

Uso de terapia triple con ICS/LABA + LAMA en el tratamiento del asma: evidencia de vida real en centros especializados de América Latina

Ricardo Martínez – Tenopala¹, María Julia Rendón Salazar¹, Tamara Hernández Hernández¹, Victor González Uribe^{1,2}

¹Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México

² AlergiaMx, México

ricardomteno@gmail.com, hernandeztamy21@hotmail.com,
dr.victorgonzalezu@gmail.com

Resumen. Se evaluó la frecuencia, las características clínicas y el grado de control del asma en pacientes que recibieron terapia triple inhalada (ICS/LABA/LAMA) en tres clínicas de alergia y neumología de México, siguiendo los pasos 4 y 5 de GINA. Se incluyeron 279 pacientes con al menos un año de seguimiento atendidos entre junio de 2023 y junio de 2024. Se recopilaron variables demográficas, clínicas, fenotípicas y de función pulmonar. Se compararon los desenlaces entre quienes recibieron ICS/LABA/LAMA y quienes continuaron con ICS/LABA. El control del asma se evaluó con el Asthma Control Test (ACT) y se clasificó como bien controlado, parcialmente controlado o no controlado. Las exacerbaciones se definieron como el empeoramiento de síntomas que requirió corticosteroides sistémicos ≥ 3 días.

De los 279 pacientes (71% mujeres; edad media 51.4 ± 12.3 años), 79 usaron triple terapia. En Step 4, los usuarios de ICS/LABA/LAMA presentaron mayor proporción de pacientes bien controlados (Figura 3) que quienes usaron ICS/LABA, aunque esta asociación no se mantuvo significativa tras el ajuste multivariable. En Step 5, los usuarios de LAMA mostraron ACT más bajo, más exacerbaciones y FEV₁ inferior (Figuras 4 y 5), reflejando mayor severidad basal y frecuente uso/indicación de biológicos.

Conclusión: ICS/LABA/LAMA puede mejorar el control en Step 4, pero su papel en Step 5 es más limitado. Se subraya la necesidad de individualizar la terapia y realizar fenotipificación más precisa en asma grave.

Palabras clave: Asma, LAMA, Control clínico

1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes en el mundo y representa un reto tanto para la calidad de vida de los pacientes como para los sistemas de salud. En México, una proporción significativa de adultos con asma moderada y grave permanece sin control a pesar de recibir corticosteroides inhalados (ICS) y agonistas beta de acción prolongada (LABA). Este mal control se asocia a mayor riesgo de exacerbaciones, hospitalizaciones y uso repetido de corticosteroides sistémicos, con impacto directo en la morbilidad y los costos sanitarios. En respuesta a este problema, las guías GINA 2024 recomiendan la adición de antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) a ICS/LABA en los pasos 4 y 5 cuando no se alcanza el control. Los LAMA proporcionan broncodilatación mediante un mecanismo distinto al de los LABA y pueden reducir inflamación, secreción de moco y remodelamiento de la vía aérea. A diferencia de las terapias biológicas, su indicación no depende estrictamente del fenotipo inflamatorio, lo que las convierte en una alternativa potencialmente amplia.

Sin embargo, la evidencia de “vida real” en población mexicana es escasa. La mayoría de los ensayos que fundamentan el uso de ICS/LABA/LAMA provienen de Europa o Norteamérica y han incluido poblaciones seleccionadas. Se desconoce si los beneficios reportados se reproducen en nuestro contexto, donde los pacientes pueden tener diferente perfil de comorbilidades, acceso desigual a biológicos y adherencia variable a los tratamientos. Este estudio busca cubrir esa brecha de información, evaluando el impacto del uso de LAMA en tres centros especializados de referencia en México

2 Objetivo

Evaluar la frecuencia, características clínicas y grado de control del asma en pacientes tratados con ICS/LABA/LAMA en centros especializados en México, y comparar los resultados clínicos entre quienes recibieron terapia triple y quienes no.

3 Propuesta teórico-metodológica

Diseño y temporalidad. Estudio observacional, descriptivo y transversal. Revisión de expedientes de junio 2023 a junio 2024. Población y centros. Adultos con asma en Step 4 o Step 5 (GINA) con ≥ 1 año de seguimiento en tres clínicas de referencia en México. La mayoría con cobertura IMSS/INSABI o seguro privado.

Exposición. Uso de ICS/LABA/LAMA (única combinación disponible budesonida/glicopirronio/formoterol) ≥ 6 meses.

Variables. Datos demográficos, comorbilidades, fenotipos (alérgico/no alérgico; eosinofílico/no eosinofílico), inicio del asma (infancia/adulto/tardío), ACT (última visita), exacerbaciones y espirometría (FEV₁ mínimo y máximo del último año; FEV₁% predicho). Hospitalizaciones documentadas desde expediente clínico.

Clasificación de control.

- a. Bien controlado: ACT ≥ 20 y variabilidad FEV₁ $< 12\%$ y sin exacerbaciones en el año previo.
- b. Parcialmente controlado: incumple 1–2 criterios.
- c. No controlado: incumple 3 criterios.

Ánálisis estadístico. Normalidad: Kolmogórov–Smirnov. Comparaciones: t de Student o U de Mann–Whitney, ANOVA y chi cuadrado/Fisher. Regresión logística ordinal para control (bien/parcial/no) ajustando por Step, FEV₁, fenotipo eosinofílico, edad, sexo e IMC. En Step 5 se describió uso de biológicos como subgrupos (sin incluirlos en el modelo).

4 Discusión de resultados

Se incluyeron 279 pacientes: Step 4 (n=74) y Step 5 (n=205). De ellos, 79 recibieron ICS/LABA/LAMA. La Figura 1 muestra el diagrama de flujo con la distribución y subgrupos de Step 5 según biológicos. La Figura 2 resume el uso de LAMA por paso: Step 4 (28 con LAMA, 46 sin LAMA) y Step 5 (51 con LAMA, 154 sin LAMA).

Los usuarios de LAMA (Tabla 1) tenían edad media 52.45 ± 11.61 años; 75.9% mujeres; IMC 29.7 ± 5.7 . Predominaban no alérgicos (64.6%) y eosinofílicos (70.9%); inicio adulto (53.2%) o tar-dío (38.0%). ACT medio 20.88 ± 4.70 .

En Step 4, con LAMA (n=28): bien 12, parcial 9, no 7; sin LAMA (n=46): bien 25, parcial 1, no 20 (Figura 3). Esto muestra mayor proporción de bien controlados con LAMA ($p=0.001$ en análisis bi-variado), aunque con FEV₁ mínimo más bajo (1.57 L vs 1.91 L; Figura 4), lo que sugiere que

la triple terapia se indica en pacientes con función más comprometida. Sin embargo, tras ajustar en la regresión logística ordinal, la asociación con mejor control no fue significativa, indicando posible confusión por severidad.

En Step 5, con LAMA (n=50 con ACT disponible): bien 17, parcial 17, no 16; sin LAMA (n=154): bien 85, parcial 11, no 58 (Figura 3). Usuarios de LAMA tuvieron más exacerbaciones y ACT más bajo ($p<0.05$). En la función pulmonar (Figura 4), presentaron FEV₁ mínimos y máximos significativamente inferiores (1.38/1.85 L vs 1.99/2.48 L). Este hallazgo refleja mayor severidad basal y explica que, aun con triple terapia, estos pacientes no logren el mismo grado de control que quienes no reciben LAMA.

El análisis por subgrupos en Step 5 (Figura 5) mostró que los pacientes con biológico previo (Grupo 3) tenían los valores de FEV₁ más bajos (1.04/1.56 L), consistentes con fenotipos más graves. Grupo 2 (biológico después) tuvo más exacerbaciones durante seguimiento y FEV₁ intermedio (1.58/2.14 L). Grupo 1 (sin biológico) mostró FEV₁ más alto (1.32/1.64 L) dentro de los usuarios de LAMA en Step 5. Esto sugiere que en la práctica real los pacientes con asma más grave reciben primero biológicos y después LAMA, a diferencia de la secuencia recomendada en guías, lo que condiciona estos resultados.

Nuestros hallazgos son coherentes con estudios internacionales que reportan beneficio del add-on LAMA en asma moderada y efectos más modestos en asma grave, donde los biológicos son más eficaces en reducir exacerbaciones y mejorar calidad de vida. A diferencia de las terapias biológicas, que se seleccionan por biomarcadores específicos, la indicación de LAMA no depende del fenotipo, alineándose con GINA 2024.

La seguridad y eventos adversos no se registraron de forma sistemática, por lo que no fue posible compararlos entre grupos; este aspecto se reconoce como limitación y debe abordarse en estudios prospectivos. Asimismo, la adherencia no fue evaluada, lo que puede influir en los resultados. Estas limitaciones, junto con el diseño observacional y la inclusión de un único dispositivo de triple terapia, obligan a interpretar los resultados con cautela.

En conjunto, estos datos de vida real en población mexicana apoyan el uso de ICS/LABA/LAMA como una opción en Step 4 para mejorar control, mientras que en Step 5 su papel es más limitado y debe individualizarse, priorizando biológicos en fenotipos graves.

5 Conclusiones y perspectivas futuras

En Step 4, ICS/LABA/LAMA puede asociarse con mejor control clínico en análisis no ajustado; en Step 5, el beneficio es limitado, probablemente por mayor severidad y uso de biológicos. Se requieren estudios prospectivos con captura de seguridad, medición de adherencia y comparaciones directas entre LAMA vs biológicos en población mexicana.

6 Agradecimientos

Los autores agradecen a los equipos médicos y administrativos de los centros participantes por su apoyo en la recopilación y sistematización de los expedientes clínicos necesarios para el desarrollo de este estudio. Asimismo, se reconoce la colaboración del personal de archivo y tecnología médica de las unidades de atención, cuyo trabajo fue esencial para el acceso y validación de los datos.

Referencias

1. O'Keefe, A., Connors, L., Ling, L., & Kim, H. (2024). Asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 20(Suppl 3).
2. Laitano, R., Calzetta, L., Matino, M., Pistocchini, E., & Rogliani, P. (2024). Asthma management with triple ICS/LABA/LAMA combination to reduce the risk of exacerbation: An umbrella review compliant with the PRIOR statement. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 25(8), 1071–1081. <https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2366991>
3. Kim, L. H. Y., Saleh, C., Whalen-Browne, A., O'Byrne, P. M., & Chu, D. K. (2021). Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 325(24), 2466–2479.
4. Ohta, S., Oda, N., Yokoe, T., Tanaka, A., Yamamoto, Y., Watanabe, Y., et al. (2010). Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 40(8), 1266–1275.
5. Buels, K. S., & Fryer, A. D. (2012). Muscarinic receptor antagonists: Effects on pulmonary function. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 208, 317–341.
6. Global Initiative for Asthma. (2024). GINA Main Report. <https://ginasthma.org/2024-report/>
7. Cloutier, M. M., Dixon, A. E., Krishnan, J. A., Lemanske, R. F., Pace, W., & Schatz, M. (2020). Managing asthma in adolescents and adults: 2020 asthma guideline update from the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA*, 324(22), 2301–2317.
8. Oba, Y., Anwer, S., Maduke, T., Patel, T., & Dias, S. (2022). Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36472162/>
9. Sobieraj, D. M., Baker, W. L., Nguyen, E., Weeda, E. R., Coleman, C. I., & White, C. M., et al. (2018). Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 319(14), 1473–1484.
10. Kerstjens, H. A. M., Engel, M., Dahl, R., Paggiaro, P., Beck, E., & Vandewalker, M., et al. (2012). Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *New England Journal of Medicine*, 367(13), 1198–1207.
11. Kerstjens, H. A. M., Moroni-Zentgraf, P., Tashkin, D. P., Dahl, R., Paggiaro, P., & Vandewalker, M., et al. (2016). Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respiratory Medicine*, 117, 198–206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.013>
12. Ünsay Metan, E., & Bavbek, S. (2021). Sabit doz inhale kortikosteroid, uzun etkili beta-2 agonist ve uzun etkili muskarinik reseptör antagonistisi (İKS/LABA/LAMA) kombinasyonunun astım tedavisindeki yeri. *Tüberk Toraks*, 69(3), 369–379.
13. van Zyl-Smit, R. N., Kerstjens, H. A. M., Maspero, J., Tanase, A. M., Lawrence, D., & Mezzi, K., et al. (2023). Triple therapy with mometasone/indacaterol/glycopyrronium or doubling the ICS/LABA dose in GINA

- step 4: IRIDIUM analyses. *Pulmonary Therapy*, 9(3), 395–409. <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00234-y>
- 14. Kerstjens, H. A. M., Maspero, J., Chapman, K. R., van Zyl-Smit, R. N., Hosoe, M., & Tanase, A. M., et al. (2020). Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): A randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(10), 1000–1012. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30190-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30190-9)
 - 15. Halpin, D. M. G., Hamelmann, E. H., Frith, P. A., Moroni-Zentgraf, P. M., van Hecke, B., & Unseld, A., et al. (2020). Comparative responses in lung function measurements with tiotropium in adolescents and adults, and across asthma severities: A post hoc analysis. *Pulmonary Therapy*, 6(1), 131–140. <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00113-w>
 - 16. Virchow, J. C., Kuna, P., Paggiaro, P., Papi, A., Singh, D., & Corre, S., et al. (2019). Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): Two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *The Lancet*, 394(10210), 1737–1749. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32215-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32215-9)
 - 17. Spain, C. V., Dayal, P., Ding, Y., Iribarren, C., Omachi, T. A., & Chen, H. (2022). Usage of long-acting muscarinic antagonists and biologics as add-on therapy for patients in the United States with moderate-to-severe asthma. *Journal of Asthma*, 59(6), 1237–1247. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1922915>
 - 18. Oppenheimer, J., Slade, D. J., Hahn, B. A., Zografos, L., Gilsenan, A., & Richardson, D., et al. (2021). Real-world evidence: Patient views on asthma in respiratory specialist clinics in America. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 126(4), 385–393.e2.
 - 19. Mahay, G., Zysman, M., Guibert, N., Barnig, C., Guilleminault, L., & Dupin, C. (2025). Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) in asthma: What is the best strategy? *Respiratory Medicine Research*, 87, 101157. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2025.101157>

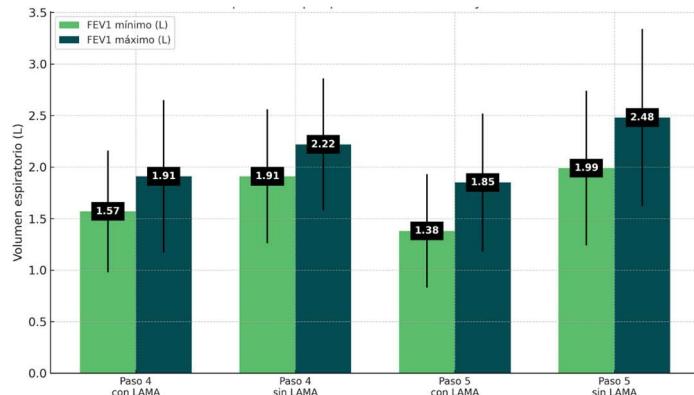


Figura 4. Función pulmonar por paso y uso de LAMA.

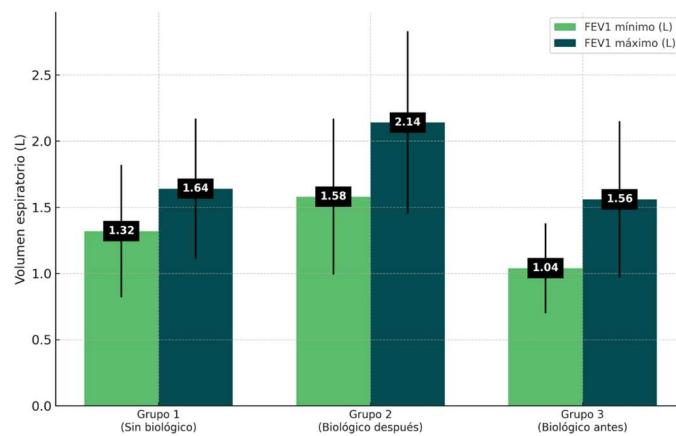


Figura 5. Función pulmonar en subgrupos de pacientes de paso 5 con LAMA

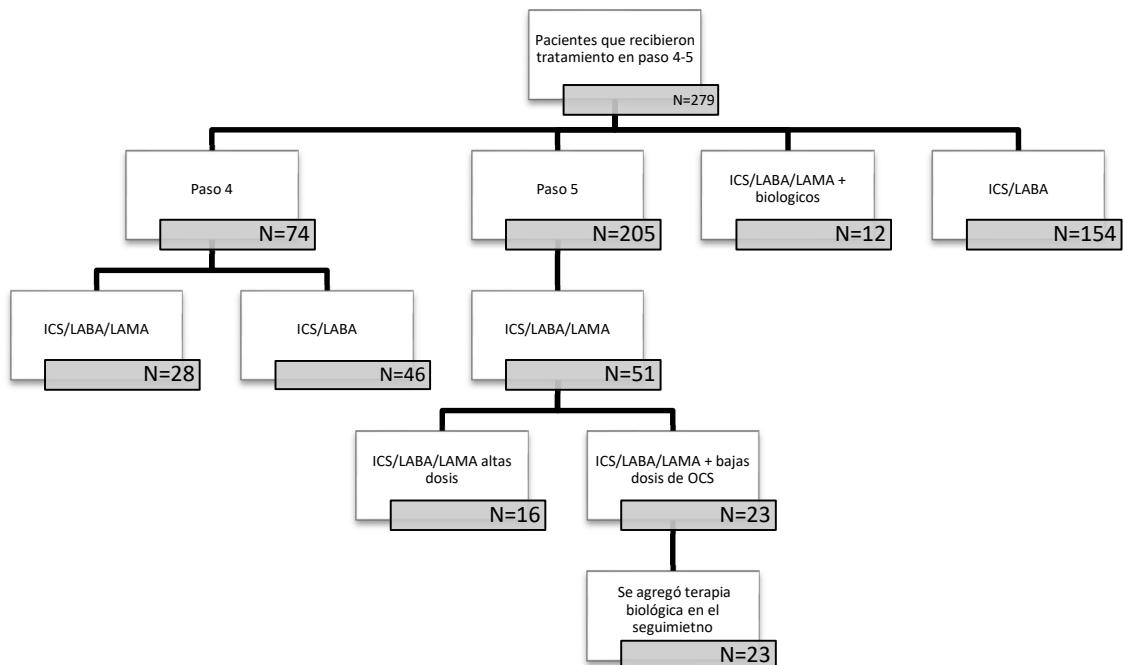


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

Variable	Detalle
Sexo, % (n)	Femenino 75.9 (60); Masculino 24.1 (19)
Edad (media ± DE)	52.45 ± 11.61 años
Alergia, % (n)	Alérgico 35.4 (28); No alérgico 64.6 (51)
Eosinofilia, % (n)	≥300 céls/µL 70.9 (56); <300 céls/µL 29.1 (23)
Fenotipo, % (n)	AE 25.3 (20); ANE 8.9 (7); NAE 44.3 (35); NANE 21.5 (17)
IMC, % (n)	Obesidad (IMC≥30) 43.0 (34); Sobre peso 39.2 (31); Normal 17.7 (14)
IMC (media ± DE)	29.74 ± 5.74
Edad de inicio del asma (media ± DE)	35.16 ± 12.04 años
Inicio de asma, % (n)	Temprano 8.9 (7); Adulto 53.2 (42); Tardío 38.0 (30)
Duración de enfermedad (mediana, min–máx)	17 años (1–34)
Duración del seguimiento (mediana, min–máx)	3 años (1–9)
Historia de tabaquismo, % (n)	No fumador 68.4 (55); Exfumador 24.1 (18); Fumador 7.6 (6)
Control del asma, % (n)	Bien 34.2 (27); Parcial 36.7 (29); No controlado 29.1 (23)
ACT (media ± DE)	20.88 ± 4.70

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con ICS/LABA/LAMA (n=79)