares de la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones, el uso de un solo inhalador es más rentable, comparándolo con el uso de múltiples inhaladores e, incluso, supone una mayor adherencia del paciente.

Por lo anterior, se insiste en considerar la adición de LAMA a una dosis media de ICS/LABA como estrategia alternativa al aumento de la dosis de ICS o al inicio de agentes biotecnológicos en pacientes adherentes al tratamiento y sin necesidad de incremento de recuento de eosinófilos en sangre.

Fuentes consultadas

1. Global Initiative for Asthma (GINA, 2022). Global strategy for asthma management and prevention Disponible en ginasthma.org. Consultado el 24 de octubre de 2022.
2. World Health Organization (2022). Asthma. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Consultado el 19 de octubre de 2022.
3. Henderson I, Caiazzo E, McSharry C et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? *Pharmacol Res.* 2020;160:105189.
4. Casale TB, Foggs MB, Balkissoon RC. Optimizing asthma management: role of long-acting muscarinic antagonists. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):557-568.
5. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respiratory Archives* 2022;4:100192.
6. Von Mutius E, Drazen JM. A patient with asthma seeks medical advice in 1828, 1928, and 2012. *N Engl J Med* 2012;366:827-834.
7. López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Alvarez JL et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(9):513-523.
8. Yaghoubi M, Adibi A, Safari A et al. The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(9):1102-1112.
9. Shilovskiy IP, Nikolskii AA, Kurbacheva OM, Khaitov MR. Modern view of neutrophilic asthma molecular mechanisms and therapy. *Biochemistry (Mosc).* 2020;85(8):854-868.
10. ATS workshop. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2341-2351.
11. Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Bertorelli G, Chetta A. Small airways in asthma: from bench-to bedside. *Minerva Med.* 2022 Feb;113(1):79-93.
12. Lee LK, Obi E, Paknis B et al. Asthma control and disease burden in patients with asthma and allergic comorbidities. *J Asthma.* 2018;55(2):208-219.
13. Zeiger RS, Schartz M, Dalal A et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):120-9.e3.
14. Martin J, Powell E, Shore S, Emrich J, Engel LA. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121:441-447.
15. Van der Meer AN, de Jong K, Hoekstra-Kuik A et al. Dynamic hyperinflation impairs daily life activity in asthma. *Eur Resp J.* 2019;53(4):1801500.
16. Bjerner L. The role of small airway disease in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(1):23-30.
17. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J.* 2014;1:25898.
18. Macklem PT, Mead J. Resistance of central peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol.* 1967;22(3):395-401.
19. Weibel ER. Morphometry of the human lung. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH. 1963.
20. Bonini M, Usmani OS. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(6):281-293.
21. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. Long-acting musarinic antagonists and small airways in asthma: Which link? *Allergy.* 2021;76:1990-2001.
22. Levitzky MG, *Pulmonary Physiology*, 8 ed., New York: McGraw-Hill, 2013.
23. Ross MH, Pawlina W. *Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular*. 5 ed., Madrid: Panamericana, 2007.
24. Hopp RJ, Wilson MC, Pasha MA. Small airway disease in pediatric asthma: the who, what, when, where, why, and how to remediate. a review and commentary. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;62(1):145-159.

25. Quinton PM. Both ways at once: keeping small airways clean. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(5):380-390.
26. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):497-506.
27. Postma DS, Brightling C, Baldi S et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):402-416.
28. Burgel PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev*. 2011;20(119):23-33.
29. Cottini M, Lombardi C, Passalacqua G et al. Small airways: the “silent zone” of 2021 GINA Report? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:884679.
30. Usmani OS, Han MK, Kaminsky DA et al. Seven pillars of small airways disease in asthma and COPD: supporting opportunities for novel therapies. *Chest*. 2021;160(1):114-134.
31. Kole TM, Vanden Berghe E, Kraft M et al. Predictors and associations of the persistent airflow limitation phenotype in asthma: a post-hoc analysis of the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2022;S2213-2600(22)00185-0.
32. Agusti A, Fabbri L, Lahousse L et al. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: systematic review and practice implications. *Allergy*. 2022;77(4):1105-1113.
33. Buhl R, FitzGerald JM, Meltzer EO et al. Efficacy of once-daily tiotropium Respimant in adults with asthma at GINA Steps 2-5. *Pulm Pharmacol Ther*. 2020;60:101881.
34. Brown JH, Brandl K, Wess J. Capítulo 9. Agonistas y antagonistas del receptor muscarínico. En Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (eds.). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13 edición. México: McGraw Hill Education, 2019:149-162.
35. Carrasco E. Avances en la terapia inhalatoria de las vías aéreas en asma y EPOC. *Rev Chil Enferm Respir*. 2013;29(4):204-215.
36. Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR et al. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(5):400-409.
37. Vázquez-García JC, Hernández-Zenteno RJ, Pérez-Padilla JR et al. Guía de Práctica Clínica Mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. *Neumol Cir Tórax*. 2019;78(Suppl1):s3-s75.
38. Singh D, Corradi M, Spinola M et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2917-2928.
39. Barnes PJ. Capítulo 40. Farmacología pulmonar. En Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (eds.). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13 edición. México: McGraw Hill Education, 2019:727-750.
40. Rogliani P, Matera MG, Facciolo et al. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide: synergy of triple combination therapy on human airway smooth muscle ex vivo. *Br J Pharmacol*. 2020;177(5):1150-1163.
41. Rogers L, Hanania NA. Role of anticholinergics in asthma management: recent evidence and future needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(1):103-108.
42. Tashkin DP, Gross NJ. Inhaled glycopyrrolate for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1873-1888.
43. Larenas Linnemann D. Triples terapias en asma. *The Breathe Journal, Revista de divulgación científica de Chiesi, México*, 2022.
44. IPP tiotropio
45. IPP glicopirronio
46. IPP umeclidinio
47. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomized, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737-1749.
48. Singh D, Virchow JC, Canonica GW et al. Determinants of response to inhaled extrafine triple therapy in asthma: analyses of TRIMARAN and TRIGGER. *Respir Res*. 2020;21(1):285.
49. Braidó F, Tiotiu A, Guidos-Fogelbach G et al. Manifiesto on inhaled triple therapy in asthma: an Interasma (Global Asthma Association – GAA) document. *J Asthma*. 2022;11:1-11.
50. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. The latest on the role of LAMAs in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1288-1291.
51. Lee LA, Bailes Z, Barnes N et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) vs. FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomized, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69-84.
52. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR 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 randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):1000-1012.
53. Usmani OS, Baldi S, Warren S et al. Lung deposition of inhaled extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium bromide in healthy volunteers and asthma: the STORM study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2022;35(4):179-185.
54. Usmani OS, Scichilone N, Mignot B et al. Airway deposition of extrafine inhaled triple therapy in patients with COPD: a model approach based on functional respiratory imaging computer simulations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2433-2440.
55. Papi A, Virchow JC, Singh D et al. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):262-265.e2.

91% de los pacientes

con asma presentan disfunción de las vías aéreas pequeñas.^{1*}

*definido como una variable fisiológica anormal en el estudio.

Innovair®

Beclometasona/Formoterol
en aerosol²

Reg. No. 295M2011 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.³

- ✓ No necesita agitarse: su formulación en solución emite una mezcla homogénea en cada dosis⁴
- ✓ Su nube más lenta de partículas extrafinas, permite mayor tiempo en la coordinación⁴
- ✓ Su formulación permite ser utilizado como tratamiento de mantenimiento y como rescatador en asma⁵



Descubra más



Aviso No. 213300202C1803

Innovair® NEXThaler®

Beclometasona/Formoterol
en polvo seco extrafino³

Reg. No. 220M2017 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.³

- ✓ El único DPI (dispositivo de polvo seco) con un "contador de inhalaciones"⁶ que lleva el registro de las dosis liberadas correctamente⁷
- ✓ Triple mecanismo de retroalimentación:⁸ sabor, contador de inhalaciones efectivas⁶ y clic
- ✓ Fácil de usar⁹ en 3 sencillos pasos:⁸ abrir, inhalar y cerrar



Descubra más



Aviso No. 213300202C1804

