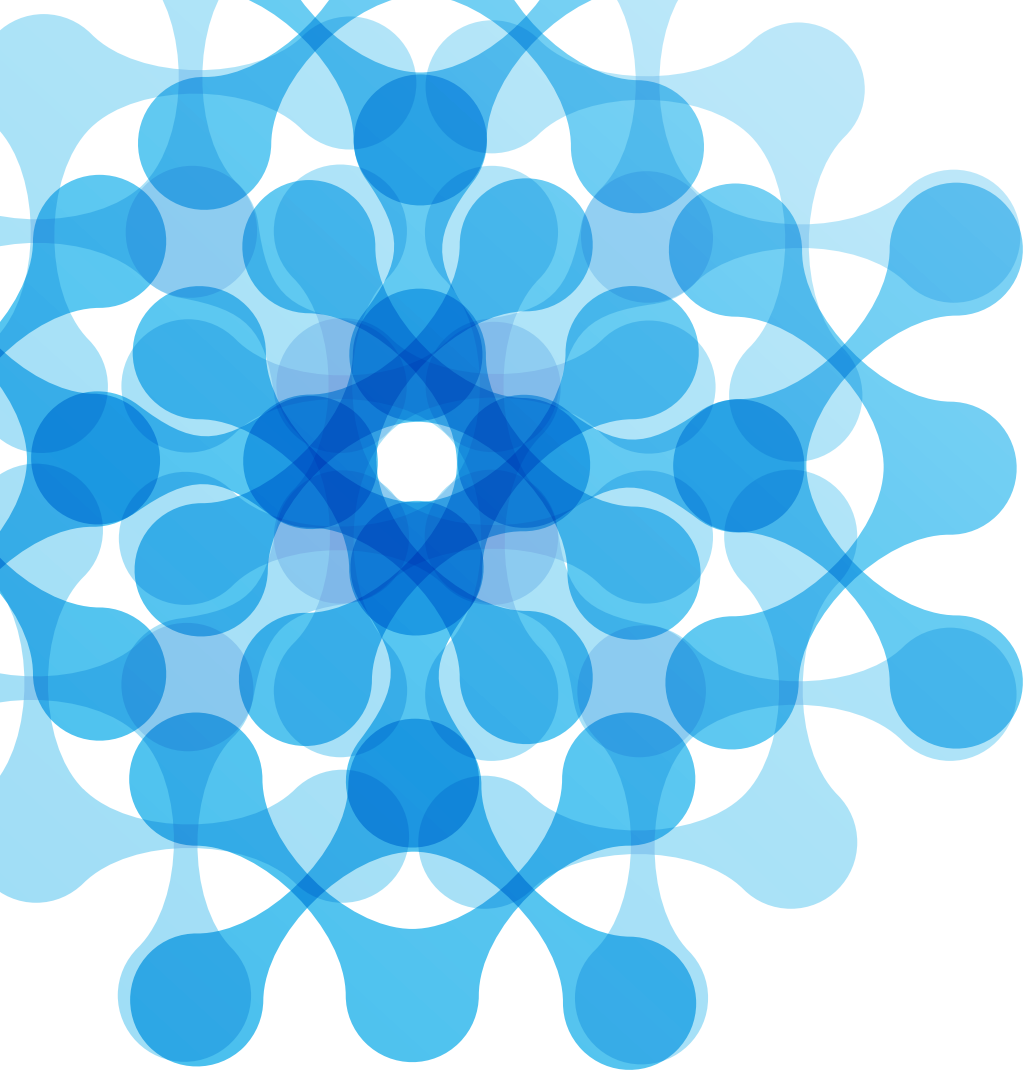


REVISTA DE ASMA

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Con la colaboración de

Pfizer

Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave

Patologías respiratorias crónicas como factor de riesgo de COVID-19

Medidas de control y calidad de vida en el asma

Las tabletas de inmunoterapia sublingual frente a ácaros en el asma bronquial alérgica

Sociedad Española de **Neumología y Cirugía Torácica** SEPAR

Editorial**Respira**

VOL. 5 / Nº 1 / AÑO 2020

REVISTA DE ASMA

ÁREA DE ASMA DE SEPAR

Órgano Oficial de la Sociedad Española
de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Junta Directiva de SEPAR

Junta de Gobierno

Presidente
Dr. Carlos A. Jiménez-Ruiz
(Madrid)

Vicepresidente Cirujano Torácico
Dr. Ramón Moreno Balsalobre
(Madrid)

Vicepresidente Neumólogo
Dr. Germán Peces-Barba Romero
(Madrid)

Secretaria General
Dra. Carmen Diego Roza
(A Coruña)

Vicesecretario-Tesorero
Dr. Segismundo Solano Reina
(Madrid)

Coordinadores de Área

Área de Asma
Dra. Marina Blanco Aparicio
(A Coruña)
Área de Circulación Pulmonar
Dr. Luis Jara Palomares (Sevilla)
Área de Cirugía Torácica
Dr. Íñigo Royo Crespo
(Zaragoza)
Área de Enfermería Respiratoria
D.E. David Díaz Pérez
(Sta. Cruz de Tenerife)
Área de Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID)
Dra. Claudia Valenzuela
(Madrid)
Área de Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas (EPOC)
Dr. José Luis López-Campos Bodineau (Sevilla)
Área de Enfermedades Respiratorias de Origen Ocupacional y Medioambiental (EROM)
Dra. Isabel Inés Urrutia Landa
(Vizcaya)
Área de Fisioterapia Respiratoria
D.F. Antonio Tomás Ríos Cortés
(Murcia)
Área de Neumología Pediátrica
Dr. Antonio Moreno Galdó
(Barcelona)
Área de Oncología Torácica
Dr. Juan Carlos Trujillo Reyes
(Barcelona)
Área de Tabaquismo
Dr. Jaime Signes-Costa Miñana
(Valencia)
Área de Técnicas y Trasplante (TyT)
Dra. María Rosa Cordovilla Pérez
(Salamanca)
Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias (TIR)
Dr. David de la Rosa Carrillo
(Barcelona)
Área de Trastornos Respiratorios del Sueño – Ventilación Mecánica – Cuidados Respiratorios Críticos (TRS-VM-CRC)
Dra. Olga Mediano San Andrés
(Guadalajara)

Comité Editorial

Editor Jefe
Marina Blanco Aparicio
(A Coruña)

Editores Asociados
Joan Serra Batlles
(Barcelona)
Rocío García García
(Madrid)
Alicia Padilla Galo
(Málaga)

Sociedad Española de **Neumología y Cirugía Torácica** SEPAR

Con la colaboración de

Pfizer

Redacción y administración:
EDITORIAL RESPIRA SEPAR
© Copyright 2016 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
© Copyright 2016 Editorial Respira
Reservados todos los derechos.

EDITORIAL RESPIRA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Revista de Asma con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, *www.cedro.org*) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Editorial Respira ni la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud.

Editorial Respira no asume responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes por la utilización de los productos o por el uso o aplicación de terapias, métodos, instrucciones o ideas contenidos en la presente obra. Además, Editorial Respira expresamente advierte de que en cada caso concreto, la utilización o aplicación de dichos productos, terapias, métodos o ideas, solo debe llevarse a cabo tras una verificación individualizada e independiente, por parte de personal legalmente habilitado para ello, de los diagnósticos y de las posologías de los fármacos.

Suscripciones y atención al cliente:
EDITORIAL RESPIRA
C/ Provença, 108, bajos 2ª
08029 Barcelona - ESPAÑA
Tel. 934 878 565 / Fax 934 107 120
e-mail: *secretaria@separ.es*

Protección de datos: Editorial Respira SEPAR declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

ISSN: 2604-563X
Deposito legal: B 21.455-2018

Sin perjuicio de la financiación que Pfizer ofrece para la redacción del presente documento, las opiniones, manifestaciones, conclusiones y, en general, cualquier contenido de dicho documento son de la exclusiva responsabilidad del autor o autores. Por consiguiente, Pfizer respeta la independencia del autor o autores y no asume responsabilidad alguna, presente o futura, sobre el contenido de la Revista de Asma.

REVISTA DE ASMA
ÁREA DE ASMA DE SEPAR

SUMARIO

AÑO 2020 / VOLUMEN 5 - NÚMERO 1

1 AUTOADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL ASMA GRAVE

1 Resumen
1 Introducción
2 Fármacos biológicos y autoadministración en asma
2 Percepción por parte de pacientes y profesionales sanitarios
3 Evaluación económica de la autoadministración
3 Adhesión
3 Educación terapéutica y autoadministración
4 Impacto del lugar de inyección
4 Fármacos autorizados para autoadministración en AGNC
8 Conclusiones
8 Bibliografía
11 Anexo. Instrucciones para autoadministración dirigidas al paciente

12 PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS CRÓNICAS COMO FACTOR DE RIESGO DE COVID-19

12 Resumen
12 Introducción
13 Patogenia
13 Clínica
14 EPOC
14 Asma
15 Cáncer de pulmón
15 Fibrosis quística
15 Trasplante de pulmón
15 Bibliografía

20 MEDIDAS DE CONTROL Y CALIDAD DE VIDA EN EL ASMA

20 Resumen
20 Conflicto de interés
20 Introducción
21 Los cuestionarios y su utilidad en la determinación del control en asma
24 Calidad de vida en asma y correlación con test de control
26 Bibliografía

30 LAS TABLETAS DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL FRENTE A ÁCAROS EN EL ASMA BRONQUIAL ALÉRGICA

30 Resumen
30 Introducción
31 Historia de la ITA
31 Efecto protector de la ITA frente al asma
32 Objetivos en el desarrollo de la inmunoterapia sublingual
32 Inmunoterapia sublingual
32 Mecanismo de acción de la ITSL
34 Estudios en vida real
35 La ITSL en la era COVID-19
35 Conclusiones
35 Bibliografía

REVISTA DE ASMA
ÁREA DE ASMA DE SEPAR

AÑO 2020 / VOLUMEN 5 - NÚMERO 1

Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave

– Eusebi Chiner[a]
– Ana Pulido[a,b]
– Lía Maestre[a,b]

[a] Servicio de Neumología
[b] Unidad de Enfermería. Hospital Universitario San Juan de Alicante

Patologías respiratorias crónicas como factor de riesgo de COVID-19

– Luis Manuel Entrenas Costa[a-c]
– Marta Entrenas Castillo[a]

[a] Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España
[b] Universidad de Córdoba
[c] Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

Medidas de control y calidad de vida en el asma

– José Gregorio Soto Campos[a]
– Josefa Rojas Villegas[b]

[a] Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz), España
[b] Unidad de Gestión Clínica de Prevención, Promoción y Vigilancia de la Salud. Área Sanitaria Norte de Cádiz. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz), España

Las tabletas de inmunoterapia sublingual frente a ácaros en el asma bronquial alérgica

– Alicia Padilla-Galo[a]
– María Pérez-Morales[a]
– Borja Valencia-Azcona[a]
– Casilda Olveira[b]

[a] Servicio de Neumología. Unidad de Asma. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella, España
[b] Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias. IBIMA (Instituto de Biomedicina de Málaga). Málaga, España

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de esta presentación refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con la opinión de los laboratorios propietarios/comercializadores de las correspondientes moléculas/productos. Se ha solicitado que el contenido sea veraz, preciso, equilibrado y no engañoso, y que se apoye en datos científicos relevantes.

Toda la información presentada es acorde en su totalidad con la correspondiente Ficha Técnica aprobada por las autoridades sanitarias correspondientes.

REVISTA DE ASMA
VOL. 5 / Nº 1 / AÑO 2020
EditorialRespira

Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave

Autores

Eusebi Chiner[a], Ana Pulido[a,b], Lía Maestre[a,b]

[a] Servicio de Neumología
[b] Unidad de Enfermería. Hospital Universitario San Juan de Alicante

Correspondencia

Eusebi Chiner Vives.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario San Juan de Alicante
Carretera Alicante-Valencia s/n. 03550 Sant Joan d'Alacant (Alicante), España
E-mail: *echinervives@gmail.com*

Resumen

Los fármacos biológicos se emplean en el asma grave no controlada (AGNC) en el último escalón de tratamiento y han demostrado reducir las exacerbaciones graves, las hospitalizaciones y el uso de esteroides orales. En el momento actual, omalizumab, mepolizumab, benralizumab y recientemente dupilumab pueden ser autoadministrados en el domicilio tras las dosis iniciales, que se administran en el entorno hospitalario, ajustados a los fenotipos de AGNC. Los estudios demuestran que la autoadministración puede ser segura y bien aceptada y que reduce los costes sanitarios, directos e indirectos. En el presente trabajo se evalúan los fármacos disponibles, los resultados en ensayos clínicos y en vida real, sus ventajas e inconvenientes y la percepción por parte de pacientes y profesionales, y se señala la importancia de la enfermería en la gestión de pacientes con autoadministración, el control de la enfermedad, la educación terapéutica, el control de efectos adversos y los resultados de salud. Queda por aclarar el perfil del paciente candidato a la administración domiciliaria y la adhesión a los fármacos biológicos, aunque en general es elevada, así como el papel de los programas o aplicaciones telemáticas en el cumplimiento y seguimiento.

Introducción

El asma grave (AG) afecta al 5-10% de la población asmática[1]; al menos el 3,9% de los pacientes asmáticos tiene asma grave no controlada (AGNC)[2], definida como asma mal controlada pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados y β2 agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) a dosis elevadas, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses[3].

El AGNC presenta alto riesgo de hospitalizaciones, deterioro en la calidad de vida, altos costes relacionados con la enfermedad y mortalidad. Consume el 70% del gasto total del asma. A pesar de los avances en su tratamiento, ocasiona más de 1.000 muertes al año en España[4].

La planificación terapéutica se ajusta al alza o a la baja de acuerdo con el grado de control[3,5]. El tratamiento general del AGNC incluye fármacos en los escalones 5 y 6, la inclusión en un programa de educación, el tratamiento de las comorbilidades/agravantes y la prevención/tratamiento de los efectos secundarios de los glucocorticoides orales, empleados como último recurso terapéutico[3,5,6]. En el escalón 6 se recomienda la adición de fármacos biológicos según el fenotipo, pues actualmente el asma se considera un síndrome que agrupa distintas entidades nosológicas con mecanismos fisiopatológicos diferentes. Entre estos destacan, por su prevalencia y sus posibilidades terapéuticas, el asma eosinofílica y el asma alérgica o mediada por inmunoglobulina E (IgE). La elección personalizada del tratamiento ha modificado el pronóstico del AGNC, particularmente desde la comercialización de omalizumab en 2006, el primer fármaco

biológico empleado en AG[7]. Este conocimiento de los mecanismos patogénicos ha permitido desarrollar fármacos dirigidos principalmente a la inflamación de tipo 2, caracterizada por la expresión de citocinas T-helper 2, como las interleucinas (IL) 4, 5 y 13 y por la acción de células linfoides innatas (ILC) 2 y de eosinófilos[8,9].

Fármacos biológicos y autoadministración en asma

Los primeros anticuerpos monoclonales subcutáneos se desarrollaron en oncología como alternativa a la vía intravenosa, ampliando su uso a enfermedades como diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, etc. El cambio a la vía subcutánea ha disminuido los procedimientos invasivos potencialmente incómodos y dolorosos y ha mejorado la gestión del tiempo y de los recursos de pacientes y profesionales de la salud y del sistema de salud en general[10].

Para enfocar los aspectos de la autoadministración de fármacos biológicos en el AGNC debemos evaluar particularidades como la seguridad de su administración en el domicilio; si los resultados en salud son equivalentes; si esta modalidad es coste-eficiente y si el cumplimiento está asegurado. Así mismo, valorar el perfil del paciente candidato a la autoadministración y, por último, cómo se autoadministra, teniendo en cuenta las diferencias inherentes a los fármacos comercializados.

Según el principio de Pareto, el 80% de las tareas las realizamos en el 20% del tiempo disponible[11]. Por consiguiente, hay un pequeño porcentaje de trabajo que consume gran cantidad de recursos y esfuerzo, y esto puede ser aplicado a los pacientes con AGNC, que precisan mucho tiempo de atención y ocasionan la mayor parte del gasto sanitario, lo cual repercute sobre el sistema. Por tanto, controlar el asma y reducir los costes y los tiempos invertidos en su atención es una prioridad de primer nivel en el AGNC.

La vía subcutánea ha demostrado ser segura y eficaz, y las formulaciones de dosis fija, independientes del peso corporal, con tecnologías que facilitan la inyección, bajo volumen y dispositivos autoadministrables fuera del entorno hospitalario, han contribuido a trasladar los cuidados al domicilio[12].

Pocos trabajos han comparado la seguridad y efectividad de los fármacos disponibles para el AGNC; en concreto, de omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab (de uso intravenoso) y dupilumab. Aunque con algunas diferencias entre ellos, cuando se analizó su efectividad en el asma eosinofílica todos permitieron reducir las dosis de esteroides orales y mejorar el control del asma, la calidad de vida y la función pulmonar, con escasos efectos adversos y un ahorro potencial derivado de hospitalizaciones, urgencias y visitas a atención primaria[13].

Aunque omalizumab fue inferior en el asma eosinofílica frente a los demás, es un fármaco efectivo en AGNC con perfil alérgico[14]. Cuando se compararon benralizumab, dupilumab y omalizumab en el asma alérgica grave, los tres redujeron la tasa de exacerbación anual. Benralizumab y dupilumab mejoraron el control con evidencia alta, y omalizumab con evidencia moderada; sin embargo, ninguno alcanzó la mínima diferencia importante. Tanto benralizumab como omalizumab mejoraron la calidad de vida con alto grado de evidencia, pero solo omalizumab alcanzó la mínima diferencia. Omalizumab permitió reducir la dosis de esteroides inhalados. Benralizumab y omalizumab mostraron una evidencia de baja a moderada de efectos adversos mayores y los tres mostraron evidencia de su coste-eficiencia, valorado en QALY[15].

Percepción por parte de pacientes y profesionales sanitarios

Se conoce poco sobre las perspectivas del personal sanitario y de los pacientes respecto a la autoadministración de biológicos para el AGNC. Un reciente trabajo encuestó a 120 médicos y 432 pacientes, resultando que el 76,7% de los médicos se mostraron a favor; entre los pacientes, el 44,7% estuvieron a favor y el 30,6% en contra, mientras que el 23,8% se mostraron indiferentes. La principal ventaja reportada fue el ahorro de tiempo (pacientes 53,2%, médicos 72,5%), en tanto que la principal preocupación para los pacientes fue "cometer un error" (43,8%) y para los médicos "olvidar inyectarse" (73,3%). Cabe destacar ciertas inquietudes, como el deseo de capacitación individual en el 44% de los pacientes y para el 71% de los médicos y la necesidad de suministrar un kit de inicio (54%) y un sistema de recordatorio electrónico (51%). Los pacientes más jóvenes tenían una actitud más positiva, pero al analizar otras franjas de edad, existían diferencias en cuanto a percepción de ahorro de tiempo, costes, flexibilidad, visitas al médico, disposición de más tiempo para otros pacientes o incluso ninguna ventaja, en función de que se tratara de estudiantes, población en búsqueda de empleo, empleados, trabajadores en casa o pensionistas[16]. Aunque la vía subcutánea podría ser preferida por los pacientes, cuando se compararon las preferencias respecto a la subcutánea y a la intravenosa en 150 pacientes con AG, cerca del 20% prefirieron la intravenosa, siendo estos de mayor edad, menos propensos a aumentar la dosis de corticosteroides y con mayor facilidad para acudir a urgencias, peor control del asma y la creencia de que esta vía sería más efectiva[17].

En un estudio cualitativo con 47 pacientes y 25 médicos, los pacientes clasificaron los costes, el modo de administración, el tiempo hasta el inicio de la eficacia y el entorno de administración como los atributos más importantes, mientras que los médicos destacaron el modo de administración, el tiempo hasta el inicio de la eficacia, la frecuencia de dosificación y el reembolso como lo más importante. Ambos grupos expresaron preferencias por administraciones menos frecuentes y subcutáneas sobre las intravenosas. Las barreras clave del paciente incluyeron el entorno y el tiempo de administración, la programación, la cobertura del coste, el número de inyecciones y el modo de administración. Los médicos identificaron como barreras para iniciar la terapia el perfil del paciente, la confianza, el entorno y el modo de administración, el coste y la carga administrativa. Para permanecer en tratamiento a largo plazo, la eficacia, la rapidez de efecto, la conveniencia de la administración, el coste y el cumplimiento

del paciente se apreciaron como barreras. Como conclusión, los pacientes y los médicos expresaron fuertes preferencias por una dosificación menos frecuente, la administración subcutánea y un efecto más rápido[18].

Evaluación económica de la autoadministración

La administración de fármacos biológicos en entornos diferentes al hospital ha sido objeto de análisis en cuanto a efectividad, mostrando resultados similares respecto a objetivos de salud, con reducción de los costes estructurales y los derivados de desplazamientos y enfermería[19].

Un estudio de simulación de costes de administración de omalizumab o mepolizumab en entorno hospitalario, centro de salud y domicilio consideró los costes derivados de la seguridad del paciente en cuanto a anafilaxia y distancia recorrida hasta el lugar de administración y los costes estimados por accidentes de tráfico en el desplazamiento, mostrando un mayor coste-eficiencia de la administración en el domicilio frente al resto de las estrategias para la mayoría de los pacientes[20].

Adhesión

Hasta el momento no existen trabajos en vida real que analicen la adhesión a los distintos fármacos biológicos disponibles, aunque probablemente sea superior al 80% en el AGNC, a pesar de la baja adhesión en el asma, con un porcentaje medio de cumplimiento entre el 30% y el 70%[21].

El caso de los fármacos biológicos en el AGNC es probablemente diferente, pues los pacientes candidatos, con un perfil de indicación correcto, ya suponen un sesgo de selección con altas probabilidades de éxito de adhesión y cumplimiento. Se han puesto en marcha distintos programas en forma de recordatorios, dispositivos electrónicos, etc., que están pendientes de ser evaluados. Además, algunos de estos programas se han diseñado solo para un fármaco concreto. La administración hospitalaria y la domiciliaria pueden suponer condicionantes diferentes en cuanto a la dispensación y recogida del fármaco o a la administración directa supervisada.

Por otra parte, tampoco se ha evaluado el cese del tratamiento a lo largo del tiempo, cuando el paciente no percibe beneficio y lo abandona espontáneamente o bien cuando lo abandona porque ha percibido máximo beneficio y se considera curado. Por otra parte, la estabilización de la enfermedad y el beneficio percibido con tratamientos biológicos permiten una reducción de esteroides inhalados y de otros fármacos, espontánea o programada. Un trabajo reciente mostró que el 18% de los pacientes en tratamiento con mepolizumab no eran adherentes a esteroides inhalados, y ello se asoció a un mayor uso de esteroides orales y a mayores tasas de exacerbaciones anuales[22].

Algunas herramientas de soporte o folletos informativos se han puesto a disposición de los pacientes, la mayoría diseñadas para un fármaco concreto[23-26]. Además, se han desarrollado aplicaciones telefónicas, como el Control ASMApp[27], el Asthma Care Buddy[28] —que facilita información sobre tratamiento, vacunas, alérgenos y síntomas y destaca por sus vídeos educacionales y opciones de recordatorio—, el Asthma Tracker[29], etc. Algunos programas han demostrado mejorar el control, pero no son específicos para tratamiento biológico autoadministrado[30-32].

Educación terapéutica y autoadministración

El objetivo de la educación terapéutica (ET) es proporcionar los conocimientos y las habilidades necesarias para mejorar el autocuidado y el cumplimiento y para lograr mayor adhesión al tratamiento y, por tanto, mejor control de la enfermedad y autonomía[33]. La enfermera de práctica avanzada (EPA) es el hilo conductor en la coordinación y apoyo al resto de las enfermeras de los diferentes niveles asistenciales, además de formar parte de los equipos multidisciplinares que cuidan al paciente con AG[34].

El inicio del tratamiento de todos los fármacos biológicos disponibles actualmente es intrahospitalario, administrado por profesionales de salud, debido al riesgo de anafilaxia, aunque su prevalencia es muy baja. La EPA es clave para la administración de las primeras dosis en este ámbito (previa evaluación global del paciente y dentro del plan de cuidados). Con la transición a la autoadministración, será la enfermera de atención primaria quien realice el seguimiento y la ET, como, por ejemplo, en los casos en que paciente y/o familia no sean capaces. La evaluación de la enfermera respecto a estos fármacos debe incluir indicadores del impacto de la intervención en relación con las habilidades, el cumplimiento terapéutico farmacológico y no farmacológico, los pacientes incluidos en programas de educación terapéutica estructurados y el número de visitas en el centro y en el domicilio[34]. Como complemento debe evaluarse el grado de adhesión al tratamiento, monitorizando el FeNO y la función pulmonar y empleando cuestionarios estandarizados, con información sobre el número y la intensidad de exacerbaciones desde la última visita y la retirada de fármacos en farmacia, además de identificar y manejar las reacciones adversas del tratamiento. En el Anexo se muestra de forma resumida el plan de autoadministración para los pacientes con fármacos biológicos, que debe incluir siempre instrucciones escritas y pormenorizadas.

Actualmente queda por definir el perfil del paciente candidato a la autoadministración. Los pacientes con experiencia previa con fármacos biológicos son idealmente candidatos al cambio. Probablemente, aquellos con mejor perfil de adhesión al tratamiento inhalado, con mayor grado de confianza en el equipo que lo atiende y más jóvenes serán candidatos ideales, aunque la edad no es por sí misma un criterio de exclusión. Otros puntos de refuerzo son la capacidad de comprensión y de lectoescritura, la habilidad manual y la disponibilidad telefónica para recibir llamadas o recordatorios de cumplimiento.

Impacto del lugar de inyección

El impacto de los aspectos anatómicos de los lugares de inyección en la absorción subcutánea sigue siendo limitado[35]. Un estudio abierto aleatorizado, de diseño paralelo, en fase I, en 60 voluntarios sanos asignados para recibir una dosis única de mepolizumab de 250 mg por vía intravenosa, subcutánea (parte superior del brazo, abdomen o muslo) o intramuscular, mostró que la biodisponibilidad media para cada lugar de inyección fue del 64% (90% IC 55-73), 75% (90% IC 66-86), 71% (90% IC 62-82) y 81% (90% IC 71-94) para abdomen, brazo, muslo o vía intramuscular, respectivamente. Aunque los estudios muestran una biodisponibilidad comparable independientemente del sitio anatómico de inyección, los resultados pueden diferir dependiendo del fármaco y de las características anatómicas del paciente. Por tanto, se requiere evidencia clínica adicional para permitir conclusiones generales sobre si la administración en distintos lugares puede ser indistinta para un tratamiento bioterapéutico sin perjudicar la eficacia establecida o el perfil de seguridad[36].

Fármacos autorizados para autoadministración en AGNC

OMALIZUMAB

En los pacientes con AGNC de fenotipo alérgico, omalizumab ha mostrado reducir exacerbaciones, disminuir síntomas, mejorar el control y reducir ingresos hospitalarios y consumo de esteroides inhalados. Además, mejora la función pulmonar y la calidad de vida con su uso prolongado[37]. Disponible desde 2006 en España, se trata de un anticuerpo monoclonal anti-IgE cuya dosis y frecuencia se calcula a partir de la concentración inicial de IgE (UI/ml) y del peso corporal (kg). Las dosis oscilan entre 75 y 600 mg cada 15-30 días, bajo presentaciones en jeringa precargada de 75 y 150 mg, diferenciándose por su color azul y morado, respectivamente. La administración es exclusivamente subcutánea, y si el paciente precisa dosis superiores a 150 mg, debe administrarse en dos lugares diferentes.

Omalizumab es un medicamento clásicamente hospitalario, aunque estudios previos a la autoadministración demostraron que, previa retirada del fármaco en la farmacia hospitalaria, su administración en el centro de salud era factible, con idénticos resultados y menores costes[19]. A finales de 2018, la Comisión Europea autorizó la autoadministración por el paciente o cuidador, tras haber recibido las tres primeras dosis en un entorno sanitario supervisado[38,39]. Ha sido ampliamente investigado en estudios de vida real, que han reforzado la evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA)[40,41.]

Debido a su corta duración y entorno experimental, los ECA no proporcionan datos extensos sobre: efectos a largo plazo (seguridad y eficacia), especialmente tras su interrupción; impacto en las comorbilidades de asma; tasa de adhesión y razones del abandono; y selección de pacientes e identificación de no respondedores. En los últimos años, a pesar de algunas diferencias entre vida real y ECA (los pacientes en vida real son significativamente mayores, con un FEV_1% basal significativamente más bajo, un título de IgE total en suero más alto y un número de fumadores activos muy variable), la evidencia confirma los principales resultados de los ECA: reducción de la tasa de exacerbación, mejor control de los síntomas y mejoría de la función pulmonar después de al menos 4 meses de tratamiento. También los valores de FeNO previos al tratamiento y los niveles de eosinófilos en sangre podrían tomarse como predictores de reversión persistente de la obstrucción de la vía aérea[42]. En cuanto al ahorro de esteroides, de promedio se redujeron en un 58% en 12 meses, en un 53,1% a los 23-32 meses y en un 83,1% en el período de observación adicional[40]. Estudios longitudinales han demostrado mejorar a largo plazo la percepción de la enfermedad y la calidad de vida después de 12 meses de tratamiento[43,44].

Algunos resultados requieren investigaciones adicionales, como la duración óptima del tratamiento y la persistencia del control al retirarlo, dados los limitados datos en vida real. Un estudio reciente en 49 pacientes mostró un efecto persistente durante al menos 4 años tras la interrupción en el 60% de los pacientes[45]. Los predictores de la eficacia de omalizumab deben definirse, ya que la interrupción del tratamiento se relaciona con la falta de eficacia en pacientes que no coinciden con el perfil de prescripción[46]. Además, la relevancia de los eosinófilos en sangre, que todavía se consideran los marcadores biológicos más precisos, se ha cuestionado recientemente[47,48]. Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas registradas en la población total de seguridad tratada con omalizumab en los ensayos clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Faringitis
Raras	Infección parasitaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocidos	Trombocitopenia idiopática, incluyendo casos graves
Trastornos del sistema inmunológico	
Raros	Reacción anafiláctica, otros procesos alérgicos graves, desarrollo de anticuerpos frente a omalizumab
No conocidos	Enfermedad del suero, que puede cursar con fiebre y linfoadenopatía
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea*
Poco frecuentes	Síncope, parestesia, somnolencia, mareo
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Broncoespasmo alérgico, tos
Raros	Laringoedema
No conocidos	Vasculitis granulomatosa alérgica (es decir, síndrome de Churg-Strauss)
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor abdominal superior**
Poco frecuentes	Signos y síntomas dispépticos, diarrea, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Fotosensibilidad, urticaria, rash, prurito
Raros	Angioedema
No conocidos	Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Raros	Lupus eritematoso sistémico (LES)
No conocidos	Artralgia, mialgia, tumefacción de las articulaciones
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia**
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, tales como tumefacción, eritema, dolor o prurito
Poco frecuentes	Enfermedad pseudogripal, brazos hinchados, incremento de peso, fatiga

* Muy frecuentes en niños de 6 a 12 años de edad.

** En niños de 6 a 12 años de edad.

MEPOLIZUMAB

Mepolizumab comienza su comercialización en noviembre de 2015, y en diciembre la European Medicines Agency (EMA) lo aprueba para mayores de 12 años con AGNC de fenotipo eosinofílico refractario grave. Mepolizumab consigue[3,49,50] reducción de eosinófilos sanguíneos y disminución de síntomas, exacerbaciones y esteroides orales. Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 frente a la IL-5, que evita la unión de la interleucina al receptor de superficie de los eosinófilos, reduciendo así su número. Por ello es más eficaz en pacientes con asma eosinofílica refractaria con niveles basales de eosinófilos en sangre más elevados y exacerbaciones más frecuentes[51].

Su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo es favorable, habiendo demostrado reducción de exacerbaciones a 4 y 8 años de tratamiento y en vida real tras 2 años de tratamiento[52]. Además de la formulación en polvo liofilizado, tiene dos presentaciones: en jeringa precargada y en pluma precargada de 100 mg, por vía subcutánea; según la ficha técnica, se recomienda su administración en abdomen y muslos, y en la zona superior de los brazos si la realiza un cuidador formado[53].

No existen recomendaciones en cuanto al número de dosis administradas por un profesional sanitario antes de la autoadministración. La dosis es de 100 mg cada 4 semanas y no precisa ajuste para pacientes con edad avanzada. Mepolizumab puede ser autoadministrado en el domicilio, previa retirada del fármaco en la farmacia hospitalaria, por el propio paciente o por un cuidador cualificado, tras recibir formación sobre la técnica de inyección subcutánea y la detección de signos y síntomas de reacciones adversas graves (Tabla 2).

Tabla 2. Reacciones adversas registradas en la población total de seguridad tratada con mepolizumab en los ensayos clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio inferior Infección del tracto urinario Faringitis	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad (reacción alérgica sistémica)* Anafilaxia**	Frecuentes Rara
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor en la zona superior del abdomen	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eczema	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la administración (sistémicas no alérgicas) *** Reacciones locales en el lugar de la inyección Pirexia	Frecuentes

* Se han notificado reacciones sistémicas, incluyendo hipersensibilidad, con una incidencia total comparable a la del placebo. Para ver ejemplos de las manifestaciones asociadas notificadas y una descripción del tiempo de inicio, ver sección 4.4.

** De notificaciones espontáneas postcomercialización.

*** Las manifestaciones más frecuentes asociadas a notificaciones de reacciones sistémicas no alérgicas, relacionadas con el lugar de la administración, fueron erupción, rubefacción y mialgia. Estas manifestaciones se notificaron con poca frecuencia y en < 1% de los sujetos que recibieron mepolizumab 100 mg por vía subcutánea.

BENRALIZUMAB

Benralizumab[3,54] es un monoclonal humanizado IgG1k, que se une directamente al receptor alfa IL-5 de los eosinófilos y atrae a las células "natural killer" para inducir la depleción rápida y casi completa de los eosinófilos a través de la apoptosis de los mismos. El estudio GREGALE[55] confirmó un correcto perfil de seguridad tras dos años de tratamiento, sin observar eventos adversos, además de los siguientes beneficios para los pacientes con AGNC de fenotipo eosinofílico de inicio tardío: mejora de la función pulmonar, disminución de síntomas, reducción de esteroides orales y mayor impacto en la reducción de exacerbaciones si los niveles de eosinófilos son elevados y las exacerbaciones frecuentes. El estudio GRECO, que incluyó a 121 pacientes, mostró que las jeringas autoinyectables fueron funcionales y confiables, tanto en clínica como en domicilio. Casi todos los pacientes y cuidadores las administraron a través del dispositivo[56].

Benralizumab se comercializa en jeringa y pluma precargada de 30 mg, cada 4 semanas las tres primeras dosis, y las siguientes cada 8 semanas[57].

Cefalea y faringitis son las reacciones adversas más frecuentes (Tabla 3). La administración subcutánea se recomienda en abdomen, muslos o parte superior de los brazos. Las jeringas y plumas precargadas están diseñadas para que el paciente se pueda autoinyectar tras las tres primeras dosis o bien lo haga un cuidador cualificado, previa formación en la técnica y en la detección de signos y síntomas de eventos adversos.

Tabla 3. Reacciones adversas registradas en la población total de seguridad tratada con benralizumab en los ensayos clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis*	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad** Reacción anafiláctica	Frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Reacción en el punto de inyección	Frecuentes

* La faringitis se definió mediante los siguientes términos preferidos agrupados: *faringitis*, *faringitis bacteriana*, *faringitis viral* y *faringitis estreptocócica*.

** Las reacciones de hipersensibilidad se definieron mediante los siguientes términos preferidos agrupados: *urticaria*, *urticaria papulosa* y *exantema*.

DUPILUMAB

Dupilumab es un monoclonal humanizado que bloquea tanto IL-4 como IL-13, con su acción sobre el receptor de IL-4 A[58]. Los principales ensayos observan su efecto en la reducción de exacerbaciones y de ingesta de esteroides. Rabe et al. describieron una reducción del 70,1% en pacientes corticodependientes, con interrupción en el 48% de los pacientes[59]. Otro ensayo, con 1.902 pacientes, demostró una reducción, tanto en pacientes tratados con 200 mg como con 300 mg, en comparación con placebo[60].

Recientemente, un estudio en vida real con 64 pacientes mostró mejoría del control del asma y de la función pulmonar y reducción de esteroides. Se observó hipereosinofilia ≥ 1.500/mm^3 al menos una vez durante el seguimiento en dieciséis pacientes (25%), persistiendo después de 6 meses en ocho (14%) de ellos. El aumento de eosinófilos sanguíneos no modificó la respuesta durante el estudio. La reacción local fue el efecto secundario más frecuente (14%)[61] (Tabla 4).

Dupilumab se presenta en jeringa o pluma precargada de 200 o 300 mg y tiene indicación en dermatitis atópica grave, AG y rinosinusitis crónica con poliposis nasal[62].

Para pacientes con AG bajo esteroides orales, pacientes con AG y dermatitis atópica comórbida de moderada a grave o adultos con rinosinusitis crónica comórbida grave con poliposis nasal, se administra una dosis inicial de 600 mg (dos viales de 300 mg), seguida de 300 mg cada 2 semanas por vía subcutánea. El resto de los pacientes recibirán al inicio 400 mg (dos inyecciones de 200 mg), seguidos de 200 mg cada 2 semanas.

Tabla 4. Reacciones adversas registradas ante dupilumab en asma y rinusinusitis con poliposis nasal en los ensayos clínicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Eosinofilia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacción en el lugar de la inyección Hinchazón en el lugar de la inyección
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raros	Reacción anafiláctica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes	Eritema en el lugar de la inyección Edema en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección Prurito en el lugar de la inyección

Conclusiones

Actualmente, omalizumab, mepolizumab, benralizumab y recientemente dupilumab pueden ser autoadministrados en el domicilio, tras las dosis iniciales en entorno hospitalario, ajustados a los fenotipos del AGNC. Los estudios demuestran que la autoadministración puede ser segura y bien aceptada y que reduce los costes sanitarios, directos e indirectos. La percepción de pacientes y profesionales es positiva. La enfermería es clave en la gestión de pacientes con autoadministración, el control de la enfermedad, la educación terapéutica, el control de los efectos adversos y los resultados de salud. Queda por aclarar el perfil del paciente candidato a la administración domiciliaria y su adhesión, aunque en general es elevada. Los programas o aplicaciones telemáticas en el cumplimiento y el seguimiento son prometedores.

Bibliografía

1. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135:896–902.
2. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21:466–71.
3. GEMA 5.0 - Guía española para el manejo del asma. Madrid: Comité Ejecutivo de la GEMA; 2020. [consultado 13-7-2020]. Disponible en: https://www.gemasma.com/que-es-gema.
4. Instituto Nacional de Estadística. [consultado 13-07-2020]. Disponible en: https://www.ine.es/.
5. 2020 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [consultado 13-07-2020]. Disponible en: https://ginasthma.org/gina-reports/.
6. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al.; Grupo de consenso Foro-SEPAR. Documento de consenso en asma grave en adultos: actualización 2020. Open Respir Arch. 2020 (en prensa).
7. Domingo C, Moreno A, Amengual MJ, Montón C, Suárez D, Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. Curr Med Res Opin. 2011;27:45–53.
8. Heffler E, Paoletti G, Giorgis V, Puggioni F, Racca F, Del Giaco S, et al. Real-life studies of biologics used in asthma patients: key differences and similarities to trials. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15:951–8.
9. Caminati M, Le Pham D, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. World Allergy Organ J. 2018;11:13.
10. Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. BioDrugs. 2018;32:425–40.
11. Teoría de Pareto. [consultado 13-07-2020]. Disponible en: http://www.quees.info/diagrama-de-pareto.html.
12. Rogliani P, Calzetta L, Matera MG, Laitano R, Ritondo BL, Hanania NA, et al. Severe Asthma and Biological Therapy: When, Which, and for Whom. Pulm Ther. 2020;6:47–66.

13. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy. 2020;75:1023–42.

14. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy of omalizumab in children, adolescents, and adults with severe allergic asthma: a systematic review, meta-analysis, and call for new trials using current guidelines for assessment of severe asthma. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020;16:49.

15. Agache I, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. Allergy. 2020 Jun 2. doi: 10.1111/all.14425.

16. Timmermann H, Mailänder C. Home Self-Administration of Biologics – A German Survey among Omalizumab-Treated Patients with Severe Asthma and their Treating Physicians. Pneumologie. 2020;74:103–11.

17. Santus P, Ferrando M, Baiardini I, Radovanovic D, Fattori A, Braido F. Patients beliefs on intravenous and subcutaneous routes of administration of biologics for severe asthma treatment: A cross-sectional observational survey study. World Allergy Organ J. 2019;12:100030.

18. Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, Chung YN, Stone B. Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. Patient Prefer Adherence. 2019;13:1253–68.

19. Chiner E, Fernández-Fabrellas E, Landete P, Novella L, Ramón M, Sancho-Chust JN, et al. Comparison of Costs and Clinical Outcomes Between Hospital and Outpatient Administration of Omalizumab in Patients With Severe Uncontrolled Asthma. Arch Bronconeumol. 2016;52:211–6.

20. Shaker M, Briggs A, Dbouk A, Dutille E, Oppenheimer J, Greenhawt M. Estimation of Health and Economic Benefits of Clinic Versus Home Administration of Omalizumab and Mepolizumab. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8:565–72.

21. Lindsay JT, Heaney LG. Nonadherence in difficult asthma - facts, myths, and a time to act. Patient Prefer Adherence. 2013;7:329–36.

22. D'Ancona G, Kavanagh J, Roxas C, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma. Eur Respir J. 2020;55:1902259.

23. [Consultado: 13-07-2020]. Disponible en: https://www.xolair.com/content/dam/gene/xolair/PDFs/xolair-ciu-treatment-guide-patients-spanishsmall.pdf.

24. [Consultado: 13-07-2020]. Disponible en: https://www.mygsk.es/.

25. [Consultado: 13-07-2020]. Disponible en: https://www.myaccess360.com/content/dam/website-services/us/552-access360/dtc-pdf/FASENRA_Access_Services_Enrollment_Form_Spanish.pdf.

26. [Consultado 13-07-2020]. Disponible en: https://www.dupixenthcp.com/-/media/EMSConditions/Enterprise%20Brands/Brands/Dupixent/Professional/Asthma/v2/pdf/DupixentMyWaySpanishEnrollmentForm.pdf?la=en.

27. Control ASMApp. [consultado: 13-07-2020]. Disponible en: https://controlasmapp.com/login.

28. Asthma Care Buddy. [consultado 13-07-2020]. Disponible en: https://polyclinic.singhealth.com.sg/patient-care/your-clinic-visit/asthmacare-buddy.

29. Asthma Tracker. [consultado 13-07-2020]. Disponible en: https://play.google.com/store/apps/details?id=ch.ksbl.asthmatracker&hl=en_US.

30. Yeung MS, Ferrone M, Taite AK, Madeley C, Stevens Lavigne A, To T, et al. A Patient-Centered Mobile Health System That Supports Asthma Self-Management (breathe): Design, Development, and Utilization. JMIR Mhealth Uhealth. 2019;7:e10956.

31. Nemanic T, Sarc I, Skrgat S, Flezar M, Cukjati I, Marc Malovrh M. Telemonitoring in asthma control: a randomized controlled trial. J Asthma. 2019;56:782–90.

32. Cook KA, Modena BD, Simon RA. Improvement in Asthma Control Using a Minimally Burdensome and Proactive Smartphone Application. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:730–7.e1.

33. Díaz Pérez D. Conocimiento de la patología: fisiopatología, prevalencia, diagnóstico y tratamiento. En: Ayuso Murillo D, Hernández Carcereny C. Asma grave. Recomendaciones prácticas en enfermería. De la práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el paciente. Ed. Consejo General de Enfermería. 2020:11–38 (en prensa).

34. Hernández Carcereny C. El rol de la enfermera/o en el proceso asistencial del paciente con asma grave (hospital y centro de salud). Coordinación entre distintos niveles asistenciales en el adulto. En: Ayuso Murillo D, Hernández Carcereny C. Asma grave. Recomendaciones prácticas en enfermería. De la práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el paciente. Ed. Consejo General de Enfermería. 2020:39–54 (en prensa).

35. Richter WF, Jacobsen B. Subcutaneous absorption of biotherapeutics: knowns and unknowns. Drug Metab Dispos. 2014;42:1881–9.

36. Ortega H, Yancey S, Cozens S. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of mepolizumab following administration at subcutaneous and intramuscular sites.

Clin Pharmacol Drug Dev. 2013;3:57–62.

37. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:1362-1370.e2 Liebhaber M, Dyer Z. Home therapy with subcutaneous anti-immunoglobulin-E antibody omalizumab in 25 patients with immunoglobulin-E-mediated (allergic) asthma. J Asthma. 2007;44:195–6.

38. Lombardi C, Bagnasco D, Passalacqua G. Biological agents for severe asthma: the evolution of the at-home self-injection approach. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020;20:421–7.

39. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15:553–69.

40. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. Allergy. 2016;71:593–610.

41. Solidoro P, Patrucco F, De Blasio F, Brussino L, Bellocchia M, Dassetto D, et al. Predictors of reversible airway obstruction with omalizumab in severe asthma: a real-life study. Ther Adv Respir Dis. 2019;13:1753466619841274.

42. Canonica GW, Rottoli P, Bucca C, Zappa MC, Michetti G, Macciocchi B, et al.; PROXIMA study centers. Improvement of patient-reported outcomes in severe allergic asthma by omalizumab treatment: the real life observational PROXIMA study. World Allergy Organ J. 2018;11:33.

43. Colombo GL, Di Matteo S, Martinotti C, Oselin M, Valentino MC, Bruno GM, et al. Omalizumab and long-term quality of life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a systematic review. Ther Adv Respir Dis. 2019;13:1753466619841350.

44. Vennera MC, Sabadell C, Picado C; Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma. Thorax. 2018;73:782–4.

45. Caminati M, Senna G, Stefanizzi G, Bellamoli R, Longhi S, Chieco-Bianchi F, et al.; North East Omalizumab Network study-group. Drop-out rate among patients treated with omalizumab for severe asthma: literature review and real-life experience. BMC Pulm Med. 2016;16:128.

46. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M; STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J. 2018;51:1702523.

47. Caminati M, Vianello A, Chieco Bianchi F, Festi G, Guarnieri G, Marchi MR, et al. Relevance of Th2 markers in the assessment and therapeutic management of severe allergic asthma: a real life perspective. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020;30:35–41.

48. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:1742–51.e7.

49. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014;371:1198–207.

50. Kurosawa M, Sutoh E. Prospective Open-Label Study of 48-Week Subcutaneous Administration of Mepolizumab in Japanese Patients with Severe Eosinophilic Asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 2019;29:40–5.

51. Gruber A, Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, et al. Real-life experience with mepolizumab in the French early access program for severe eosinophilic asthma. Presentado en el congreso de la European Society (ERS), Madrid, España, 28 septiembre–2 octubre 2019. Poster No PA1654.

52. Ficha técnica autorizada de Nucala® (mepolizumab). [consultado 13-07-2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1151043005/P_1151043005.html.

53. Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. Respir Med. 2016;111:21–9.

54. Ferguson GT, Mansur AH, Jacobs JS, Hebert J, Clawson C, Tao W, et al. Assessment of an accessorized pre-filled syringe for home-administered benralizumab in severe asthma. J Asthma Allergy. 2018;11:63–72.

55. Ferguson GT, Cole J, Aurivillius M, Roussel P, Barker P, Martin UJ; GRECO study investigators. Single-Use Autoinjector Functionality And Reliability For At-Home Administration Of Benralizumab For Patients With Severe Asthma: GRECO Trial Results. J Asthma Allergy. 2019;12:363–73.

56. Ficha técnica autorizada de Fasenra® (benralizumab). [consultado 13-07-2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1171252001/P_1171252001.html.

57. Bagnasco D, Heffler E, Testino E, Passalacqua G, Canonica GW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics

of monoclonal antibodies for asthma treatment. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15:113–20.

58. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med. 2018;378:2475–85.

59. Castro M, Corren J, Pavord I, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378:2486–96.

60. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez AS, Berger P, De Blay F, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multicentre adult cohort. Clin Exp Allergy. 2020;50:789–98.

61. Ficha técnica autorizada de Dupixent® (dupilumab) [consultado 13-07-2020]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html.

Anexo. Instrucciones para autoadministración dirigidas al paciente

LUGAR DE INYECCIÓN

- El lugar de inyección recomendado es la parte frontal de los muslos; también se puede usar la parte inferior del abdomen, guardando una distancia de 5 cm alrededor del ombligo.
- Si necesita realizar más de una inyección para recibir su dosis completa, elija sitios diferentes para cada una.
- No realice la inyección en lugares donde la piel esté sensible, magullada, roja o con durezas. Evite las zonas con cicatrices o estrías.
- Si la administración de la inyección la realiza un cuidador, también puede usarse como lugar la parte superior externa de los brazos.
- Hay diversos sitios para realizar la administración de su dosis; elija los que le resulten más cómodos.

PROCEDIMIENTO

- Sacar la medicación de la nevera unos 20 minutos antes de la administración, conservándola en su envase para evitar la luz directa.
- Higiene de manos con agua y jabón.
- Limpiar la zona de inyección con algodón y alcohol.
- Retire la jeringa/pluma del envoltorio, siendo cuidadoso en la manipulación.
- Compruebe que el dispositivo esté íntegro, la "coloración del líquido" y la fecha de caducidad.

SI SU MEDICACIÓN ES JERINGA

- Retire el capuchón de la aguja y deséchelo. Puede que vea una gota de líquido en la aguja, es normal.
- No agite ni retire la burbuja de aire presente en la jeringa.
- Con una mano, pellizque suavemente la piel en la zona de inyección (abdomen o muslos) e inserte la aguja, con el bisel hacia arriba, con un ángulo entre 45º y 90º.
- Administre lentamente la medicación presionando el émbolo hasta que la cabeza de este entre en los clips de activación de la jeringa.
- Suelte con cuidado el émbolo y deje que el protector de la aguja cubra automáticamente la aguja expuesta. Retirar de la zona de inyección. Puede que vea una pequeña cantidad de sangre en la zona de inyección; puede presionar la zona durante 30 segundos con un poco de algodón o gasa. No frote el lugar de inyección y, si es necesario, ponga una tirita.

SI SU MEDICACIÓN ES PLUMA

- Retire la tapa transparente de la aguja de la pluma tirando de ella firmemente hacia fuera. No vuelva a colocar la tapa de la aguja en la pluma, ya que puede iniciar la inyección accidental. No se preocupe si ve una gota de líquido en el extremo de la aguja, es normal.
- Inyecte directamente después de retirar la tapa de la aguja, y siempre dentro de los siguientes 5 minutos.
- Mantenga la pluma con la ventana de inspección hacia usted, para que pueda verla, y con el protector amarillo de la aguja hacia abajo.
- Coloque la pluma directamente en el lugar de la inyección con el protector amarillo de la aguja contra la superficie de la piel, en ángulo de 90°.
- Presione hacia abajo la pluma hasta el fondo y manténgala presionada sobre la piel. El protector amarillo se deslizará hacia arriba en la pluma. Oirá un clic que indica el inicio de la administración. El indicador amarillo se moverá hacia abajo a través de la ventana a medida que administre la dosis. No levante la pluma de su piel en este momento, puede significar que no reciba la dosis correcta.
- Mantenga presionada la pluma presionada hasta que escuche el segundo clic y el tope y el indicador amarillo hayan dejado de moverse y completen la ventana de inspección. Cuente hasta 5 y luego levante la pluma de la piel.
- No frote el sitio de inyección. Puede aparecer una gota de sangre en el lugar de inyección, es normal. Presione la zona con un algodón o gasa unos momentos.

INSTRUCCIONES DE DESECHADO

- Deseche la jeringa usada inmediatamente en un contenedor para material cortante. No debe reutilizar nunca jeringas ni agujas.

REVISTA DE ASMA
VOL. 5 / Nº 1 / AÑO 2020
EditorialRespira

Patologías respiratorias crónicas como factor de riesgo de COVID-19

Autores

Luis Manuel Entrenas Costa[a-c], Marta Entrenas Castillo[a]

[a] Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba, España
[b] Universidad de Córdoba
[c] Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

Correspondencia

Luis Manuel Entrenas Costa
Avda. de las Ollerías 1, portal 10, 4.º-2. 14001 Córdoba, España
Tel.: 606 968 036. E-mail: *lmentrenas@uco.es*

Resumen

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades de Wuhan comunicaron a la misión de la OMS en China la aparición de un brote de neumonía que, a la larga, ha supuesto un cambio social y en la asistencia médica impensable hasta ese momento.

Tras un periodo de incubación variable, el virus, que accede por la vía aérea superior y utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 para penetrar en las células, causa un cuadro con síntomas inespecíficos. Posteriormente, desarrolla una neumonía viral que, en algunos pacientes, se manifiesta por un síndrome de hiperinflamación sistémica, caracterizado por una tormenta de citoquinas, capaz de causar daño pulmonar extenso. Por ello, cabe plantearse si la existencia de una enfermedad neumológica previa pudiera tener alguna influencia en el curso clínico o en el desenlace de la infección por COVID-19, siendo este el objetivo del presente trabajo.

La EPOC es un factor para desarrollar una forma grave de enfermedad y tener un desenlace adverso. Esta probabilidad se ve incrementada si coexiste con otras comorbilidades que, de manera independiente, se hayan mostrado también como factores de mal pronóstico.

No hay evidencia publicada sobre si el asma se asocia a una mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 o de fallecer a causa de esta. Tampoco empeora el pronóstico en pacientes asmáticos que siguen tratamiento, particularmente glucocorticoides inhalados, por lo que hay que mantener la medicación controladora y no evitar los glucocorticoides sistémicos en caso de ser necesarios por un ataque de asma.

Introducción

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades de la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei) informaron a la oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en China de la aparición de varios casos de neumonía, en ese momento de causa desconocida, muchos de ellos relacionados con el mercado mayorista de pescado[1]. Desde los primeros días se sospechó que el agente etiológico era un nuevo coronavirus[2], que poco después fue identificado[3]. Tras la publicación de su secuencia genética[4], el Coronavirus Study Group[5] lo clasificó como 2019-nCoV, denominándolo *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), mientras que la enfermedad pasó a denominarse COVID-19 por la OMS[6].

El día 30 de enero de 2020 había 7.736 casos confirmados en China, 1.370 de ellos graves, y 170 muertos. Además, en otros dieciocho países se contabilizaban 82 casos, de los que solo siete carecían del antecedente de un viaje reciente a China[7]. Ese mismo día, la OMS declaró la enfermedad como una emergencia de salud pública de interés internacional (PHEIC)[7], por plantear riesgos de forma simultánea en diferentes países y requerir una respuesta supranacional coordinada y enérgica[8].

En las pasadas dos décadas ya se habían descrito dos pandemias por coronavirus: SARS[9] y MERS[10] (*Middle East respiratory syndrome*), pero la evolución de la COVID-19 y su rápida diseminación por el planeta han provocado una serie de fenómenos clínicos y sociales imposibles de concebir cuando se describieron los primeros casos, ya que se ha puesto a prueba los sistemas sanitarios de todos los países afectados[11]. Además, han provocado una serie de cambios en la práctica médica que posiblemente nos obliguen a una nueva manera de hacer neumología[12] en un futuro inmediato.

La avalancha de información científica que se ha producido en estos primeros meses ha provocado que las referencias bibliográficas se hayan disparado en los motores de búsqueda[13], que las principales editoriales médicas hayan creado apartados específicos para la COVID-19, generalmente de acceso libre, y que hayamos asistido a una auténtica explosión de ensayos clínicos[14]. Muchas revistas se han lanzado a publicar investigaciones de forma rápida y, posiblemente, de calidad no contrastada; por tanto, sin capacidad para dar respuesta a los problemas clínicos que la pandemia estaba planteando, lo que a posteriori ha tenido repercusión no solo en las revistas científicas[15-17], motivando la retractación de artículos[18], sino también en la opinión pública a través de la prensa general[19].

Dado que la vía de entrada predominante es la respiratoria[20], no es de extrañar que la clínica sea también, al menos en las fases iniciales, respiratoria[21,22]. Por ello, cabe plantear si la existencia de una enfermedad neumológica previa pudiera tener alguna influencia en el curso clínico o en el desenlace de la infección por COVID-19, siendo este el objetivo del presente trabajo.

Patogenia

Tras el contacto con el virus y su entrada por las vías respiratorias superiores[20], se ponen en marcha dos fases distintas, aunque solapadas: la primera, desencadenada por el virus, y la segunda, producida por la respuesta inmunitaria del propio huésped[23].

Con la llegada del virus a las vías respiratorias superiores comienzan a manifestarse los primeros síntomas, por lo general inespecíficos, como fiebre, malestar general y tos seca. El periodo de incubación es variable, con una media de 5,1 días, presentando el 97,5% de los pacientes síntomas antes de 11,5 días[24]. En esta fase, el virus se multiplica en el aparato respiratorio del huésped, utilizando como puerta de entrada a las células el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2)[25], que se encuentra especialmente representado en el pulmón, el intestino y el endotelio vascular. Dado que la transmisión es aérea y debido a la presencia del receptor de ACE-2 en el pulmón, la infección en esta fase cursa con síntomas respiratorios[23]. En esta etapa ya es posible diagnosticar con PCR (*polymerase chain reaction*) y serología SARS-CoV-2 IgG e IgM[26].

En la segunda etapa, el virus se localiza y multiplica en el pulmón, desarrollando una neumonía viral que cursa con tos, fiebre y, en algunos pacientes, hipoxia[22]. Hay una discreta elevación de los marcadores de inflamación sistémica, linfopenia y movimiento de transaminasas. En esta fase ya hay infiltrados radiológicos bilaterales y una mayoría de los pacientes precisan ingreso para observación y manejo adecuado[27]. Por último, un grupo de pacientes presenta una tercera fase de enfermedad muy grave que se manifiesta por un síndrome de hiperinflamación sistémica, caracterizado por una tormenta de citoquinas, capaz de causar daño pulmonar extenso. Los pacientes desarrollan tapones mucosos en el árbol bronquial, daño pulmonar y microtrombosis[21]. Una proporción variable desarrollará un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) que, pese a la instauración de tratamiento de soporte y ventilación mecánica (invasiva o no), terminará con la vida de aproximadamente el 65% de los pacientes que lo desarrollen[22]. Esta situación se suele instaurar de forma brusca entre nueve y once días desde el inicio de los síntomas[28], pasando todas las estrategias terapéuticas actuales por evitar el inicio de esta reacción inflamatoria[29].

Clínica

Las primeras publicaciones de esta nueva enfermedad son de pacientes hospitalizados[21,30], por lo que puede que no sean representativas de lo que ocurre de manera global, ya que reflejan la evolución de los pacientes más graves, que son los que contactan con el sistema sanitario, mientras que minusvaloran los casos leves y asintomáticos[31].

La misión de la OMS en China[32] publicó los síntomas y signos más frecuentes de 55.924 casos confirmados por laboratorio, encontrando que los más habituales fueron fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%) y disnea (18,6%). En España, la serie publicada por Casas et al.[33] indica que los síntomas más frecuentes fueron fiebre (86,2%), tos seca (76,5%), disnea (57,6%), astenia (47,5%) y diarrea (22,55%).

La afectación respiratoria, en forma de neumonía, es lo que va a condicionar el pronóstico, puesto que un porcentaje variable de estos pacientes son los que desarrollarán un ARDS y necesitarán soporte ventilatorio. Sin embargo, la proporción de pacientes que presentan neumonía o precisan ingreso en unidad de cuidados intensivos es variable, dependiendo de la serie[34]. La capacidad diagnóstica disponible en ese momento concreto de la epidemia es el factor crítico[35], puesto que cuando aquella aumenta, afloran los casos leves y asintomáticos, ocurriendo una aparente disminución de la gravedad y letalidad de la enfermedad. En España, los casos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología, con datos hasta el 10 de mayo, indicaban que del total de 250.273 infectados, 92.113 (38,4%) habían requerido hospitalización y 7.695 (3,9%) ingreso en UCI[36].

Una cuestión importante es decidir si una comorbilidad respiratoria preexistente en el paciente constituye un factor de mal pronóstico y, con ello, predecir un desenlace adverso del proceso. En la información científico-técnica sobre la pandemia, que de manera regular publica el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social[35], solo figura como comorbilidad respiratoria independiente la EPOC; para el resto de las afecciones respiratorias hay que indagar en la bibliografía.

EPOC

Desde el inicio de la pandemia, la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) situó en su sitio web una referencia expresa al manejo de los pacientes con EPOC[37]. En España, los distintos informes sobre la enfermedad que ha publicado el ministerio muestran que, en los pacientes afectados por COVID-19, la EPOC tiene una prevalencia similar a la población general[35]. Sin embargo, en los casos graves que precisan ingreso en UCI o fallecen, esta proporción es mucho mayor. Estos datos han sido corroborados en diferentes revisiones. Así, Zhao et al.[38] indican que la *odds ratio* de los pacientes con EPOC para desarrollar una forma de COVID-19 grave es de 4,38, indicando además que para el tabaquismo activo es de 1,98.

La EPOC ya constituye de por sí un factor para desarrollar una forma grave de enfermedad y tener un desenlace adverso, pero esta probabilidad se ve incrementada si coexiste con otras comorbilidades que, de manera independiente, se hayan mostrado también como factor de mal pronóstico[39], y cabe recordar que muchas de las comorbilidades que habitualmente acompañan a la EPOC[40] se han descrito como factores para un pronóstico adverso de la COVID-19[39].

La principal causa de la EPOC en nuestro medio es el tabaco[41], y este aumenta la expresión de los receptores ACE-2, puerta de entrada del virus a las células[42], lo que podría suponer que los fumadores tuviesen un mayor riesgo de infección, potenciado por el hecho de que el tabaco es un factor conocido de deterioro de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio[43]. Además, fumar exige acercar los dedos a la boca, aumentando así la probabilidad de la transmisión del virus o de convertir el cigarrillo en un fómite. Así mismo, algunas formas de fumar, como las de las pipas de agua, se suelen llevar a cabo en un entorno que no favorece el distanciamiento social y en que no se puede usar mascarilla en el momento de la inhalación o, incluso, se comparte directamente la boquilla[44].

Al inicio de la pandemia, una serie[45] mostró que el tabaquismo activo era el factor de mayor peso para padecer la enfermedad (OR, 14,285; 95% CI: 1,577-25,000; p = 0,018). Una revisión sistemática posterior[46] encontró que en algunas series el tabaquismo activo en el momento del diagnóstico se muestra como un factor de mal pronóstico, mientras que en otras no parece tan determinante, pero los autores concluyen que, pese a ser necesarios más trabajos y que los datos disponibles son limitados, el tabaquismo es un factor que se asocia con un desenlace desfavorable de la infección por COVID-19.

Por ello, la SEPAR ha publicado un documento de posicionamiento[47] con la información disponible, en el que advierte a los fumadores de un aumento del riesgo en la pandemia por COVID-19, que se suma a los ya conocidos del consumo de tabaco, siendo el abandono de este una medida preventiva relevante para defenderse mejor del SARS-CoV-2.

Asma

La Global Initiative for Asthma (GINA) fue la primera en colocar en su web una advertencia indicando que, durante la pandemia, los pacientes con asma deberían mantener su medicación controladora[48]. Posteriormente, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)[49] señala que, en el momento de su redacción (marzo del 2020), no había evidencia publicada sobre si asma o alergia se asociaban a una mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 o de fallecer a causa de ella[50]. Además de indicar el riesgo de utilizar terapia nebulizada[51], señala la falta de evidencia sobre un empeoramiento del pronóstico de la COVID-19 en pacientes asmáticos que estén siguiendo tratamiento, particularmente glucocorticoides inhalados, reforzando la idea de GINA sobre el mantenimiento de la medicación controladora y señalando que no se deben evitar los glucocorticoides sistémicos en caso de ser necesarios por un ataque de asma[49]. Por último, aporta una interesante tabla sobre la posibilidad de interacciones medicamentosas entre los medicamentos empleados en el tratamiento de la infección y los del asma[52].

En la información que periódicamente ha venido publicando el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social[35] no se aportan datos específicos sobre asma, aunque sí se indica que la representación de personas con EPOC/asma con COVID-19 en relación con la prevalencia poblacional es llamativamente baja", aunque ninguna de las dos fuentes que cita se refiere a series españolas[53,54]. Tampoco existe una profusión de datos publicados que investiguen específicamente la existencia de asma como una comorbilidad[55], por lo que no pueden sacarse conclusiones definitivas. En las primeras series publicadas por el CDC chino se indicaba una prevalencia de asma de solo el 2,4% de un total de 44.672 casos[56]. Otras series no reportan ningún caso de asma[57]. Las series italianas confirman esta baja prevalencia[58], aunque las americanas han empezado a reportar una mayor prevalencia de asmáticos entre las de COVID-19. Así, Chhiba et al.[59] informan de una prevalencia del 14%, mientras que Richardson et al.[60] constatan un 9% en la ciudad de Nueva York.

Dado que la prevalencia inicial de asma era inusualmente baja (hay que tener en cuenta que, cronológicamente, los datos de China y Europa se han conocido antes que los norteamericanos), se han publicado hipótesis diferentes sobre si tener asma o EPOC, o su tratamiento, pudieran ser un factor protector que justifique en estos pacientes una baja prevalencia de la infección por COVID-19[53]. Una primera posibilidad es que exista una situación de infradiagnóstico, aunque en las series que se publican el resto de las comorbilidades tienen en la infección por COVID-19 la misma prevalencia que en la población general[61]. Una segunda posibilidad es que el proceso inflamatorio de la enfermedad subyacente (asma o EPOC) sea un elemento protector para desarrollar la tormenta de citoquinas. Pero cuando están presentes, especialmente la EPOC, se convierte en un factor pronóstico adverso[62]. Por último, podría considerarse la hipótesis de que el tratamiento, en concreto los glucocorticoides inhalados, constituya un factor de buen pronóstico, dado que, al menos *in vitro*, se han mostrado capaces de inhibir, solos[63] o en combinación con agonistas beta-2 de acción prolongada[64], la

replicación viral y la producción de citoquinas. Estos hallazgos, que constituyen una hipótesis atractiva de tratamiento[65], deberán ser confirmados cuando dispongamos de los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso[66].

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón constituye una entidad clínica en la que convergen suficientes factores de riesgo como para tener un desenlace adverso durante la pandemia por COVID-19. Se trata de pacientes inmunodeprimidos, que precisan venir con asiduidad al hospital y en los que con frecuencia hay que realizar técnicas endoscópicas que durante la pandemia no se han practicado con la cadencia habitual[67], por lo que se ha corrido el riesgo de retrasar el momento del diagnóstico, con el consiguiente aumento de muertes evitables en un futuro inmediato[68]. De manera paralela, también se ha retrasado el inicio del tratamiento al no tener claro si la medicación o la radioterapia podrían inducir más iatrogenia que beneficio[69]. Todo indica que se trata de un escenario de incertidumbre, en el que hay que hacer un cuidadoso balance riesgo-beneficio cuando se planea el tratamiento o el seguimiento de estos pacientes[70].

Cuando aparece la COVID-19 en un paciente con cáncer, el riesgo de un desenlace fatal es mucho más probable. Se han descrito como de peor pronóstico los tumores de origen hematológico, los de pulmón o los estadios con metástasis[71]. A partir de este planteamiento, se han realizado recomendaciones específicas para el diagnóstico y el tratamiento, indicando que las decisiones deben tomarse siempre de manera individualizada[72].

La aparición de COVID-19 en un paciente con cáncer de pulmón suele llevar aparejado un aumento del riesgo de ingreso hospitalario y muerte (62% y 25%, respectivamente)[73], aunque parece que los determinantes de la gravedad son más dependientes de las comorbilidades del paciente, incluidos tabaquismo activo y presencia de EPOC, que del propio tumor, encontrando que la existencia de cirugía previa, radioterapia o terapias sistémicas no tiene gran impacto en una evolución desfavorable[73]. Estos autores encuentran que el tratamiento con hidroxicloroquina no tuvo mucho efecto, hallazgo no compartido por otros investigadores[74].

Fibrosis quística

La mayoría de las escasas referencias bibliográficas disponibles sobre fibrosis quística se refieren a series europeas[75] y americanas[76], dada la mayor prevalencia de esta enfermedad entre la población de origen caucásico[77], e indican una baja prevalencia de infección por COVID-19 entre los pacientes adultos. Esta escasez de casos no permite realizar afirmaciones sobre un hipotético efecto protector del tratamiento antibiótico a largo plazo, como el de la azitromicina, o si se han extremado en estos pacientes las medidas de protección frente al contagio. En general, las virosis respiratorias constituyen un elemento desestabilizador de esta patología, como ya se demostró en la pandemia de gripe H1N1 de 2009[78].

En el momento de elaborar este manuscrito, el registro español COVID-19 en pacientes con fibrosis quística, que mantiene la Sociedad Española de Fibrosis Quística, informa en su web de dieciocho pacientes afectados, tres de ellos con trasplante pulmonar[79]. Por su parte, la European Cystic Fibrosis Society informa en su web de 145 casos confirmados, ocho con necesidad de cuidados críticos y tres fallecidos[80].

Trasplante de pulmón

La Organización Nacional de Trasplantes ha informado de que la actividad trasplantadora no ha cesado durante la pandemia, pero sí se observa que ha habido un descenso. Hasta el 12 de marzo había una media de 7,2 donantes y 16,1 trasplantes diarios. Pero desde entonces y hasta el 19 de mayo, la media de donaciones diaria ha sido de 1,9 donantes y 4 trasplantes por día, habiéndose realizado once trasplantes pulmonares[81].

En teoría, y por la experiencia de anteriores pandemias, la situación de inmunodepresión que conlleva un trasplante debería originar un riesgo de infección grave ante una virosis[82]. Los datos disponibles para la infección por COVID-19 en receptores de un trasplante pulmonar corresponden a series pequeñas de centros individuales[83-85], no existiendo aún publicaciones conjuntas de registros supranacionales, por lo que no es posible aventurar un pronóstico claro en estos pacientes.

Por otra parte, se ha barajado la posibilidad de que la inmuno-supresión necesaria en el manejo de este procedimiento sea capaz de modular la liberación de citoquinas, lo que sería determinante en la evolución del distrés respiratorio[86], pero la falta de una evidencia sólida en este campo impide realizar recomendaciones generalizadas[87].

Bibliografía

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol. 2020;92:401–2. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jmv.25678.

2. Huaxia (ed.). New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. Xinhuanet. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: http://www.xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690297.htm.

3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270–3. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7.

4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395:565–74. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, De Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5:536–44. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z.

6. World Health Organization. Novel Coronavirus – China. WHO 2020. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/.

7. Burki TK. Coronavirus in China. Lancet Respir Med. 2020;8:238. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30056-4.

8. Mahase E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. BMJ. 2020;368:m408. Disponible en: https://doi.org/10.1136/bmj.m408.

9. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348:1967–76. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747.

10. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367:1814–20. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721.

11. Barreiro E, Jiménez C, García de Pedro J, Ramírez Prieto MT. COVID-19 and XXI Century Pulmonology: Challenge or Opportunity? Arch Bronconeumol. 2020;56:411–2. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.006.

12. Casan Clarà P, Martínez González C. Post COVID-19 pneumology. Arch Bronconeumol. 2020;56:3–4. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.009.

13. NCBI, NLM, NIH. LitCovid. Weekly Publications. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/.

14. Thorlund K, Dron L, Park J, Hsu G, Forrest JI, Mills EJ. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. Lancet Digit Heal. 2020;2:286–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30086-8.

15. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020;382:2582. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621.

16. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis (The Lancet, (S0140673620311806), (10.1016/S0140-6736(20)31180-6)). Lancet. 2020;395:1820. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6.

17. Russell R. Covid-19 and COPD: A personal reflection. Int J COPD. 2020;15:883–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S255101.

18. Frellick M. Lancet y NEJM retractan estudios sobre hidroxicloroquina y enfermedad cardiaca en COVID-19. Medscape. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905519.

19. Rabin RC. The Pandemic Claims New Victims: Prestigious Medical Journals - The New York Times. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.nytimes.com/2020/06/14/health/virus-journals.html?action=click&module=News&pgtype=Homepage.

20. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;323:1843–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786.

21. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395:507–13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

23. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. J Hear Lung Transplant. 2020;39:405–7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012.

24. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172:577–82. Disponible en: https://doi.org/10.7326/M20-0504.

25. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. J Virol. 2020;94:127–47. Disponible en: https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20.

26. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323:2249–51. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259.

27. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med.

2020;180:934–43. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.

28. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727–33. Disponible en: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017.

29. Quesada-Gómez JM, Entrenas Castillo M, Bouillon R. Vitamin D Receptor stimulation to reduce Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in patients with Coronavirus SARS-CoV-2 infections. J Steroid Biochem Mol Biol. 2020;202:105719. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719.

30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323:1239–42. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648.

31. Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. Med Clin (Barc). 2020;154:175–7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002.

32. Aylward B, Liang W. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Joint Mission Coronavirus Disease 2019. 2020;2019:16–24. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19).

33. Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez-Cortés J, Lumbreras Bermejo C, Ramos Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. MedRxiv. 2020:2020.05.24.20111971. Disponible en: https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111971.

34. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020;55:105924. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.

35. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/ITCoronavirus/home.htm.

36. Instituto de Salud Carlos III. Informes COVID-19. Informe 36, 23 de julio de 2020. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/InformesCOVID-19.aspx.

37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD COVID-19 Guidance. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/.

38. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jmv.25889.

39. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. Eur Respir J. 2020;55:2000547. Disponible en: https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020.

40. Cavaillès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, et al. Comorbidities of COPD. Eur Respir Rev. 2013;22:454–75. Disponible en: https://doi.org/10.1183/09059180.00008612.

41. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol. 2017;53:324–35. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.018.

42. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. MedRxiv. 2020:2020.02.05.20020107. Disponible en: https://doi.org/10.1101/2020.02.05.20020107.

43. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. Arch Intern Med. 2004;164:2206–16. Disponible en: https://doi.org/10.1001/archinte.164.20.2206.

44. World Health Organization. Tobacco Free Initiative. Tobacco and waterpipe use increases the risk of COVID-19. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: http://www.emro.who.int/tfi/know-the-truth/tobacco-and-waterpipe-users-are-at-increased-risk-of-covid-19-infection.html.

45. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J (Engl). 2020;133:1032–8. Disponible en: https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775.

46. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob Induc Dis. 2020;18:20. Disponible en: https://doi.org/10.18332/tid/119324.

47. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Fumar en tiempos del COVID-19. Documento de posición. [consultado 26-07-2020]. Disponible en:

https://drive.google.com/file/d/1fbpxdke4RkYyqwjaHXdWZ58SedmuJc_t/view.

48. Global Initiative for Asthma – GINA. Recommendations for inhaled asthma controller medications. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/.

49. Comité Ejecutivo de GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma GEMA 5.0. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.gemasma.com/.

50. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054–62. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

51. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez Ó, Luján Torné M, Egea Santaolalla C, Masa Jiménez JF, García Fernández J, et al. Clinical Consensus Recommendations Regarding Non-Invasive Respiratory Support in the Adult Patient with Acute Respiratory Failure Secondary to SARS-CoV-2 infection. Arch Bronconeumol. 2020;56 Suppl 2:11–8. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.005.

52. Grupo Neumo SFH. Grupo de trabajo de patologías respiratorias (Grupo NEUMO). Interacciones entre fármacos COVID-19 y asma. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2020. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/fichadjuntos/RESUMENINTERACCIONESCOVID19asma.pdf.

53. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agustí A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Lancet Respir Med. 2020;8:436–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30167-3.

54. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. J Glob Antimicrob Resist. 2020;21:22–7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.021.

55. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;59:78–88. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3.

56. CDC Weekly C. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Wkly 2020;2:113–22. Disponible en: https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032.

57. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. Eur Respir J. 2020;55:2000547. Disponible en: https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020.

58. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323:1574–81. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394.

59. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and non-hospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010.

60. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323:2052–9. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775.

61. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:382–6. Disponible en: https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6913E2.

62. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41:145–51. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

63. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. BioRxiv. 2020:2020.03.11.987016. Disponible en: https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016.

64. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. Respir Investig. 2020;58:155–68. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.12.005.

65. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. Eur Respir J. 2020;55:2001009. Disponible en: https://doi.org/10.1183/13993003.01009-2020.

66. ClinicalTrials.gov. Inhaled Corticosteroid Treatment of COVID19 Patients With Pneumonia. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04355637.

67. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, Pisani L, Palange P, Nava S. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection:

Practical indications. Eur Respir Rev. 2020;29:1–10. https://doi.org/10.1183/16000617.0068-2020.

68. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. Lancet Oncol. 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0.

69. Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender A, Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. ESMO Open. 2020;4:e000765. Disponible en: https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000765.

70. Sidaway P. COVID-19 and cancer: what we know so far. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17:336. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41571-020-0366-2.

71. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. Cancer Discov. 2020;10:783. Disponible en: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

72. Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M. Clinical recommendations on lung cancer management during the COVID-19 pandemic. Thorac Cancer. 2020;11:2067–74. Disponible en: https://doi.org/10.1111/1759-7714.13498.

73. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2020;31:1386–96. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.007.

74. Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G, Obispo B, Marino AM, Pérez-Pérez M, et al. Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? Lung Cancer. 2020;146:19–22. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.034.

75. Colombo C, Burgel PR, Gartner S, Van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2020;8:e35–6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30177-6.

76. Stanton BA, Hampton TH, Ashare A. SARS-CoV-2 (COVID-19) and Cystic Fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1152/ajplung.00225.2020.

77. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. Cell Mol Life Sci. 2017;74:93–115. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00018-016-2391-y.

78. Bucher J, Boelle PY, Hubert D, Lebourgeois M, Stremler N, Durieu I, et al. Lessons from a French collaborative case-control study in cystic fibrosis patients during the 2009 A/H1N1 influenza pandemy. BMC Infect Dis. 2016;16:55. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12879-016-1352-2.

79. Sociedad Española de Fibrosis Quística. Registro español covid-19 en pacientes con fibrosis quística. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.sefq.es/informacion-covid-19.html.

80. European Cystic Fibrosis Society (ECFS). COVID-CF project in Europe. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe.

81. Organización Nacional de Trasplantes. Notas de prensa (21/05/2020). España ha realizado 274 trasplantes de órganos a partir de 127 donantes durante la COVID-19. [consultado 26-07-2020]. Disponible en: http://www.ont.es/prensa/NotasDePrensa/21.05.2020%20NP-trasplantesCOVID.pdf.

82. Martin-Loeches I, Lemiale V, Geoghegan P, McMahon MA, Pickkers P, Soares M, et al. Influenza and associated co-infections in critically ill immunosuppressed patients. Crit Care. 2019;23:152. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13054-019-2425-6.

83. Aigner C, Dittmer U, Kamler M, Collaud S, Taube C. COVID-19 in a lung transplant recipient. J Hear Lung Transplant. 2020;39:610–1. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.04.004.

84. Morlacchi LC, Rossetti V, Gigli L, Amati F, Rosso L, Aliberti S, et al. COVID-19 in lung transplant recipients: A case series from Milan, Italy. Transpl Infect Dis. 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1111/tid.13356.

85. Myers CN, Scott JH, Criner GJ, Cordova FC, Mamary AJ, Marchetti N, et al. COVID-19 in Lung Transplant Recipients. Transpl Infect Dis. 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1111/tid.13364.

86. Romanelli A, Mascolo S. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: A therapeutical hypothesis. Am J Transplant. 2020;20:1947–8. Disponible en: https://doi.org/10.1111/ajt.15905.

87. Shigemura N, Cordova F, Criner G, Toyoda Y. Current precautions and future directions in lung transplantation during the COVID-19 pandemic – a single center cohort study. Transpl Int. 2020:tri.13694. Disponible en: https://doi.org/10.1111/tri.13694.

REVISTA DE ASMA
VOL. 5 / Nº 1 / AÑO 2020
EditorialRespira

Medidas de control y calidad de vida en el asma

Autores

José Gregorio Soto Campos[a], Josefa Rojas Villegas[b]

[a] Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz), España
[b] Unidad de Gestión Clínica de Prevención, Promoción y Vigilancia de la Salud. Área Sanitaria Norte de Cádiz. Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera (Cádiz), España

Correspondencia

José Gregorio Soto Campos
Unidad de Gestión Clínica de Neumología y Alergia. Hospital de Jerez
C/ Sevilla, 42, 1.º J. 11402 Jerez de la Frontera (Cádiz), España
E-mail: *josesoto@separ.es*

Resumen

El control del asma se ha definido como el grado en que se pueden reducir o eliminar las manifestaciones de la enfermedad con un adecuado tratamiento. Las guías internacionales de manejo del asma recomiendan monitorizar el control del asma por medio de la evaluación de los síntomas, la función pulmonar y algunos marcadores inflamatorios.

No existe un único método ideal para la monitorización del control, cada uno tiene fortalezas y debilidades; sin embargo, la irrupción de los cuestionarios de control y de calidad de vida han permitido conocer el impacto del asma desde la perspectiva del paciente.

En las últimas dos décadas se han desarrollado y validado numerosos cuestionarios de control y calidad de vida en asma. Los más importantes han sido publicados en diferentes revistas de literatura médica, cumpliendo con los requisitos para un estudio de validación.

El presente trabajo es una revisión bibliográfica que incluye los cuestionarios más relevantes de control y calidad de vida, analizándose sus características más importantes con el objetivo de identificar su utilidad y sus inconvenientes y la correlación entre ellos.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Introducción

El asma es una enfermedad crónica, de elevada prevalencia en la población general, caracterizada por seguir un curso variable en el tiempo, ya sea de forma espontánea o como respuesta al tratamiento. A principios de los años noventa, los primeros documentos de consenso para el manejo del asma empleaban la gravedad como elemento esencial para su clasificación y tratamiento. La aparición de la edición 2006 de la GINA[1] supuso un cambio en los conceptos y la clasificación, puesto que comenzó a hablarse de control de la enfermedad. Desde entonces las guías de tratamiento de la enfermedad han puesto el énfasis en el concepto de control, que hace referencia al grado en que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o reducidas por el tratamiento[2]. Según este esquema, lo más importante en el manejo de esta enfermedad es conseguir y mantener el mejor control posible en cada paciente, modificándose el tratamiento según este objetivo. Este término incluye las características clínicas de la enfermedad (síntomas y exacerbaciones), la limitación de actividades y las pruebas de función pulmonar. Según la afectación se han establecido, de forma arbitraria, tres niveles de control (asma controlada, asma parcialmente controlada y asma no controlada). Esta clasificación no ha sido validada desde el punto de vista clínico y es establecida por el facultativo en el momento de evaluar al paciente.

La GEMA 5.0[3] dice que el objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo la mortalidad. Los objetivos del tratamiento, tanto en su vertiente de controlar los síntomas diarios (dominio de control actual) como para prevenir las exacerbaciones y una pérdida exagerada de función pulmonar (dominio de riesgo futuro), deberían concretarse en una mejor calidad de vida de los pacientes. Esto lo sabemos ya desde los primeros trabajos que correlacionaron el control del asma y la calidad de vida de los pacientes. Así, Chen et al.[4] observaron en la serie TENOR que un control deficiente al inicio del estudio predecía peores puntuaciones de AQLQ y EQ-5D en el seguimiento. El control del asma en este trabajo siguió siendo un factor predictor independiente de la calidad de vida específica de la enfermedad y tuvo una mejor relación longitudinal con el estado de salud de los pacientes que la gravedad del asma al inicio del estudio. Pero no siempre las medidas de control y la calidad de vida de nuestros pacientes coinciden.

Los cuestionarios y su utilidad en la determinación del control en asma

Dentro del conjunto de herramientas necesarias para medir el control del asma, se han desarrollado varios cuestionarios sencillos y fáciles de administrar[5-18] (Tabla 1). Los dos cuestionarios mejor validados y más utilizados en castellano para evaluar el control del asma en adultos son el ACQ y el ACT[5-10]. La comparativa entre estos test y el ATAQ queda reflejada en la Tabla 2.

Tabla 1. Cuestionarios para medir el control del asma (adultos)

Cuestionario	Rango de edad (años)	Número de preguntas	Idioma de validación	Período evaluado
ACT (6)	≥ 12	5	Inglés/español	4 semanas
ACQ (10)	≥ 12	7	Inglés/español	1 semana
SASCQ (11)	≥ 12	5	Inglés	1 mes
30s (12)	≥ 19	5	Inglés	3 meses
PCAQ (13)	≥ 18	11	Inglés	-
ATAQ (14)	≥ 18	2	Inglés	1 mes
ACSS (15)	≥ 18	3 parámetros (clínicos, fisiológicos e inflamatorios)	Inglés	1 semana
ASUI (16)	≥ 18	11	Inglés	2 semanas
ACCI (17)	≥ 17	12	Inglés	2 meses
JACS (18)	≥ 20	15	Japonés/inglés	4 semanas

ACT: Asthma Control Test; ACQ: Asthma Control Questionnaire; SASCQ: Seattle Asthma Severity and Control Questionnaire; 30s: Thirty second asthma test; PCAQ: Perceived Control of Asthma Questionnaire; ATAQ: Asthma Therapy Assessment Questionnaire; ACSS: Asthma Control Scoring System; ASUI: Asthma Symptom Utility Index; ACCI: Asthma Control and Communication Instrument; JACS: The Japan Asthma Control Survey questionnaire.

Tabla 2. Características de ACT, ACQ y ATAQ

Dominios	ACQ	ACT	ATAQ
Síntomas diurnos	+	+	-
Síntomas nocturnos	+	+	+
Limitación de actividades cotidianas	+	+	+
Uso de medicación de rescate	+ (ACQ-5)	+	+
Percepción del propio paciente del grado de control de asma	-	+	+
Período investigado	1 semana	4 semanas	4 semanas

Los puntos de corte en el ACT han establecido que los valores por encima de 20 indican que el asma está controlada; entre 15 y 19 puntos, un control parcial; y por debajo de 15, un mal control del asma. La diferencia mínima clínicamente importante para este test es de 3 puntos[19]. Con respecto al ACQ, se han creado versiones cortas del cuestionario (ACQ-5, 6 y 7) y diversas adaptaciones del test. En un estudio que utiliza datos del ensayo clínico GOAL, Juniper et al.[20] encontraron que el punto de corte en el ACQ que discrimina entre asma «bien controlada» y «no bien controlada» está próximo a una puntuación de 1, pero que, para tener mayor certeza de que el asma está bien controlada, la puntuación debe ser < 0,75 y, para el asma mal controlada, > 1,5. No obstante, según algunos autores estos cuestionarios carecen de una correcta validación clínica y, por lo tanto, su interpretación no puede extrapolarse directamente a las categorías de control establecidas por las guías de práctica clínica GEMA o GINA.

En una revisión sistemática y un metaanálisis posterior[21] se puso de manifiesto que el ACT es preferible al ACQ en la práctica clínica. Para la evaluación del asma no controlada, el ACT mostró poca precisión, con un valor del área bajo la curva ROC de 0,69, mientras que el punto de corte para el ACQ no fue correctamente establecido.

El valor de los puntos de corte de estos cuestionarios se revisó también en un estudio prospectivo español (MAGIC)[22,23], realizado en 1.363 pacientes asmáticos estables. Se observó que el 13,6% de los pacientes tenía asma controlada, el 34,2% parcialmente controlada y el 52,3% asma mal controlada. Este estudio tenía como principal objetivo establecer los valores del ACQ que mejor discriminaran el grado de control en concordancia con los niveles establecidos por GINA, y que resultaron ser de < 0,5 para "asma bien controlada" (sensibilidad 74,1%, especificidad 77,5%,), ≥ 1 para "asma mal controlada" (sensibilidad 73%, especificidad 88,2%) y 0,5-0,99 para "asma parcialmente controlada"[23], valores que hoy día se incluyen en GEMA 5.0[4], aunque persiste el valor de ACQ > 1,5 como predictor de exacerbaciones futuras en esa misma guía y como criterio de asma grave no controlada.

Con respecto al ACT, un estudio prospectivo español[24], en una población de asmáticos adultos, sobre la relación entre este cuestionario y los niveles de control según GINA, trató de establecer los puntos de corte del ACT y evaluar su relación con la función pulmonar y la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO). Para el asma bien controlada el punto de corte obtenido fue ACT ≥ 21, para la mal controlada fue ACT ≤ 18 y para el asma parcialmente controlada fue ACT = 19-20. Se observaron diferencias significativas en los niveles de FeNO y la función pulmonar entre ACT ≥ 21 y ACT ≤ 18, aunque solo el 26,3% de los pacientes con ACT ≤ 18 presentaron un FEV_1 menor de 80%, mientras que el 40% tenían un FeNO elevado (≥ 35 ppb). Existía una correlación entre FEV_1 basal y ACT ($r = 0,19$, $p < 0,01$), así como entre ACT y FeNO ($r = –0,16$, $p < 0,01$).

Dentro de los dominios que conforman y determinan el grado de control del asma, el dominio de riesgo futuro incluye la ausencia de exacerbaciones (evitando especialmente las visitas a urgencias y las hospitalizaciones), la prevención de una pérdida exagerada de función pulmonar y del desarrollo de una obstrucción fija al flujo aéreo, y la prescripción de un tratamiento óptimo con nulos o mínimos efectos adversos[25].

Con respecto a la utilidad de los test que miden el control de la enfermedad, se ha debatido mucho el valor predictivo sobre este riesgo futuro en la enfermedad. Bateman et al.[26], en un análisis retrospectivo de cinco ensayos clínicos en los que se usaba budesonida/formoterol como terapia de mantenimiento y alivio, informaron de que el control actual del asma en una semana determinada, evaluado utilizando el ACQ, puede usarse para predecir el nivel de control del asma en la semana siguiente. Así, cuanto mayor sea el nivel de control deficiente del asma en la semana índice, mayor probabilidad habrá de que se produzca una exacerbación en la siguiente semana. Otros autores encuentran esta relación también con el ACQ, pero no hacen sino incidir en el concepto de que una situación inestable del asma predice futuras exacerbaciones[27]. En cuanto al ACT, parece existir un cierto valor predictivo considerando el ítem de uso de medicación de rescate[28].

En situación de estabilidad sabemos que la función pulmonar no presenta correlación con los síntomas del asma en adultos ni en niños, pudiendo existir pacientes con un FEV_1 disminuido y prácticamente asintomáticos, y otros, en cambio, con una función pulmonar en los límites normales pero con un mal control sintomático. Por otro lado, la variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) se correlaciona con los síntomas respiratorios y la disminución de la función pulmonar en la población general. En pacientes con asma, una mayor variabilidad del FEM a lo largo del tiempo ha demostrado ser indicativa de un mal control del asma.

Hay estudios que indican que el Test del Control del Asma (ACT) no se correlaciona con el FEV_1[29] pero sí con los síntomas, el uso de medicación de rescate e incluso la variabilidad del FEM. Otros autores, como Park et al.[30], encontraron aún mayor discrepancia entre el ACT y el FEV_1 en pacientes de mayor edad, sin eosinofilia, sin alergia, de sexo femenino y con rinosinusitis, lo cual indica que necesitamos considerar las características del paciente y las comorbilidades de la enfermedad a la hora de evaluar el control. Factores como la obesidad o el sedentarismo hay que tenerlos en cuenta[31]. No obstante, existen trabajos que indican que la medición única del ACT es útil para evaluar el control del asma, la predicción de la exacerbación y los cambios en las decisiones de tratamiento[32].

Algunos estudios también apuntan que las puntuaciones del ACQ relacionadas con los síntomas difieren claramente de la función pulmonar[33,34]. Por tanto, los test ACT y ACQ son instrumentos válidos, pero su fiabilidad para detectar asma mal controlada no es completa, por lo que no se deben utilizar nunca como única herramienta de valoración del control[35,36].

Respecto a la relación entre estos test y otros parámetros, como la inflamación o la hiperrespuesta bronquial, Bora et al.[37] revelaron que las puntuaciones del ACT no tenían una asociación significativa con parámetros funcionales e inflamatorios (FeNO,

esputo inducido o tasas de eosinófilos) ni con la hiperrespuesta bronquial, si bien los pacientes controlados tenían menos reactividad bronquial y niveles más bajos de FeNO que los no controlados. Además, se observó una mejora significativa en la respuesta a metacolina, positividad y niveles de FeNO en el seguimiento después de ajustar tratamiento.

Algunos autores han enfatizado esta correlación negativa entre ACT y FeNO, que fue estadísticamente significativa para los pacientes no tratados con corticosteroides inhalados[38], mientras que otros indican que la adición de FeNO a ACQ-7 aumenta la posibilidad de detección del asma mal controlada y permite ajustar la terapia de mantenimiento[39].

Por tanto, dentro de pacientes con un mismo fenotipo, a nivel individual los test del control del asma pueden tener valor, como indican Demarche et al., pues el incremento o descenso significativo de 0,5 puntos en ACQ se asoció con fluctuaciones en el recuento de eosinófilos en el esputo a lo largo del tiempo en su estudio[40].

Otro aspecto a comentar de estos test es el referente a la desigualdad en la percepción del control entre médicos y pacientes. Así, los pacientes tienden a sobrestimar el control de su enfermedad[41,42]. En el trabajo de Vennera et al.[31], solo el 10% de los pacientes con asma grave evaluados en este estudio está controlado según criterios GEMA. Tanto pacientes como médicos sobrestimaron el control, especialmente los primeros. De este modo, la mencionada discordancia médico-paciente puede derivar en un mal control del asma, además de en una pauta terapéutica subóptima.

A pesar de todas las limitaciones anteriores, es importante señalar la utilidad de estos test en el seguimiento de los pacientes, tanto para estudios epidemiológicos[43,44] como en la práctica clínica habitual[45-47]. ACQ y ACT detectan los cambios longitudinales en el control durante los ensayos clínicos y en vida real. Estas características han implicado la generalización de su uso entre especialistas dedicados al asma, tanto hospitalarios como de atención primaria. Efectivamente, el uso adecuado de estos cuestionarios permite actuar sobre el tratamiento de pacientes no controlados y mejorar los resultados en salud tanto en la atención primaria[48] como en la especializada (incluso en intervenciones mínimas, como en una sola visita en unidades de asma)[49].

El lenguaje universal que comportan estos cuestionarios ha hecho que surjan recomendaciones recientes de derivación en un reciente consenso basado en la puntuación del ACT. Así, un criterio de derivación sería un mal control sintomático en ausencia de exacerbaciones, definido por ACT < 20 o ACQ > 1,5 puntos, de forma repetida en dos visitas, después de adecuar el tratamiento controlador y de comprobar una buena adhesión al mismo[50].

Estos test también suponen una ayuda para identificar a pacientes que pueden estar afectos de asmas severas para un mejor manejo[51,52], y permiten comprobar la respuesta a fármacos, entre ellos los nuevos medicamentos biológicos, de modo que se intenta precisar al máximo la prescripción y cambiar (*switch*) a otro producto en el caso de no obtenerse respuestas adecuadas (véase la definición de las respuestas parcial, completa y total)[53].

Por tanto, para medir el control del asma, los cuestionarios Asthma Control Test (ACT) y Asthma Control Questionnaire (ACQ) han sido considerados idóneos y suficientes, pese a los inconvenientes descritos, en un consenso español, y se acepta su uso para cribado y en la práctica clínica en seguimiento[54].

Aunque la herramienta fundamental para evaluar el control del asma es la visita médica presencial (donde mediante la entrevista se evaluará la presencia de síntomas y exacerbaciones), recientemente hemos asistido, a causa de la pandemia de COVID-19, a una reestructuración de unidades de asma y servicios de neumología que ha imposibilitado la asistencia clínica tal como la veníamos realizando. Surge así la necesidad de otras formas de atención a nuestros pacientes asmáticos. La Gema 5.0[3] habla ya de teleasistencia médica (*telehealthcare*) como un término general, abarcando las diferentes formas de asistencia sanitaria con tecnología (teleconsulta, telemonitorización y telemedicina). El uso combinado de estas estrategias, que incluye el manejo de telecasos o la teleconsulta, mejora el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes con asma[55,56].

Por ello, estos cuestionarios que miden el control del asma han sido y serán una buena herramienta para el seguimiento de nuestros pacientes[57,58], posiblemente complementados con test que cuantifiquen adherencia y conocimiento de la dispensación por parte de farmacias extrahospitalarias de los regímenes terapéuticos. En este sentido, la información podría ser mejorada con el concepto de *falta subaguda de control del asma* (*sub-acute lack of asthma control*, SALAC), que ha sido utilizado en dos estudios usando bases de datos administrativas (una base de datos centrada en el paciente [PharMetrics / IMS Health Inc., Watertown, MA, EE.UU.] y la HealthCore Integrated Research Database [HealthCore Inc., Wilmington, DE, EE.UU.]). Se definía como con SALAC al paciente que requiere más de cinco recetas de terapia de alivio en un año o que ha precisado atención de su médico de atención primaria en más de cuatro ocasiones en ese periodo. O'Connor et al.[59] y Stephenson et al.[60] informaron de que SALAC es predictivo de exacerbaciones futuras. Estos datos u otros parecidos, como el uso de ciclos de corticosteroides orales, se podrían usar en la actualidad, integrados en la historia clínica universal de los pacientes, para información del control junto a los cuestionarios que nos ocupan.

Calidad de vida en asma y correlación con test de control

El interés médico en la calidad de vida viene motivado por el hecho de que el paciente no solo desea vivir, sino vivir en las mejores condiciones posibles de salud. En nuestra sociedad está totalmente introducido el concepto de «calidad de vida relacionada con la salud» (CVRS), como una aproximación multidimensional que aborda todos los aspectos de cada individuo y que nos permite conocer y tratar mejor a los enfermos. El término CVRS designa los juicios de valor que un paciente realiza acerca de las consecuencias de su enfermedad o su tratamiento, y lo podríamos definir como la evaluación del impacto que produce la enfermedad en la vida de la persona desde su propia perspectiva. De esta forma, se incluyen tanto aspectos físicos como psicosociales ligados a la enfermedad, ya que se explora cómo se siente el paciente en relación con la enfermedad y con la limitación que esta le produce[61].

Para poder cuantificar estos aspectos se necesita desarrollar herramientas mediante las cuales el paciente nos haga llegar sus impresiones sobre la enfermedad. Actualmente estas herramientas se conocen como *resultados reportados por el paciente* o PRO (*Patient Reported Outcomes*). Estos PRO están constituidos por cuestionarios que han seguido un complejo y detallado proceso de desarrollo y validación para asegurar que miden lo que realmente deben medir y que sus variaciones reflejan cambios significativos en el estado del paciente.

La CVRS en los pacientes asmáticos puede evaluarse mediante cuestionarios genéricos o específicos para enfermedades respiratorias, como el SGRQ[62-64] (Tablas 3 y 4). Sin embargo, debido a la variabilidad temporal característica del asma, parece más aconsejable utilizar cuestionarios específicos para esta enfermedad, como el AQLQ-M o el AQLQ-J[65-69].

Tabla 3. Cuestionarios genéricos de CVRS

Instrumento	Autor	Número de ítems	Método de administración	Versión española
SF-36	Ware JE	36	Autoadministrado	Sí
NHP	Hunt SM	38	Autoadministrado Entrevista telef.	Sí
SIP	Wilson BS	136	Autoadministrado Entrevista telef.	Sí
QWB	Fanshel S	22	Entrevista	Sí
ISH	Van Schayck CP	21	Entrevista	-
MOS-20	Stewart AL	20	Autoadministrado	-
EQ-5D	Brooks R	5 EVA	Entrevista Autoadministrado	Sí

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; NHP: Nottingham Health Profile; SIP: Sickness Impact Profile; QWB: Quality of Well-Being; ISH: Inventory of Subjective Health; MOS-20: Medical Outcomes Study-20; EQ-5D: EuroQol-5D; EVA: escala visual analógica.

Tabla 4. Cuestionarios específicos de CVRS para pacientes adultos con asma

Instrumento	Autor	Número de ítems	Método de administración	Versión española
AAQ	Sibbald B	31	Autoadministrado	-
ABP	Hyland ME	22	Autoadministrado	-
AQLQ-J	Juniper E	32	Autoadministrado Entrevista telef.	Sí
AQLQ-M	Marks GB	22	Autoadministrado	Sí
AQLQ-NAA	Gupchup GV	19	Autoadministrado	-
ASC	Kinsman R	36	Autoadministrado	Sí
ASES	Tobin DL	80	Autoadministrado	-
ASUI	Revicki DA	11	Autoadministrado	-
KASE-AQ	Winder JA	60	Autoadministrado	-
LWAQ (AQ4)	Hyland ME	68	Autoadministrado	-
QLQ-asthma	Brown DT	20	Autoadministrado	-
SGRQ	Jones PW	20	Autoadministrado Entrevista	Sí
AIR	Letrait M	63	Autoadministrado	-
AQ 20/30	Barley EA	20-30	Autoadministrado	-
Rhinasthma	Baiardini I	30	Autoadministrado	-
RQLQ	Juniper E	28	Autoadministrado	Sí
SNOT 16, 20 o 22	Piccirillo J	16,20,22	Autoadministrado	Sí

AAQ: Attitudes to Asthma Questionnaire; ABP: Asthma Bother Profile; AQLQ-J: Asthma Quality of Life Questionnaire–Juniper; AQLQ-M: Asthma Quality of Life Questionnaire–Marks; AQLQ-NAA: Asthma Quality of Life Questionnaire for Native American Adults; ASC: Asthma Symptom Checklist; ASES: Asthma Self-Efficacy Scale; ASUI: Asthma Symptom Utility Index; KASE-AQ: Knowledge, Attitude and Self-Efficacy Asthma Questionnaire; LWAQ: Living With Asthma Questionnaire; QLQ-asthma: Quality of Life Questionnaire Asthma; SGRQ: St George's Respiratory Questionnaire; AIR: Asthma Impact Record index; AQ 30/20: Airways Questionnaire 30/20; RQLQ: Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; SNOT: Sino-Nasal Outcome Test.

Algunos autores han comparado la utilidad de ambos tipos de cuestionarios en el paciente asmático. Ware et al. objetivaron que el cuestionario específico Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) de Marks era más sensible al cambio en la gravedad de la enfermedad que el genérico SF-36[70]. Van der Molen comparó dos cuestionarios genéricos y dos específicos, observando que el más sensible a cambios en la situación de la enfermedad era el específico (Living with Asthma Questionnaire), mientras que el genérico SF-36 y el AQLQ de Juniper se relacionaron mejor con la gravedad de la enfermedad[71,72]. De estos estudios se deduce que los cuestionarios específicos parecen más sensibles a los cambios que experimentan los pacientes en la evolución de su enfermedad, aunque no existe superioridad de unos frente a otros[73]. Por su parte, los genéricos facilitan poder establecer comparaciones con la población general, al permitir conocer qué aspectos de la calidad de vida de los pacientes están alterados en relación con poblaciones no afectadas por la enfermedad de estudio.

En el asma hay un hecho destacable importante, y es que una proporción de pacientes presenta valores espirométricos cercanos a la normalidad y, aun así, refiere un importante deterioro de su calidad de vida. Por tanto, no siempre una buena función pulmonar equivale a una buena calidad de vida[27], hecho que hay que tener en cuenta, sobre todo, a la hora de evaluar los resultados de cualquier intervención terapéutica. Todos estos test se han incorporado a la evaluación de nuevos fármacos y a veces no se consiguen diferencias mínimas significativas, como dicen en su metaanálisis Bateman et al.[74]. En otros casos es un valor añadido a la hora de mostrar la efectividad de cualquier nuevo medicamento[75,76].

Siguiendo con los aspectos que pueden afectar a la calidad de vida en asmáticos, el estudio de González-Barcala et al.[77] indica que pudieron identificar algunos factores relacionados con la peor calidad de vida en pacientes con asma. Los más significativos fueron la edad avanzada, un nivel educativo más bajo, una mayor

gravedad inicial del asma, la presencia de eventos estresantes, un control deficiente del asma y la necesidad de ser ingresados en el hospital. En una cohorte sueca que aplicó el AQLQ en diferentes años[78] se observa que el sobrepeso, las exacerbaciones, la gravedad de la enfermedad autoevaluada, la coexistencia de enfermedad cardíaca, depresión/ansiedad y/o rinitis se asociaron con una CVRS más baja, mientras que un alto nivel educativo y conocimientos sobre autogestión lo hicieron con una CVRS más alta.

Otros estudios también indican que las implicaciones emocionales de la enfermedad, que varían de persona a persona dependiendo de su sensibilidad individual, pueden modificar la percepción del paciente ante estos test[79,80]. En un estudio publicado en el 2014 utilizando el AQLQ, esta vez en población hospitalizada, se observaron también puntuaciones inferiores en pacientes con ansiedad o depresión, junto con un peor control del asma medido mediante el Asthma Control Test[81].

Al igual que en otras patologías crónicas, los parámetros tradicionales utilizados para evaluar la gravedad de la enfermedad y su evolución temporal se correlacionan solo de forma discreta con la calidad de vida que realmente tiene el paciente. La relación entre cuestionarios de calidad de vida y función pulmonar u otros parámetros que indican control de la enfermedad, incluyendo ACT o ACQ, no es estrecha, tal como indican algunos trabajos[74,82,83], posiblemente por la influencia de estos factores externos a la enfermedad, como las comorbilidades que inciden en la percepción del paciente. No obstante, puede observarse alguna relación con el asma bien controlada y mal controlada incluso correlacionándolas con parámetros inflamatorios (eosinófilos en sangre periférica y esputo)[84,85].

Para algunos autores, la definición de las guías del control actual de los síntomas refleja el control de la inflamación de las vías respiratorias. Sin embargo, el deterioro de la calidad de vida puede estar presente incluso en estos pacientes aparentemente controlados, por lo que se apunta que medir la calidad de vida puede proporcionar información útil al evaluar al paciente asmático. No obstante, para la GEMA el uso de herramientas de medición de calidad de vida resulta más adecuado en investigación. Además, a pesar de que existen versiones reducidas de cuestionarios, su uso conlleva una inversión de tiempo considerable, por lo que no se recomienda su empleo en la práctica clínica diaria.

Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2006. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2006-GINA.pdf.
2. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J. 2008;32:545–54.
3. Gema 5.0. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S. A. de Ediciones; 2020. Disponible en: https://www.gemasma.com/sites/default/files/2020-05/GEMA_50_ok_25.05.20_red.pdf.
4. Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, et al.; TENOR Study Group. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:396–402.
5. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:59–65.
6. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguíbel JM, Picado C, et al.; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). J Asthma. 2007;4:867–72.
7. Monteiro de Aguiar M, Rizzo JA, De Melo EF, Pires ME, Cavalcanti ES. Validation of the Asthma Control Test in pregnant asthmatic women. Respir Med. 2014;108:1589–93.
8. Soler X, Holbrook JT, Gerald LB, Berry CE, Saams J, Henderson RJ, et al. Validity of the Asthma Control Test Questionnaire Among Smoking Asthmatics. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6:151–8.
9. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14:902–7.
10. Picado C, Badiola C, Perulero N, Sastre J, Olaguíbel JM, López Viña A, et al.; Covalair Investigator Group. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Questionnaire. Clin Ther. 2008;30:1918–31.
11. Hallstrand TS, Martin DP, Hummel JP, Williams BL, LoGerfo JP. Initial test of the Seattle Asthma Severity and Control Questionnaire: a multidimensional assessment of asthma severity and control. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103:225–32.
12. Ahmed S, Ernst P, Tamblyn R, Colman N. Validation of The 30 Second Asthma Test™ as a measure of asthma control. Can Respir J. 2007;14:105–9.
13. Katz PP, Yelin EH, Smith S, Blanc PD. Perceived control of asthma: development and validation of a questionnaire. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:577–82.
14. Vollmer WM. Assessment of asthma control and severity. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93:409–13; quizz 414–6, 492.
15. LeBlanc A, Robichaud P, Lacasse Y, Boulet LP. Quantification of asthma control: validation of the Asthma Control Scoring System. Allergy. 2007;62:120–5.

16. Bime C, Wei CY, Holbrook JT, Sockrider MM, Revicki DA, Wise RA. Asthma symptom utility index: reliability, validity, responsiveness, and the minimal important difference in adult asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:1078–84.

17. Patino CM, Okelo SO, Rand CS, Riekert KA, Krishnan JA, Thompson K, et al. The Asthma Control and Communication Instrument: a clinical tool developed for ethnically diverse populations. J Allergy Clin Immunol. 2008;122:936–43.

18. Tohda Y, Hozawa S, Tanaka H. Examination of the cut-off values for a questionnaire used to evaluate asthma control in Japanese asthma patients. Allergol Int. 2019;68:46–51.

19. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Carranza Rosenzweig JR, Hillyer EV, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. Prim Care Resp J. 2009;18:41–9.

20. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006;100:616–21.

21. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:695–703.

22. Sastre J, Olaguíbel J, Vega JM, Del Pozo V, Picado C, López-Viña A. Cut-off points for defining asthma control in three versions of the Asthma Control Questionnaire. J Asthma. 2010;47:865–70.

23. Olaguíbel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al.; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. Respir Res. 2012;13:50.

24. Álvarez-Gutiérrez FJ, Medina-Gallardo JF, Pérez-Navarro P, Martín Villasclaras JJ, Martin Etchegoren B, Romero-Romero B, et al. Relación del test de control del asma (ACT) con la función pulmonar, niveles de óxido nítrico exhalado y grados de control según la Iniciativa Global para el Asma (GINA). Arch Bronconeumol. 2010;46:370–7.

25. Sims EJ, Price D, Haughney J, Ryan D, Thomas M. Current Control and Future Risk in Asthma Management. Allergy Asthma Immunol Res. 2011;3:217–25.

26. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:600–8.

27. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, Weng HH, Feng JY, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:167–72.

28. Cajigal S, Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, Yang JJ, Kumar R, et al. Predictive Properties of the Asthma Control Test and Its Component Questions for Severe Asthma Exacerbations. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:121–7.e2.

29. Melosini L, Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F, et al. Asthma control test (ACT): comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control. J Asthma. 2012;49:317–23.

30. Park SY, Yoon SY, Shin B, Kwon HS, Kim TB, Moon HB, et al. Clinical factors affecting discrepant correlation between asthma control test score and pulmonary function. Allergy Asthma Immunol Res. 2015;7:83–7.

31. Vennera MC, Picado C, Herráez L, Galera J, Casafont J; Study Group Control. Factors Associated With Severe Uncontrolled Asthma and the Perception of Control by Physicians and Patients. Arch Bronconeumol. 2014;50:384–91.

32. Ko FWS, Hui DSC, Leung TF, Chu HY, Wong GWK, Tung AHM, et al. Evaluation of the asthma control test: a reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbations. Respirology. 2012;17:370–8.

33. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Marvel J, Barrett YC, Fuhlbrigge AL. Association Between Pulmonary Function and Asthma Symptoms. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:2319–25.

34. Werner CU, Linde K, Schäffner J, Storr C, Schneider A. Weekly self-measurement of FEV1 and PEF and its impact on ACQ (asthma control questionnaire)-scores: 12-week observational study with 76 patients. NPJ Prim Care Respir Med. 2017;27:64.

35. Ferreira DS, Carvalho-Pinto RM, Gregório MG, Annoni R, Teles AM, Buttignol M, et al. Airway pathology in severe asthma is related to airflow obstruction but not symptom control. Allergy. 2018;73:635–43.

36. Sato R, Tomita K, Sano H, Ichihashi H, Yamagata S, Sano A, et al. The strategy for predicting future exacerbation of asthma using a combination of the Asthma Control Test and lung function test. J Asthma. 2009;46:677–82.

37. Bora M, Alpaydin AO, Yorgancioglu A, Akkas G, Isisag A, Coskun AS, et al. Does asthma control as assessed by the asthma control test reflect airway inflammation? Multidiscip Respir Med. 2011;6:291–8.

38. Berstein JA, Davis B, Álvarez-Puebla MJ, Nguyen D, Levin L, Olaguíbel JM. Is exhaled nitric oxide a useful adjunctive test for assessing asthma? J Asthma. 2009;46:955–60.

39. Plaza V, Ramos-Barbón D, Muñoz AM, Fortuna AM, Crespo A, Murio C, et al.; EOLO Study Investigators. Exhaled Nitric Oxide Fraction as an Add-On to ACQ-7

for Not Well Controlled Asthma Detection. PloS One. 2013;8:e77085.

40. Demarche SF, Schleich FN, Paulus VA, Henket MA, Van Hees TJ, Louis RE. Asthma Control and Sputum Eosinophils: A Longitudinal Study in Daily Practice. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:1335–43.

41. Andrade Almeida PC, Souza-Machado A, Dos Santos Leite M, Mendes de Castro LA, Carvalho Coelho AC, Sampaio Cruz, CM, et al. Comparison between two methods of asthma control evaluation based on individual perception. J Bras Pneumol. 2012;38:299–307.

42. Urrutia I, Plaza V, Pascual S, Cisneros C, Entrenas LM, Luengo MT, et al. Asthma control and concordance of opinions between patients and pulmonologists. J Asthma. 2013;50:877–83.

43. Van der Molen T, Fletcher M, Price D. Identifying Patient Attitudinal Clusters Associated with Asthma Control: The European REALISE Survey. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6:962–71.

44. Burbank A, Todoric K, Steele P, Rosen J, Zhou H, Frye M. Age and African-American race impact the validity and reliability of the asthma control test in persistent asthmatics. Respir Res. 2018;19:152.

45. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:549–56.

46. Van der Meer V, Van Stel HF, Bakker MJ, Roldaan AC, Assendelft JJ, Sterk PJ, et al.; SMASHING Study Group. Weekly self-monitoring and treatment adjustment benefit patients with partly controlled and uncontrolled asthma: an analysis of the SMASHING study. Respir Res. 2010;11:74.

47. Calvo E, Trigueros JA, López A, Sánchez G. Control del asma en pacientes que acuden a consulta de atención primaria en España (estudio ACTIS). Aten Primaria. 2017;49:586–92.

48. García-Giralda L, Quiralte Enriquez J, Sánchez Herrero G, López Peral JC, Aracil J. Impacto de la administración del cuestionario Asthma Control Test en atención primaria sobre la puntuación de control del asma. Aten Primaria. 2013;45:522–7.

49. Van der Meer AN, Pasma H, Kempenaar-Okkema W, Pelinck JA, Schutten M, Storm H, et al. 1-day visit in a severe asthma centre: effect on asthma control, quality of life and healthcare use. Eur Respir J. 2016;48:726–33.

50. Blanco Aparicio M, Delgado Romero J, Molina París J, Tomás Gómez J, Gómez Ruiz F, Álvarez Gutiérrez FJ, et al. Criterios de derivación en asma: Documento de consenso. Med Gen Fam. 2019;8:32–40.

51. Trevor JL, Chipps BE. Severe Asthma in Primary Care: Identification and Management. Am J Med. 2018;131:484–91.

52. Patil B, Eti A, Lolly M, Khan S, Bansal A. A clinical evaluation of asthma control test to assess the control of asthma and its relation to the severity of asthma. Int J Health Allied Sci. 2018;7:12–6.

53. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. Open Respir Arch. In press. Available online 8 May 2020.

54. Plaza V, Quirce S, Delgado J, Martínez Moragón E, Pérez de Llano L. Debate multidisciplinar de expertos. Asma no controlada: causas, consecuencias y posibles soluciones. An Sist Sanit Navar. 2016;39:357–70.

55. Chongmelaxme B, Lee S, Dhippayom T, Saokaew S, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P. The Effects of Telemedicine on Asthma Control and Patients' Quality of Life in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:199–216.e11.

56. McLean G, Murray E, Band R, Moffat KR, Hanlon P, Bruton A, et al. Interactive digital interventions to promote self-management in adults with asthma: systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2016;16:83.

57. Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, Vollmer WM, Magid DJ, O'Connor E, et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. Am J Manag Care. 2007;13:661–7.

58. Ko FWS, Leung TF, Hui DSC, Chu HY, Wong GWK, Wong E, et al. Asthma Control Test correlates well with the treatment decisions made by asthma specialists. Respirology. 2009;14:559–66.

59. O'Connor RD, Bleecker ER, Long A, Tashkin D, Peters S, Klingman D, et al. Subacute lack of asthma control and acute asthma exacerbation history as predictors of subsequent acute asthma exacerbations: evidence from managed care data. J Asthma. 2010;47:422–8.

60. Stephenson JJ, Quimbo RA, Gutiérrez B. Subacute lack of asthma control as a predictor of subsequent acute asthma exacerbation in a managed care population. Am J Manag Care. 2010;16:108–14.

61. World Health Organization Division of Mental Health. Quality of life assessment. WHO/MNH/PSF 94.1. Geneva World Health Organization. 1994.

62. Elías Hernández T, González Vergara D. Calidad de vida aplicada a la Neumología. En: Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología. Neumosur. 2016:113–25.

63. Martínez Moragón E, Perpiñá Tordera M. Cuestionarios sobre calidad de vida. En: Manual SEPAR de procedimientos 34: Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. 2017:38–43.

64. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's respiratory questionnaire after adaptation to different language and culture: The Spanish example. Eur Respir J. 1996;9:1160–6.

65. Marks GB, Dunn SM, Woolcock AJ. A scale for the measurement of quality of life in adults with asthma. J Clin Epidemiol. 1992;45:461–72.

66. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein SR, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. Thorax. 1992;47:76–83.

67. Perpiñá M, Belloch A, Pascual LM, De Diego A, Compte L. Calidad de vida en el asma: validación del cuestionario AQLQ para su utilización en población española. Arch Bronconeumol. 1995;35:211–8.

68. Adams RJ, Ruffin RE, Smith BJ. Validity of a modified version of the Marks Asthma Quality of Life Questionnaire. J Asthma. 2000;37:131–43.

69. Sanjuás C, Alonso J, Sanchis J, Casán P, Broquetas MJ, Ferrie PJ, et al. Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma: la versión española del Asthma Quality of Life Questionnaire. Arch Bronconeumol. 1995;31:219–26.

70. Ware JE Jr, Kemp JP, Buchner DA, Singer AE, Nolop KB, Goss TF. The Responsiveness of Disease-Specific and Generic Health Measures to Changes in the Severity of Asthma among Adults. Qual Life Res. 1998;7:235–44.

71. Van der Molen T, Postma DS, Schreurs AJ, Bosveld HE, Sears MR, Meyboom de Jong B. Discriminative aspects of two generic and two asthma-specific instruments: relation with symptoms, bronchodilator use and lung function in patients with mild asthma. Qual Life Res. 1997;6:353–61.

72. Van der Molen T, Sears MR, De Graaff CS, Postma DS, Meyboom de Jong B. Quality of life during formoterol treatment: comparison between asthma-specific and generic questionnaires. Canadian and the Dutch Formoterol Investigators. Eur Respir J. 1998;2:30–4.

73. Sanjuás C, Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Broquetas JM, Antó JM. Health-related quality of life in asthma: a comparison between St George's Respiratory Questionnaire and the Asthma Quality of Life Questionnaire. Qual Life Res. 2002;11:729–38.

74. Bateman E, Esser D, Chirila C, Fernández M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:914–22.

75. Colombo GL, Di Matteo G, Martinotti C, Oselin M, Valentino MC, Bruno GM, et al. Omalizumab and long-term quality of life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a systematic review. Ther Adv Respir Dis. 2019;13:1753466619841350.

76. Caminati M, Le Pham D, Bagnasco D, Canonica GW. Type 2 immunity in asthma. World Allergy Organ J. 2018;11:13.

77. González-Barcala FJ, De la Fuente-Cid R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors associated with health-related quality of life in adults with asthma. A cross-sectional study. Multidiscip Respir Med. 20122;7:32.

78. Sundh J, Wireklint P, Hasselgren M, Montgomery S, Ställberg B, Lisspers K, et al. Health-related quality of life in asthma patients - A comparison of two cohorts from 2005 and 2015. Respir Med. 2017;132:154–60.

79. Crespo-Lessmann A, Plaza V, González-Barcala FJ, Fernández-Sánchez T, Sastre J. Concordance of opinions between patients and physicians and their relationship with symptomatic control and future risk in patients with moderate–severe asthma. BMJ Open Resp Res. 2017;4:e000189.

80. Steele AM, Meuret AE, Millard MW, Ritz T. Discrepancies between lung function and asthma control: Asthma perception and association with demographics and anxiety. Allergy Asthma Proc. 2012;33:500–7.

81. Coban H, Aydemir Y. The relationship between allergy and asthma control, quality of life, and emotional status in patients with asthma: A cross-sectional study. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014;10:67.

82. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, et al. Relationship between Small Airway Function and Health Status, Dyspnea and Disease Control in Asthma Respiration. 2010;80:120–6.

83. Delgado Barros Pereira E, De Matos Cavalcante AG, Nolla Silva Pereira E, Lucas P, Alcântara Holanda M. Asthma control and quality of life in patients with moderate or severe asthma. J Bras Pneumol. 2011;37:705–11.

84. Volbeda F, Broekema M, Lodewijk ME, Hylkema MN, Reddel HK, Timens W. Clinical control of asthma associates with measures of airway inflammation. Thorax. 2013;68:19–24.

85. Menezes Pizzichini MM, Cinara Rocha C, De Souza Tavares MG, Marques Steidle LJ, Maureci da Silva RM, Dal Pizzol F, et al. How does the GINA definition of control correlate with quality of life and sputum cellularity? ERJ Open Res. 2019;5:00146-2018.

REVISTA DE ASMA
VOL. 5 / Nº 1 / AÑO 2020
EditorialRespira

Las tabletas de inmunoterapia sublingual frente a ácaros en el asma bronquial alérgica

Autores

Alicia Padilla-Galo[a], María Pérez-Morales[a], Borja Valencia-Azcona[a], Casilda Olveira[b]

[a] Servicio de Neumología. Unidad de Asma. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella, España
[b] Servicio de Neumología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Unidad de Fibrosis Quística y Bronquiectasias. IBIMA (Instituto de Biomedicina de Málaga). Málaga, España

Correspondencia

Alicia Padilla Galo
Responsable de la Unidad de Asma. Servicio de Neumología. Agencia Sanitaria Costa del Sol
Carretera Nacional 340, km 187. 29603 Marbella (Málaga), España
E-mail: *aliciapadillagalo@gmail.com*

Resumen

La inmunoterapia específica con alérgenos se comenzó a utilizar de forma empírica hace más de 100 años, consolidándose la administración por vía subcutánea. Actualmente es una opción de tratamiento para la patología alérgica respiratoria y es complementaria a la farmacoterapia convencional. La vía sublingual surgió cuando aparecieron dudas sobre la seguridad de la vía subcutánea. A lo largo de las décadas, la mayoría de los productos de inmunoterapia específica con alérgenos se han comercializado sin ser evaluados en ensayos clínicos apropiados. En las últimas décadas, se ha producido un desarrollo impresionante de la inmunoterapia sublingual, con una clara mejoría de la eficacia, seguridad y papel de las preparaciones alergénicas estandarizadas. Así, las tabletas de inmunoterapia sublingual son formulaciones orales estandarizadas y bien caracterizadas que han sido evaluadas en ensayos clínicos y aprobadas por las agencias reguladoras de los países en los que se han comercializado. En esta revisión nos vamos a centrar en las tabletas de inmunoterapia sublingual frente a ácaros del polvo doméstico, que son las únicas que han probado su eficacia en los pacientes con asma alérgica, demostrando reducción en las agudizaciones y en el uso de corticoides inhalados y se recomiendan en las principales guías de asma. Además, este tratamiento es bien tolerado y compatible con la administración domiciliaria, por lo que evita asistencias al centro sanitario, lo cual es un dato importante en esta época actual de COVID-19, que nos está obligando a la reorganización de los sistemas sanitarios para una adecuada asignación de los recursos.

Introducción

Actualmente, los tratamientos para la patología alérgica se basan en la evitación alergénica, el tratamiento sintomático y la inmunoterapia[1]. Los ácaros del polvo doméstico son los alérgenos inhalados más prevalentes en todo el mundo[2]. La evidencia sugiere que las medidas de evitación frente a los ácaros no son suficientes para aliviar los síntomas de los pacientes[3], y las guías internacionales de tratamiento cuestionan si estas medidas justifican el coste y el esfuerzo que conllevan[4]. La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) es una opción de tratamiento para la patología alérgica respiratoria y es complementaria a la farmacoterapia convencional (antihistamínicos, corticoides tópicos, antileucotrienos…), con un mecanismo distinto de acción sobre el sistema inmune. En la ITA se administran alérgenos a sujetos alérgicos a dosis repetidas o ascendentes, sublinguales o subcutáneas, para inducir gradualmente la tolerancia inmunológica a estos alérgenos[5]. Diferentes estudios han demostrado que la ITA reduce de forma significativa la clínica y el uso de medicación, tanto en la rinitis alérgica, con y sin conjuntivitis[6], como en el asma bronquial[7]. El objetivo actual es mejorar la ITA acortando la duración del tratamiento, mejorando su eficiencia, reducien-

Padilla-Galo A, Pérez-Morales M, Valencia-Azcona B, Olveira C. Rev Asma. 2020;5(1):30-37

do los efectos secundarios y, en última instancia, mejorando la adherencia al tratamiento[8].

De acuerdo con el concepto de que la rinitis y el asma son la expresión de una misma patología, que afecta al tracto respiratorio superior e inferior ("una vía aérea, una enfermedad")[9], la presencia aislada de rinitis alérgica se considera un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma. Además, el riesgo de desarrollar asma en sujetos con rinitis alérgica es mayor en caso de alergia a los ácaros en comparación con otros alérgenos inhalados[10].

Historia de la ITA

Los primeros intentos empíricos de ITA los realizó el Dr. Noon en 1911[11], con la administración subcutánea (ITSC) de extractos de polen, lo que resultó eficaz para reducir los síntomas de la fiebre del heno. Desde entonces, el uso de ITSC aumentó gradualmente y se extendió progresivamente a otros alérgenos[12]. La ITSC fue el único modo de administración durante más de setenta años, pero su uso siguió siendo totalmente empírico hasta 1965, cuando se descubrió la IgE[13], aunque el primer estudio de doble ciego aleatorizado y controlado con placebo sobre ITSC había sido publicado en 1954[14].

A partir de la segunda mitad del siglo xx se investigaron y propusieron otras modalidades de administración, incluyendo las vías gastrointestinal, nasal y bronquial. Sin embargo, la vía oral (que no sublingual) se había sugerido por primera vez en 1900 y los primeros estudios se publicaron unos años más tarde[15]. Estas vías de administración se fueron abandonando, ya que la ITSC estaba bien establecida. La introducción en la década de 1980 de productos de inmunoterapia de alta potencia biológica fue un paso más hacia la mejora de la calidad y la consiguiente confiabilidad de la ITA, pero surgió la cuestión de la seguridad[16]. Así, en 1986 el Comité Británico para la Seguridad de los Medicamentos[17] describió 26 muertes causadas por ITSC. Esto, junto a los fallecimientos registrados en EE.UU.[18,19], planteó serias dudas sobre la seguridad y la relación riesgo/beneficio de la ITSC, lo que aumentó el interés en la búsqueda de vías alternativas a la subcutánea. Sin embargo, décadas más tarde se reconoció que, en la mayoría de los casos, los riesgos mortales o las muertes se debieron a errores humanos evitables (dosis incorrecta, administración incorrecta)[20], aunque en ese momento ya se habían publicado ensayos serios de inmunoterapia sublingual (ITSL) con buenos resultados de eficacia y seguridad[21]. De hecho, ya en 1986[22] se publicó el primer ensayo con una preparación sublingual frente a ácaros del polvo y con resultados alentadores; incluyó solo a una pequeña muestra de pacientes, pero despertó el interés de la investigación, de modo que rápidamente aparecieron nuevos estudios. La ITSL se mencionó por primera vez como una posible alternativa a la ITSC en el documento de posicionamiento de la Organización Mundial de la Salud en 1998[23], y su papel en la práctica clínica se ha confirmado en documentos oficiales posteriores[24-29]. Sin embargo, la aceptación oficial de la ITSL se produjo en 2009, con la publicación de un primer documento de posicionamiento por parte de la WAO (Organización Mundial de la Alergia)[30].

La ITSC generalmente se administra semanal, quincenal o mensualmente bajo supervisión médica en un centro sanitario, mientras que la ITSL suele administrarse diariamente en el domicilio del sujeto, mediante formulaciones de gotas o tabletas. En algunas partes del mundo, las gotas de ITSL se utilizan con una indicación *off-label* con extractos destinados a la ITSC[31,32]. Tal uso es preocupante, ya que hay poca evidencia para apoyar la eficacia de dicha práctica; los extractos de alérgenos no están adecuadamente estandarizados y no se ha establecido una dosis segura y efectiva a través de ensayos clínicos rigurosos[33].

Efecto protector de la ITA frente al asma

Según distintos autores, la ITA sigue siendo el único tratamiento causal de la enfermedad alérgica[34-36]. Además de la disminución observada en los síntomas, puede proporcionar un efecto preventivo y duradero[37] y puede modificar la progresión de la rinitis al asma[38,39]. Así, en un estudio observacional, abierto, no aleatorizado, controlado, prospectivo y realizado en condiciones de vida real[40], se siguió a los pacientes con rinitis alérgica inducida por ácaros, en tratamiento con ITSL en gotas o en tratamiento sintomático solo, de acuerdo con la preferencia del paciente. Se evaluó a los cinco años la posible aparición de asma, cambios en la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial. Se incluyó a 142 pacientes y después de cinco años de tratamiento el uso de salbutamol (ausente al inicio del estudio) aumentó en el grupo que recibió tratamiento sintomático solo, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Estos autores también encontraron diferencias en relación con la broncoprovocación medida por metacolina. Así, a los cinco años de seguimiento el grupo de control tenía una PD20 más baja frente al grupo tratado con ITSL ($p < 0,001$). Del mismo modo, observaron que el FEV_1 disminuyó significativamente en los controles. Por otro lado, un metaanálisis[41] evaluó la ITA en sujetos con rinitis alérgica y encontró una reducción significativa en el desarrollo del asma en los dos años posteriores a la ITA. Sin embargo, no está claro si este beneficio es generalizado, de modo que los resultados de estos estudios deben interpretarse con cuidado, porque algunos eran estudios abiertos, en otros casos no estaban controlados con placebo y en la mayoría de los casos no se utilizaron extractos bien caracterizados.

De hecho, a lo largo de las décadas, la mayoría de los productos de la ITA se han comercializado sin ser evaluados en ensayos clínicos apropiados[29]. Sin embargo, las tabletas de ITSL son formulaciones orales estandarizadas y bien caracterizadas que han sido evaluadas en ensayos clínicos y aprobadas por las agencias reguladoras de los países en los que se han comercializado. Es por ello por lo que en esta revisión nos vamos a centrar en la ITSL avalada por ensayos clínicos serios en pacientes con asma bronquial alérgica, por lo que solo hablaremos de las tabletas sublinguales frente a ácaros de polvo doméstico. No obstante, y a modo informativo, en la Tabla 1 se especifican todos los fármacos de ITSL con desarrollo mediante ensayos clínicos y que han demostrado eficacia en rinitis, conjuntivitis y/o asma.

Tabla 1. Resumen de la eficacia de la inmunoterapia sublingual registrada como fármaco. Modificada de Nolte y Maloney[5]

Tableta ITSL	Mejoría síntomas RA/C		Mejoría síntomas asma		Efecto clínico sostenido		Efecto modulador	
Indicada para	**Adultos**	**Niños**	**Adultos**	**Niños**	**Adultos**	**Niños**	**Adultos**	**Niños**
Gramíneas (GRAZAX®; GRASTEK)	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Gramíneas-5-tipos (OROLAIR®)	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	No
Ambrosía (RAGWITEK®)	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Cedro (CEDACURE®)	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Ácaros (ACARIZAX®)	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Ácaros (ACTAIR®)	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No

RA: rinitis alérgica; C: conjuntivitis.

Objetivos en el desarrollo de la inmunoterapia sublingual[42,43]

Los tres objetivos clave para el desarrollo de las tabletas de ITSL son los siguientes:

- Prevención de los síntomas alérgicos: eficacia en la primera temporada con exposición al alérgeno después del inicio de la ITA tras algunos meses de tratamiento;
- Efecto clínico sostenido: mantenimiento de la eficacia clínicamente relevante durante 2-3 años de tratamiento diario continuo; y
- Efecto modulador: eficacia sostenida significativa y clínicamente relevante en los años posteriores a la suspensión del tratamiento.

Inmunoterapia sublingual

La tableta de ITSL es una formulación farmacéutica —liofilizado oral— que contiene alérgenos estandarizados y que se desintegra en la boca. Las tabletas ITSL se han desarrollado para la rinoconjuntivitis alérgica a polen de cedro, polen de hierba, polen de ambrosía y polen de árboles y para la rinoconjuntivitis y el asma alérgicas a ácaros del polvo doméstico (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*) (Tabla 1)

Las tabletas de ITSL son una alternativa a la ITSC que proporciona los beneficios de la ITA sin el coste y las molestias de las visitas frecuentes al centro sanitario, sin la incomodidad de las inyecciones y, como veremos más adelante, con menos efectos secundarios[5].

Mecanismo de acción de la ITSL

Los mecanismos subyacentes a la ITA son complejos y solo se conocen parcialmente[44]. Los aspectos más novedosos de los últimos años son los avances en la comprensión de las células linfoides innatas (ILC), incluida la participación de las de tipo 2 en el desarrollo de la inflamación alérgica de las vías respiratorias y la contribución de las de tipo 3 a la tolerancia inmune mediada por células B reg[45]. En relación con el mecanismo de acción de la ITSL, la idea original se apoyaba en que la administración sublingual debía lograr una rápida absorción del alérgeno a través de la mucosa sublingual. Sin embargo, los estudios de biodistribución con alérgenos radiomarcados en humanos han demostrado que la absorción sistémica del alérgeno a través de la mucosa oral fue insignificante. Por lo tanto, el efecto clínico debe ser atribuido a la interacción local del alérgeno con el sistema inmune de la mucosa[46,47]. Aunque existen muchas lagunas de conocimiento, un posible mecanismo de la inmunoterapia sublingual es que el contacto del alérgeno con la mucosa oral da como resultado el desarrollo de tolerancia a través de la interacción de células dendríticas, células de Langerhans y células T dentro la mucosa o en los ganglios linfáticos regionales[48]. Por otro lado, tras la permanencia de la ITSL 1-2 minutos debajo de la lengua, se recomienda que se trague la tableta; después de la deglución, el alérgeno se degrada en el tracto gastrointestinal y solo pasan al torrente sanguíneo las trazas de la proteína nativa[37].

RESULTADOS EN ASMA CON LAS TABLETAS DE ITSL FRENTE A ÁCAROS DEL POLVO DOMÉSTICO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Acarizax® (ALK, Hørsholm, Dinamarca), también denominada Odactra® en EE.UU. y Miticure® en Japón, es la única tableta de ITSL aprobada en Europa para el tratamiento del asma alérgica. Contiene extractos producidos por un proceso

controlado que permite el uso de fracciones corporales y fecales de *D. farinae* y *D. pteronyssinus* para lograr una relación 1:1:1:1 entre los alérgenos Der f 1/2 y Der p 1/2. Con una proporción igual y controlada de los cuatro alérgenos principales, el uso de partículas corporales y fecales garantiza que el contenido de cada tableta tenga el rango más amplio posible de alérgenos de ácaros de polvo doméstico a los que el paciente se sensibiliza con mayor frecuencia[49,50]. A continuación nos centraremos en los resultados de su desarrollo clínico.

REDUCCIÓN DEL USO DE MEDICACIÓN INHALADA

Mosbech et al.[51] incluyeron en su estudio a 604 pacientes adolescentes y adultos con asma de leve a moderada y alergia a los ácaros, y se asignaron al azar (1:1:1:1) a uno de los cuatro brazos de tratamiento (tres dosis de inmunoterapia sublingual frente a ácaros domésticos: 1, 3 o 6 unidades SQ®-HDM y placebo). El objetivo primario fue valorar la reducción de corticoides inhalados (ICs) tras un año de tratamiento con la ITA. El uso de ICs se midió y se ajustó en la visita basal y al final del ensayo, como la mínima dosis de ICs que mantenía el control. Estos autores encontraron que, tras un año de tratamiento, los pacientes que habían recibido la dosis de 6 SQ®-HDM utilizaban una cantidad significativamente menor de ICs (81 µg/día, $p < 0{,}004$, correspondiente a una reducción del 42%). En un posterior análisis *post-hoc*[52], se valoró la reducción de ICs, el control y la calidad de vida en los pacientes con asma en tratamiento con 400-800 µg/día de budesonida y puntuaciones en el ACQ (Asthma Control Questionnaire) de 1-1,5 (es decir, asma parcialmente controlada). Se incluyó a 108 sujetos en el análisis y se observó una reducción media de 327 µg/día de ICs ($p < 0{,}0001$), encontrando mayor beneficio de la inmunoterapia sublingual en este grupo de pacientes frente a los más leves, así como en el control de la enfermedad y en la calidad de vida.

REDUCCIÓN DE AGUDIZACIONES

Tras los resultados de los anteriores trabajos, se decidió realizar un ensayo clínico en fase III (estudio MITRA)[53] para valorar el efecto del tratamiento con inmunoterapia sublingual frente a ácaros del polvo doméstico en las exacerbaciones asmáticas en sujetos con asma parcialmente controlada. Para ello, se incluyó a pacientes adultos con sensibilización a ácaros e historia clínica compatible con rinitis alérgica y asma de al menos un año de evolución. El asma no debía estar controlada en el momento de la inclusión, con ACQ de 1-1,5 a pesar de tratamiento con budesonida o equivalente a dosis de 400-1.200 µg/día, y solo se incluyó a sujetos con $FEV_1 \geq 70\%$. El estudio MITRA es un ensayo de doble ciego controlado con placebo, realizado en 109 sitios en 13 países europeos y en el que se incluyó a más de 800 pacientes, a los que se aleatorizó en tres ramas de tratamiento (1:1:1): 6 unidades SQ®-HDM, 12 unidades SQ®-HDM y placebo. El objetivo primario era evaluar el tiempo hasta la primera agudización moderada o grave durante el periodo de reducción de ICs. Los objetivos secundarios fueron valorar cambios en el control y en la calidad de vida, cambios en la IgG4 y los efectos secundarios. Tras un año de tratamiento con las tabletas sublinguales frente a ácaros, el tratamiento con ICs se redujo en un 50% a los tres meses, seguido de una retirada completa a los seis meses en pacientes que no tuvieron agudizaciones. La gráfica de Kaplan-Meier del análisis de eficacia mostró una reducción estadísticamente significativa de las crisis de asma para ambas dosis de tratamiento versus placebo (0,72 [95% CI, 0,52-0,99] para el grupo 6 SQ®-HDM, p = 0,045, y 0,69 [95% CI, 0,50-0,96] para el grupo 12 SQ®-HDM, p = 0,03). El tamaño del efecto clínicamente relevante predefinido fue una razón de riesgo igual o inferior a 0,7 (correspondiente a una reducción del riesgo del 30% o más). Esto se cumplió para las dosis de 6 y 12 SQ®-HDM. Además, se encontró un mayor número de agudizaciones (y más tempranas) en el grupo del placebo, y la diferencia del efecto entre placebo y tratamiento activo se hizo más evidente inmediatamente después de la reducción de los ICs. El tiempo real hasta la primera agudización experimentada por el 25% de los sujetos fue de alrededor de 100 días para placebo, de 170 días para 6 SQ®-HDM y de más de 180 días para 12 SQ®-HDM. Las tabletas SQ®-HDM también redujeron el riesgo de una primera crisis de asma de moderada a severa asociada con deterioro de los síntomas de asma, que fue el objetivo secundario clave.

EFECTOS SECUNDARIOS OBSERVADOS

En los ensayos clínicos con las tabletas de inmunoterapia sublingual frente a ácaros del polvo doméstico en sujetos con asma, en general el porcentaje de pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento fue claramente dependiente de la dosis[51,53]. Sin embargo, no se registraron reacciones alérgicas sistémicas graves. Los eventos adversos más frecuentes fueron el prurito oral de leve a moderado (13% para el grupo 6 SQ®-HDM, 20% para el grupo 12 SQ®-HDM y 3% para el grupo placebo), edema bucal e irritación de garganta, con un inicio rápido en los primeros 1-2 minutos tras la primera toma de la medicación. Los eventos más frecuentes se resolvieron en 30-60 minutos. Además, el tiempo de desaparición completa de los efectos adversos fue de 4,5 días para el prurito oral, de 7 días para la irritación de la garganta y de 23 días para el edema bucal. También las tasas de interrupción observadas (3-6%) debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron similares a las observadas en otros programas de desarrollo de inmunoterapia. De hecho, las reacciones locales generalmente no requieren ningún tratamiento y son más un problema de tolerabilidad que de seguridad. Aun así, las reacciones alérgicas sistémicas son posibles con las tabletas de ITSL. Sin embargo, hasta la fecha no se han registrado reacciones de este tipo potencialmente mortales o graves asociadas con las tabletas de ITSL. De hecho, en todo el programa de desarrollo clínico de las table-

tas de ITSL de ALK (gramíneas, ambrosía y ácaros), que representa a más de 8.000 pacientes tratados, solo se han registrado 11 reacciones alérgicas sistémicas (el 0,1%). Por ello, las tabletas de ITSL ofrecen un perfil de seguridad adecuado para el tratamiento en el domicilio y no requieren titulación ascendente.

Estudios en vida real

Recientemente se ha publicado un estudio en condiciones de vida real en Japón[54], en el que se ha incluido a 102 asmáticos con rinitis y alergia a ácaros del polvo doméstico que fueron aleatorizados para recibir ITSL (6 SQ®-HDM —en Japón es esta la dosis aceptada para su comercialización—) más farmacoterapia sintomática, o bien tratamiento sintomático solo, durante 48 semanas. Se midieron, al inicio y al final del estudio, los niveles de FeNO (fracción espirada de óxido nítrico), la función pulmonar, la tomografía computarizada (TC) y los síntomas clínicos. En este trabajo la ITSL demostró, en comparación con la farmacoterapia convencional, mejoría de la función pulmonar (FEV_1) ($p < 0,001$) y de los síntomas ($p < 0,05$), y una reducción significativa de los niveles de FeNO ($p < 0,01$) y de parámetros de obstrucción bronquial (área de la pared de la vía aérea / área de la superficie corporal: $p < 0,001$; espesor de la pared: $p < 0,001$; porcentaje área de la pared: $p < 0,01$; aumento del área luminal: $p < 0,05$). A pesar de los interesantes resultados, debemos tener en cuenta que el estudio tiene la limitación de ser un estudio en vida real, sin control con grupo placebo y sin ser ciego al investigador.

ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

Se han realizado diferentes estudios para valorar la rentabilidad de la tableta de ITSL frente a ácaros de polvo doméstico, y se encuentra que aunque el coste directo del fármaco es mayor que el de la de la ITSC[55,56], al agregar los costes indirectos al modelo se observan ahorros totales con el tratamiento con tabletas de ITSL SQ®-HDM[55], por lo que el tratamiento con ITSL es una opción de tratamiento rentable para los pacientes con asma alérgica[57,58].

¿QUÉ DICEN LAS PRINCIPALES GUÍAS?

En 2017, por primera vez, la guía GINA destacaba la necesidad de tratar el componente alérgico del asma. Así, se recomendaba la inmunoterapia sublingual como tratamiento complementario para pacientes con asma alérgica a ácaros del polvo doméstico (en los escalones 3 y 4)[4]. Esta recomendación se basa en los resultados del ensayo MITRA[53] y se expresaba de la siguiente manera: "Considere agregar ITSL en pacientes adultos con asma y rinitis alérgica a ácaros del polvo que tienen exacerbaciones a pesar del tratamiento con ICs, siempre que el FEV_1 sea mayor al 70% previsto".

Así, la ITA hace su entrada oficial en el campo del manejo del asma preservando el control de los síntomas y minimizando los efectos secundarios. Además, las recomendaciones destacan la posibilidad de una reducción del tratamiento inhalado después de un período determinado sin exacerbaciones, lo que en este contexto significa una reducción de los ICs.

Del mismo modo, ya en la GEMA 4.2[59] se resalta el estudio de Virchow[53] sobre el efecto de la ITSL con las tabletas frente a ácaros en la reducción de agudizaciones asmáticas, y se recomienda "considerar la inmunoterapia con extractos alergénicos estandarizados, priorizando aquellos que tengan la consideración de medicamento registrado (p. ej., inmunoterapia sublingual con extracto alergénico estandarizado de ácaros del polvo doméstico)", así como que "cuando existan diversas alternativas de inmunoterapia disponibles, se debería priorizar el uso de aquellos extractos alergénicos que tengan la consideración de medicamento registrado con eficacia, seguridad y calidad bien establecidas". Además, la GEMA 5.0 recomienda su uso en los escalones 1-4.

La seguridad de las tabletas de ITSL no se ha evaluado en pacientes con asma grave, inestable o no controlada, por lo que la ITSL está contraindicada en estas situaciones.

ASPECTOS PRÁCTICOS DEL TRATAMIENTO CON TABLETAS CON ITSL

Podría decirse que la ITA representa una forma de medicina personalizada[60] y que, por ello, una adecuada elección del paciente para su prescripción influirá directamente en su eficacia, así como en la percepción por el paciente de sus beneficios. Al ser un tratamiento a largo plazo, es crucial identificar el momento adecuado para iniciarla y el paciente idóneo para su uso[61].

En general, se recomiendan tres directrices básicas para considerar el uso de ITSL:

- Pacientes con sensibilización verificada que se correlacione con los síntomas clínicos.
- Pacientes en quienes evitar el alérgeno no es posible, es inadecuado o es insuficiente.
- Disponibilidad de extractos alergénicos de alta calidad.

En relación con la elección adecuada del paciente, se ha demostrado evidencia a favor de usar la ITA en niños y adultos con síntomas de alergia respiratoria, ya sea rinitis, rinoconjuntivitis, asma o su combinación, tanto con el objetivo de reducir síntomas y uso de medicamentos como para mejorar el control de la enfermedad. Específicamente en asma se recomienda iniciar la ITA solo en aquellos pacientes con enfermedad leve o moderada controlada, ya que el riesgo de reacciones adversas se incrementa considerablemente cuando la enfermedad es grave o no está bajo control[61].

El tratamiento con tabletas de ITSL contra ácaros del polvo doméstico puede iniciarse en cualquier época del año[5]. La primera dosis debe administrarse bajo supervisión médica, seguida de al menos un período de observación de 30 minutos. Las pautas actuales de inmunoterapia recomiendan un tratamiento continuo durante tres años para permitir el desarrollo del efecto modulador de la enfermedad. Por ello, como con cualquier tratamiento a largo plazo, la adherencia terapéutica es clave para la eficacia de la ITA, por lo que antes de prescribirla se debería determinar la capacidad del paciente para cumplir con el tratamiento diario con tabletas de ITSL. Para mayor información, la

Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EACCI) ha desarrollado una guía de práctica clínica que proporciona recomendaciones basadas en la evidencia para el uso de la ITA frente a ácaros del polvo doméstico como tratamiento adicional para el asma alérgica[27].

Finalmente, la principal necesidad insatisfecha en la historia de la ITA es la de biomarcadores predictivos de eficacia[37]. Existen varios marcadores biológicos clínicos de eficacia actual (síntomas, IgG4, citocinas…)[62,63], pero aún no podemos predecir a nivel individual quién responderá favorablemente.

La ITSL en la era COVID-19

En el momento en que se escribe este manuscrito (julio de 2020) nos encontramos inmersos en una pandemia debida al SARS-CoV-2, con más de 13 millones de afectados[64]. Esta circunstancia está desafiando el rendimiento y la eficiencia de los sistemas sanitarios, que se han visto colapsados, por lo que parece fundamental la reorganización de los sistemas para una adecuada asignación de los recursos.

La ITSL con comprimido liofilizado es un tratamiento de una vez al día. Además, después de que se haya administrado la primera dosis bajo supervisión médica y se tolere adecuadamente, las dosis posteriores pueden ser autoadministradas en el domicilio del paciente, lo que disminuye desplazamientos a los centros sanitarios, abaratando costes[5] y mejorando la seguridad frente al contagio de SARS-CoV-2. Además, este tipo de inmunoterapia permite no suspender el tratamiento en caso de nuevas oleadas y nuevos confinamientos y es una alternativa válida y segura para pacientes que iban a iniciar una terapia con ITSC[65].

Conclusiones

Desde un punto de vista histórico, en las últimas tres décadas se ha producido un desarrollo impresionante de la ITSL en comparación con la historia de un siglo de la ITA en general, con una clara mejoría de la eficacia, la seguridad y el papel de las preparaciones alergénicas estandarizadas.

La tableta de ITSL SQ®HDM ha demostrado ser un tratamiento eficaz en asmáticos con alergia a ácaros del polvo doméstico, con reducción de las agudizaciones y de la dosis de corticoides inhalados. El tratamiento es bien tolerado y compatible con la administración domiciliaria, con la excepción de la primera dosis, que debe tomarse bajo supervisión médica. Por ello, la evidencia actual respalda que las tabletas de ITSL frente a ácaros puedan considerarse como un tratamiento complementario en el asma alérgica, recomendado por las principales guías.

Bibliografía

1. Field K, Blaiss MS. Sublingual Versus Subcutaneous Immunotherapy for Allergic Rhinitis: What Are the Important Therapeutic and Real-World Considerations? Curr Allergy Asthma Rep. 2020;20:45.
2. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Thomas WR, Chapman MD, Lee BW, Caraballo L, et al. International consensus (ICON) on: clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. World Allergy Organ J. 2017;10:14.
3. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD001187.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. www.ginasthma.org.
5. Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. Allergol Int. 2018;67:301–8.
6. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta- analysis. Allergy. 2017;72:1597–631.
7. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72:1825–48.
8. Komlósi ZI, Kovács N, Sokolowska M, Van de Veen W, Akdis M, Akdis CA. Highlights of Novel Vaccination Strategies in Allergen Immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am. 2020;40:15–24.
9. Grossman J. One airway, one disease. Chest. 1997;111(2 Suppl):11S–16S.
10. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. Allergy. 2002;57:1048–52.
11. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911;177:1572–3.
12. Fitzhugh DJ, Lockey RF. Allergen immunotherapy: a history of the first 100 years. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:554–9.
13. Ogawa M, Kochwa S, Smith C, Ishizaka K, McIntyre OR. Clinical aspects of IgE myeloma. N Engl J Med. 1969;281:1217–20.
14. Frankland AW. Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1965;28:1–11.
15. Black JH. The oral administration of pollen: clinical report. J Lab Clin Med. 1928;13:709.
16. Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, Gevaert P, Akdis M, Bachert C, et al. Advances and highlights in allergen immunotherapy: on the way to sustained clinical

and immunologic tolerance. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1250–67.

17. Committee on the Safety of Medicines. CSM update: desensitizing vaccines. Br Med J. 1986;293:948.

18. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. J Allergy Clin Immunol. 1987;79:660–77.

19. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platt-Mills TAE. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1993;92:6–15.

20. Cox L, Aaronson D, Casale TB, Honsinger R, Weber R. Allergy immunotherapy safety: location matters! J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:455–7.

21. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. Allergy. 2006;61:185–90.

22. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. Clin Allergy. 1986;16:483–91.

23. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ (eds.). World Health Organization position paper: allergen immunotherapy—therapeutical vaccines for allergic diseases. Allergy. 1998;53(Suppl 54):1–15.

24. Bousquet J, Van Cauwenberge P (eds.). Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(5 Suppl):S240–S245.

25. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World allergy organization position paper 2013 update. World Allergy Organ J. 2014;7:6.

26. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al.; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol. 2020;145:70–80.

27. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy. 2019;74:855–73.

28. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018;73:765–98.

29. Calderón MA, Waserman S, Bernstein DI, Demoly P, Douglass J, Gagnon R, et al. Clinical Practice of Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma: An Expert Panel Report. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8:2920–36.e1.

30. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World allergy organization position paper 2009. Allergy. 2009;64 Suppl 91:1–59.

31. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockey R, Lieberman P, et al. Sublingual immunotherapy. A focused allergen immunotherapy practice parameter update. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;118:276–82.

32. Nelson HS. Allergen immunotherapy: what's new, what's next? Expert Rev Clin Immunol. 2015;11:959–61.

33. Tankersley M, Han JK, Nolte H. Clinical aspects of sublingual immunotherapy tablets and drops. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;124:573–82.

34. Tomás-Pérez M, González-Cavero L, Domínguez-Ortega J. Study on immunotherapy safety: clinical practice in allergy outpatient care. Rev Alerg Mex. 2018;65:357–61.

35. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderón M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:556–68.

36. Mitsias DI, Xepapadaki P, Makris M, Papadopoulos NG. Immunotherapy in allergic diseases - improved understanding and innovation for enhanced effectiveness. Curr Opin Immunol. 2020;66:1–8.

37. Passalacqua G. Specific immunotherapy: beyond the clinical scores. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;107:401–6.

38. Maciag MC, Phipatanakul W. Prevention of Asthma: Targets for Intervention. Chest. 2020;158:913–22.

39. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. Front Pediatr. 2019;7:246.

40. Marogna M, Massolo A, Passalacqua G. Effect of adjuvanted and standard sublingual immunotherapy on respiratory function in pure rhinitis due to house dust mite over a 5-year period. World Allergy Org J. 2017;10:7.

41. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Allergy Immunol. 2017;28:18–29.

42. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. EMEA/CHMP/EWP/18504/2006.

43. Food and Drug Administration (CDER). Allergic Rhinitis: Developing Drug Products for Treatment Guidance for Industry. Silver Spring, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2016. Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071293.pdf.

44. Vitiello G, Maltagliati L, Rossi O. New perspectives in allergen specific immunotherapy driven by big trials with house dust mite sublingual SQ® tablets. Clin Mol Allergy. 2020;18:10.

45. Komlósi ZI, Kovács N, Sokolowska M, Van de Veen W, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Subcutaneous and Sublingual Aeroallergen Immunotherapy: What Is New? Immunol Allergy Clin North Am. 2020;40:1–14.

46. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, et al. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. Clin Exp Allergy. 2001;31:54–60.

47. Passalacqua G, Villa G, Altrinetti V, Falagiani P, Canonica GW, Mariani G, et al. Sublingual swallow or spit? Allergy. 2001;56:578.

48. Moingeon P, Mascarell L. Induction of tolerance via the sublingual route: mechanisms and applications. Clin Dev Immunol. 2012;2012:623474.

49. ODACTRA™ House Dust Mite (Dermatophagoides Farinae and Dermatophagoides Pteronyssinus) Allergen Extract Tablet for Sublingual Use. Bedminster, NJ, USA: ALK-Abello. 2017. https://www.fda.gov/media/103397/download.

50. Nolte H, Plunkett G, Grosch K, Larsen JN, Lund K, Bollen M. Major allergen content consistency of SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablets and relevance across geographic regions. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;117:298–303.

51. Mosbech H, Deckelmann R, De Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:568–75.

52. De Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma–post hoc results from a randomized trial. Respir Med. 2014;108:1430–7.

53. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical Trial. JAMA. 2016;315:1715–25.

54. Hoshino M, Akitsu K, Kubota K. Effect of Sublingual Immunotherapy on Airway Inflammation and Airway Wall Thickness in Allergic Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7:2804–11.

55. Ellis AK, Gagnon R, Hammerby E, Lau A. Sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Canada: an alternative to minimize treatment costs? Allergy Asthma Clin Immunol. 2019;15:27.

56. Brüggenjürgen B, Reinhold T. Cost-effectiveness of grass pollen subcutaneous immunotherapy (SCIT) compared to sublingual immunotherapy (SLIT) and symptomatic treatment in Austria, Spain, and Switzerland. J Med Econ. 2018;21:374–81.

57. Green W, McMaster J, Babela R, Buchs S. Cost-effectiveness of the SQ HDM SLIT-tablet for the treatment of allergic asthma in three Eastern European Countries. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2019;51:68–74.

58. Cox LS, Murphey A, Hankin C. The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2020;40:69–85.

59. Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.2. 2017. Disponible en: www.gemasma.com.

60. Passalacqua G, Canonica GW. AIT (allergen immunotherapy): a model for the "precision medicine". Clin Mol Allergy. 2015;8:24.

61. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, et al. [GUIMIT 2019, Mexican Guideline on Immunotherapy. Guideline on the diagnosis of IgE-mediated allergic disease and immunotherapy following the ADAPTE approach]. Rev Alerg Mex. 2019;66 Suppl 1:1–105.

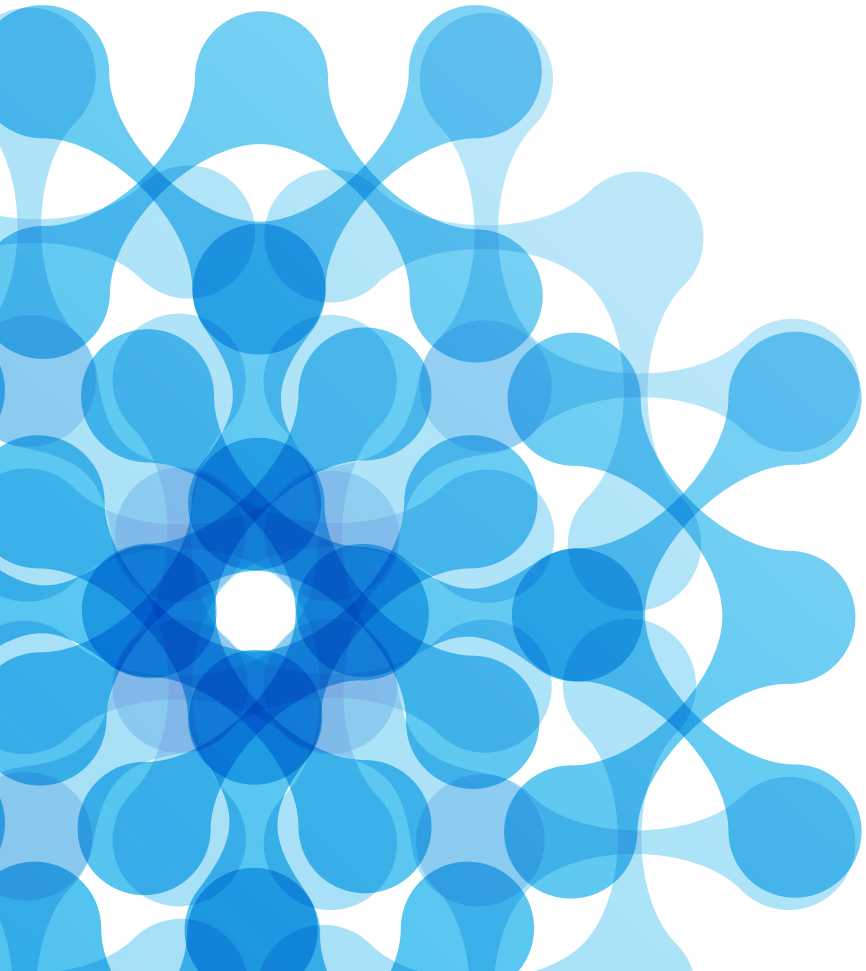
62. Senna G, Calderón M, Makatsori M, Ridolo E, Passalacqua G. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:375–80.

63. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy. 2017;72:1156–73.

64. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200715-covid-19-sitrep-177.pdf?sfvrsn=b1a193f3_2.

65. Malipiero G, Heffler E, Pelaia C, Puggioni F, Racca F, Ferri S, et al. Allergy clinics in times of the SARS-CoV-2 pandemic: an integrated model. Clin Transl Allergy. 2020;10:23.

Financiación: este artículo de revisión no ha tenido fuentes de financiación.



Con la colaboración de