

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA.



Mejoría sostenida a 12-24 Meses con Monoclonales en Asma Grave

Tutor Clínico: María Teresa Ramírez Prieto.

Tutor Metodológico: Rocío Queipo.

Servicio: Neumología.

Alumno: Irene Barco Rodríguez.

Hospital: Hospital Universitario Infanta Sofía.

Agradecimientos:

A mamá y papá, por su amor incondicional, su confianza y todo el esfuerzo que hicieron para darme la oportunidad de cumplir el sueño de estudiar medicina.

A toda mi familia, por acompañarme en el camino y por ser ese motor que me impulsa a dar lo mejor de mí.

A Maite, por permitirme aprender a su lado y guiarme con tanta generosidad y dedicación a lo largo de este proceso.

A Rocío, por su infinita paciencia, disposición y comprensión.

A Valentina, Marta y Rocío, por acompañarme en estos 6 maravillosos años, llenos de risas, alegrías y momentos inolvidables.

A mis amigas, por estar siempre ahí, por respetar mis tiempos, por su apoyo incondicional y por celebrar conmigo cada uno de mis logros. Gracias por tanto.

Índice:

1.	Resumen y palabras clave.....	4
2.	Abstract and key words.	5
3.	Introducción.....	6
4.	Hipótesis y objetivos.	9
5.	Metodología.....	9
a.	Diseño de estudio.....	9
b.	Ámbito y población de estudio.....	9
c.	Recopilación de datos.....	10
d.	Selección y definición de variables.	10
e.	Plan de análisis estadístico.	12
6.	Aspectos éticos y legales.	12
7.	Resultados.....	13
8.	Discusión.	22
9.	Conclusiones.....	27
10.	Bibliografía.....	28
11.	Anexos.....	31
a.	Anexo 1: tabla de variables:	31
b.	Anexo 2: cuestionario TAI.....	33
c.	Anexo 3: cuestionario ACT.	35
d.	Anexo 4: resolución del comité de ética.....	36
e.	Anexo 5: compromisos del tutor y estudiante	37

1. Resumen y palabras clave.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias con múltiples fenotipos y etiologías. Su manifestación varía desde formas leves hasta cuadros graves, caracterizados por hiperreactividad bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo. Su variante severa afecta al 3-5% de los pacientes y representa el 60% del gasto sanitario destinado al asma, impactando significativamente en la calidad de vida de los pacientes. Las terapias biológicas dirigidas han mejorado su manejo, sin embargo, más del 50% de los pacientes no logran una respuesta completa, evidenciando la necesidad de identificar biomarcadores predictivos y nuevas estrategias terapéuticas. Las terapias con anticuerpos monoclonales han demostrado mejorar el control del asma grave y la función pulmonar a partir de los seis meses, pero se necesitan estudios a largo plazo para evaluar su impacto en la estabilidad clínica.

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, observacional y longitudinal en 48 pacientes con asma grave no controlada tratados con anticuerpos monoclonales durante al menos 24 meses en el Hospital Universitario Infanta Sofía. Se analizó la función pulmonar a los 6, 12 y 24 meses, evaluando su impacto en síntomas, adherencia y estabilidad clínica a largo plazo. Se incluyeron adultos con asma grave no controlada según los criterios de la Gema, excluyéndose aquellos con mala adherencia o pérdidas de seguimiento. El análisis estadístico incluyó técnicas descriptivas y análisis bivariados (Chi cuadrado, ANOVA de medidas repetidas, test de Mac Nemar).

Más del 50% de los pacientes presentó una mejoría funcional sostenida (aumento $\geq 10\%$ del FEV1) a los 6, 12 y 24 meses. La frecuencia de exacerbaciones se redujo progresivamente, alcanzando una disminución $\geq 30\%$ en el 87,5% de los pacientes a los 24 meses ($p < 0,001$). El control del asma mejoró de forma mantenida, con un incremento en la media del ACT de 15,7 a 22,1. La presencia de comorbilidades ORL se asoció con una mayor probabilidad de mejoría funcional.

Estos resultados confirman la eficacia prolongada hasta los 24 meses del tratamiento biológico en pacientes con asma grave no controlada. Se mantuvo el control clínico, confirmando la estabilidad funcional y la eficacia prolongada de las terapias biológicas en el seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: Asma grave no controlada, anticuerpos monoclonales, función pulmonar, control clínico.

2. **Abstract and key words.**

Asthma is a chronic airway inflammatory disease with diverse phenotypes and etiologies. Its clinical presentation ranges from mild to severe forms, characterized by bronchial hyperresponsiveness and variable airflow obstruction. Its severe form affects approximately 3–5% and accounts for nearly 60% of asthma healthcare costs, significantly impairing patients' quality of life. Targeted biological therapies have improved disease management; however, more than 50% of patients fail to achieve a complete response, highlighting the need to identify predictive biomarkers and new therapeutic strategies. Monoclonal antibody therapies have shown efficacy in improving asthma control and lung function after six months, but long-term studies are needed to assess their impact on clinical stability.

We conducted an analytical, retrospective, observational, and longitudinal study in 48 patients with uncontrolled severe asthma treated with monoclonal antibodies for at least 24 months at the Infanta Sofia University Hospital. Pulmonary function was analyzed at 6, 12, and 24 months, along with its relationship to symptom control, treatment adherence, and long-term clinical stability. Adults meeting GEMA criteria for uncontrolled severe asthma were included, while patients with poor adherence or loss to follow-up were excluded. Statistical analysis comprised descriptive methods and bivariate tests (Chi-square, repeated measures ANOVA, and McNemar test).

More than 50% of patients demonstrated sustained functional improvement ($\geq 10\%$ increase in FEV1) at 6, 12, and 24 months. The frequency of exacerbations decreased progressively, reaching a $\geq 30\%$ reduction in 87.5% of patients at 24 months ($p < 0.001$). Asthma control improved consistently, with an increase in mean ACT score from 15.7 to 22.1. The presence of ENT comorbidities was associated with a higher likelihood of functional improvement.

These findings confirm the sustained efficacy of biological treatments up to 24 months in patients with uncontrolled severe asthma. Clinical control was maintained, confirming functional stability and prolonged efficacy of biologic therapies in long-term follow-up.

Keywords: Uncontrolled severe asthma, monoclonal antibodies, lung function, clinical control.

3. Introducción.

El asma es un síndrome complejo que engloba distintos fenotipos clínicos, los cuales presentan manifestaciones similares pero con etiologías probablemente diferentes. Tradicionalmente, se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuyo desarrollo intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, influenciada en parte por factores genéticos. Se caracteriza por una hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, la cual puede ser total o parcialmente reversible, ya sea de manera espontánea o mediante tratamiento farmacológico (1–3). Clínicamente, se manifiesta a través de síntomas como disnea, opresión torácica, tos y sibilancias. Puede manifestarse desde su forma más leve hasta su variante más severa, con un impacto significativo en la morbilidad a lo largo de todos los grupos etarios (4).

El asma grave es aquella que requiere el uso de múltiples fármacos en dosis elevadas para su tratamiento, incluyendo tanto a los pacientes que logran el control de la enfermedad como a aquellos que no lo alcanzan. Este último grupo se denomina Asma Grave No Controlada (AGNC) y representa aproximadamente entre el 3-5% de los pacientes con asma grave. Para establecer este diagnóstico es necesario descartar previamente la falta de adherencia o mal control debido a comorbilidades (2,5,6). A pesar de que esta manifestación de gravedad concierne a una minoría dentro del total de los pacientes asmáticos, incide de manera trascendental en la carga global de la enfermedad, suponiendo hasta el 60% del consumo sanitario destinado al manejo del asma. Además, esta variante severa tiene repercusiones significativas en la calidad de vida (2,7,8). Esta falta de control se traduce en un incremento de las hospitalizaciones y de la mortalidad asociada al asma(9), lo que subraya la importancia de estrategias de manejo eficaces y accesibles (10).

Por otra parte, se prevé que el impacto económico del asma aumente en los próximos años debido al envejecimiento poblacional, a los factores de contaminación ambiental, al incremento de la prevalencia de la enfermedad y a la introducción de nuevas terapias, generalmente más costosas(11). Por lo tanto, el asma grave no solo representa un desafío clínico, sino también una carga económica significativa para los sistemas de salud y la sociedad en su conjunto(8).

Según la última actualización de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.4), se entiende por asma grave no controlada al asma que persiste sin control pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevadas junto con B2 agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera glucocorticoides sistémicos de

mantenimiento con duración de más de 6 meses al año independientemente de la dosis o dosis acumulada >1g de prednisona o equivalente independientemente de la duración. La falta de control se determina en base a los siguientes indicadores: Test de Control del asma (ACT) <20 o Cuestionario de control de asma (ACQ) >1,5; ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido 2 o más ciclos de glucocorticoides orales (de 3 días o más cada uno) en el año previo; 1 o más hospitalizaciones por exacerbación grave en el año previo; limitación crónica al flujo aéreo después del uso de un tratamiento adecuado(2).

La heterogeneidad propia del asma la caracteriza por múltiples procesos subyacentes, cuya complejidad ha motivado una caracterización detallada de sus fenotipos y endotipos. Esta diferenciación resulta fundamental para la racionalización y personalización de las estrategias terapéuticas, consolidándose como un pilar esencial en el manejo clínico de la enfermedad. Dado que los fenotipos y endotipos pueden modificarse con el tiempo, se considera crucial la identificación de biomarcadores capaces de predecir la gravedad, la evolución de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos, permitiendo así un abordaje más preciso y eficaz (4,12,13).

Un rasgo distintivo que se encuentra aproximadamente en un 84% de los pacientes afectados por asma grave es la presencia de una inflamación eosinofílica Th2 en las vías respiratorias (14–17). Este endotipo se caracteriza por una mayor expresión de citocinas Th2, como las interleucinas IL-4, IL-5 y IL-13, las cuales desempeñan roles cruciales en la patogénesis del asma. Estas citocinas promueven la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos, células implicadas en la respuesta inflamatoria de las vías aéreas en el asma. Los eosinófilos que infiltran la estructura de la vía aérea liberan localmente mediadores inflamatorios que contribuyen a la hiperreactividad bronquial y al daño tisular. La presencia de eosinofilia en esputo y sangre periférica se utilizan como biomarcadores para identificar este fenotipo. Otros biomarcadores asociados al endotipo Th2 incluyen la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y la inmunoglobulina E (IgE) total. Niveles elevados de FeNO indican una mayor actividad de la enzima de óxido nítrico sintetasa inducible, correlacionada con la inflamación eosinofílica. Por su parte, la IgE total refleja la sensibilización alérgica, común en estos pacientes. Estos marcadores no solo ayudan a la identificación del endotipo, sino también a la elección de terapias biológicas específicas(18).

En los últimos años, se ha producido un gran avance en el tratamiento del asma grave con la introducción de terapias biológicas dirigidas a las dianas específicas de la inflamación Th2 (19). Actualmente, los anticuerpos monoclonales aprobados incluyen fármacos como Mepolizumab, Reslizumab, Omalizumab, Benralizumab, Dupilumab y Tezelizumab, estando en investigación nuevas moléculas pendientes de estudios en fase

III. El Omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal dirigido al asma grave alérgica con elevación de IgE. El Mepolizumab, Benralizumab y Reslizumab son fármacos cuyo mecanismo de acción es bloquear la IL-5, siendo la diana del asma grave tipo Th2 con eosinófilos elevados. El Dupilumab bloquea las interleuquinas IL-4 e IL-13, siendo la diana el asma Th2 con o sin elevación de eosinófilos. El último fármaco aprobado ha sido el Tezepelumab que actúa bloqueando la TSLP, una alarmina epitelial implicada en la patogenia del asma, siendo eficaz tanto en el asma Th2 y no Th2(2).

Aunque estos fármacos han demostrado ser eficaces, también se ha documentado que más del 50% de los pacientes no logran obtener una respuesta completa (20–24). Entre los factores que podrían influir en esta variabilidad en la respuesta terapéutica, se encuentran diferencias en la expresión de biomarcadores inflamatorios, la presencia de comorbilidades no controladas como la obesidad o la rinosinusitis crónica con poliposis nasal, y la existencia de fenotipos mixtos con una contribución variable de la inflamación neutrofílica, lo que podría conferir una menor respuesta a los tratamientos dirigidos contra la inflamación Th2. En este contexto, se han propuesto estrategias combinadas que incluyen la optimización del tratamiento de base, la identificación de nuevos biomarcadores predictivos de respuesta y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a otros mecanismos inflamatorios que puedan estar involucrados en el asma grave no Th2 (25).

Para evaluar la respuesta a los anticuerpos monoclonales, hay diversas clasificaciones pero existe un amplio consenso en la necesidad de incorporar cuatro elementos esenciales: persistencia de exacerbaciones graves, uso de corticosteroides orales, control de los síntomas y la presencia de obstrucción bronquial evaluada con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) (4,24). Estos parámetros han sido validados en múltiples estudios como indicadores clave para determinar la efectividad del tratamiento y su impacto en la evolución clínica del paciente. No obstante, la variabilidad en la magnitud de la respuesta terapéutica ha llevado al desarrollo de distintas categorizaciones que buscan diferenciar los grados de beneficio alcanzado ("superrespondedor," "respondedor completo" o "paciente en remisión"). A pesar de ello, persisten discrepancias considerables en lo que respecta a los criterios necesarios para definir estas categorías (20–23,26).

Quizá la cuestión de mayor relevancia radica en la falta de claridad acerca de cómo la respuesta heterogénea a un anticuerpo monoclonal podría influir en los cambios a largo plazo de la función pulmonar. Aunque se ha demostrado la eficacia de estos tratamientos en la modulación de procesos inflamatorios subyacentes, aun no se ha determinado con precisión si todos los pacientes logran un beneficio sostenido o si ciertos perfiles clínicos presentan una respuesta menos favorable con el tiempo. Esta incertidumbre justifica la

necesidad de una investigación detallada que permita comprender en qué medida la heterogeneidad en la respuesta a los anticuerpos monoclonales influye en la estabilidad o el empeoramiento de la función pulmonar. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar como los diversos niveles de respuesta a los anticuerpos monoclonales permiten mantener la mejoría de la función pulmonar a largo plazo.

4. Hipótesis y objetivos.

Tras la incorporación de los nuevos tratamientos biológicos para el asma grave se evidencian mejorías clínicas y funcionales muy significativas a los seis meses de iniciado el tratamiento, con escasa literatura sobre la estabilidad de la función pulmonar a largo plazo. Dado que uno de los indicadores de estabilidad en el asma es la función pulmonar, si el paciente logra estabilidad clínica con las nuevas terapias biológicas, la función pulmonar debería permanecer estable igualmente para poder considerarla controlada con ese tratamiento. Por este motivo, se planteó el siguiente estudio donde el objetivo principal fue medir la estabilidad de la función pulmonar a los 6, 12 y 24 meses de iniciarse el tratamiento con terapias biológicas en asma grave no controlada. Dentro de los objetivos secundarios se planteó correlacionar los valores funcionales con el control de los síntomas, las comorbilidades, la adherencia al tratamiento y las agudizaciones en el mismo intervalo de tiempo.

5. Metodología.

a. Diseño de estudio.

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se optó por un estudio analítico retrospectivo, observacional y longitudinal, realizado en una cohorte de pacientes de la consulta de asma grave de Neumología de Hospital Infanta Sofía en tratamiento con Ac monoclonales durante al menos 24 meses.

b. Ámbito y población de estudio.

Población de estudio: se seleccionaron pacientes de la consulta de asma grave que hubieran iniciado de forma consecutiva seguimiento y tratamiento integral entre junio 2013 y junio 2023.

Criterios de inclusión: Adultos $\geq$ 18 años con diagnóstico de asma grave no controlada según criterios de GEMA (cuando la enfermedad persiste

mal controlada pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevada/ B2 agonistas de acción prolongada (GCI/LANA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera GCS de mantenimiento (tratamiento con duración de 6 meses al año independientemente de la dosis, o dosis acumulada >1g de prednisona o equivalente, independientemente de la duración)) que iniciaran tratamiento integral farmacológico, rehabilitador y de las comorbilidades; y que hubieran cumplido al menos 24 meses de tratamiento.

Criterios de exclusión: se excluyeron los pacientes que presentaron mala adherencia al tratamiento, los fallecidos, si suspensión del tratamiento o si perdieron el seguimiento en consultas de asma grave.

Tamaño muestral: aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisaron 332 sujetos para detectar una diferencia igual o superior al 0.15 unidades. Se asumió una desviación estándar de 0.95. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%. Finalmente el estudio se realizó con un total de 48 pacientes.

c. Recopilación de datos.

La base de datos fue proporcionada por el departamento de neumología del Hospital Infanta Sofía. La base de datos empleada fue sometida a un proceso de pseudoanonimización para su posterior empleo. Se hizo uso de varios cuestionarios, validados y usados en la práctica clínica diaria, que son: ACT (valora el control del asma) y el TAI (valora la adhesión al tratamiento). Se comprobó en el MUP (base donde queda registrada la retirada de los fármacos en las farmacias) la adherencia al tratamiento. Los investigadores principales del estudio se encargaron de la custodia de la base de datos y junto al resto del equipo de investigación velaron por el estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y garantía de los derechos digitales.

d. Selección y definición de variables.

Las variables analizadas en este estudio podemos clasificarlas en principales y en secundarias (Anexo 1).

Las variables principales comprenden:

- La edad. Variable cuantitativa medida en años.
- El sexo. Variable cualitativa; mujer u hombre.
- Las variables de función pulmonar (cuantitativas): FEV1% ; FVC% ; FEV1/FVC %; FENO ppb. Todas ellas valoradas en basal y post-BD al inicio, 6, 12 y 24 meses tras iniciar el tratamiento biológico.
- Tratamiento biológico (cualitativa): omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab y dupilumab.
- Inicio del tratamiento biológico. Variable cuantitativa. Fecha.
- Exacerbaciones. Variable cuantitativa medida en número de exacerbaciones/año. Se considera exacerbación a un empeoramiento de los síntomas que conlleva un cambio terapéutico. Valoradas en basal y a los 6, 12 y 24 meses tras iniciar el tratamiento biológico.
- Control del asma. Variable cuantitativa valorada por el cuestionario ACT (Anexo 3), el cual aporta un valor numérico. Se trata de un cuestionario de 8 apartados; la puntuación de cada apartado se gradúa entre 0 y 5 puntos. La suma obtiene una puntuación total que puede ir desde 0 (mejor percepción de la calidad de vida) hasta 40 puntos (peor percepción de la calidad de vida). Valorada en basal y a los 6, 12 y 24 meses tras iniciar el tratamiento biológico.
- Mejora funcional. Variable cualitativa; si o no. Se define mejoría funcional a un aumento de FEV1% $\geq 10\%$ respecto al basal. Valorada a los 6, 12 y 24 meses tras iniciar el tratamiento biológico.
- Tasa de mejora de exacerbaciones. Variable cualitativa; si o no. Se define una Tasa de mejoría a una disminución $\geq 30\%$ de las exacerbaciones respecto a la basal. Valorada a los 6, 12 y 24 meses tras iniciar el tratamiento biológico.

Las variables secundarias comprenden:

- Comorbilidades. Variables cualitativas. Las comorbilidades analizadas fueron la patología ORL (rinitis; sinusitis; pólipos), el reflujo gastroesofágico (RGE) (si o no), la alergia (si o no) y el tabaquismo (no; exfumador; fumador activo).
- Fenotipo. Variable cualitativa; pueden ser fenotipos Th2 alérgico, Th2 no alérgico y no Th2. El fenotipo Th2 alérgico se define por tener los Eosinófilos >300 , la IgE >30 y presentar sensibilización a alérgenos. El

fenotipo Th2 no alérgico se define por presentar unos eosinófilos >300 pero la IgE < 30 . Por último el fenotipo No Th2 no cumple criterios Th2.

- Adherencia al tratamiento. Esta variable será medida mediante el registro del sistema de prescripción de la Comunidad de Madrid (MUP) y cuestionario validado TAI (Anexo 2). El cuestionario TAI consta de 10 ítems y cada ítem se puntúa en una escala de 1 a 5, donde las puntuaciones más altas indican mejor adherencia. La máxima puntuación es de 50 puntos, la cual indica una adherencia óptima. Se trata de una variable cuantitativa. Por otro lado, la retirada de fármacos del MUP es una variable cualitativa clasificada en nula, parcial o total.

e. Plan de análisis estadístico.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra correspondiente para todas las variables recogidas. En el caso de variables cuantitativas, se efectuó un estudio descriptivo mediante el cálculo de la media y desviación estándar, o de la mediana cuando fue pertinente. Para las variables cualitativas, se determinaron los porcentajes correspondientes.

Posteriormente, se procedió a un análisis bivariado. Para la comparación de variables cualitativas independientes se aplicó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2); para las variables cualitativas relacionadas se utilizó la prueba de Mac Nemar; y para las variables cuantitativas relacionadas se empleó el análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico Jamovi.

6. Aspectos éticos y legales.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación del Hospital Universitario Infanta Sofía (10 de octubre de 2023) (Anexo 4).

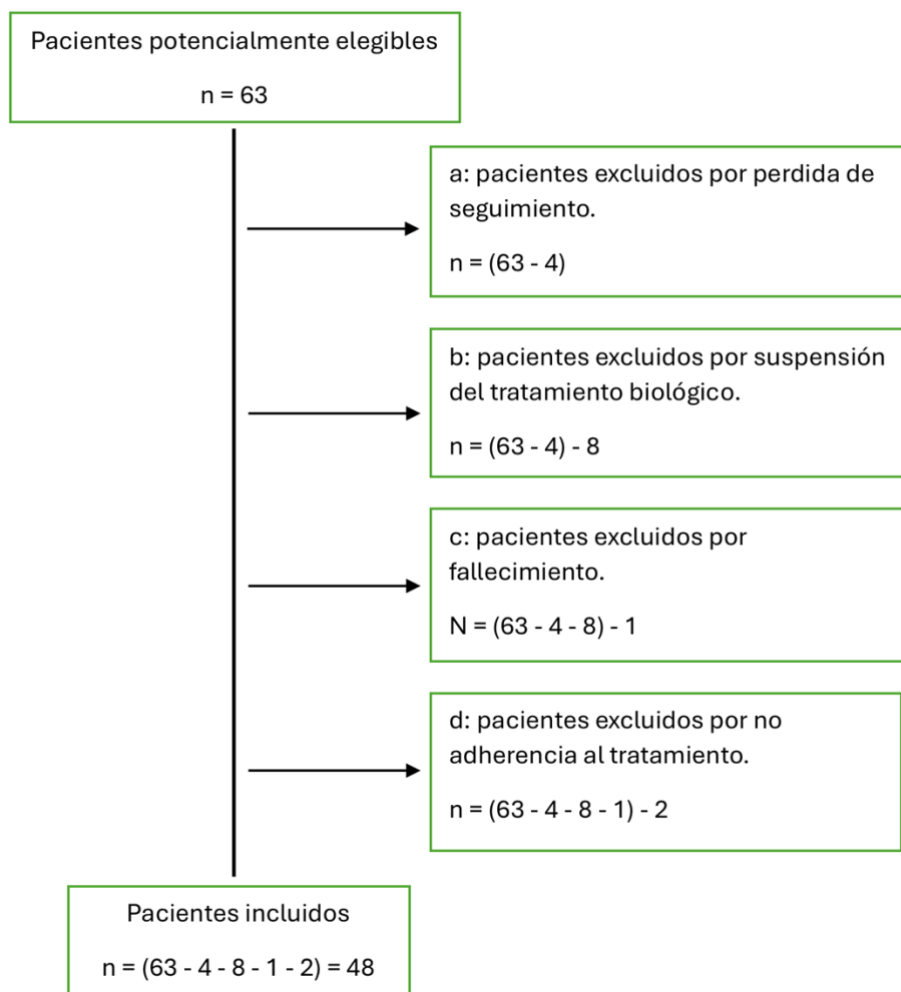
El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se solicitó al comité de ética exención de pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional, retrospectivo, y tener riesgo nulo para los sujetos.

7. **Resultados.**

La muestra inicial estaba compuesta de 63 pacientes potencialmente elegibles; tras aplicar los criterios de exclusión, según el diagrama de flujo 1, se incluyeron finalmente 48 pacientes.

Diagrama de flujo 1.



Los 48 pacientes incluidos, tenían unas características demográficas y clínicas que se resumen en la Tabla 1. Destacamos que la edad media fue de 56,0 años (DT = 13), la mayoría mujeres (72,9%) y no fumadores (72,9%). Solo un era fumador activo (2,1%) con un IPA de 18 paquetes-año. En relación con las comorbilidades, la más frecuente fue la presencia de enfermedades otorrinolaringológicas (ORL), que en conjunto afectaban al 75% de los pacientes, seguido de la alergia (69.6%). Además, el 29,2% de los pacientes presentaban reflujo gastroesofágico (RGE).

En cuanto al fenotipo de los pacientes, más de la mitad (64.6%) eran Th2 no alérgico (eosinofílico), mientras que el 35,4% tenían un fenotipo tipo Th2 alérgico. No se registraron pacientes con fenotipo no Th2.

La función pulmonar previa al inicio del tratamiento mostró una afectación obstructiva leve, con un valor de FEV1 de 73,2% (DT=17,9), y una relación FEV1/FVC de 69,3% (DT=15,9). La medición del FeNO se realizó en 44 pacientes, y presentó una mediana de 58,5 con un RIC de 96,0. En cuanto al control clínico, se evaluó a 21 pacientes, presentando una puntuación media de ACT de 15,7 (DT=4,87). El promedio de exacerbaciones anuales antes de iniciar el tratamiento biológico fue de 1,98 (DT=1,36), con la mitad (51%) entre 1-2 exacerbaciones/año.

Respecto al tratamiento biológico, los fármacos más frecuentemente utilizados fueron el Omalizumab, hecho relacionado con que es el primer biológico en el mercado, administrado en 22 pacientes (45,8%), y el Mepolizumab, utilizado en 11 pacientes (22,9%).

Finalmente, se vio que la adherencia al tratamiento (n=31) era alta con un TAI de 49,3 (DT=3,8). También se revisó la retirada de fármacos en el MUP (n=20), con una adherencia nula en 2 pacientes (4,2%), parcial en 26 pacientes (54,2%) y total en 20 pacientes (41,7%).

Tabla 1: Datos demográficos y clínicos de la muestra

N = 48	
Edad (media±dt)	56.0 ± 13
Sexo n (%)	
○ Mujer	35 (72.9%)
○ Hombre	13 (27.1%)
Comorbilidades	
○ Tabaquismo n (%)	
No fumador	35 (72.9%)
Fumador activo	1 (2.1%)
Exfumador	12 (25.0%)
○ ORL n (%)	
Rinitis	18 (37.5%)
Sinusitis	6 (12.5%)
Pólipos	18 (37.5%)
○ RGE n (%)	14 (29.2%)
○ Alergia n (%)	32 (69.6%)
(N = 46)	
Fenotipo n (%)	
○ T2 alérgico	17 (35.4%)
○ T2 no alérgico (eosinofílico)	31 (64,6%)
○ No T2	0
EFR previa (media±dt)	
○ FVC%	92.5 ± 15.7
○ FEV1%	73.2 ± 17.9
○ FEV1/FVC%	69.3 ± 15.9
○ FeNO mediana (RIC)	58.5 (96.0)
(N = 44)	
Control clínico	
(N = 21)	
○ ACT (media±dt)	15.7 ± 4.87
Exacerbaciones nº/año (media±dt)	
1.98±1.36	
Tratamiento biológico n (%)	
○ Omalizumab	22 (45.8%)
○ Mepolizumab	11 (22.9%)
○ Benralizumab	9 (18.8%)
○ Reslizumab	0
○ Dupilumab	6 (12.5%)
Adherencia al tratamiento	
○ TAI (mediana)	49.3 ± 3.8
(N = 31)	
○ MUP n (% de retirada)	
nula	2 (4.2%)
parcial	26 (54.2%)
total	20 (41.7%)

Dt: desviación típica; ORL: otorrinolaringología; RGE: reflujo gastroesofágico; EFR: estudio funcional respiratorio; FVC: capacidad vital forzada; FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FeNO: Fracción exhalada de Óxido Nítrico; ACT: Test Control Asma; TAI: Test de Adherencia a Inhaladores. MUP: Módulo Único de Prescripción.

En la tabla 2 se muestra la mejoría funcional, la disminución de las exacerbaciones y la valoración del control del asma a los 6,12 y 24 meses de iniciar el tratamiento. La

mejoría funcional, definida como un aumento $\geq 10\%$ del FEV1 respecto al basal, mejoró un 50%, 56.3% y 52.1% a los 6, 12 y 24 meses respectivamente. La tasa de mejora de exacerbaciones, definida como la disminución $\geq 30\%$ respecto al basal, fue del 79.2%, 81.3% y 87.5% a los 6, 12 y 24 meses respectivamente. Finalmente, el control del asma, medido con el cuestionario ACT, mostró una media de 21.0 (DAT=4.32) a los 6 meses, de 20,3 (DT=4,93) a los 12 meses y de 22,1 (DT= 2,86) a los 24 meses.

Tabla 2. Mejoría funcional, Tasa de mejora y control del asma a los 6, 12 y 24 meses.

N = 48				IC (95%)
Mejoría funcional n (%) (aumento $\geq 10\%$ FEV1)	Basal-6 meses	Si	24 (50.0%)	35.2-64.8
		no	24 (50.0%)	35.2-64.8
	Basal-12 meses	Si	27 (56.3%)	41.1-70.5
		no	21 (43.8%)	29.5-58.8
	Basal-24 meses	Si	25 (52.1%)	37.2-66.7
		no	23 (47.9%)	33.3-62.8
Tasa de mejora exacerbaciones n (%) (disminución $\geq 30\%$)	Basal-6 meses	Si	38 (79.2%)	65.0-89.5
		No	10 (20.8%)	10.5-35.0
	Basal-12 meses	Si	39 (81.3%)	67.4-91.1
		No	9 (18.8%)	8.9-32.6
	Basal-24 meses	Si	42 (87.5%)	74.7-95.3
		No	6 (12.5%)	4.7-25.2
Control asma (ACT) (media $\pm$ dt)	6 meses (N = 23)		21.0 $\pm$ 4.32	19.1-22.9
	12 meses (N = 27)		20.3 $\pm$ 4.93	18.3-22.2
	24 meses (N = 26)		22.1 $\pm$ 2.86	20.9-23.2

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; ACT: Test de Control del Asma. Dt: desviación típica.

Para evaluar la relación de la mejoría funcional a los 6, 12 y 24 meses se utilizó el test de Mac Nemar cuyos resultados se presentan en la tabla 3. Del total de pacientes que presentaron una mejoría funcional a los 6 meses, el 91.7% la mantuvo hasta los 12 meses y el 83.3% hasta los 24 meses, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ambos casos. Entre aquellos que no obtuvieron mejoría funcional a los 6 meses, el 20.8% la adquirió a los 12 meses, y la misma proporción (20.8%) la alcanzó a los veinticuatro meses, sin que estas variaciones resultaran estadísticamente significativas.

Tabla 3. Relación de la mejoría funcional a los 6, 12 y 24 meses.

N = 48	Mejoría funcional 12 meses (si)	Mejoría funcional 12 meses (no)	p-valor	Mejoría funcional 24 meses (si)	Mejoría funcional 24 meses (no)	p-valor
Mejoría funcional 6 meses (si)	22 (91.7%)	2 (8.3%)	0.257	20 (83.3%)	4 (16.7%)	0.739
Mejoría funcional 6 meses (No)	5 (20.8%)	19 (79.2%)		5 (20.8%)	19 (79.2%)	
Mejoría funcional 12 meses (si)				22 (81.5%)	5 (18.5%)	0.480
Mejoría funcional 12 meses (No)				3 (14.3%)	18 (85.7%)	

Test estadístico Mac Nemar.

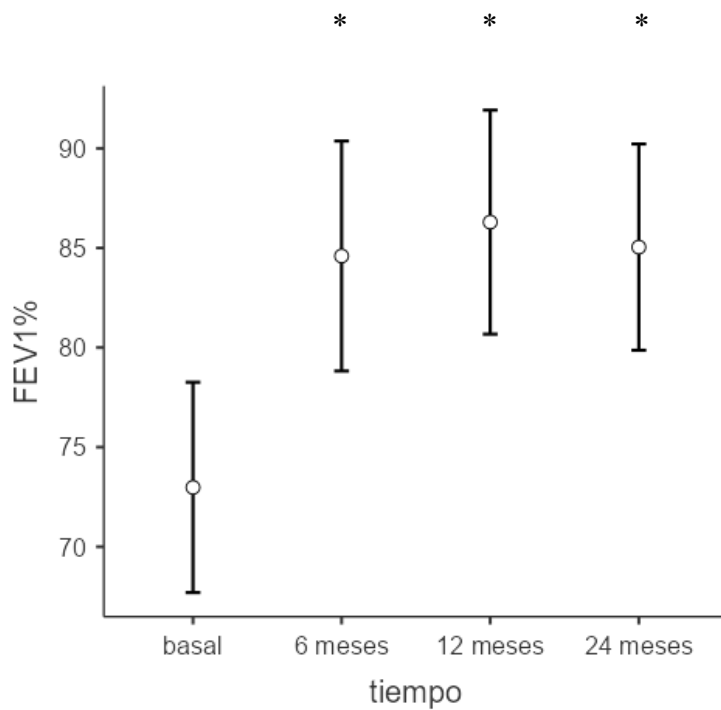
Con la misma metodología se analizó la tasa de mejoría en exacerbaciones a los 6, 12 y 24 meses que se muestran en la Tabla 4. Casi la totalidad de los pacientes que presentaron una tasa de mejoría en las exacerbaciones a los seis meses mantuvieron dicha mejoría a los doce meses (94.7%) y a los veinticuatro meses (97.4%). Por otro lado, entre los pacientes que no alcanzaron una tasa de mejoría en las exacerbaciones a los seis meses, el 30% la obtuvo a los doce meses, y el 50% a los veinticuatro meses. No se encontraron cambios estadísticamente significativos para ninguno de estos parámetros.

Tabla 4. Relación de la Tasa de mejora de exacerbaciones a los 6, 12 y 24 meses.

N = 48	Tasa de mejora 12 meses (si)	Tasa de mejora 12 meses (no)	p-valor	Tasa de mejora 24 meses (si)	Tasa de mejora 24 meses (no)	p-valor
Tasa de mejora 6 meses (si)	36 (94.7%)	2 (5.3%)	0.655	37 (97.4%)	1 (2.6%)	0.102
Tasa de mejora 6 meses (no)	3 (30.0%)	7 (70.0%)		5 (50.0%)	5 (50.0%)	
Tasa de mejora 12 meses (si)				37 (94.9%)	2 (5.1%)	0.257
Tasa de mejora 12 meses (no)				5 (55.6%)	4 (44.4%)	

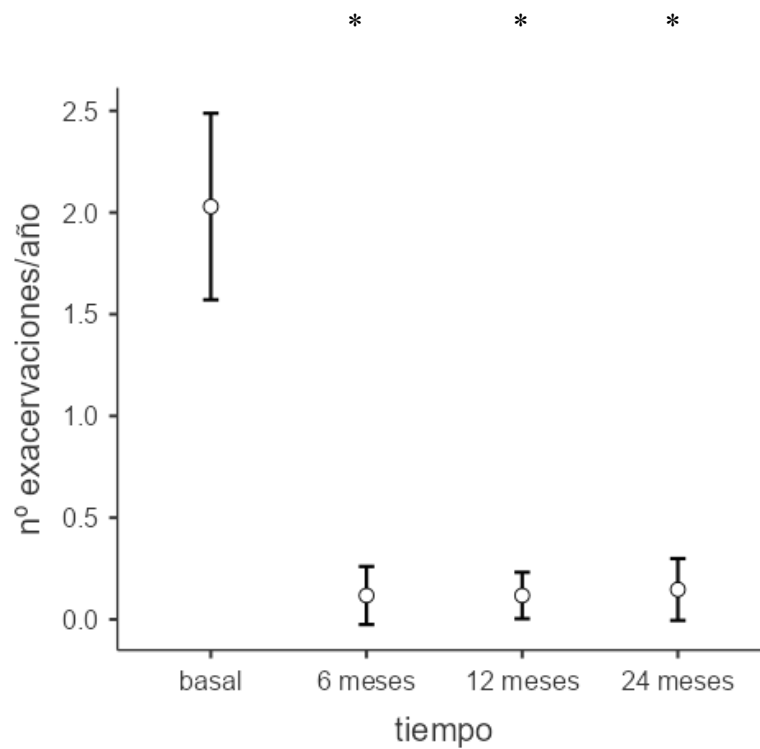
Test estadístico Mac Nemar.

La figura 1 muestra la evolución del FEV1 a los 0, 6, 12 y 24 meses. Con el test Anova de medidas repetidas, se observa un cambio estadísticamente significativo a los 6, 12 y 24 meses respecto al valor de FEV1% basal, con una $p < 0.001$.



*Figura 1. Cambios del FEV1% durante el seguimiento. * $p < 0.001$ respecto al basal.*

La figura 2 muestra la evolución del número de exacerbaciones por año a los 0, 6, 12 y 24 meses. Con el test Anova de medidas repetidas, se observa un cambio estadísticamente significativo a los 6, 12 y 24 meses respecto al número de exacerbaciones previas al inicio del tratamiento, con una $p < 0.001$.



*Figura 2. Cambios de las exacerbaciones/año durante el seguimiento. * $p < 0.001$ respecto al basal.*

La figura 3 muestra la evolución del cuestionario ACT a los 0, 6, 12 y 24 meses. Con el test Anova de medidas repetidas, se observa un cambio estadísticamente significativo a los 6, 12 y 24 meses respecto al ACT basal, con una $p < 0.001$.

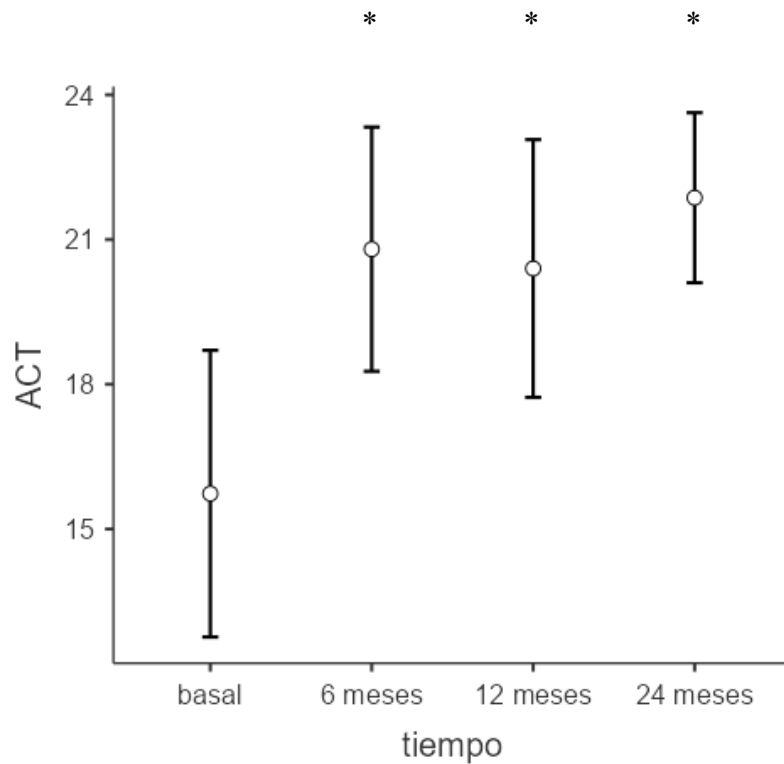


Figura 3. Cambios del ACT durante el seguimiento. * $p < 0.001$ respecto al basal.

En la tabla 5 se resume el análisis realizado para establecer la relación entre las comorbilidades y la mejoría funcional a los 6, 12 y 24 meses con el test Chi cuadrado. La única comorbilidad que muestra una relación estadísticamente significativa fue la presencia de patología ORL a los 6 y 12 meses con una p de 0.031 y 0.020 respectivamente. El 66.7% de los pacientes con pólipos o sinusitis mostraron una mejoría funcional a los 6 meses, y el 72.2% de los pacientes con pólipos tuvieron una mejoría funcional a los 12 meses.

La presencia de RGE, tabaquismo o alergias no mostró relación con la respuesta funcional.

Tabla 5. Relación de las comorbilidades con la mejoría funcional a los 6, 12 y 24 meses.

comorbilidades	Total	Mejora funcional 6 meses (si)	Mejora funcional 6 meses (no)	p-valor	Mejora funcional 12 meses (si)	Mejora funcional 12 meses (No)	p-valor	Mejoría funcional 24 meses (si)	Mejoría funcional 24 meses (no)	p-valor
Patología ORL	No	6	0 (0.0%)	0.031	0 (0.0%)	6 (100.0%)	0.020	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0.422
	Rinitis	18	8 (44.4%)		10 (55.6%)	8 (44.4%)		8 (44.4%)	3 (50.0%)	
	Sinusitis	6	4 (66.7%)		4 (66.7%)	2 (33.3%)		3 (50.0%)	3 (50.0%)	
Tabaquismo	pólipos	18	12 (66.7%)		13 (72.2%)	5 (27.8%)		12 (66.7%)	6 (33.3%)	
	No	35	16 (45.7%)	0.274	18 (51.4%)	17 (48.6%)	0.441	17 (48.6%)	18 (51.4%)	0.319
	Activo	1	0 (0.0%)		1 (100.0%)	0 (0.0%)		1 (100%)	0 (0.0%)	
RGE	Exfumador	12	8 (66.7%)		8 (66.7%)	4 (33.3%)		8 (66.7%)	4 (33.3%)	
	Si	14	7 (50.0%)	1.000	8 (57.1%)	6 (42.9%)	0.936	7 (50.0%)	7 (50.0%)	0.853
	No	34	17 (50.0%)		19 (55.9%)	15 (44.1%)		18 (52.9%)	16 (47.1%)	
Alergias	Si	32	15 (46.9%)	0.522	19 (59.4%)	13 (40.6%)	0.555	16 (50.0%)	16 (50.0%)	0.655
	No	14	8 (57.1%)		7 (50.0%)	7 (50.0%)		8 (57.1%)	6 (42.9%)	

Test estadístico Chi cuadrado.
ORL: otorrinolaringología; RGE: reflujo gastroesofágico.

También se analizó la relación entre los fenotipos y la mejoría funcional a los 6, 12 y 24 meses mediante el test Chi cuadrado cuyos resultados se muestran en la Tabla 6.

No encontramos relación estadísticamente significativa para los diferentes fenotipos.

Tabla 5. Relación de los fenotipos con la mejoría funcional a los 6, 12 y 24 meses.

Fenotipos	Total	Mejoría funcional 6 meses (si)	Mejoría funcional 6 meses (no)	p-valor	Mejoría funcional 12 meses (si)	Mejoría funcional 12 meses (No)	p-valor	Mejoría funcional 24 meses (Si)	Mejoría funcional 24 meses (No)	p-valor
T2 alérgico	17	8(47.1%)	9 (52.9%)	0.763	10 (58.8%)	7 (41.2%)	0.790	9 (52.9%)	8 (47.1%)	0.930
T2 No alérgico	31	16 (51.6%)	15 (48.4%)		17 (54.8%)	14 (45.2%)		16 (51.6%)	15 (48.4%)	
No T2	0	0	0		0	0		0	0	

Test estadístico Chi cuadrado.

Finalmente en la tabla 7 se muestra el análisis realizado con la misma metodología para ver la relación de la mejoría funcional con los diferentes tratamientos biológicos, que tampoco mostraron significación estadística.

Tabla 6. Relación de los tratamientos biológicos con la mejoría funcional a los 6, 12 y 24 meses.

	Total	Mejoría funcional 6 meses (si)	Mejoría funcional 6 meses (No)	p-valor	mejoría funcional 12 meses (si)	Mejoría funcional 12 meses (no)	p-valor	Mejoría funcional 24 meses (si)	Mejoría funcional 24 meses (No)	p-valor
Omalizumab	22	11 (50.0%)	11 (50.0%)	0.611	11 (50.0%)	11 (50.0%)	0.646	10 (45.5%)	12 (54.5%)	0.460
Mepolizumab	11	4 (36.4%)	7 (63.6%)		8 (72.7%)	3 (27.3%)		7 (63.6%)	4 (36.4%)	
Benralizumab	9	6 (66.7%)	3 (33.3%)		5 (55.6%)	4 (44.4%)		6 (66.7%)	3 (33.3%)	
Dupilumab	0	0	0		0	0		0	0	
Reslizumab	6	3 (50.0%)	3 (50.0%)		3 (50.0%)	3 (50.0%)		2 (33.3%)	4 (66.7%)	

Test estadístico Chi cuadrado.

8. Discusión.

Respuesta al problema planteado, confirmación de la hipótesis.

Los resultados de este estudio respaldan la hipótesis principal al demostrar que la mejoría clínica y funcional en pacientes con asma grave tratados con fármacos biológicos no solo ocurre durante los primeros meses del tratamiento —como ya ha sido ampliamente documentado—, sino que se mantiene de forma sostenida hasta los

24 meses de seguimiento. Hasta ahora, la evidencia en este periodo más prolongado era escasa y fragmentaria, por lo que estos hallazgos amplían el conocimiento disponible y ofrecen una perspectiva más completa sobre la evolución a largo plazo de estos pacientes.

Resultados principales del estudio

De forma específica, más del 50% de los pacientes experimentaron una mejora funcional significativa (definida como un aumento $\geq 10\%$ del FEV1 respecto al valor basal) tanto a los 6 meses (50%), como a los 12 (56,3%) y 24 meses (52,1%), sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos puntos temporales, lo que indica una estabilización de la respuesta funcional en el tiempo.

En paralelo, se observó una marcada y progresiva reducción en la frecuencia de exacerbaciones. A los 6 meses, el 79,2% de los pacientes ya presentaba una disminución $\geq 30\%$ en el número de exacerbaciones anuales, alcanzando el 87,5% a los 24 meses.

Estos hallazgos fueron consistentes a lo largo del seguimiento, sin variaciones estadísticamente significativas, y fueron además corroborados por la evolución del FEV1 y del número de exacerbaciones analizadas mediante ANOVA de medidas repetidas, con diferencias altamente significativas ($p < 0,001$).

El control del asma también mejoró progresivamente, con una media del ACT que pasó de 15,7 antes del inicio del tratamiento a 21,0, 20,3 y 22,1 a los 6, 12 y 24 meses respectivamente, valores que sugieren un mejor control sintomático sostenido durante el periodo de seguimiento.

Por otro lado, el análisis de subgrupos mostró que la presencia de comorbilidades ORL, especialmente pólipos o sinusitis, se asoció significativamente con una mayor probabilidad de mejoría funcional a corto y medio plazo. En cambio, no se encontró correlación estadísticamente significativa entre la respuesta funcional y los fenotipos de asma ni con el tipo de fármaco biológico utilizado, lo cual podría estar condicionado por el tamaño muestral.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la hipótesis del estudio y sugieren que el beneficio clínico y funcional de los fármacos biológicos en el asma grave no solo es evidente en los primeros meses, sino que también se mantiene en el tiempo, con una evolución clínica favorable hasta los 24 meses.

Comparación con otros estudios del objetivo principal.

Los resultados obtenidos en este estudio son consistentes con los hallazgos de investigaciones recientes. Un estudio multicéntrico y retrospectivo, que evaluó la eficacia de diferentes anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma grave durante 12 meses, reportó mejoras en el control del asma y una reducción de las exacerbaciones(27).

En un estudio reciente que describe los predictores de remisión del asma severa con tratamientos biológicos, se presenta en una serie muy amplia con 3717 pacientes de 23 países, donde hay una notable concordancia con nuestros datos en variables como el sexo, la edad, el hábito tabáquico o la afectación funcional basal (FEV1% <80% alrededor del 58% en ambos estudios). Esto sugiere que, a pesar del pequeño tamaño muestral de nuestra serie, podría ser representativa y sus resultados, por ende, relevantes y válidos para la población en estudio(28).

Nuestros datos no encontraron una relación estadísticamente significativa entre la respuesta funcional y el tipo de fármaco biológico utilizado, probablemente por el reducido tamaño muestral. Hay otros estudios publicados que han observado que los pacientes experimentan mejoras en las tasas de exacerbaciones o disminución de la necesidad de tratamiento con corticoides orales al comparar el Omalizumab con terapias antiIL-5, a favor de estas últimas(29). Por tanto, es importante considerar las características individuales de los pacientes y las particularidades de cada tratamiento al seleccionar la terapia más adecuada para el manejo del asma grave.

Respecto a las comorbilidades, los resultados de este estudio revelan una asociación significativa entre la presencia de patologías ORL, como pólipos nasales o sinusitis, y una mayor probabilidad de mejoría funcional. Sin embargo, no fue recogida una categoría combinada que incluyera ambas patologías, limitando la identificación de posibles interacciones entre pólipos y sinusitis en relación con la respuesta al tratamiento biológico. Nuestros datos son concordantes con otros estudios en vida real como el publicado por Zheng et al (30), donde la poliposis nasosinusal es un factor predictor de la respuesta del Omalizumab en pacientes con asma grave.

Limitaciones, sesgos y estrategias para minimizarlos.

Para minimizar las limitaciones observadas en este estudio y mejorar la calidad de futuras investigaciones, se proponen diversas estrategias metodológicas. El diseño retrospectivo, asociado a mayor riesgo de sesgos y pérdida de datos, podría sustituirse

por estudios prospectivos que permitan una recogida más precisa y sistemática de la información. Asimismo, la inclusión de múltiples centros asistenciales aumentaría la representatividad de la muestra y la validez externa de los resultados.

Entre las principales limitaciones destaca la ausencia de datos en variables clave como el ACT, TAI y el MUP. Para afrontarlo, se sugiere la implementación de plataformas electrónicas de recogida de datos que incorporen formularios estandarizados y obligatorios para cada visita de seguimiento. De forma complementaria, una mejor documentación de las exacerbaciones a largo plazo, podría lograrse mediante registros clínicos estructurados, así como la revisión sistemática de informes de urgencias y hospitalizaciones.

La falta de un grupo control limita la interpretación causal de los hallazgos. En este sentido, la inclusión de un grupo comparativo, ya sea de pacientes que no reciben tratamiento biológico o que reciben diferentes tipos de intervenciones, permitiría una evaluación más robusta de la eficacia terapéutica observada. También se identificaron dificultades en la realización de espirometrías por parte de algunos pacientes a pesar de sesiones de entrenamiento y supervisión técnica especializada. En estos casos se podría plantear la realización de otras técnicas más sencillas como la oscilometría, pero aún no disponemos de resultados validados para evaluar la respuesta de los tratamientos en pacientes con asma.

Por otra parte, la imposibilidad de alcanzar un tamaño muestral suficiente limita la inferencia de los hallazgos y dificulta la realización de análisis comparativos por tipo de fármaco biológico. En futuros estudios, se recomienda ampliar el periodo de inclusión o establecer colaboraciones multicéntricas con el fin de incrementar la potencia estadística y permitir análisis más detallados según características clínicas o terapéuticas.

Finalmente, se identificó un sesgo de recuerdo en relación con el cumplimiento del tratamiento. Este sesgo fue mitigado en los casos en los que se dispuso de herramientas objetivas como el TAI o el MUP, pero para mejorar su control en futuras investigaciones, se sugiere la recogida sistemática de estas variables en todas las visitas, así como el uso de sistemas electrónicos de dispensación, dispositivos con memoria digital o seguimiento farmacéutico integrado en el equipo asistencial

Fortalezas del estudio.

Entre las principales fortalezas de este estudio destaca el seguimiento a 24 meses, un periodo superior al que se recoge en la mayoría de estudios previos sobre asma grave tratados con fármacos biológicos, lo que permite aportar evidencia sobre la sostenibilidad de la respuesta clínica y funcional a largo plazo. Asimismo, la población incluida en el estudio presenta características clínicas y demográficas comparables a las descritas en series de mayor tamaño publicadas previamente, lo que refuerza la validez externa de los resultados y su aplicabilidad a la práctica clínica habitual.

Aporte principal del estudio.

El principal aporte de este estudio es proporcionar evidencia sobre la estabilidad de la función pulmonar a largo plazo en pacientes con asma grave tratados con terapias biológicas. Este estudio confirma que la mejoría observada en los primeros meses se sostiene de manera significativa hasta los 24 meses de seguimiento, ampliando el conocimiento existente en el manejo a largo plazo del asma grave.

Implicaciones para la salud y bienestar (objetivos del desarrollo sostenible).

Los resultados obtenidos en este estudio tienen importantes implicaciones para la salud y el bienestar de los pacientes con asma grave, en línea con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). La mejora sostenida de la función pulmonar, evidenciada a lo largo de 24 meses con el uso de tratamientos biológicos, no solo impacta directamente en la calidad de vida de los pacientes, sino que también reduce la carga de enfermedad asociada al asma grave. Esto es crucial para mejorar el acceso a la atención médica y reducir las hospitalizaciones y las agudizaciones, lo que, a su vez, contribuye a un uso más eficiente de los recursos de salud. El manejo efectivo del asma grave con terapias biológicas también tiene implicaciones en términos de inclusión social y bienestar económico. Al lograr una mayor estabilidad en la salud respiratoria, los pacientes pueden participar de manera más activa en la vida laboral, educativa y social, lo que fomenta su bienestar general y reduce las ausencias laborales y escolares. Además, la mejora en el control del asma puede disminuir la dependencia de tratamientos farmacológicos costosos a largo plazo, lo que genera un beneficio económico tanto para los pacientes como para los sistemas de salud.

Al proporcionar evidencia sobre la estabilidad a largo plazo de los tratamientos biológicos, este estudio puede ayudar a guiar las políticas orientadas a la mejora de la

atención de enfermedades crónicas respiratorias, promoviendo la equidad en el acceso a terapias innovadoras.

Implicaciones para futuras investigaciones y práctica clínica.

Los resultados obtenidos en este estudio abren nuevas líneas de investigación, particularmente en la evaluación a largo plazo de la durabilidad de los efectos de las terapias biológicas. Ampliar el seguimiento más allá de los 24 meses y realizar estudios comparativos entre diferentes clases de tratamientos biológicos podría proporcionar información valiosa sobre su eficacia sostenida y permitir una mayor personalización terapéutica. Además, la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento podría optimizar la selección de terapias, mejorando la precisión y eficiencia en su aplicación. Por otra parte, sería interesante explorar la respuesta de los distintos biológicos en pacientes con comorbilidades adicionales como el IMC o la apnea obstructiva del sueño (AOS), y realizar un análisis de la diferencias por género.

Desde la práctica clínica, los hallazgos respaldan la viabilidad de las terapias biológicas como tratamiento sostenido para el asma grave no controlada. Este estudio refuerza la importancia de un enfoque integral que considere la función pulmonar, la adherencia al tratamiento y las comorbilidades para lograr un control efectivo y duradero de la enfermedad a largo plazo.

9. Conclusiones.

Los resultados obtenidos en el estudio confirman que la estabilidad clínica y funcional alcanzada con el tratamiento biológico a los 6-12 meses, se prolonga hasta los 24 meses, dando respaldo empírico a la hipótesis planteada y consolidando su efectividad sostenida a lo largo del tiempo en el manejo del asma grave no controlada.

El tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con asma grave no controlada mostró una mejora funcional (aumento del FEV1 $\geq 10\%$) en el 50% de los casos a los 6 meses, en el 56,3% a los 12 meses y en el 52,1% a los 24 meses, sin diferencias estadísticamente significativas entre estos puntos temporales. La estabilidad funcional se acompañó de una reducción $\geq 30\%$ en las exacerbaciones anuales en el 79,2% a los 6 meses y 87,5% a los 24 meses, ambos estadísticamente significativos ($p < 0,001$). La puntuación media del ACT aumentó de 15,7 a 22,1 durante el seguimiento. La presencia de comorbilidades ORL se asoció con mayor probabilidad de mejoría

funcional. No se observaron asociaciones significativas entre la respuesta funcional y el fenotipo asmático ni tipo de biológico utilizado.

Son necesarios más estudios con una N mayor que permita identificar potenciales diferencias entre los distintos biológicos así como el impacto de las comorbilidades en la respuesta a dichos tratamientos.

10. Bibliografía.

1. GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.
2. GEMA_54.
3. Maddux JT, Inselman JW, Jeffery MM, Lam RW, Shah ND, Rank MA. Adherence to Asthma Biologics. *Chest*. marzo de 2021;159(3):924-32.
4. Alshareef S, McDonald CF, Lee J. Clinical and Lung Function Outcomes After Anti-IgE or Anti-IL5 Therapy in Severe Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022;15:209-17.
5. GINA-Severe-Asthma-Guide-2024-WEB-WMS.
6. Scelo G, Torres-Duque CA, Maspero J, Tran TN, Murray R, Martin N, et al. Analysis of comorbidities and multimorbidity in adult patients in the International Severe Asthma Registry. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 1 de enero de 2024;132(1):42-53.
7. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de enero de 2022;205(1):17-35.
8. Serra Batlles J, Plaza V, Comella A. Cambios en la clínica, la función pulmonar, la calidad de vida y los costes en una cohorte de pacientes asmáticos seguidos durante 10 años. *Arch Bronconeumol*. octubre de 2011;47(10):482-7.
9. Martinez Moragon. Farmacoeconomía aplicada al asma. 2018 [citado 19 de marzo de 2025]; Disponible en: https://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/144/192?utm_source=chatgpt.com
10. World Health Organization. Asthma [Internet]. 2024 [citado 19 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
11. Serra Batlles J. Analizando la economía, algo está cambiando en el asma. *Arch Bronconeumol*. octubre de 2009;45(10):475-7.
12. Pinedo Sierra C, Curto Sánchez E, Diaz Campos R, Hermida Valverde T, Sánchez-Cuellar S, Fernández Tena A. Asma. *Open Respiratory Archives*. abril de 2024;6(2):100324.
13. Lommatzsch M, Virchow JC. Severe Asthma. *Dtsch Arztebl Int*. 12 de diciembre de 2014;
14. Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. mayo de 2019;7(5):1462-8.
15. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. *The Belgian*

- Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* diciembre de 2014;108(12):1723-32.
16. Kurukulaaratchy RJ, Mistry H. New Real-World Insights Into Severe Asthma. *Chest.* septiembre de 2021;160(3):789-90.
 17. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma. *Chest.* septiembre de 2021;160(3):814-30.
 18. Zervas E, Samitas K, Gaga M. Nuevos biomarcadores del asma grave. *Arch Bronconeumol.* abril de 2017;53(4):175-6.
 19. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de febrero de 2019;199(4):433-45.
 20. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* julio de 2021;9(7):2702-14.
 21. Kallieri M, Zervas E, Fouka E, Porpodis K, Mitrova MH, Tzortzaki E, et al. RELight: A two-year REal-Life study of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asTHma in Greece: Evaluating the multiple components of response. *Allergy.* 30 de septiembre de 2022;77(9):2848-52.
 22. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C, et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* febrero de 2021;159(2):496-506.
 23. Nowshien S, Darveaux JI. Real-world efficacy and safety of dupilumab use in the treatment of asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* julio de 2021;127(1):147-9.
 24. Pérez de Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J, Martínez-Moragón E, Olaguibel J, Plaza V, et al. Response to monoclonal antibodies in asthma: definitions, potential reasons for failure and therapeutic options for suboptimal response. *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology.* 30 de agosto de 2022;33(1).
 25. Ana Nin-Valencia SQ. Combinación de biológicos en el asma grave no controlada. 2021 [citado 20 de marzo de 2025]; Disponible en: https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/184/291?utm_source=chatgpt.com
 26. Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, et al. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma: The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score. *J Allergy Clin Immunol Pract.* julio de 2021;9(7):2725-31.
 27. Kayser MZ, Suhling H, Fuge J, Hinze CA, Drick N, Kneidinger N, et al. Long-term multicenter comparison shows equivalent efficacy of monoclonal antibodies in severe asthma therapy. *BMC Pulm Med.* 1 de diciembre de 2024;24(1).
 28. Perez-de-Llano L, Scelo G, Tran TN, Le TT, Fagerås M, Cosio BG, et al. Exploring Definitions and Predictors of Severe Asthma Clinical Remission Post-Biologic in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de octubre de 2024;
 29. Pfeffer PE, Ali N, Murray R, Ulrik C, Tran TN, Maspero J, et al. Comparative effectiveness of anti-IL5 and anti-IgE biologic classes in

- patients with severe asthma eligible for both. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de julio de 2023;78(7):1934-48.
30. Zheng M, Sima Y, Liu C, Zhao J, Shao S, Wang X, et al. Clinical effectiveness and potential predictability of omalizumab in patients with difficult-to-treat chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma based on the noninvasive markers – A real-life prospective study. *World Allergy Organization Journal*. 1 de octubre de 2022;15(10).

11. Anexos.

a. Anexo 1: tabla de variables:

VARIABLES PRINCIPALES	Tipo	Definición
Edad	Cuantitativa	Años
Sexo	Cualitativa	- 1 = mujer. - 2 = hombre.
Variables de función pulmonar	Cuantitativa	- FEV1 en Litros (basal y post-BD) al inicio, 6, 12 y 24 meses. - FVC en Litros (basal y post-BD) al inicio, 6, 12 y 24 meses. - FEV1/FVC % (basal y post-BD) al inicio, 6, 12 y 24 meses. - FENO ppb al inicio, 6, 12 y 24 meses.
Tratamiento biológico	Cualitativa	- 1 = Omalizumab. - 2 = Mepolizumab. - 3 = Benralizumab. - 4 = Reslizumab. - 5 = Dupilumab.
Inicio tratamiento biológico	Cuantitativa	Fecha.
Exacerbaciones	Cuantitativa	Número/año. (Se considera exacerbación un empeoramiento de los síntomas que conlleva un cambio terapéutico) Basal, 6, 12 y 24 meses.
Control asma	Cuantitativa	Cuestionario ACT (valor numérico). Basal, 6, 12 y 24 meses.
Mejora funcional	Cualitativa	- Sí= aumento de FEV1 $\geq$ 10%. - No = resto.

Tasa de mejora	Cualitativa.	- Sí= disminución $\geq$ al 30% de las exacerbaciones respecto al basal. - No = resto.
----------------	--------------	--

VARIABLES SECUNDARIAS	Tipo	Definición
Comorbilidades	Cualitativa	- Alergias (0 = no; 1 = si). - Patología ORL (0 = no; 1= rinitis; 2 = sinusitis; 3 = pólipos). - Hábito tabáquico (0 = no; 1 = activo; 2 = exfumador). - RGE (0 = no; 1 = si).
Fenotipo	Cualitativa	- 1 = T2 alérgico (eosinófilos >300 + IgE>30 + sensibilización a alérgenos). - 2 = T2 no alérgico (eosinófilos >300 + IgE <30). - 4 = No T2 (no cumplen criterios T2).
Adhesión al tratamiento	Cuantitativa	- Cuestionario TAI (valor numérico). - Revisión MUP (0 = nula; 1 = parcial ; 2 = total).

b. Anexo 2: cuestionario TAI.

 TAI **Test de Adhesión a los Inhaladores**

Este cuestionario se ha diseñado para valorar las dificultades para seguir el tratamiento con inhaladores de las personas con asma o EPOC. Por favor, lea detenidamente cada pregunta. Después, señale con una "X" la opción que mejor describa su experiencia personal. Conteste todas las preguntas con la mayor sinceridad. Muchas gracias por su colaboración.

Nombre:

Fecha:

TAI 10 ítems. Medición de la adhesión y su intensidad

1. En los últimos 7 días ¿cuántas veces olvidó tomar sus inhaladores habituales?

- ☐ 1. Todas ☐ 2. Más de la mitad ☐ 3. Aprox. la mitad ☐ 4. Menos de la mitad ☐ 5. Ninguna

2. Se olvida de tomar los inhaladores:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

3. Cuando se encuentra bien de su enfermedad, deja de tomar sus inhaladores:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

4. Cuando está de vacaciones o de fin de semana, deja de tomar sus inhaladores:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

5. Cuando está nervioso/a o triste, deja de tomar sus inhaladores:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

6. Deja de tomar sus inhaladores por miedo a posibles efectos secundarios:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

7. Deja de tomar sus inhaladores por considerar que son de poca ayuda para tratar su enfermedad:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

8. Toma menos inhalaciones de las que su médico le prescribió:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

9. Deja de tomar sus inhaladores porque considera que interfieren con su vida cotidiana o laboral:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

10. Deja de tomar sus inhaladores porque tiene dificultad para pagarlos:

- ☐ 1. Siempre ☐ 2. Casi siempre ☐ 3. A veces ☐ 4. Casi nunca ☐ 5. Nunca

Puntuación 1-10 ítems

TAI Test de Adhesión a los Inhaladores[®] es una iniciativa conjunta del Comité Científico del Proyecto TAI y Chiesi. TAI Test de Adhesión a los Inhaladores[®] es una marca registrada de Chiesi, S.A.

TAI 12 ítems. Orientación del patrón de incumplimiento

Las dos siguientes preguntas las deberá responder el profesional sanitario responsable del paciente según los datos que figuran en su historial clínico (pregunta 11) y tras comprobar su técnica de inhalación (pregunta 12).

11. ¿Conoce o recuerda el paciente la pauta (dosis y frecuencia) que se le prescribió?

☐ 1. No

☐ 2. Sí

12. La técnica de inhalación del dispositivo* del paciente es**

☐ 1. Con errores críticos

☐ 2. Sin errores críticos o correcta

Puntuación 11-12 ítems

Valoración del tipo de incumplimiento

ERRÁTICO

Puntuación total 1-5 ítems

DELIBERADO

Puntuación total 6-10 ítems

INCONSCIENTE

Puntuación total 11-12 ítems

* Considerando como dispositivo objeto de la evaluación aquel que corresponda al tratamiento de mantenimiento y que usted considere más importante en términos de eficacia.

** Relación de errores críticos de la técnica de inhalación de los dispositivos.

Dispositivo	Error crítico
Cartucho presurizado - inhalador de dosis medida (MDI)	No retira la tapa
	No sostiene el inhalador en posición vertical
	Efectúa la pulsación antes de la inhalación
	Interrumpe la inhalación (efecto freón-frío)
	La inhalación es demasiado rápida o enérgica
	Inserta incorrectamente el MDI en la cámara
	Efectúa varias pulsaciones del MDI en una sola inhalación
	Ausencia de apnea
	Tos durante la inhalación
Inhalador de polvo seco (DPI)	No destapa el inhalador
	No carga adecuadamente la dosis de fármaco
	Coloca el dispositivo hacia abajo tras la preparación de la dosis (antes de la inhalación)
	Sopla en el dispositivo antes de la inhalación
	La inhalación no es enérgica
	Ausencia de apnea

Una técnica de inhalación deficiente, identificada por los errores críticos listados, condiciona la apropiada llegada del fármaco a la vía aérea inferior y disminuye críticamente su depósito intrapulmonar.

Price D, et al., Inhaler competence in asthma: Common errors, barriers to use and recommended solutions, Respiratory Medicine (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.017>.

Test de control de asma ACT

1 Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le impidió el asma llevar a cabo sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar?

Siempre 1. Casi siempre 2. Algunas veces 3. Pocas veces 4. Nunca 5

2 Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido que le faltaba el aire?

Más de una al día 1. Una vez al día 2. De tres a seis veces por semana 3. Una o dos veces por semana 4. Nunca 5

3 Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le despertaron por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana pitos, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho?

Cuatro noches o más por semana 1. De dos a tres noches por semana 2. Una vez por semana 3. Una o dos veces 4. Nunca 5

4 Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate?

Tres veces o más al día 1. Una o dos veces al día 2. dos o tres veces por semana 3. Una vez por semana o menos 4. Nunca 5

5 ¿Cómo calificaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

Nada controlada 1. Mal controlada 2. Algo controlada 3. Bien controlada 4. Totalmente controlada 5

Sume la puntuación

25 puntos: Control total del asma

20 a 24 puntos: Buen control del asma

Menos de 20: Asma no suficientemente controlada

Fuente Cuestionarios de utilidad en el asma, Sociedad española de neumología (SEPAR)

d. Anexo 4: resolución del comité de ética.

INFORME COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN 10 DE OCTUBRE DE 2023

TÍTULO: Valoración del impacto en vida real sobre control de síntomas y función pulmonar en pacientes con asma grave a los 6, 12 y 24 meses

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a Teresa Ramírez Prieto

SERVICIO O UNIDAD: Neumología

CLASIFICACIÓN: No-EPA

COMENTARIOS DEL GRUPO EVALUADOR:

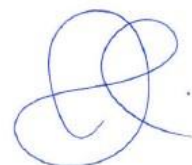
Una vez revisado el contenido del proyecto presentado por los evaluadores de la Comisión, no existen aspectos metodológicos a corregir en el protocolo presentado o que impidan su realización en nuestro centro.

CONCLUSIÓN:

El proyecto puede llevarse a cabo en el centro hospitalario.



Dr. Jorge F. Gómez Cerezo
Sánchez



Olga M. Reillo

Presidente de la Comisión de Investigación. Secretaria de la Comisión
de Investigación

e. Anexo 5: compromisos del tutor y estudiante

- El estudiante y su tutor nos comprometemos a conocer y cumplir la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal en concreto, declaramos haber leído y comprendido Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27/04/2016, así como el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- En el caso de que los datos objeto de tratamiento sean pseudonimizados
 - Estudiante y tutor , nos comprometemos a guardar la debida confidencialidad de los mismos así como a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los mismos, salvo que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria.
 - El Estudiante se compromete a una vez realizada la recogida de datos, realizar el análisis estadístico sin datos personales en la base de datos.
- El estudiante se obliga a mantener absoluta confidencialidad y reserva sobre cualquier dato que pudiera conocer con ocasión de la realización del trabajo, especialmente los de carácter personal, que no podrá copiar o utilizar con fin distinto al que esté determinado, ni tampoco ceder a otros ni siquiera a efectos de conservación. Esta obligación subsistirá una vez cumplido el periodo de tiempo para el que se le haya autorizado el acceso.
- El estudiante declara haber leído y se compromete a conocer y cumplir la “Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid”, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos de la CSCM y/o el Hospital que emanen del citado código

Firmado

Tutor clínico Estudiante