

PROTOCOLO PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Patrones de manejo clínico del paciente asmático exacerbado en práctica clínica real en el Sistema Nacional de Salud.

Versión protocolo

01.0 (11/02/2019)

Investigadores

Salvador Peiró Moreno (IP), FISABIO | SaludPública
Isabel Hurtado Navarro, FISABIO | SaludPública
Clara L. Rodríguez Bernal, FISABIO | SaludPública
Aníbal García Sempere, FISABIO | SaludPública
Asier Bengoechea Calafell, Hospital de la Ribera.
Luis Prieto Andrés, Universitat de València.
Gabriel Sanfélix Gimeno, FISABIO | SaludPública

Instituciones

Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO), València.

Antecedentes

El asma es una “enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”.^[1]

Siendo la enfermedad crónica respiratoria más prevalente a nivel mundial contribuye enormemente a la carga económica global de las enfermedades no transmisibles.^[2-4] Recientes estimaciones indican que el asma es responsable del 1,1% de los *disability adjusted life years* (DALYs)^[5]. Desde 1990 a 2015 la prevalencia mundial ha crecido un 12,6% y se estima que actualmente afecta a 358,2 millones de habitantes en todo el planeta, en torno a un 10% en Europa.^[6] Los datos españoles del *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) –usados como referencia por la mayor parte de los autores- indican una prevalencia en torno al 5% que se doblaría en niños,^[7] aunque tienen algo más de 20 años y podrían haber sufrido variaciones.^[8]

El objetivo del manejo terapéutico del asma es mantener un adecuado control de la sintomatología clínica, controlar los factores de riesgo para prevenir exacerbaciones, y minimizar los efectos secundarios de la medicación utilizada. El tratamiento farmacológico estándar para el control de la enfermedad incluye los agonistas β_2 de acción corta (Short-Acting β_2 Agonist; SABA), los de acción prolongada (Long-Acting β_2 Agonist; LABA) y los corticoides inhalados (inhaled corticosteroids; ICS), aunque otros fármacos, incluyendo biológicos, pueden ser de interés en algunos grupos de pacientes o en algunas situaciones.

Pese a la disponibilidad de tratamientos efectivos, numerosos estudios (también en España) muestran una elevada prevalencia de control sub-óptimo del asma que se asocia a un incremento de las exacerbaciones, que cuando son moderadas a graves conllevan una importante utilización de costosos recursos sanitarios. Los efectos negativos de un inadecuado control del asma incluyen el incremento en el riesgo de exacerbaciones, en el número de las visitas a urgencias y de hospitalizaciones y, también, incrementos en la mortalidad.^[9-11] De hecho, los pacientes asmáticos no controlados presentan mayores costes y menor calidad de vida que los pacientes controlados.^[12]

Los factores asociados a las exacerbaciones incluyen la gravedad del asma, el género, las comorbilidad y los antecedentes de exacerbaciones recientes.^[13,14] Las exacerbaciones pueden exhibir diferentes patrones, con pacientes que sólo las sufren muy esporádicamente, otros que las presentan en series agrupadas (en respuesta a cambios estacionales) o, en casos más graves, con presentaciones muy frecuentes.^[15-17] Se trata de un aspecto relevante porque la mayoría de los estudios se centran en los pacientes más graves mientras que una parte importante de los costes sociales del asma derivan de una mayoría de pacientes con enfermedad leve-moderada pero que colectivamente son responsables de sustanciales costes farmacéuticos y pérdidas de productividad.^[18-20]

La evidencia disponible en práctica clínica real acerca de cómo son estos pacientes y cómo se manejan en el Sistema Nacional de Salud es muy escasa. Apenas existen estudios poblacionales, y en la mayoría de los casos sólo se dispone de pequeñas cohortes prospectivas que pueden adolecer de sesgos de representatividad y de observación, lo que limita su extrapolación al conjunto de pacientes asmáticos que presentan exacerbaciones. En la Comunidad Valenciana existe la capacidad para llevar a cabo estudios de práctica clínica real gracias a la disponibilidad de diferentes sistemas de información clínica y administrativa de base poblacional, enlazables a nivel de paciente individual mediante un identificador único. Este ecosistema de información integrada permite llevar a cabo estudios observacionales con grandes cohortes poblacionales y largos seguimientos en el tiempo, ofreciendo una oportunidad interesante para el estudio del manejo del paciente asmático exacerbado.

En este sentido, obtener más información sobre las características de los pacientes con asma no controlada en el Sistema Valenciano de Salud, así como los patrones de manejo farmacoterapéutico tras exacerbación asmática, aun tratándose de objetivos básicamente descriptivos, reviste una especial relevancia por cuanto permite identificar aquellos perfiles de pacientes más propensos a exacerbar en práctica clínica real. Además es posible analizar las pautas de tratamiento tras exacerbación y su adecuación, y la recurrencia de eventos, así como cuantificar la utilización de servicios sanitarios por parte de estos pacientes.

Por ello, el actual proyecto –y más allá de describir la incidencia y prevalencia de asma en la Comunidad Valenciana– se centra en describir las características de los pacientes asmáticos con exacerbaciones, los patrones de manejo farmacoterapéutico tras la exacerbación, y la utilización de recursos sanitarios asociada, a partir de una cohorte poblacional de vida real que incluya a toda la población con exacerbaciones asmáticas de la Comunidad Valenciana.

Referencias bibliográficas

1. Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA 4.2 – Guía española para el manejo del asma. Madrid: *Luzan*; 2017.
2. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand: *Global Asthma Network*; 2018. Accessible en: <http://www.globalasthmareport.org>
3. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5:691–706.
4. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12:204.
5. Hay S, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1260–344.
6. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:24.
7. Grupo Español del Estudio Europeo en Asma. Estudio europeo del asma Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. *Med Clin (Barc)*. 1996; 106:761-7.
8. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, et al. Cambios en la prevalencia del asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol*. 2007; 43:425-30.
9. Molina París J, Lumbreras García G, Calvo Corbella E, et al. Cost and management of asthma attacks treated in primary care (COAX Study). *Aten Primaria*. 2005;36(1):6-11.
10. Peters D, Chen C, Markson LE, et al. Using an asthma control questionnaire and administrative data to predict health-care utilization. *Chest*. 2006;129(4):918-24.
11. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, et al. Economic cost of treating the patient with asthma in Spain: the AsmaCost study. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):481-6.
12. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, Decuyper L, Pribil C, Huerta A, Detournay B. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 2013;22;13:15.
13. Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, et al. Identifying Risk of Future Asthma Attacks Using UK Medical Record Data: A Respiratory Effectiveness Group Initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):1015–24.e8.
14. Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax*. 2018;73(4):313-20.

15. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):193–202.
16. Kupczyk M, ten Brinke A, Sterk PJ, et al. Frequent exacerbators - a distinct phenotype of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):212–21.
17. Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):662–8.
18. Bloom CI, Palmer T, Feary J, et al. Exacerbation Patterns in Adults with Asthma in England: A Population Based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. [Epub ahead of print].
19. Royal College of Physicians. Why asthma still kills. The National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry. London: RCP; 2014.
20. Sears MR. Epidemiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):662–8.
21. Aaron SD, Fergusson D, Marks GB, et al. Counting, analysing and reporting exacerbations of COPD in randomised controlled trials. *Thorax*. 2008;63(2):122-8.
22. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma. *JAMA*. 2017;317(3):269–79.
23. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al; Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Overdiagnosis of asthma in obese and non obese adults. *CMAJ*. 2008;179(11):1121-31.
24. Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, et al. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax*. 2018;73(4):313-20.

Hipótesis

No se formulan hipótesis operativas para los aspectos descriptivos del proyecto (objetivos 1 a 5).

Para el objetivo de analizar la asociación entre riesgo basal (historia de patrón de exacerbación y escalón terapéutico) y el riesgo de futuras exacerbaciones se formula operativamente la hipótesis nula de no asociación.

Objetivos

Objetivo general

El objetivo general del proyecto es construir una cohorte dinámica de pacientes que hayan presentado alguna exacerbación asmática en la Comunidad Valenciana, que permita obtener información sobre su incidencia, prevalencia y manejo, estratificada por diversas características, así como analizar la asociación la situación basal de los pacientes y el riesgo de exacerbación.

Objetivos primarios

1. Describir las características de los pacientes con exacerbación asmática (características sociodemográficas, de estilos de vida (alcohol, tabaco, sedentarismo, IMC), comorbilidades, riesgo clínico, escalón terapéutico en el año previo y utilización de servicios sanitarios en los 12 meses previos a la exacerbación índice, así como patrón de exacerbación en los 4 años previos a la exacerbación índice).
2. Describir el manejo farmacoterapéutico de dichos pacientes en el mes (manejo de la exacerbación) y en el año (escalón terapéutico tras exacerbación e intensidad de uso de medicación de rescate) siguientes a la exacerbación índice.
3. Describir el uso de recursos sanitarios, los fallecimientos y los días de baja laboral en el año siguiente a la exacerbación índice.

Objetivos secundarios

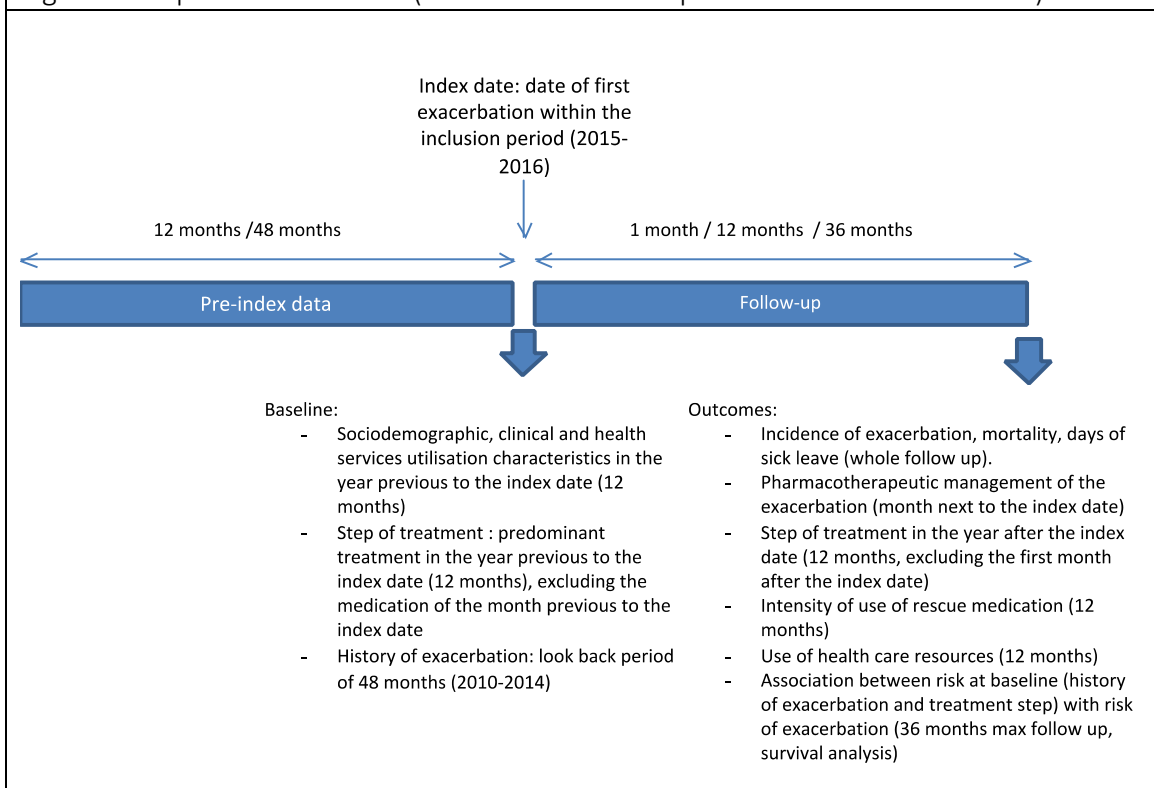
4. Describir la incidencia de asma (nuevos diagnósticos de asma) en la Comunidad Valenciana a lo largo del periodo de estudio (cohorte de 2010 a 2018).
5. Describir la incidencia de exacerbaciones asmáticas, de fallecimientos y de días de baja laboral en la Comunidad Valenciana a lo largo del periodo de estudio (2015 a 2017).
6. Analizar la asociación entre riesgo basal (historia de patrón de exacerbación y escalón terapéutico) y el riesgo de futuras exacerbaciones.

Métodos

Diseño

Estudio observacional retrospectivo de base poblacional, a partir de la historia clínica integrada de los pacientes con diagnóstico de asma desde 2009 hasta 2018 en la Comunidad Valenciana, de la que se seleccionará una subcohorte (cohorte anidada) con aquellos pacientes que hayan sufrido una exacerbación entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2016, que serán seguidos durante al menos un año desde la exacerbación índice (la primera del periodo) para identificar los procesos y eventos previstos en los objetivos.

Figura 1. Esquema del estudio (cohorte anidada de pacientes con exacerbación).



Población y lugar

El estudio se llevará a cabo en la Comunidad Valenciana y, específicamente, en la población cubierta por la Agencia Valenciana de la Salud, el sistema público de salud que da cobertura al 97% de la población de la Comunidad, de alrededor de 5 millones de habitantes.

El periodo de inclusión de los pacientes en la cohorte será diferencial en función de objetivos:

- Para la cohorte general de pacientes asmáticos, que tiene como objetivo determinar la prevalencia e incidencia de asma en la Comunidad Valenciana y generar los casos para la cohorte de exacerbaciones, el periodo de inclusión será desde el 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2018.
- Para la cohorte de pacientes con exacerbación el período de inclusión se extenderá desde el 1 enero de 2015 al 31 diciembre de 2016 con un seguimiento mínimo de 12 meses para el último paciente reclutado, y un seguimiento máximo de 3 años para el primer paciente reclutado. Todos los pacientes reclutados tendrán un periodo previo (look-back) de obtención de información basal de al menos 12 meses.

Criterios de inclusión

- Cohorte general de pacientes asmáticos. Se incluirán todas las personas de 18 o más años de edad (cumplidos entre 2010 y 2018) que tengan al menos un diagnóstico de asma (ICD9MC: 493.xx, ICD10MC: J45) en cualquiera de los sistemas de información utilizados (SIA, CMBD, SIUH).
- Cohorte de exacerbación. A partir de la cohorte general se seleccionarán los casos que tengan al menos un episodio de exacerbación entre 2015 y 2016, excluyendo los mayores de 55 años en la fecha de la exacerbación índice. El primer episodio de exacerbación en este periodo se considerará el episodio índice y definirá el inicio del periodo de seguimiento.

Tabla 1. Definición de episodio de exacerbación

Se emplea una definición compuesta de diferentes casos que se consideran a efectos del presente estudio como episodios de exacerbación por razón de asma:

- Visita a urgencias hospitalarias por razón de asma y/o
- Ingreso hospitalario urgente por razón de asma y/o
- Visita a Urgencias Hospitalarias sin código de asma pero con prescripción de tratamiento corticoide oralprescripción de GCI/LABA, o modificación al alza de dosis de GCI a los 15 días de la visita
- Visita a Urgencias Hospitalarias con diagnóstico de broncoespasmo agudo
- Visita urgente en atención continuada por razón de asma o broncoespasmo agudo
- Visita programada/urgente (AP y especialista) por razón de broncoespasmo agudo o por razón de asma con incremento de medicación a los 15 días de la visita (add-on de LABA, aumento de GCI, prescripción de corticoide oral).

Criterios de exclusión

- Personas no residentes en la Comunidad Valenciana, debido a las limitaciones para el seguimiento de la prescripción y los eventos previstos en el estudio.
- Personas sin cobertura de la prestación farmacéutica por el SNS, principalmente las personas cubiertas por las Mutualidades Públicas (MUFACE, ISFAS, MUGEJU) por las

limitaciones para identificar su consumo farmacéutico ya que no está disponible en las bases de datos del SVS Data Warehouse.

- Menores de 18 años (en ambas cohortes) y mayores de 55 años en la cohorte de exacerbación.
- Pacientes con diagnóstico activo de enfisema, fibrosis quística, fallo cardíaco, cáncer de pulmón, EPOC (este último apartado aplica a la cohorte de exacerbación).

Fuentes de datos

La información necesaria se obtendrá de los sistemas de información electrónicos de base poblacional de la Comunidad Valenciana (SVS Data Warehouse) que aportan información de aproximadamente el 95% de la población de la Comunidad (unos 5 millones de habitantes) y, específicamente, de:

- Sistema de Información Poblacional (SIP) que integra mediante un identificador único por paciente (el nº de tarjeta sanitaria, incluido en todos los sistemas de información que se van a considerar) la información demográfica, de residencia y de cobertura (incluye las fechas y causas de baja, incluyendo la fecha de defunción).
- Conjunto Mínimo de Datos Básicos (CMBD) al alta hospitalaria, una sinopsis de la información clínica y administrativa de todas las altas hospitalarias, incluyendo los diagnósticos y procedimientos codificados mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión Modificación Clínica (ICD9CM) hasta 2015 y por la ICD10CM desde 2016.
- Sistema de Información Ambulatoria (SIA), la historia clínica electrónica disponible en todos los centros de atención primaria y atención especializada ambulatoria. Dispone de toda la información de los pacientes relativa a diagnósticos activos, antecedentes personales y familiares, resultados de laboratorio, hábitos de vida, resultados de pruebas diagnósticas, etc., así como de los aspectos de utilización de servicios, incluyendo contactos con los profesionales del sistema sanitario y derivaciones.
- Módulo de prestación farmacéutica (GAIA) que incluye información tanto de las prescripciones por parte de los facultativos como de las recetas dispensadas y facturadas en las farmacias.
- Sistema de información de urgencias hospitalarias (SIUH), que incorpora la información de la atención realizada en los servicios hospitalarios de urgencias, incluyendo datos del *triage*, duración de la estancia, situación al alta y diagnóstico que motivó la visita (aunque la cumplimentación de esta variable ha ido creciendo paulatinamente y sólo desde 2015 se tienen coberturas casi completas).
- Catálogo de recursos corporativos (CRC), incluye información, tanto geográfica como funcional de la organización de los centros de salud, los distintos servicios de salud ofrecidos y los profesionales.

La información de los diversos sistemas del *SVS Data Warehouse* se puede vincular a nivel individual mediante el número de identificación SIP, así como asignar los consumos individuales a los diferentes recursos sanitarios.

Variables de resultado (endpoints)

Los endpoint del estudio comprenden variables de utilización, proceso y resultados incluyendo:

- Incidencia de asma: casos nuevos de asma por 1000 habitantes/año.
- Incidencia de exacerbación: casos nuevos de exacerbación por 100 personas diagnosticadas de asma y año.
- Incidencia de mortalidad y de días de baja laboral por todas las causas.
- Proporción de pacientes con diferente patrón de historia de exacerbación en cada escalón terapéutico basal (escalón predominante en el año anterior a la exacerbación índice calculado con las prescripciones de los 12 meses anteriores a la exacerbación índice, excluyendo el último mes – ver apartado 4)
- Manejo farmacoterapéutico de los pacientes tras exacerbación:
 - a) Manejo agudo (un mes tras la exacerbación índice), incluyendo el uso de antibióticos.
 - b) Escalón terapéutico en el año siguiente a la exacerbación índice, excluyendo el mes posterior a la exacerbación (ver definición en apartado 4).
- Utilización de servicios sanitarios en el año siguiente a la exacerbación índice, separadamente por tipo de servicios.
- Asociación entre riesgo basal (características de los pacientes, historia de exacerbación y escalón terapéutico) y el riesgo de futuras exacerbaciones.

Covariables.

Se incluirán las siguientes covariables:

- Sociodemográficas: edad, género, nivel de renta (copago),
- Clínicas potencialmente asociadas al asma: rinitis, sinusitis, bronquiectasias, reflujo gastroesofágico, apnea de sueño, ABPA, trastornos hormonales, alergias alimentarias, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica).
- Comorbilidades crónicas: EPOC, hipertensión, diabetes, dislipemia, osteoporosis, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad hepática, enfermedad renal, demencia, ansiedad, depresión, cáncer.
- Estilos de vida: obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol, sedentarismo.
- De la prescripción: denominación genérica, precio, presentación (dosis por envase), dosis prescrita.
- Pruebas: resultados de pruebas funcionales respiratorias, eosinófilos en sangre.
- Alergia a fármacos, intolerancia a AINEs,
- Tratamiento del asma previo al episodio índice (lookback 12 meses),

- Tratamientos previos: en los 12 meses previos a la fecha índice.
- Tratamientos concomitantes, con especial interés en los antibióticos pero también se incluirán los asociados a las enfermedades crónicas más prevalentes y aquellos que puedan interaccionar con los tratamientos habituales en el asma.
- Utilización de servicios sanitarios en el año previo a la fecha de la exacerbación: ingresos hospitalarios urgentes, visitas a urgencias hospitalarias, visitas ambulatorias, incluyendo especialidad médica.
- Del sistema sanitario: Zona Básica de Salud, Departamento de Salud.

Tamaño muestral.

El estudio, esencialmente descriptivo, sin hipótesis previas e inclusivo de toda la población (no muestral), no requiere un tamaño muestral pre-especificado, se esperan en torno a 100.000 personas en la cohorte general (en torno a un 3% de los aproximadamente 4 millones de habitantes mayores de 18 años), y en torno a 15.000-20.000 personas (hasta 55 años) que hayan desarrollado un episodio de exacerbación en los 2 años de reclutamiento de la cohorte de exacerbación, cifras con suficiente poder para los análisis previstos.

Análisis

Objetivo 1. Describir las características de los pacientes con exacerbación asmática (características sociodemográficas, de estilos de vida, comorbilidades, riesgo clínico, escalón terapéutico y utilización de servicios sanitarios en los 12 meses previos a la exacerbación índice, así como patrón de exacerbación en los 4 años previos a la exacerbación índice).

- Se describirán las características basales de los pacientes con exacerbación asmática, tanto sociodemográficas, de estilos de vida, comorbilidades, riesgo clínico, escalón terapéutico predominante en el año previo a la exacerbación índice y utilización de servicios sanitarios en los 12 meses previos a la exacerbación índice. Para ello se utilizarán media y desviación estándar para las variables continuas y número y porcentaje para las variables categóricas.

Determinación del escalón predominante en el año previo (y en el año posterior) a la exacerbación índice.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • se excluye para su consideración el mes anterior y posterior a la exacerbación índice (se considera por tanto la prescripción de 11 meses) • se determina en base a los días cubiertos por prescripciones y su equivalencia en períodos cubiertos por escalón terapéutico • se considera escalón predominante: <ol style="list-style-type: none"> a) Escalón terapéutico de al menos 180 días de duración (consecutivos o al menos en dos períodos de 90 días consecutivos) en los 11 meses, o en su defecto: b) Escalón terapéutico de al menos 90 días de duración consecutivos correspondiente al escalón más alto durante los 11 meses o, en su defecto: c) Escalón terapéutico con mayor número de días cubiertos, aún de forma no |
|---|

consecutiva.

Identificación operativa del escalón terapéutico ^[18].

- La identificación del escalón terapéutico en el presente estudio se basa en los escalones GEMA / BTS, como método basado en la evidencia recomendado para medir la severidad del asma en función del manejo farmacoterapéutico:
 - Escalón 1: sin medicación de mantenimiento
 - Escalón 2: GCI a dosis bajas
 - Escalón 3: GCI a dosis bajas + LABA
 - Escalón 4: CGI a dosis medias + *add-on therapy*
 - Escalón 5: CGI a dosis altas + *add-on therapy*
 - Escalón 6: CGI a dosis altas + uso frecuente de corticoides orales

Dosis de GCI (beclomethasone equivalent): 400-799mcg (dosis bajas), 800-1599mcg (dosis medias), >=1600 (dosis alta)

- Se describirá el patrón exacerbador en los 4 años previos a la exacerbación índice clasificando a los pacientes en: no exacerbador, exacerbador esporádico, exacerbador recurrente y exacerbador frecuente. Para ello se utilizará número y porcentaje en cada grupo.

Definición de patrones de historia de exacerbación en los 4 años previos (2010-2014) ^[18].

- No exacerbador: sin exacerbación en los 4 años anteriores.
- Exacerbador esporádico: 1 o más exacerbaciones uno de los 4 años anteriores a la exacerbación índice.
- Exacerbador recurrente: 1 o más exacerbaciones en más de 1 año de los 4 años anteriores a la exacerbación índice.
- Exacerbador frecuente: 1 o más exacerbaciones en cada uno de los 4 años anteriores a la exacerbación índice.

- Adicionalmente, los descriptivos basales se realizarán estratificando por escalón terapéutico e historia de patrón exacerbador.

Objetivo 2. Describir el manejo farmacoterapéutico de dichos pacientes en el mes (manejo de la exacerbación) y en el año (escalón terapéutico tras exacerbación e intensidad de uso de medicación de rescate) siguientes a la exacerbación índice.

- Se describirá los patrones de manejo agudo de la exacerbación (mes tras la exacerbación índice) por escalón basal. Se estimará el número y el porcentaje de pacientes tratados con corticoides orales, GCI, GCI/LABA, LAMA, LABA/LAMA, LTRA, biológicos, SABA, SAMA y antibióticos en el mes tras la exacerbación índice. Se describirá los patrones de manejo farmacoterapéutico en los 12 meses tras la

exacerbación índice, excluyendo el primer mes tras la exacerbación índice (escalón terapéutico en los 12 meses tras exacerbación índice).

- También se describirá la intensidad en el uso de SABA como medicación de rescate en los 12 meses tras la fecha índice, en términos de número de prescripciones (media y desviación estándar). Adicionalmente, estos descriptivos se realizarán estratificando por escalón terapéutico e historia de patrón exacerbador.

Objetivo 3. Describir el uso de recursos sanitarios, fallecimiento y bajas laborales en el año siguiente a la exacerbación índice.

- Se describirá el uso de recursos sanitarios en los 12 meses tras la exacerbación índice, diferenciando entre visitas programadas de atención primaria, visitas no programadas de atención primaria, visitas urgentes de atención primaria, visitas de atención especializada (total y por especialista/unidad: neumología, alergología), visitas a urgencias hospitalarias (total y por razón de episodio de exacerbación asmática), ingresos hospitalarios programados, ingresos hospitalarios urgentes (total y por razón de episodio de exacerbación asmática). Para ello se utilizará media y desviación estándar. Adicionalmente se describirá el número de fallecimientos y días de baja laboral (para ello se utilizará media y desviación estándar). Estos descriptivos se realizarán estratificando por escalón terapéutico e historia de patrón exacerbador.

Objetivo 4. Describir la incidencia de asma en la Comunidad Valenciana a lo largo del periodo de estudio (cohorte de 2010 a 2018).

- Se estimará la incidencia de asma (casos nuevos de asma por 1000 habitantes/año) en la Comunidad Valenciana para el periodo completo de estudio (2010-2018) usando como numerador los nuevos diagnósticos de asma (anexo 1) para cada año de observación (Fuente: CMBD, EMR, UH), y como denominador el total de población de la Comunidad Valenciana mayor de 18 años (empadronada y con derecho a asistencia sanitaria pública) para cada año de observación (Fuente: SIP).

Objetivo 5. Describir la incidencia de exacerbaciones asmáticas en la Comunidad Valenciana a lo largo del periodo de estudio (2015 a 2017).

- Para el cálculo de las tasas crudas de exacerbación, se empleará un modelo de regresión de Poisson con ajuste por el parámetro de sobredispersión estimado²¹. De este modo se aborda adecuadamente la existencia de múltiples exacerbaciones en el seguimiento.
- La incidencia de exacerbaciones asmáticas se presentará estratificando por escalón terapéutico y patrón exacerbador previo.

Objetivo 6. Analizar la asociación entre riesgo basal (historia de patrón de exacerbación y escalón terapéutico) y el riesgo de futuras exacerbaciones.

- Se estimará la asociación entre los diversos perfiles de riesgo basal y los episodios de exacerbación en el seguimiento. Se analizará por separado respecto a riesgo basal según patrón exacerbador previo y riesgo basal según escalón terapéutico previo. Se empleará el modelo de Poisson de 4.5 para determinar las tasas relativas de exacerbación por riesgo basal ajustado por las características de los pacientes (se estimará las correspondientes *Incidence Rate Ratio* ajustadas con sus respectivos IC95%). Finalmente se estimará el tiempo hasta exacerbación durante el período de seguimiento mediante modelos de Cox y representando mediante gráficas Kaplan-Meier.

Fortalezas y limitaciones

Fortalezas

- Disponibilidad de datos sobre asma y exacerbaciones en el conjunto de una población de aproximadamente 5 millones de habitantes y durante un largo periodo de tiempo.
- Disponibilidad de información sobre grupos de pacientes habitualmente no incorporados a los ensayos clínicos.
- Elevada calidad de las bases de datos de prescripción-dispensación.
- Posibilidad, gracias a la combinación de diferentes bases de datos del SVS Data Warehouse, de caracterizar extensamente a los exacerbadores.

Limitaciones

- Los pacientes con asma leve pueden no estar diagnosticados dificultando su identificación en las bases de datos, infrarrepresentando esta subpoblación. En sentido contrario, existen evidencias consistentes de un importante sobrediagnóstico de asma en adultos ^[22,23] que, al menos en parte, podría explicar la elevada proporción de pacientes que no parecen desarrollar exacerbaciones en los muy escasos estudios poblacionales. ^[18,24]
- Los criterios para definir la exacerbación (modificaciones en el tratamiento, visitas a urgencias hospitalarias o hospitalizaciones) probablemente sólo capturan las exacerbaciones moderadas y severas, mientras que las mas leves podrían quedar sin identificar, pero la naturaleza de las bases de datos de RWD hace difícil discernir cambios en la dosificación de los tratamientos ya disponibles por el paciente.
- El registro diagnóstico en los Servicios de Urgencia Hospitalarios ha ido incrementándose paulatinamente hasta alcanzar coberturas importantes sólo en los últimos años. Para reducir el posible sesgo la cohorte de exacerbaciones se ha limitado al periodo 2015-2017.
- En una definición circular, la gravedad del asma deriva de los propios tratamientos prescritos/dispensados, pero las medicaciones dispensadas pueden no haber sido utilizadas por los pacientes o, alternativamente, podrían haber sido prescritas (o no prescritas) inadecuadamente.
- En todos los estudios observacionales, existen sesgos de selección (de diagnósticos, tratamientos), heterogeneidad entre proveedores en el etiquetado y en los tratamientos, y sesgos de información, también diferenciales entre proveedores. Para controlar estos sesgos se ha previsto el uso de la modelización multivariable, aunque sólo controlará el efecto de las variables observadas. Para informar sobre el posible impacto de los sesgos se ha previsto realizar diversos análisis de sensibilidad, incluyendo los análisis de heterogeneidad entre proveedores.
- Mientras el registro de los datos relativos a la prestación farmacéutica es de muy alta calidad, otros registros en el SVS *Data Warehouse* pueden ser de menor calidad

(incluyendo diagnósticos o comorbilidades) y variables entre centros y a lo largo del tiempo. Este problema siempre está presente en los estudios RWD pero su impacto puede ser variable según condiciones y no existen estudios previos en España que nos orienten en este sentido.

- Una proporción marginal de prescripciones en el VHS (menos del 1%) no utilizan los sistemas de prescripción electrónica sino recetas manuales, con cierta pérdida de información.
- Mientras el sistema de información ambulatoria mantiene la CIE-9-MC como sistema de codificación de diagnósticos, el CMBD cambió –a partir del 1 de enero de 2016– a codificar por CIE-10-MC. Más allá de los problemas de codificación que se puedan haber producido durante el periodo de adaptación, los códigos CIE-9-MC y CIE-10-MC no tienen una relación directa y unívoca y es posible que las series puedan alterarse por modificaciones en la codificación.

Aspectos éticos y legales

Aspectos éticos. El proyecto se desarrollará conforme a la Declaración de Helsinki, las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies*, la regulación europea y española sobre investigación biomédica, y la regulación europea (*General Data Protection Regulation 2016/679*; GDPR-2016) y española (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; LOPDP-2018) sobre protección de datos personales.

El proyecto utilizará datos pseudoanonimizados transferidos tras la correspondiente autorización por la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública (CSUSP) de la Comunidad Valenciana que será responsable de la anonimización y conservará la información necesaria para una posible reidentificación en los casos previstos legalmente. Conforme a lo previsto en la disposición adicional 17ª de la LOPDP-2018 y la normativa departamental de cesión de datos, los investigadores firmarán un compromiso de confidencialidad, de no realizar ninguna actividad de reidentificación, de no ceder los datos a terceros y de no utilizar los datos para objetivos diferentes a los previstos en el proyecto sin obtener las autorizaciones correspondientes. Igualmente se adoptarán medidas específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros a los datos. Ninguna publicación o informe derivados del estudio utilizará datos o imágenes identificados o identificables (véase DOCUMENTOS DE COMPROMISO DE LOS INVESTIGADORES Y DOCUMENTO DE EVALUACIÓN DE RIESGOS).

De acuerdo con las normativas sectoriales, el proyecto será remitido para su clasificación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), siendo esperable la clasificación como No-EPA o EPA-OD que no requieren autorizaciones posteriores. En caso de que otras clasificaciones lo requirieran se solicitarían las correspondientes autorizaciones de la AEMPS y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la CSUSP. También será sometido a la aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que cuenta con la correspondiente acreditación de la CSUSP.

Participación de los pacientes. Ningún paciente ha estado involucrado en el establecimiento de las preguntas de investigación, el diseño del estudio, ni se prevé su participación en su desarrollo. No existen planes específicos para la participación de los pacientes en la diseminación de los resultados del estudio pero diferentes agentes sociales, audiencias no académicas y pacientes podrían ser incorporados en las actividades de difusión si los resultados del estudio muestran potencial para la mejora de la práctica clínica (Ver apartado de “Planes para la diseminación y comunicación de los resultados del estudio” más adelante).

Conflictos de intereses. El proyecto cuenta con financiación procedente del “*CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE LA FUNDACION PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACION SANITARIA Y BIOMÉDICA DE LA COMUNITAT VALENCIANA (FISABIO), EL DR. SALVADOR PEIRÓ MORENO COMO PROMOTOR DEL ESTUDIO Y GLAXOSMITHKLINE S.A.*”. Dicho Convenio preserva la completa independencia del equipo investigador sobre el diseño del estudio que también retiene la libertad sobre las decisiones de publicación, cualquiera que sean los resultados del estudio así como sobre cualquier aspecto científico en su elaboración o desarrollo.

Consideraciones legales y ambientales. El proyecto no tiene potenciales aplicaciones militares, sobre el medio ambiente o países del tercer mundo. No utiliza células humanas, embriones, intervenciones sobre personas ni experimentación animal. Por su diseño retrospectivo no incorpora ningún tipo de aleatorización ni intervención adicional a las que recibieron los pacientes conforme al criterio de los profesionales que les atendieron, no puede inducir la prescripción de fármacos, otros tratamientos o pruebas diagnósticas, y no implica ningún riesgo adicional para los pacientes incluidos en el mismo.

Valorización y transferencia de conocimiento. Por sus características descriptivas no es esperable que se genere ningún producto susceptible de valorización, registros de propiedad o patentes a partir de este proyecto.

Eventos adversos, exposición durante el embarazo y reporte de incidentes.

Por el diseño del estudio (retrospectivo, observacional, en el que no se administra medicación y con datos anonimizados), **no aplica la recogida sistemática de información de seguridad.** Por los objetivos y análisis previstos **no se prevé la posibilidad de identificar eventos adversos de carácter individual, graves o no, exposiciones durante el embarazo o incidentes relacionados con ningún medicamento o producto sanitario.**

En todo caso, si durante el desarrollo del estudio se sospecharan reacciones adversas relacionadas con algún medicamento se notificarían a los sistemas de fármaco-vigilancia de la Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública.

Conforme a los acuerdos con la entidad financiadora del proyecto, si se detectaran reacciones adversas o sospechas de reacciones adversas relacionadas con algún producto de GSK, esta información se notificará a la unidad de fármaco-vigilancia de GSK en 24 horas (reacciones adversas graves) o 5 días naturales (reacciones adversas no graves) tras ser conscientes de esta información. Igualmente, si se sabe que una paciente ha estado expuesta a un producto de GSK durante el embarazo, se debe notificar en su formulario correspondiente al departamento de fármaco-vigilancia de GSK en 2 semanas tras ser conscientes de esta información.

Finalmente, los hallazgos del estudio que se consideren de relevancia para las políticas de gestión sanitaria o de gestión de la prestación farmacéutica, serán comunicados a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana y, en su caso, a otras autoridades sanitarias.

Planes para la diseminación y comunicación de los resultados del estudio

Se contemplan los siguientes elementos de difusión de los resultados del estudio:

- ***Publicaciones.*** En los meses inmediatamente a finalizar el primer año del proyecto se prevé la remisión de 1 artículo original a revistas científicas indexadas de relevancia en las áreas de dolor, farmacoepidemiología o investigación en servicios de salud y bien situadas bibliométricamente (Q1 del JCR). Los artículos reflejarán los resultados principales del estudio.
- ***Presentaciones orales en congreso de relevancia.*** Se realizará al menos una presentación oral de los resultados a lo largo del período de desarrollo del estudio.
- ***Difusión en medios especializados y generalistas.*** La unidad de comunicación de FISABIO, con la colaboración de los investigadores, realizará la difusión de los resultados de la investigación en medios de comunicación especializados del ámbito sanitario así como en medios de comunicación (prensa, tv, redes sociales) de carácter generalista.
- ***Difusión en la organización sanitaria.*** Los resultados del estudio serán comunicados a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y a la Dirección General de Asistencia Sanitaria (DGFPS) de la CSUSP. Los investigadores colaborarán en cualquier propuesta de difusión o intervención derivada del estudio que estas Direcciones Generales consideraran de interés.
- ***Otros.*** Los investigadores colaborarán en otras formas de difusión de los resultados incluyendo redes de difusión y colaboraciones docentes (casos de estudio). También se esforzarán en difundir los resultados del estudio en las sociedades científicas especialmente implicadas en el manejo del asma.

Experiencia del equipo de investigación

El equipo investigador está integrado por investigadores del área de investigación en servicios de salud de FISABIO|SALUD PÚBLICA, donde trabaja el IP y el resto de miembros del equipo investigador, igualmente miembros de la RETICs Red de investigación en servicios de salud en enfermedades crónicas (REDISSEC) y del Grupo de Variaciones en la Práctica Médica [Grupo VPM-SNS]. Igualmente, el equipo incluye dos neumólogos (del Hospital de la Ribera y de la Universidad de Valencia) expertos en la patología analizada.

El IP, ***Salvador Peiró***, investigador del Área de Investigación en Servicios de Salud de FISABIO, ha sido Subdirector de Investigación e Innovación de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública durante 2015-2017, coordinador del nodo REDISSEC de la Comunidad Valenciana (2013-2015), y co-coordinador del grupo VPM-SNS (2003-2015); con una amplia experiencia de participación en proyectos de investigación competitivos, tanto de IP como IC, y tanto internacionales como nacionales. Ha publicado más de 200 artículos de artículos en revistas indexadas y dirigido o codirigido 23 tesis doctorales. Entre sus principales líneas de investigación se incluyen las de

utilización de bases de datos para la evaluación de la calidad y la utilización de medicamentos, áreas en las que ha publicado diversos trabajos originales.

Gabriel Sanfélix-Gimeno es el coordinador del Área de Investigación en Servicios de Salud de FISABIO-SALUD PÚBLICA desde 2015 y director científico de FISABIO-SALUD PÚBLICA desde 2017, investigador de la red REDISSEC y miembro del comité ejecutivo del *European Drug Utilization Research Group* (EuroDURG). Ha participado en diversos proyectos de investigación nacionales e internacionales, como investigador principal o colaborador, en líneas de utilización de medicamentos. En 2011-2012 realizó una estancia post-doctoral en la *Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School*, donde además de mejorar sus habilidades metodológicas, mantiene colaboraciones en relación a la adherencia a los tratamientos y sus determinantes, el manejo terapéutico y los resultados clínicos. Adicionalmente, tiene un amplio conocimiento y experiencia en la utilización de los sistemas de información asociados a la historia clínica electrónica ambulatoria para investigación, aspecto fundamental en este proyecto.

El resto de investigadores incluyen a **Isabel Hurtado**, investigador postdoctoral de FISABIO e IP del nodo de la Comunidad Valenciana de la RETICs (2015-), **Clara Rodríguez**, investigador postdoctoral de FISABIO, **Aníbal García-Sempere**, economista especialista en farmacoeconomía y economía de la salud, e investigador predoctoral de FISABIO|SALUDPÚBLICA, **Asier Bengoechea Calafell**, neumólogo y médico del Servicio de Urgencia del Hospital de la Ribera y **Luis Prieto Andrés**, neumólogo y profesor de la Universitat de València.

Todos ellos tienen amplia experiencia investigadora y un extenso conocimiento del diseño, análisis e interpretación de ensayos clínicos y estudios observacionales, especialmente de cohortes retrospectivas con bases de datos, incluyendo en algún caso experiencia en análisis de costes y evaluación económica. Todos han participado en diversos proyectos de investigación con financiación competitiva y tienen una importante trayectoria de publicación científica.

En conjunto, el equipo investigador (ver currículos adjuntos) tiene un amplio conocimiento de los estudios fármaco-epidemiológicos con cohortes retrospectivas y los sistemas de información sanitarios que garantiza la viabilidad del proyecto.

Capacidad del proyecto de abordar los objetivos y prioridades enmarcadas en el reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación, fomentar sinergias e impulsar el talento en el SNS.

El actual proyecto aborda de forma manifiesta los objetivos y prioridades enmarcadas en el reto Salud, Cambio Demográfico y Bienestar (SCDyB) de la Estrategia Española de Ciencia y Tecnología y de Innovación. En primer lugar, engarza directamente en varios tópicos de lo que el reto SCDyB denomina “aspectos fundamentales” del marco estratégico de las políticas de fomento y coordinación de la I+D+I en investigación en salud: a) la investigación en enfermedades de mayor prevalencia, como es el caso del asma, b) la investigación clínica de las enfermedades humanas, c) la salud pública y los

servicios de salud, abordando un problema con una elevada carga de morbilidad, mortalidad y costes para la sociedad, y adoptando perspectivas de análisis que van estrechamente enfocadas a la mejora de la calidad de la atención y al análisis de la efectividad comparativa de los servicios sanitarios y, d) enfocada a la rehabilitación y el desarrollo de entornos asistidos y orientados al abordaje de la cronicidad, con una aproximación a un patología/problema de salud crónico.

Nuestro proyecto también se enfoca a las prioridades temáticas de la SCDyR, claramente orientado la INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL basada en la evidencia de los conocimientos científicos y tecnológicos (el proyecto valorará el manejo de la exacerbación asmática desde una perspectiva de gran importancia y muy poco estudiada en este ámbito y, con ello, aportará información necesaria para la toma de decisiones sobre su mejora) y al uso y difusión de las TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN como eje vertebrador de un espacio global de e-health para el desarrollo de actividades de investigación en el área de Epidemiología, Salud Pública y Servicios de Salud así como en el ámbito de la organización y gestión del Sistema Nacional de Sanidad. El proyecto se halla entre los primeros en combinar bases de datos construidas con finalidades clínicas o de gestión específicas, para construir parones de manejo en el asma.

La combinación eficaz de estas fuentes de datos para generar conocimiento útil para la toma de decisiones es uno de los principales desafíos actuales en investigación en servicios de salud y ganar experiencia y habilidades en su manejo es esencial para los grupos de investigación de este campo. Adicionalmente, algunos de los trabajos desarrollados podrán ser implementados en los sistemas de monitorización de indicadores de las Consejerías de Salud, permitiendo su implantación rutinaria en los indicadores de gestión y su vinculación a los contratos de gestión .

Finalmente, el proyecto tiene elementos muy innovadores que sin duda supondrán un impulso al talento científico y asistencial en el SNS. Por una parte, sienta las bases para el diseño de estudios de cohortes en asma en el SNS, metodología de gran interés pero hasta la fecha escasamente utilizada. Por otra parte, se generará evidencia relevante y original sobre una cuestión fundamental y escasamente estudiada en el SNS, y con elevado potencial de aplicación en diversas áreas de atención. Por todo ellos el proyecto contribuirá a impulsar el talento y fortalecer las estructuras de gobernanza que agregan las capacidades científico-técnicas de los centros asistenciales del SNS.

Medios disponibles para la realización del proyecto.

El proyecto se llevará a cabo en la Unidad de Investigación en Servicios de Salud de FISABIO, con la colaboración de dos investigadores expertos en la patología abordada. FISABIO es un centro dependiente de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Valenciana, que dispone de los recursos necesarios (instalaciones, equipamientos, servidores seguros, etc.) para desarrollar el proyecto durante el periodo solicitado.

El equipo investigador tiene una amplia experiencia en el desarrollo de este tipo de estudios y, siempre cumpliendo las condiciones de confidencialidad y demás requisitos previstos en la legislación española, tiene capacidad para obtener los datos pseudoanonimizados necesarios para el desarrollo del proyecto.

El proyecto cuenta con una ayuda de investigación no condicionada otorgada por GSK, que permitirá la contratación de un investigador colaborador para contribuir al desarrollo del proyecto y la cobertura de algunos otros costes (publicaciones y presentaciones en reuniones científicas; véase el documento de Memoria Económica).

En conjunto, los medios aportados por FISABIO (excluidos los habitualmente cubiertos por los overheads) se estiman en torno a los 100.000 euros (este cálculo asume los costes salariales y de seguridad social de los investigadores que forman parte del equipo investigador con dedicación parcial entre el 20% y el 33% del tiempo laboral durante el periodo de duración del proyecto), a los que se añadirían los fondos procedentes de la citada ayuda de investigación no condicionada.