

**“LOS CORTICOIDES INHALADOS Y SER ALÉRGICO  
PODRÍAN TENER UN EFECTO PROTECTOR FRENTE A  
LA COVID 19”**



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Grado de Medicina// Servicio de Alergia, Hospital Universitario Río  
Hortega**

**Autor: Ángel Mazarro López de los Mozos**

**Tutor 1: Alicia Armentia Medina**

**Tutor 2: Sara Martín Armentia**

# **ÍNDICE**

0. <u>Resumen / Abstract</u>	<u>2</u>
1. <u>Introducción</u>	<u>3</u>
1.1 <u>Glucocorticoides</u>	<u>3</u>
1.1.1 <u>Historia</u>	<u>3</u>
1.1.2 <u>Regulación metabólica y el receptor</u>	<u>3</u>
1.1.3 <u>Efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides</u>	<u>4</u>
1.1.4 <u>Estructura y desarrollo de los glucocorticoides sintéticos</u>	<u>5</u>
1.2 <u>COVID-19 y glucocorticoides</u>	<u>6</u>
2. <u>Planteamiento del problema</u>	<u>8</u>
2.1 <u>Justificación</u>	<u>9</u>
2.2 <u>Hipótesis y objetivos</u>	<u>10</u>
3. <u>Material y métodos</u>	<u>10</u>
3.1 <u>Estudio de variables</u>	<u>11</u>
3.2 <u>Análisis estadístico</u>	<u>12</u>
4. <u>Resultados</u>	<u>12</u>
4.1 <u>Pacientes asmáticos</u>	<u>12</u>
4.2 <u>Pacientes geriátricos</u>	<u>13</u>
4.3 <u>Pacientes alérgicos</u>	<u>13</u>
5. <u>Discusión</u>	<u>14</u>
6. <u>Conclusión</u>	<u>16</u>
7. <u>Bibliografía</u>	<u>17</u>
8. <u>Anexos</u>	<u>21</u>
9. <u>Póster</u>	<u>26</u>

**Resumen:** El 11 de marzo de 2020, la OMS caracteriza como pandemia la nueva COVID-19. A partir de entonces, comienza una carrera de fondo con el objetivo de encontrar soluciones que combatan la enfermedad, y en definitiva salven vidas. Dentro de las opciones que se han barajado se encuentran los glucocorticoides, cuyo empleo en estos pacientes sigue siendo es controvertido. Sin embargo, teniendo en cuenta sus efectos en el organismo y las complicaciones clínicas típicas de la COVID-19, su uso controlado podría ser beneficioso en la lucha contra la infección. En concreto, el tratamiento con corticoides inhalados (CSI), los cuales actúan directamente en la vía respiratoria. El objetivo de este trabajo es estudiar precisamente el efecto de estos últimos en dos grupos que los utilizan como parte de su tratamiento base, y que, además, son considerados vulnerables a la COVID-19: 139 pacientes con asma de difícil control, y 134 pacientes que se encuentran en residencias geriátricas. A parte de la infección por SARS-CoV-2, se tienen en cuentas otras variables como, datos demográficos, epidemiológicos, manifestaciones clínicas o datos clave de laboratorio. Los resultados obtenidos indican que existen una serie de factores, a parte de los CSI, que podrían ayudar a proteger contra la COVID-19. Entre ellos tener alergia y/o asma alérgica, ya que presentan una respuesta celular de tipo TH2.

**Palabras claves:** COVID-19, SARS-CoV-2, corticoides inhalados, alergia, asma tipo 2, residencia de ancianos.

**Abstract:** On March 11, 2020, the WHO characterizes the new COVID-19 as a pandemic. From then on, a long process begins with the aim of finding solutions that fights the disease and ultimately saves lives. Among the options that have been considered are glucocorticoids, whose use in these patients is controversial today. However, thanks to its properties and the typical clinical complications of COVID-19, its controlled use could be beneficial in fighting infection. Specifically inhaled corticosteroids, which act directly in the respiratory tract. The objective of this research is to study the effect of inhaled corticosteroids (ICS) in two groups that use them as part of their base treatment, and that are considered vulnerable to COVID-19: 139 patients with difficult-to-control asthma, and 134 patients who are in nursing homes. Apart from the SARS-CoV-2 infection, other variables will be considered, such as epidemiological data, clinical characteristics or key lab data. The results obtained indicate that there are a series of factors, apart from ICS, that could help protect during COVID-19. Including being allergic or allergy asthma, since they have a TH2-type cellular response.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, inhales corticosteroids, allergy, asthma type 2, nursing home.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Glucocorticoides

### 1.1.1 Historia

Los primeros pasos que llevaron al descubrimiento de los glucocorticoides tuvieron lugar en el siglo XIX cuando el médico Thomas Addison describió que los pacientes que padecían fatiga, degeneración muscular, pérdida de peso y un extraño oscurecimiento de la piel podían obtener efectos beneficiosos de extractos suprarrenales. Esta enfermedad ahora se conoce como enfermedad de Addison, que es una forma de insuficiencia suprarrenal, y que consiste en el déficit de dichas hormonas <sup>(1)</sup>.

### 1.1.2 Regulación del metabolismo y el receptor

Los glucocorticoides son hormonas esteroides esenciales para el funcionamiento diario de los mamíferos. Están involucrados en varios procesos fisiológicos, en concreto, en: el metabolismo, el equilibrio de agua y electrolitos, la respuesta inmune, el crecimiento, la función cardiovascular, el estado de ánimo y las funciones cognitivas, la reproducción, y el desarrollo <sup>(1)</sup>.

Se sintetizan principalmente en la corteza de la glándula suprarrenal, junto con la aldosterona y la deshidro-epi-androsterona (DHEA), aunque también pueden ser producidos por el timo, los vasos sanguíneos, el cerebro y las barreras epiteliales. Una vez secretados al torrente sanguíneo, se unen y son transportados por proteínas plasmáticas que los mantienen inactivos. La globulina transportadora de corticosteroides (CBG) es la principal proteína transportadora, cargando alrededor del 80-90% de los glucocorticoides en el plasma, en comparación con la albúmina que se encarga de transportar una menor proporción <sup>(1)</sup>.

Debido a su naturaleza lipofílica, los glucocorticoides libres difunden a través de la membrana celular para ejercer su función. Sin embargo, su biodisponibilidad real en el citoplasma está regulada por el equilibrio entre las formas activas e inactivas. Dos enzimas son responsables de la conversión entre cortisona inactiva y el cortisol activo. Mientras que la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 $\beta$ -HSD1) cataliza la conversión de cortisona en cortisol, la 11 $\beta$ -HSD2 lleva a cabo la reacción opuesta <sup>(1)</sup>.

Más tarde, las formas biológicamente activas se unen al receptor intracitoplasmático de glucocorticoides (GR), identificado como el receptor principal, y responsable de los efectos fisiológicos y farmacológicos de las hormonas esteroides.

Este receptor es un miembro de la familia de los receptores nucleares, que constituyen un grupo de receptores intracelulares que se unen al ADN y controlan la transcripción a través de diferentes mecanismos y obteniendo diferentes tipos de resultados <sup>(2)</sup>. A esta familia también pertenecen otros como: el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona, el receptor de andrógenos y el receptor de mineralocorticoides (MR), así como varios receptores sin ligando conocido <sup>(1)</sup>.

El GR está muy relacionado con el MR, y por ello exhiben cierta reactividad cruzada. En concreto, aunque el GR es activado solo por glucocorticoides, el MR es activado tanto por sus propios ligandos, los mineralocorticoides, como por los anteriores. Este hecho es importante a la hora de tener en cuenta los posibles efectos adversos como consecuencia de la administración de glucocorticoides <sup>(1)</sup>.

### **1.1.3 Efecto antiinflamatorio**

Tras la unión al receptor, se forma un complejo que se transloca al núcleo interactuando con el ADN, y dando lugar a efectos sobre la transcripción de genes y sobre eventos postraduccionales, obteniendo así diferentes resultados. Entre ellos, el que nos interesa, es la reacción antiinflamatoria que se desencadena <sup>(3)</sup>, que consiste principalmente en:

- Unión y bloqueo de sitios promotores de genes proinflamatorios, como la IL -1-alfa e IL-1-beta.
- Reclutamiento de factores de transcripción para secuencias promotoras de genes que codifican productos génicos antiinflamatorios, por ejemplo: I-kappa-B-alfa, o IL- 10, entre muchos otros.
- Inhibición de la síntesis de casi todas las citocinas inflamatorias conocidas.
- Regular al alza la síntesis de la enzima convertidora de angiotensina y de las enzimas endopeptidasas neutras que degradan la bradicinina, que es un péptido vasodilatador encargado de muchas de las formas de angioedema.
- Suprimir la producción de eicosanoides inflamatorios, principales metabolitos del ácido araquidónico, en las células fagocíticas al inducir la síntesis de lipocortina-1, macrocortina y / o lipomodulina. Todas ellas inhiben la fosfolipasa A2, que en condiciones normales hidroliza los fosfolípidos de membrana produciendo ácido araquidónico y dando lugar a la reacción de inflamatoria <sup>(3,4)</sup>.
- Suprime la síntesis de ciclooxigenasa-2, la principal isoforma de ciclooxigenasa responsable de la producción de prostaglandinas en los sitios de lesión e inflamación tisular. Aunque no parecen afectar la síntesis de COX-1 constitutiva.

El mecanismo de acción de los corticoides también tiene repercusión sobre las células inmunitarias <sup>(3)</sup>, en concreto:

- Produce leucocitosis neutrofílica, y en menor medida de monocitos y macrófagos. Esta elevación de los niveles de leucocitos no se produce por una mayor producción, sino porque se reduce su capacidad de adherencia de al endotelio vascular, imposibilitando su salida de la circulación. Esto se traduce en la supresión de la respuesta inflamatoria, debido a la imposibilidad de estas células para entrar a los sitios de infección y lesión tisular.
- Inhibición de la respuesta fagocítica y microbicida de macrófagos y monocitos, así como su producción de eicosanoides y citocinas inflamatorias <sup>(3,4)</sup>.
- Gran reducción en la circulación de eosinófilos, así como de la producción de citocinas y desgranulación por parte de los mastocitos y basófilos.
- Linfopenia aguda con mayor afectación de las células T, pudiéndose alterar diversas funciones de estas. Las células B se ven menos afectadas y la producción de anticuerpos se conserva en gran medida, de hecho, los niveles de Ig M se mantienen estables. El tratamiento crónico con glucocorticoides sí que puede desarrollar hipogammaglobulinemia.

### 1.1.4 Estructura y desarrollo de los glucocorticoides sintéticos

La configuración delta-4,3-ceto-11-beta, 17-alfa, 21-trihidroxi (Figura 1) es necesaria para la actividad glucocorticoide y está presente en todos los glucocorticoides tanto naturales como sintéticos <sup>(5)</sup>.

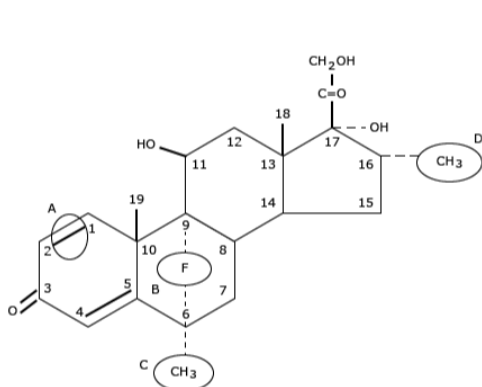


Figura 1. Configuración delta-4,3-ceto-11-beta, 17-alfa, 21-trihidroxi.

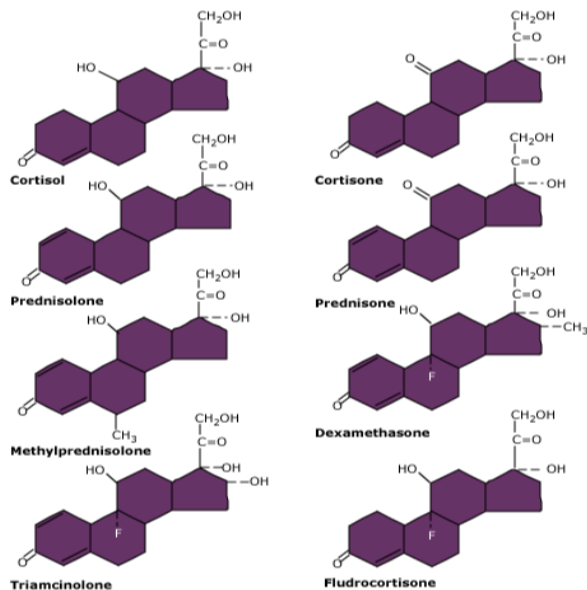


Figura 2. Estructuras de cortisol, cortisona y varios de los glucocorticoides sintéticos más recetados.

Utilizando como base la estructura de los glucocorticoides endógenos, la industria farmacéutica ha desarrollado varios glucocorticoides sintéticos (**Figura 2**). Un ejemplo consiste en la introducción de un doble enlace entre las posiciones 1 y 2 de la hidrocortisona, resultando en la formación de prednisolona, que tiene aproximadamente cuatro veces más actividad glucocorticoide que el cortisol <sup>(5)</sup>. Los glucocorticoides sintéticos presentan propiedades optimizadas respecto a los endógenos, que los hacen idóneos para tratar a pacientes con trastornos inflamatorios, alérgicos e inmunológicos. Entre las características destacamos <sup>(1)</sup>:

- Mayor potencia al ser mucho mejores activadores del GR que el cortisol.
- Más específicos, ya que los endógenos activan tanto el GR como el MR. Sin embargo, muchos sintéticos, por ejemplo, la dexametasona o metilprednisolona, actúan casi exclusivamente sobre el GR.
- Los sintéticos pueden o no estar sujetos a procesamiento por 11 $\beta$ -HSD1 / 2, lo que tiene un impacto importante en su biodisponibilidad.
- La mayoría de los sintéticos tampoco se unen a las proteínas transportadoras como CBG.

Existen diferentes vías de administración, en función de la patología y el objetivo del tratamiento, que van desde la vía parenteral y oral, hasta los corticoides inhalados (CSI) y tópicos. Como cualquier otro fármaco, no están exentos de efectos adversos, que variarán en función del tipo de glucocorticoide, la dosis, la frecuencia y el sistema de administración utilizado. Entre las reacciones adversas más importantes que se pueden desarrollar a nivel sistémico, se encuentran: la supresión del eje hipotálamo-hipofisiario, el síndrome de Cushing, osteoporosis, hiperglucemia, enfermedades cardiovasculares e infecciones; que aparecen principalmente cuando se administran a dosis altas durante períodos prolongados <sup>(5,6)</sup>.

## **1.2 COVID-19 y glucocorticoides**

El causante de la nueva enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es el SARS-Cov-2, que es un miembro de la familia coronavirus, en concreto del género beta. Se trata de un virus con envoltura y no segmentado, que posee un ARN monocatenario en sentido positivo. El principal método de transmisión de la COVID-19 es a través de la inhalación de gotas de Flügge y del contacto, directo o indirecto. Los síntomas más comunes que se desarrollan son tos seca, fiebre y dificultad para respirar, aunque también pueden aparecer otros como dolor de garganta, de cabeza, mialgia, fatiga y diarrea <sup>(7,8)</sup>.

La evidencia establece que se dirige principalmente a las células epiteliales de las vías respiratorias y alveolares, a las células endoteliales vasculares, y a los macrófagos del pulmón <sup>(9)</sup>. Todas expresan en su superficie el receptor diana de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es utilizado por el SARS-CoV-2 para invadir las células del huésped. En este proceso de introducción a la célula, también es importante la participación de la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) <sup>(10)</sup>.

La invasión por parte del SARS-CoV-2 y la destrucción de las células pulmonares desencadenan una respuesta inmune local, reclutando macrófagos y monocitos que responden ante la infección, liberan citocinas y activan las respuestas inmunitarias adaptativas de las células T y B <sup>(9)</sup>. En la mayoría de los casos, este proceso es suficiente para resolver el problema, sin embargo, en otros se produce una respuesta inflamatorias agresiva, caracterizada por hiperinflamación, alteraciones en la coagulación y disfunción de la respuesta inmune, muy parecido a lo que ocurre en los pacientes con sepsis <sup>(11)</sup>. Es por ello por lo que muchos de los que presentan un cuadro grave de COVID-19 acaban falleciendo por síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar, tormenta de citocinas, insuficiencia multiorgánica y coagulopatía difusa <sup>(10)</sup>.

Se sabe que el cuadro grave de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) causado por la enfermedad, puede conducir directamente a insuficiencia respiratoria, constituyendo esta la principal causa de muerte. Por otro lado, el sistema inmunitario, en respuesta al patógeno, puede desencadenar una gran liberación de citocinas, dando lugar a una tormenta de estas pequeñas proteínas y síntomas de sepsis, desembocando en otra causa de muerte, esta vez por disfunción orgánica. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad en los pacientes no se debe solo a la infección viral sino también a la respuesta del propio individuo <sup>(9)</sup>.

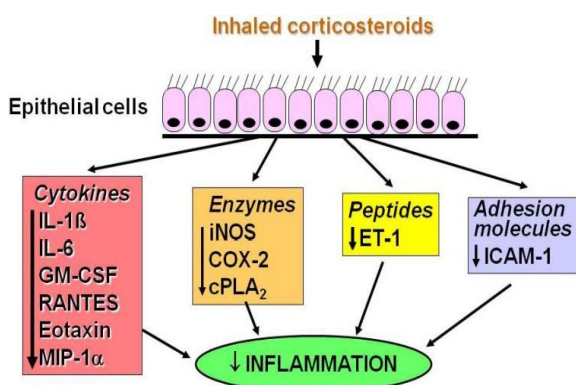
Otra forma de ataque que se ha descrito es que el SARS-CoV-2 expresa una secuencia de aminoácidos viral que imita la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) del huésped. Esta secuencia permite que el virus escape de la respuesta inmune del paciente, debido a que cuando el sistema inmune libera anticuerpos específicos, se unen a la propia ACTH del huésped. Este proceso previene la supresión inflamatoria característica de los corticosteroides, lo que permite que el virus induzca la cascada inflamatoria, que termina alterando el sistema inmunológico del paciente y, en última instancia, puede causar insuficiencia orgánica múltiple, incluyendo el SDRA <sup>(11)</sup>.

En base a las características fisiopatológicas e inmunológicas que la COVID-19 presenta sobre el organismo, controlar la respuesta inflamatoria puede ser tan



importante como atacar al virus. Por ello, las terapias que inhiben la infección viral y las que se encargan de regular las respuestas inmunes disfuncionales, pueden combinarse con el objetivo de bloquear los diferentes mecanismos de lesión <sup>(9)</sup>. Con motivo de los efectos que causan los corticoides sobre el sistema inmunitario, se han planteado como tratamiento en pacientes infectados por SARS-CoV-2, sin embargo, esta opción se ha convertido de nuevo en un dilema para los médicos que a diario luchan contra la enfermedad <sup>(11)</sup>.

Teniendo en cuenta el tropismo del virus por las células epiteliales del tracto respiratorio inferior, es interesante estudiar el beneficio que puede tener el uso supervisado de CSI en estos pacientes (**Figura 3**). Estos constituyen el tratamiento más eficaz y que mejor controla la enfermedad asmática (Anexo 1), suprimiendo la inflamación e hiperreactividad de las vías respiratorias, manejando los síntomas y previniendo la exacerbaciones <sup>(12)</sup>. Además de presentar menos reacciones adversas que los glucocorticoides administrados por vía oral, también son de menor gravedad, produciéndose mayoritariamente a nivel local, y entre los cuales destacan la disfonía y la candidiasis orofaríngea <sup>(13)</sup>



**Figura 3. Efecto de los CSI en las células epiteliales del tracto respiratorio.**

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El 31 de diciembre de 2019 saltan las alarmas por un brote epidémico de neumonía de causa desconocida en Wuhan. El 11 de marzo de 2020 a esta nueva enfermedad ya se le caracteriza como pandemia, consiguiéndose expandir en tiempo récord por todo el mundo, dejando a su paso elevadas cifras de afectados y muertos, que aún, un año después, continúan en aumento.

España es uno de los países más damnificados, y es que, desde el comienzo de la crisis sanitaria por COVID 19, nuestro sistema sanitario ha estado expuesto a un nivel extremo de saturación. La gravedad de la situación ha llevado a que los profesionales

de la salud doblaran sus esfuerzos y horas de trabajo, siguiendo en todo momento las normativas internacionales y planes de contingencia, que iban estableciendo los expertos, y la experiencia de médicos, procedentes de todas las partes del planeta, manifestada en forma de publicaciones.

Dentro de los afectados, el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Río Hortega, ha visto como durante la pandemia, con motivo del distanciamiento social, la mayoría de los cuidados de alergias/inmunología se han pospuesto. A pesar de ello, se ha continuado con el control de los pacientes a través de aplicaciones telemáticas, y se ha tenido la oportunidad de evaluar el curso de la infección por SARS-CoV-2 en todos ellos.

Por otra parte, los alergólogos se han visto obligados a abandonar sus lugares habituales de trabajo para ser enviados a residencias, paliativos y servicios de atención domiciliaria. Entre dichos profesionales se encontraba la Dra. Alicia Armentia, quien atendía las necesidades de las residencias de la tercera edad, a la par que vigilaba el curso de los pacientes con asma grave. Resultado del duro trabajo han surgido dos proyectos de investigación, uno de los cuáles ha hallado sorprendentes resultados en pacientes alérgicos y pacientes tratados con CSI.



**Figura 4. Grupo Covid en residencias.**

## **2.1 Justificación**

En este estudio se compararon los síntomas respiratorios de los residentes geriátricos y los pacientes con asma no controlada, un gran porcentaje de los cuales se encontraban previamente sensibilizados frente a alérgenos. Curiosamente se observó que los pacientes alérgicos y los tratados anteriormente con CSI tenían mejor pronóstico frente a la infección por coronavirus. Las posibles explicaciones ante estos hechos y que fundamentan esta investigación son:

1. El COVID-19 parece seguir una vía inmunológica Th2, que es la misma que siguen también los procesos alérgicos, por lo que podría haber una competencia que favoreciera y protegiera a las personas atópicas.
2. Un gran porcentaje de pacientes que habían estado tomando CSI, a pesar de dar positivo en la PCR por COVID-19, no presentaron síntomas.

## **2.2 Hipótesis y objetivos**

Cuando comenzaron a salir a la luz los casos de coronavirus, no había un claro consenso sobre qué hacer ante la infección. Una de las recomendaciones recibidas era no administrar corticoides, que solo eran utilizados vía sistémica y en la fase más grave de la enfermedad, obteniéndose pobres resultados. Sin embargo, se ha visto que los pacientes con alergia y los que recibían tratamiento con CSI, presentan mejores resultados ante la enfermedad, por lo que podría ser beneficioso el empleo de estos últimos.

Sin ningún conflicto de interés, el objetivo de esta investigación es valorar el posible efecto positivo que presentan los CSI y el ser alérgico, frente a la infección por coronavirus. Para ello estudiaremos a pacientes atendidos en geriátricos, y con asma de difícil control. Ambos grupos se definen como personas de riesgo ante la COVID-19 y, además, los CSI forman parte del tratamiento habitual de muchos de ellos.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realiza un estudio descriptivo observacional transversal sobre la COVID-19 en aquellos pacientes considerados de mayor riesgo, en concreto: 139 asmáticos de difícil control (122 adultos y 17 niños, 84% de los cuales sensibilizados frente a alérgenos ambientales), y 134 pacientes de centros geriátricos pertenecientes al Área de Salud de Valladolid. Los pacientes asmáticos, proceden de la Base de Datos de Consulta de la Unidad de Asma de Control Difícil del Hospital Universitario Río Hortega. Fueron controlados en todo momento telemáticamente por una aplicación móvil, que ellos mismos usaban, disponible para la plataforma de móvil Android y Apple IOS, y distribuible a través de Google Store. Todos los participantes firmaron previamente un consentimiento informado, y el proyecto fue aceptado por el Comité de Ética del hospital.

Según los criterios de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.4), se define asma mal controlada como: aquellos pacientes, tanto niños como adultos, con

asma severa, ataques que son potencialmente mortales o que conllevan hospitalizaciones frecuentes, y que además requieren el uso crónico de CSI (Anexo 1).

Con motivo de las extremas circunstancias en las que se desarrolló este estudio, no ha habido criterios de inclusión ni de exclusión, pues en ningún momento se propuso como un ensayo clínico. Además, debido a necesidad social de información, en un periodo reducido de tiempo no han parado de emerger artículos que tratan sobre diferentes aspectos que pueden ayudar a combatir la COVID-19, es por ello que este trabajo finalmente se publicó en enero de 2021 (14).

### 3.1 Estudio de variables

Los pacientes con COVID-19 fueron diagnosticados utilizando la prueba PCR (Seegene®). A parte de los registros médicos, recogidos electrónicamente, se incluyeron otras variables como datos demográficos, epidemiológicos, manifestaciones clínicas o resultados clave de laboratorio, en concreto:

<p><b>Datos sociodemográficos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad, sexo, características sociofamiliares en cuanto a la pandemia.</li> <li>• Evaluación de la situación socioeconómica, el aislamiento social y la convivencia en el hogar con paciente infectado.</li> </ul>	<p><b>Datos clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de asma</li> <li>• Comorbilidades más frecuentes: obesidad, rinitis, poliposis, Intolerancia a AINES, atopia, diabetes, hipertensión, cardiopatía.</li> <li>• Medicación habitual.</li> </ul>
<p><b>Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACT: test del control del asma en &gt;12 años.</li> <li>• CAN: cuestionario del control del asma en &lt;12 años (Anexo 1).</li> </ul>	<p><b>Flujo Espiratorio Máximo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medido en asmáticos con el aparato DATOSPIR PEAK-10.</li> </ul>
<p><b>Pacientes asmáticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previamente realizados tests prick e Ig E a una batería de aeroalérgenos y alimentos. Los casos graves de asma tenían un estudio molecular CRD (Anexo 2).</li> </ul>	<p><b>Tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Broncodilatadores.</li> <li>• CSI o sistémicos.</li> <li>• Antihistamínicos.</li> <li>• Inmunoterapia específica.</li> <li>• Inmunomoduladores biológicos.</li> <li>• Hidroxicloroquina.</li> <li>• Azitromicina.</li> <li>• Antirretrovirales.</li> <li>• Otros tratamientos contra la Covid-19.</li> </ul>

### 3.2 Análisis Estadístico

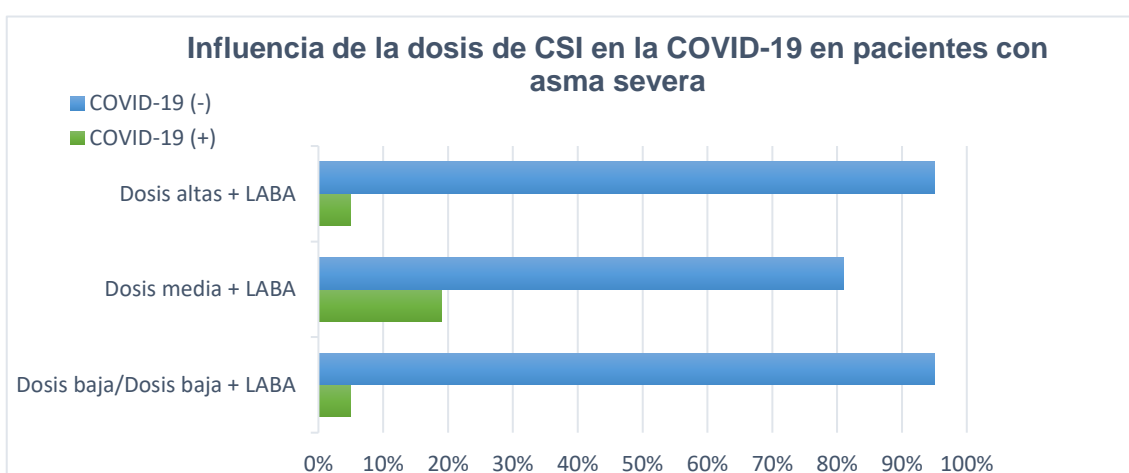
Se utilizó la prueba T de student para comparar la media de las variables cuantitativas continuas, y la Chi-cuadrado para las proporciones de ambos grupos. La asociación entre el efecto del tratamiento sobre los resultados se determinó con la Odds ratio. Esta última fue calculada a partir de la relación entre la probabilidad de, utilizando CSI conseguir un FEV1/CVF>0.90 y una puntuación en el cuestionario de calidad de vida de los pacientes con asma >24, en comparación con el cuidado habitual de los pacientes con COVID-19. En base a ciertas características claves, las proporciones fueron ajustadas para evitar posibles desequilibrios entre los diferentes grupos en tratamiento.

## 4. RESULTADOS

Contamos con 139 pacientes con asma de difícil control y 134 procedentes de residencias de ancianos completaron el protocolo (Anexo 3). El sexo predominante fue el femenino tanto en el grupo de pacientes asmáticos, con un 77.53% de representación, como en el de pacientes geriátricos con un 91,68%. La edad media fue de 35 años en los asmáticos y de 89,4 años en los geriátricos, tratándose precisamente esta de la única diferencia sociodemográfica significativa ( $p<0,001$ ) entre ambos.

### 4.1 Pacientes asmáticos

Todos los pacientes estaban en tratamiento con CSI, sin embargo, existían diferencias en cuanto a las dosis administradas, ya que: 82 pacientes recibían B-agonistas de acción larga (LABA) y corticoides a dosis bajas, 37 a dosis medias y 20 a dosis altas. Presentaron de manera significativa mejores resultados en la espirometría y en los cuestionarios de calidad ( $p=0,0001$ ) y aunque trece de ellos se infectaron, en ninguno se llegó a descontrolar la enfermedad, teniendo un buen pronóstico.

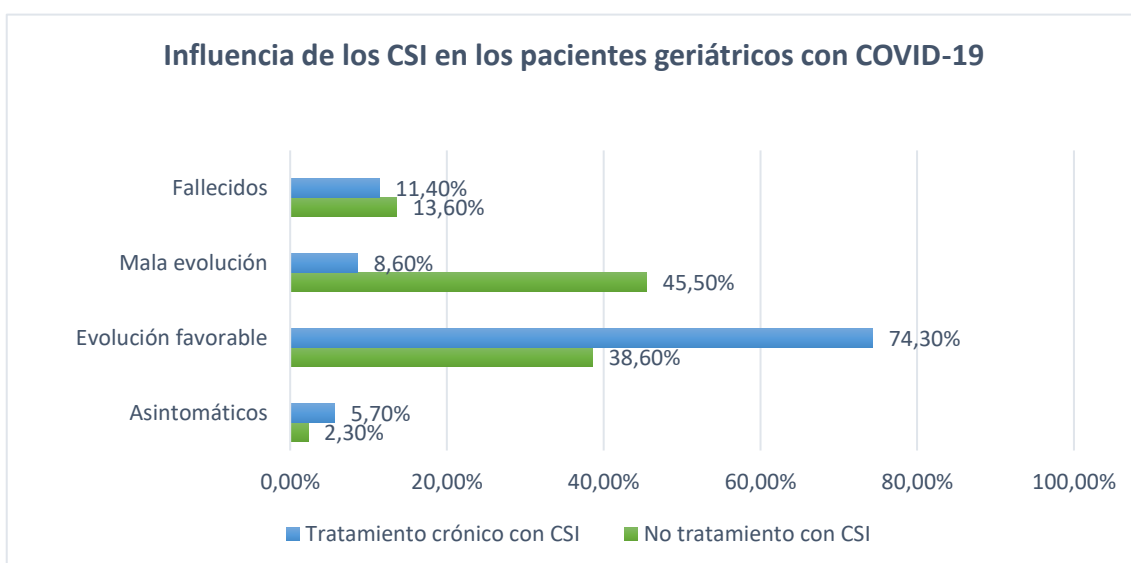


Hasta un total de 40 pacientes se encontraban con inmunoterapia inhalada específica, y un 8% recibía tratamiento inmunomodulador, en concreto: 7 con mepolizumab, 4 omalizumab y 1 benralizumab. Ninguno fue infectado por SARS-CoV-2, o si lo hizo, no sufrió graves complicaciones.

#### 4.2 Residencias de ancianos

En las 64 residencias asistidas se llevaron a cabo los mismos protocolos preventivos y terapéuticos, todos ellos previamente consensuados por un grupo de profesionales. De los 134 pacientes geriátricos, el 60% (80) fueron positivos en COVID-19. Dentro de los afectados distinguimos dos grupos: un 43% (35) de pacientes tratados con CSI por diferentes patologías (EPOC, insuficiencia respiratoria, asma); y otro 57% sin ellos. Ambos grupos eran comparables y homogéneos en cuanto a rango de edad y pluripatología.

El 80% de los tratados con CSI presentó una evolución favorable, en comparación al 41% de pacientes que no recibía el tratamiento. De estos últimos, además, un 46% mostró un cuadro más severo y hasta un 14% falleció, frente al 8.6% y 11.4% respectivamente del grupo tratado ( $p < 0.004$ ).



#### 4.3 Pacientes alérgicos

Había hasta un total de 109 (78,4%) pacientes asmáticos sensibilizados frente alérgenos, y ninguno de ellos contrajo la enfermedad. Además, dentro del grupo de los residentes con COVID-19, de los 39 que tenía algún tipo de alergia, 25 tuvieron un buen pronóstico o directamente fueron asintomáticos en contraposición a los no alérgicos que tuvieron peores resultados con 29 muertes ( $p < 0.005$ ).

## 5. DISCUSIÓN

En la actualidad, es bien sabido que la edad avanzada, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, ciertas neoplasias malignas y la diabetes son factores de riesgo para desarrollar una enfermedad grave como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. Lo que aún no está claro es si enfermedades respiratorias crónicas como el asma, también se encuentran entre ellos <sup>(15)</sup>.

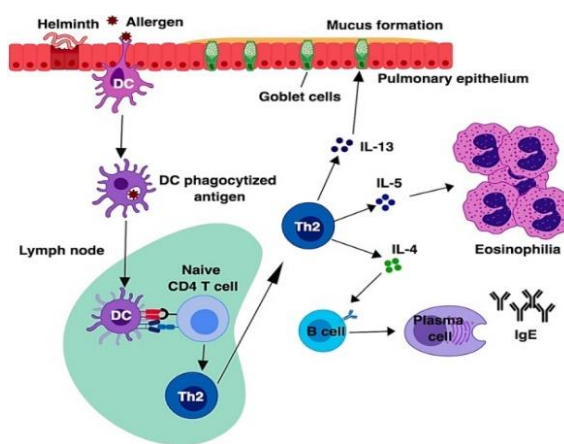
Esta última incógnita es de vital importancia para la salud pública ya que, el asma es la enfermedad pulmonar inflamatoria crónica más prevalente en todo el mundo, y son precisamente las infecciones virales del tracto respiratorio superior las causas más frecuentes de exacerbación de la misma, en concreto el virus sincitial en niños y el rinovirus en adultos <sup>(15,16)</sup>. Por ello es importante conocer bien las consecuencias que conllevaría la invasión del SARS-Cov-2 en un paciente asmático.

Actualmente, los CDC clasifican a los pacientes con asma moderada-grave o no controlada, como pacientes que tiene más riesgo de ser hospitalizados por COVID-19 <sup>(17)</sup>. Sin embargo, numerosos estudios que han abordado esta cuestión muestran resultados discrepantes y apuntan hacia numerosos factores que pueden influir en la susceptibilidad y gravedad del coronavirus en pacientes con asma. Entre estos se incluyen la edad, la gravedad del asma en sí, el fenotipo, el tratamiento y las comorbilidades acompañantes <sup>(18)</sup>. Por ejemplo, en cuanto al fenotipo, se ha visto que los adultos con asma no alérgica tenían un mayor riesgo de COVID-19 grave, y que por el contrario, este riesgo no fue significativamente elevado en pacientes con asma alérgica <sup>(19)</sup>.

En cuanto a los resultados de nuestro estudio, se comprobó que los pacientes con asma no presentaron recaídas, a pesar de los elevados niveles de pólen existentes durante el tiempo de recogida de datos. Sin duda uno de los factores que pudo contribuir a este descenso fue el confinamiento domiciliario durante el inicio de la pandemia. Este dio lugar a: una menor exposición a factores ambientales; un mayor control de las medias de higiene; se redujo de manera significativa la contaminación atmosférica; y además durante este periodo se controló mejor la enfermedad gracias a una elevada adherencia al tratamiento por miedo al empeoramiento de la sintomatología <sup>(18)</sup>.

También se pudo ver que la previa sensibilización alérgica en ambos grupos se asoció a un mejor pronóstico. Una posible explicación a este dato es que la COVID-19 provoca una respuesta inmune de tipo Th 2, que está mediada por varias citocinas que regulan diversas funciones celulares, que van desde la inmunidad del parásito antihelmíntico hasta enfermedades alérgicas como el asma alérgico <sup>(20,21)</sup>. Es por ello

por lo que se puede conseguir una respuesta que favorezca a los pacientes alérgicos, asmáticos tipo 2, o incluso a aquellos afectados de áreas endémicas de la parasitosis. En concreto, las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias se caracterizan por producir una inflamación impulsada por células Th 2 que conlleva un aumento de los niveles de producción de IL-4, IL-5 e IL-13, eosinofilia en sangre y vías respiratorias, niveles elevados de anticuerpos IgE específicos de alérgenos y la activación de mastocitos y basófilos (**Figura 5**) <sup>(21)</sup>. Esta protección podría deberse: al aumento de la producción de linfocitos que combate la linfopenia, marcador bien establecido de gravedad de COVID-19; así como la eosinofilia y mastocitosis característica en estos pacientes, que también ayudarían frente la infección <sup>(22)</sup>.



**Figura 5. Respuesta inmune tipo 2.**

Por otra parte, la ACE-2, como se ha mencionado anteriormente, sirve como mecanismo principal para que el SARS-CoV-2 ingrese a las células huésped. Se han detectado niveles marcadamente reducidos de transcripciones de ACE-2 en las células epiteliales nasales y bronquiales de personas alérgicas. Esta disminución se asocia con la exposición y sensibilización frente a alérgenos, y niveles altos de IgE, que es lo que ocurre en personas alérgicas y asmáticas <sup>(22)</sup>. Además de la ACE-2, también se ha demostrado una expresión reducida del ARNm de la TMPRSS2, actor clave en el proceso de fusión de la membrana de la célula-virus, en las células del esputo en aquellos pacientes asmáticos tratados con CSI <sup>(23,24)</sup>.

Con relación a esto último, indicamos que otro factor que pudo influir en nuestros resultados fue que estos pacientes no dejaron de utilizar los CSI, precisamente para evitar el descontrol de su enfermedad. Sin embargo, al considerarse inmunosupresores, en la actualidad se pone en duda si las personas positivas para la COVID-19 y que deben continuar con ellos o suspenderlos.

Como se ha podido observar en nuestros pacientes, la edad avanzada, el mayor número de comorbilidades y los peores resultados en la analítica se han asociado con



una mayor severidad en la infección por SARS-CoV-2. Por lo general, la principal manifestación clínica ha sido en forma de síndrome inflamatorio mediado por la liberación de citocinas, como ocurre en las neumonitis por hipersensibilidad <sup>(25)</sup>, donde se ha visto que los glucocorticoides aceleran la recuperación inicial, especialmente en pacientes con síntomas graves, pruebas de función pulmonar anormales o afectación radiográfica extensa <sup>(26)</sup>. La propia Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el empleo de corticoides sistémicos, en casos avanzados de la enfermedad COVID-19 <sup>(27)</sup>.

Existe evidencia que sugiere que tomar CSI puede ser beneficioso para tratar las infecciones por virus, específicamente las debidas al coronavirus. Estudios establecen que: el pretratamiento de células epiteliales respiratorias humanas in vitro tiene acciones inhibitoras sobre la replicación del coronavirus HCoV-229E y la producción de citocinas; bloquea la replicación del ARN del SARS-CoV-2; e inhibe su actividad citopática <sup>(28)</sup>. Todo ello puede contribuir enormemente a la hora de disminuir el riesgo de desarrollo de COVID-19 o la gravedad de la enfermedad.

Por último, se ha observado que el empleo de corticoides a dosis bajas, de forma precoz y durante un corto periodo de tiempo, es beneficioso para los pacientes graves con COVID-19, sin retrasar el aclaramiento del ARN del SARS-CoV-2 y participando en la síntesis de anticuerpos Ig G <sup>(29)</sup>. Estos dos últimos constituyen dos de los principales motivos por los que no se indicaba el tratamiento con corticoides en estos pacientes.

## **6. CONCLUSIÓN**

La situación de extrema gravedad en la que nos encontramos ha pillado por sorpresa a todo el mundo, pero en especial a la comunidad científica. La necesidad de medidas en forma de tratamiento para combatir la enfermedad es todo un desafío, pues lo que conlleva años y años de estudio, debe conseguirse en un tiempo mucho más reducido. Aunque todavía queda mucho camino por recorrer, contra todo pronóstico, se están obteniendo resultados muy positivos con los que poco a poco se está logrando revertir la situación.

Además de continuar con las medidas generales ya implantadas desde el inicio de la pandemia (Anexo 4), según este estudio podemos concluir que:

- La edad, las comorbilidades previas, diferentes al asma y a la alergia, y los peores resultados analíticos fueron asociados a mayor gravedad de la infección.

- Emplear CSI de manera controlada durante la enfermedad, podrían ejercer un efecto positivo y específico en los pulmones, sin riesgo de empeorar la infección viral y repercutiendo en un mejor pronóstico. Las personas que los utilizan como tratamiento de base, deben continuar con ellos y no abandonarlos.
- El grupo de alérgicos y/o con asma alérgica parecen estar más protegidos al presentar menor incidencia de infectados.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol* [Internet]. 4 de julio de 2019 [citado 3 de mayo de 2021];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6621919/>
2. Germain P, Staels B, Dacquet C, Spedding M, Laudet V. Overview of Nomenclature of Nuclear Receptors. *Pharmacol Rev.* 1 de diciembre de 2006;58(4):685-704.
3. Glucocorticoid effects on the immune system - UpToDate [Internet]. [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system?search=Infection%20corticoids&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system?search=Infection%20corticoids&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
4. Leslie CC. Cytosolic phospholipase A2: physiological function and role in disease. *J Lipid Res.* agosto de 2015;56(8):1386-402.
5. Uso farmacológico de glucocorticoides - UpToDate [Internet]. [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids?search=glucocorticoids&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.ponton.uva.es/contents/pharmacologic-use-of-glucocorticoids?search=glucocorticoids&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=2)
6. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* junio de 2016;75(6):952-7.
7. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* [Internet]. 27 de marzo de 2020

- [citado 3 de mayo de 2021];12(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232198/>
8. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. diciembre de 2020;551:1-9.
  9. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 28 de abril de 2020;1-12.
  10. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 24 de diciembre de 2020 [citado 3 de mayo de 2021];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758411/>
  11. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Sepsis and Coronavirus Disease 2019: Common Features and Anti-Inflammatory Therapeutic Approaches. *Crit Care Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 3 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467034/>
  12. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals* (Basel). 8 de marzo de 2010;3(3):514-40.
  13. Major side effects of inhaled glucocorticoids - UpToDate [Internet]. [citado 7 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.ponton.uva.es/contents/major-side-effects-of-inhaled-glucocorticoids?source=bookmarks\\_widget](https://www-uptodate-com.ponton.uva.es/contents/major-side-effects-of-inhaled-glucocorticoids?source=bookmarks_widget)
  14. Armentia A, Cortés SF, Simón AM, Martín-Armentia B, Martín-Armentia S, Pollo DR, et al. Inhaled corticosteroids may have a protective effect against coronavirus infection. *aei*. 2 de enero de 2021;49(1):113-7.
  15. Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in Adult Patients with COVID-19. Prevalence and Risk of Severe Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de abril de 2021;203(7):893-905.
  16. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. enero de 2015;15(1):57-65.

17. CDC. COVID-19 and Your Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html>
18. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Rio-Bermudez C, Ancochea J, Cárdenas R, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 4 de marzo de 2021 [citado 10 de mayo de 2021];57(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7651839/>
19. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. agosto de 2020;146(2):327-329.e4.
20. Roncati L, Nasillo V, Lusenti B, Riva G. Signals of Th2 immune response from COVID-19 patients requiring intensive care. *Ann Hematol*. 8 de mayo de 2020;1-2.
21. Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol*. marzo de 2019;16(3):225-35.
22. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol*. diciembre de 2020;146(6):1295-301.
23. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19–related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de julio de 2020;202(1):83-90.
24. Rogliani P, Lauro D, Di Daniele N, Chetta A, Calzetta L. Reduced risk of COVID-19 hospitalization in asthmatic and COPD patients: a benefit of inhaled corticosteroids? *Expert Rev Respir Med*. :1-8.
25. Girard M, Lacasse Y, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis. *Allergy*. 2009;64(3):322-34.
26. Chandra D, Cherian SV. Hypersensitivity Pneumonitis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499918/>

27. WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf [Internet]. [citado 21 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334338/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-spa.pdf>
28. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 5 de mayo de 2021];55(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236828/>
29. Zheng C, Wang J, Guo H, Lu Z, Ma Y, Zhu Y, et al. Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients. *Int J Infect Dis.* mayo de 2020;94:74-7.

## 8. ANEXOS

### Anexo 1: Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.4)

**Tabla 2.3. Fenotipos asmáticos<sup>9</sup>**

<b>Clínicos o fisiológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asma grave.</b></li> <li>• <b>Asma con exacerbaciones graves.</b></li> <li>• <b>Asma refractaria al tratamiento</b>, sobre todo en pacientes sin alergia y asma corticodependiente.</li> <li>• <b>Asma de inicio precoz</b>, en menores de 12 años, que suele ser alérgica.</li> <li>• <b>Asma de inicio tardío</b>, sobre todo mujeres, se inicia en la edad adulta y suelen cursar sin alergia.</li> <li>• <b>Asma con limitación fija al flujo aéreo</b>, por remodelación bronquial; por síndrome de solapamiento asma y EPOC.</li> <li>• <b>Asma y obesidad</b>, con síntomas más graves.</li> </ul>
<b>Relacionados con desencadenantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asma alérgica</b>, por alérgenos ambientales u ocupacionales.</li> <li>• <b>Asma inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE).</b></li> <li>• <b>Asma inducida por menstruación.</b></li> <li>• <b>Asma inducida por ejercicio.</b></li> </ul>
<b>Inflamatorios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Asma eosinofílica</b>, suele ser alérgica y tener buena respuesta a glucocorticoides inhalados, en general.</li> <li>• <b>Asma neutrofílica</b>, suele darse en pacientes con enfermedad grave, y exacerbaciones graves, con peor respuesta a glucocorticoides inhalados.</li> <li>• <b>Asma paucigranulocítica.</b></li> </ul>

**Tabla 2.9. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (antes de recibir tratamiento)**

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Síntomas diurnos</b>	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
<b>Medicación de alivio</b> (agonista $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
<b>Síntomas nocturnos</b>	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
<b>Limitación de la actividad</b>	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
<b>Función pulmonar</b> (FEV <sub>1</sub> o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

**Tabla 2.10. Clasificación del control del asma en adultos**

	BIEN controlada (Todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
<b>Síntomas diurnos</b>	Ninguno o $\leq 2$ veces a la semana	$> 2$ veces a la semana	Si $\geq 3$ características de asma parcialmente controlada
<b>Limitación de actividades</b>	Ninguna	Cualquiera	
<b>Síntomas nocturnos/ despertares</b>	Ninguno	Cualquiera	
<b>Necesidad medicación de alivio (rescate) (SABA)</b>	Ninguna o $\leq 2$ veces a la semana	$> 2$ veces a la semana	
<b>Función pulmonar</b> - FEV <sub>1</sub> - PEF	$> 80\%$ del valor teórico $> 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del valor teórico $< 80\%$ del mejor valor personal	
<b>Exacerbaciones</b>	Ninguna	$\geq 1$ /año	$\geq 1$ en cualquier semana

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta

**Tabla 2.13. Clasificación de la gravedad del asma en niños**

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
<b>Episodios</b>	- De pocas horas o días de duración $<$ de uno cada 10-12/ semanas - Máximo 4-5 crisis/año	- $<$ de uno cada 5-6 semanas - Máximo 6-8 crisis/año	$>$ de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
<b>Síntomas intercrisis</b>	Asintomático, con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
<b>Sibilancias</b>	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
<b>Síntomas nocturnos</b>	-	-	$\leq 2$ noches por semana	$> 2$ noches por semana
<b>Medicación de alivio (SABA)</b>	-	-	$\leq 3$ días por semana	3 días por semana
<b>Función pulmonar</b> - FEV <sub>1</sub> - Variabilidad PEF	$> 80\%$ $< 20\%$	$> 80\%$ $< 20\%$	$> 70\% - < 80\%$ $> 20\% - < 30\%$	$< 70\%$ $> 30\%$

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. SABA: agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta.

**Tabla 2.15. Clasificación del control del asma en niños**

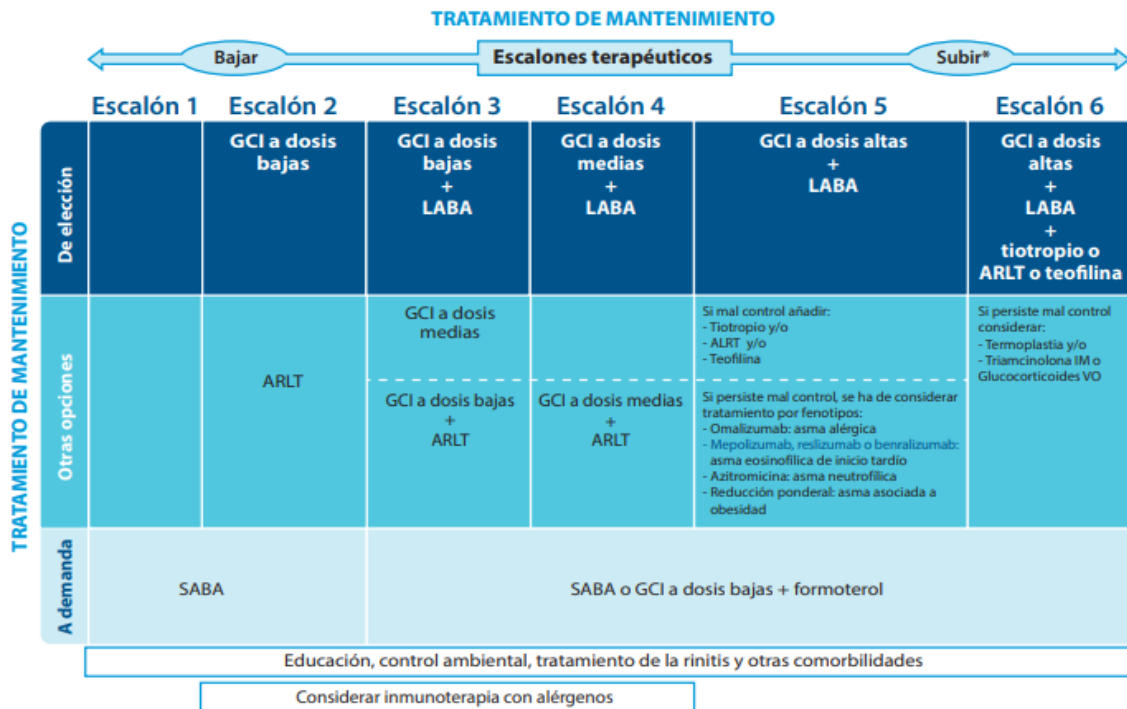
		Nivel de control			
	Componente	Completo	Bueno	Parcial	Malo
<b>Discapacidad</b>	Síntomas diurnos	Ninguno	≤ 2/semana	> 2/semana	Continuos
	Síntomas nocturnos	Ninguno	≤ 1/mes	> 1/mes	Semanal
	Necesidad de medicación de alivio	Ninguna	≤ 2/semana	> 2/semana	Uso diario
	Limitación de actividades	Ninguna	Ninguna	Algunas	Importantes
	Función pulmonar: FEV <sub>1</sub> , PEF (predicho o mejor valor personal)	> 80 %	≥80 %	60-80 %	< 60 %
<b>Riesgo</b>	Reagudizaciones (por año)	0	1	2	> 2
	Efectos secundarios de la medicación	Ninguno	Variable	Variable	Variable

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

**Tabla 2.14. Cuestionario del control del asma (CAN) en niños<sup>48</sup>**

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados?	4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche?	7. Cuando el niño hace ejercicio (juega, corre, etc.) o ríe a carcajadas ¿tiene tos o pitos/silbidos?
4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Siempre 3. Casi siempre 2. A veces 1. Casi nunca 0. Nunca
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados?	5. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante el día?	8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a Urgencias debido al asma?
4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de 3 veces 3. 3 veces 2. 2 veces 1. 1 vez 0. Ninguna
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día?	6. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante la noche?	9. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital al niño debido al asma?
4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4. Más de 3 veces 3. 3 veces 2. 2 veces 1. 1 vez 0. Ninguna



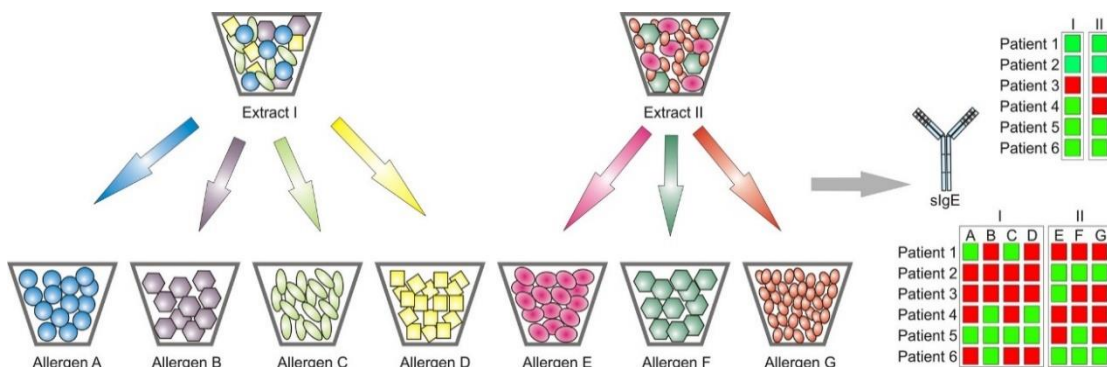


**Figura 3.2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.**

ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoide inhalado, LABA: Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta.

## Anexo 2: Component-Resolved Diagnosis (CRD)

El diagnóstico resuelto por componentes (CRD) da un enfoque diagnóstico utilizando los alérgenos nativos o recombinantes purificados con el objetivo de detectar la respuesta de los anticuerpos Ig E frente a las moléculas de manera individual. En la práctica clínica, la CRD puede mejorar la precisión del diagnóstico y ayudar al médico en muchos aspectos del estudio de la alergia. (PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723663/>)



**Figura 6. Imagen obtenida del artículo “Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine” de la revista “Clinical & Experimental Allergy”.**

**Anexo 3: Tabla que resume los resultados del estudio:**

	Pacientes asmáticos	Pacientes geriátricos	P-valor	
Número de pacientes	139	134		
Edad	35±16.24	89.4±75		
Mujeres	77	91		
COVID-19 positivo	13	80	0.001	
Alteraciones de laboratorio y comorbilidades	17	18		
<b>CSI</b>	Yes	Yes	No	
Número de pacientes	139	35	99	
Asintomáticos	139	28	7	0.0001
Fallecidos	0	6	29	0.004
Con mal pronóstico	0	7	28	
COVID-19 positivo	13	35	0	
Sensibilización a alérgenos	109	39	95	
Asintomáticos o controlados	139	25	14	0.005
Terapia inmunomoduladora (12 biológicos, 40 vacunas alérgica)	52	0		

ITI: inmunoterapia inhalada

**Anexo 4: Medidas generales frente a la COVID 19 (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social)**

LAS 6M SIEMPRE EN MENTE

**1**

**Mascarilla**  
(úsala cubriendo nariz, boca y barbilla)

**2**

**Metros**  
(al menos 1,5m entre personas)

**3**

**Manos**  
(lavado frecuente de manos)

**4**

**Menos contactos**  
y en una burbuja estable

**5**

**Más ventilacion**  
(actividades al aire libre y ventanas abiertas)

**6**

**Me quedo en casa**  
con síntomas o diagnóstico de COVID, si soy contacto o espero resultados

17 febrero 2021  
 Consulta fuentes oficiales para informarte:  
[www.mscbs.gob.es](http://www.mscbs.gob.es)  
[@sanidadgob](https://twitter.com/sanidadgob)

Autor: Ángel Mazarro López de los Mozos // Tutoras: Alicia Armentia Medina – Sara Martín Armentia  
Grado de Medicina// Servicio de Alergología, Hospital Universitario Río Hortega

## INTRODUCCIÓN

España ha sido uno de los países más afectados por la pandemia causada por la COVID-19. Los sanitarios del Servicio de Alergología del Hospital Universitario Río Hortega se vieron obligados a atender las necesidades de las residencias de la tercera edad, a la par que vigilaban el curso de los pacientes pertenecientes a la Unidad de Asma de Difícil Control. Todos estos pacientes se definen como personas vulnerables a esta infección. Se comparó la evolución de ambos grupos y se observó que los pacientes con alergia y los que recibían un tratamiento con corticoides inhalados (CSI) presentaban un mejor pronóstico frente a la enfermedad.

## OBJETIVOS

Con este trabajo queremos valorar el posible efecto positivo que presenta el empleo de CSI y el ser alérgico frente a la COVID-19.



## MATERIAL Y MÉTODOS

- Hemos estudiado a 134 pacientes atendidos en centros geriátricos, y a 139 con asma de difícil control, muchos de ellos previamente sensibilizados frente a alérgenos.
- Variables del estudio:** Se recogieron los registros médicos de ambos grupos de manera telemática, a partir de una aplicación del teléfono móvil que los mismos pacientes manejaban. La infección por coronavirus se detectó por PCR. Por otra parte, se incluyeron otras variables de interés como datos demográficos, epidemiológicos, manifestaciones clínicas y resultados clave de laboratorio.
- Análisis estadístico:** Se utilizó la prueba T de student para comparar las medias de las variables cuantitativas continuas, y la Chi-Cuadrado para las proporciones de ambos grupos. La Odds ratio se calculó a partir de la relación entre la probabilidad de lograr un mejor control respiratorio con CSI en comparación con los cuidados habituales de la COVID-19.

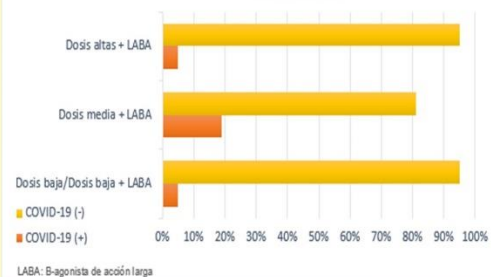
## RESULTADOS

- Únicamente 13 (9,3%) de los pacientes con asma difícil fueron afectados por el virus. El factor común en ellos fue el empleo de CSI.
- De 134 pacientes geriátricos, 80 se infectaron (60%). Solo 28 evolucionaron favorablemente y todos recibían previamente CSI.
- La edad media de ambos grupos ha sido la única diferencia sociodemográfica significativa ( $p < 0,001$ ).
- Se encontraron asociaciones significativas con la hipersensibilidad asmática, ser alérgico ( $p < 0,005$ ), y con presentar pluripatología ( $p < 0,004$ ).

## CONCLUSIÓN

- La edad, las comorbilidades previas, diferentes al asma y a la alergia, y los peores resultados analíticos fueron asociados a mayor gravedad de la infección.
- El tratamiento con CSI previo o poco después del desarrollo de la enfermedad mejoraría el pronóstico en estos pacientes
- Es posible que ser alérgico y/o padecer asma alérgica, ejerza como factor protector frente a la COVID-19.

Influencia de la dosis de CSI en la COVID-19 en pacientes con asma severa



Influencia de los CSI en los pacientes geriátricos con COVID-19



## BIBLIOGRAFÍA

- Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. Front Immunol [Internet]. 4 de julio de 2019 [citado 3 de mayo de 2021];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6621919/>
- Glucocorticoid effects on the immune system - UpToDate [Internet]. [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com.ponton.uva.es/contents/gluocorticoid-effects-on-the-immune-system?search=Infection%20corticoids&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com.ponton.uva.es/contents/gluocorticoid-effects-on-the-immune-system?search=Infection%20corticoids&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
- Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. J Allergy Clin Immunol. diciembre de 2020;146(6):1295-301.