

“LOS CORTICOIDES INHALADOS Y LA
ALERGIA PODRÍAN TENER UN EFECTO
PROTECTOR FRENTE A LA INFECCIÓN POR
COVID 19”



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo de Fin de Grado

Curso 2020/2021

Autora: Lucía Crespo González
Tutora: Dra. Alicia Armentia Medina
Cotutora: Dra. Sara Martín Armentia

Índice:

1) Resumen.....	2
2) Introducción.....	3
a. Planteamiento del problema.....	9
b. Justificación.....	10
c. Hipótesis y objetivos.....	10
3) Material y Métodos.....	11
4) Resultados.....	13
5) Discusión.....	15
6) Conclusión.....	18
7) Bibliografía.....	19
ANEXOS.....	21

RESUMEN

La pandemia por COVID-19 hizo que se tuviese que compatibilizar el seguimiento de dos grupos vulnerables, uno de asmáticos severos normalmente atendidos en la Unidad de Asma difícil del Hospital Universitario Río Hortega, y otro de pacientes geriátricos de las residencias, muchos de ellos tomaban corticoides inhalados. A los pacientes asmáticos se les realizó el seguimiento diario mediante telemetría con la aplicación de “Asmalert” mientras que los pacientes geriátricos fueron seguidos de forma presencial por un grupo denominado “Covid-Residencias”, integrado por médicos tanto de atención primaria como hospitalaria y enfermeras. De ambas experiencias, ha surgido un proyecto de investigación en el que se han comparado los síntomas respiratorios de 134 personas mayores de las residencias geriátricas afectados por COVID-19 y 139 pacientes con asma no controlada, de la unidad infantil y juvenil de asma difíciles. También se llamó por teléfono a muchos alérgicos graves.

Curiosamente se ha visto que aquellos que tomaban corticoides inhalados (CSI), no han empeorado sino que han evolucionado muy bien a pesar de dar positivo en las pruebas de la Covid-19, así como que se han visto menos afectados por coronavirus que otros pacientes.

Por lo que es posible, que el hecho de tomar corticoides inhalados puede ayudar a mejorar los síntomas en la infección por coronavirus y que la población alérgica tenga un mecanismo de protección frente a dicha infección.

PALABRAS CLAVE: Alergia, coronavirus, inmunidad Th2, asma severo, corticoides inhalados, Covid-19, telemedicina.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides inhalados (CSI) tienen una potente actividad glucocorticoide y actúan directamente a nivel celular al revertir la permeabilidad capilar y la estabilización lisosomal para reducir la inflamación. El inicio de la acción es gradual, pudiendo abarcar desde varios días hasta varias semanas para obtener el máximo beneficio con un uso constante. Presentan un metabolismo hepático, con una vida media de eliminación de 24 horas. (1)

Estos fármacos se administran por vía inhalatoria directamente en sus sitios de acción, por lo que disminuye la dosis requerida para el efecto deseado, ya que evita el metabolismo del primer paso de los corticoides administrados por vía oral. La biodisponibilidad sistémica reducida también minimiza los efectos secundarios. Los corticoides inhalados vienen en formulaciones de cápsulas que se administran a través de una máquina nebulizadora, inhaladores de dosis medidas (MDI) administrados a través de espaciadores e inhaladores de polvo seco (DPI). A continuación se muestran las ventajas y desventajas de cada uno de ellos (1–3)

Nebulizador: como ventajas se encuentra que no requiere coordinación con el paciente, y la posibilidad de administrar dosis altas. Por el contrario, como desventajas figuran el coste, el requerimiento de mayor tiempo (10-15 minutos por dosis) y la contaminación de la máquina. (1,2)

Inhaladores de dosis medidas (MDI): como ventajas presenta que es menos costoso que los nebulizadores, más rápido de usar y además tiene un contador de dosis. Como desventajas figuran el requerimiento de coordinación si no se usa una mascarilla, el depósito faríngeo y la dificultad para administración de dosis altas. (1,2)

Inhalador de polvo seco (DPI): como ventajas se encuentra su portabilidad, contador de dosis, requiere menos coordinación en comparación con MDI. Como desventajas figuran que necesita un flujo inspiratorio más alto para usarse de manera efectiva, depósito faríngeo de medicación, no se puede usar en pacientes ventilados mecánicamente. Este método no se recomienda para niños pequeños (menores de cinco años) y bebés, preferibles para ellos nebulizador o MDI con máscara y espaciador para administración CSI. (1,2)

ICONOGRAFÍA DE LOS CORTICOIDES INHALADOS MÁS USADOS (3)

Budesonida	C ₂₅ H ₃₄ O ₆
Fluticasona	C ₂₂ H ₂₇ F ₃ O ₄ S
Beclometasona	C ₂₈ H ₃₇ ClO ₇
Flunisonida	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆
Mometasona	C ₂₇ H ₃₀ Cl ₂ O ₆
Triamcinolona	C ₂₁ H ₂₇ FO ₆

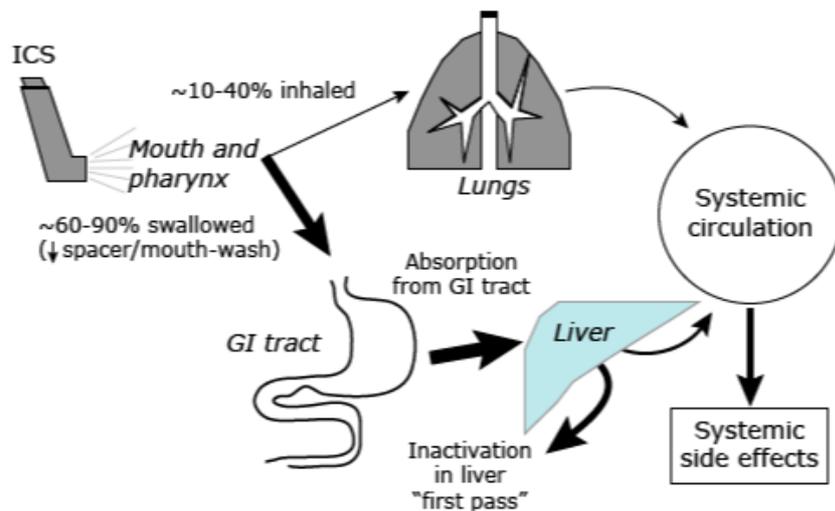
Los corticoides inhalados tienen menos efectos adversos y de menor gravedad que los glucocorticoides administrados por vía oral, y se utilizan ampliamente para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Existe preocupación sobre los efectos sistémicos de los CSI, en particular porque es probable que se usen durante periodos prolongados en lactantes, niños y adultos mayores y éstos pueden ser más susceptibles a sus efectos adversos. Por tanto, los efectos adversos que pueden presentar los corticoides inhalados pueden ser tanto locales como sistémicos. (4)

Los efectos locales son secundarios a la deposición local de glucocorticoide inhalado en la orofaringe y la laringe. Esto depende del fármaco usado, la dosis, la frecuencia de administración, la técnica del inhalador y el sistema de administración utilizado. Estos efectos abarcan la disfonía, la candidiasis orofaríngea (siendo mayor el riesgo ante edad avanzada, toma de esteroides orales, dosis altas de corticoides inhalados o antibióticos), la hipersensibilidad de contacto (dermatitis), la tos e irritación de garganta, la dermatitis perioral, la hipertrofia de lengua y el aumento de la sed. (1,3)

Por otra parte, entre los efectos sistémicos destacan la supresión suprarrenal, el aumento de infecciones pulmonares bacterianas o micobacterianas, efectos oculares (aumento de presión intraocular y aumento del riesgo de cataratas subcapsulares posteriores), efectos esqueléticos (deceleración crecimiento en niños y aumento del riesgo de osteoporosis), miopatía localizada de cuerdas vocales (causa disfonía). No hay evidencia de atrofia del epitelio de vías respiratorias así como de cambios en piel y hematomas que sí que están relacionados con la toma de corticoides orales sistémicos. También se ha relacionado la toma de corticoides inhalados con efectos psiquiátricos como labilidad emocional, euforia, depresión, agresividad e insomnio, siendo éstos poco frecuentes. Tanto en el metabolismo de glucosa como el lipídico, los efectos son mínimos o nulos. Por último, mencionar que según la experiencia clínica, los corticoides inhalados parecen seguros en el embarazo no mostrando evidencias de efectos

adversos en el feto. Por el contrario, el asma mal controlada puede aumentar la muerte perinatal y retrasar el crecimiento intrauterino, por lo que un control más eficaz de asma con CSI disminuye estos problemas. A pesar de todo lo expuesto, siempre se ha de valorar el beneficio riesgo sobre la toma de corticoides inhalados. (1,3)

Además están contraindicados si el paciente ha presentado con anterioridad hipersensibilidad al medicamento o hipersensibilidad grave a proteínas de leche/lactosa (DPI contienen lactosa como estabilizador) (1,3)

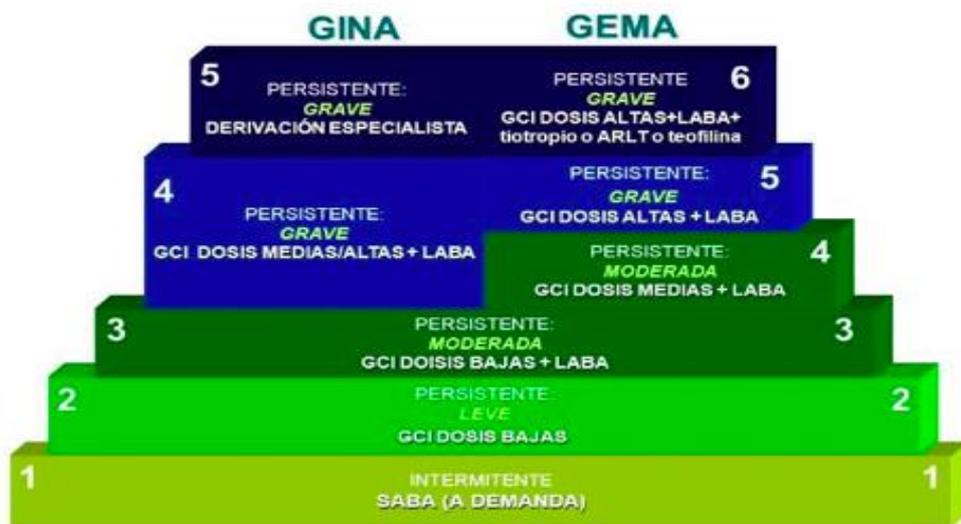


Como se muestra en la figura superior, entre el 60-90% de la dosis de corticoides inhalados administrada, se deposita en la boca o la faringe, ingiriéndose y absorbiéndose en el tracto gastrointestinal. La mayor parte de esta fracción se metaboliza en gran parte por el hígado (metabolismo de primer paso hepático), por lo tanto, sólo una pequeña cantidad se absorbe en la circulación sistémica. Aproximadamente del 10-40% de una dosis de corticoide inhalado se administra al tracto respiratorio, absorbiéndose desde la periferia del pulmón directamente a la circulación sistémica. Por lo tanto, aunque administremos menos cantidad de dosis al tracto respiratorio, esa es la cantidad que contribuye proporcionalmente más a los efectos secundarios sistémicos. (3)

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) define el asma como una enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias, que ocasiona una hiperrespuesta traqueobronquial que condiciona una obstrucción variable al flujo aéreo total o parcialmente reversible. Resulta de la interacción entre factores ambientales y genéticos. Se define por el cuadro clínico de dificultad para respirar, opresión en el pecho, tos que varía con el tiempo y en intensidad, sibilancias, y una limitación al flujo aéreo espiratorio. (5)

Los CSI son el tratamiento de elección indicado por la FDA para prevenir la exacerbación del asma en aquellos pacientes con asma persistente, con el fin de reducir la frecuencia de los síntomas, la hiperreactividad bronquial, el riesgo de exacerbaciones graves y la mejora de la calidad de vida. Al igual que su uso en la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ha conseguido reducir el número de exacerbaciones, logrando retrasar la progresión de la enfermedad pulmonar. (1)

El tratamiento del asma debe ser integral, contemplando cuatro pilares básicos: tratamiento farmacológico, normas ambientales de evitación de alérgenos, inmunoterapia de precisión con alérgenos y educación sanitaria. Las crisis de asma se tratan con broncodilatadores de acción rápida en combinación con corticoides inhalados a demanda, mientras que el tratamiento de mantenimiento se emplean a diario CSI y otros fármacos como los antileucotrienos, agonistas beta dos de larga duración y en las formas graves anticuerpos monoclonales antiIgE.(5,6)



En la figura superior se muestran las indicaciones terapéuticas de las guías GINA y GEMA.

En los pacientes con síntomas de asma, y en cualquiera de los escalones terapéuticos, se utiliza un agonista beta dos adrenérgico de corta acción (SABA) en asociación con corticoides inhalados a dosis bajas, a demanda (escalón 1).

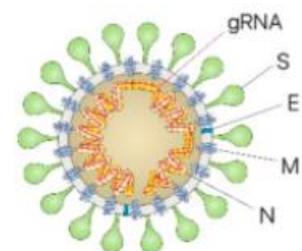
El tratamiento de elección en el asma persistente leve (escalón 2) son los glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis bajas diarias. Como alternativa podrían usarse antagonistas de receptores de leucotrienos. En el asma persistente moderada el tratamiento de elección es la combinación de un corticoide inhalado (CSI) a dosis bajas (escalón 3) o medias (escalón 4) con un agonista beta dos adrenérgico de acción larga (LABA). En el asma persistente moderada, una alternativa es el uso de CSI a dosis bajas (escalón 3) o medias (escalón 4) junto con un antagonista de receptores de

leucotrienos). La combinación budesonida/formoterol o beclometasona/formoterol puede usarse como tratamiento de mantenimiento y a demanda (alivio). En el asma persistente grave (escalón 5) se recomienda como tratamiento de elección un CSI a dosis altas en combinación con un LABA. En pacientes con asma persistente grave (escalón 5 o 6) no controlados con la combinación de una CSI a dosis altas en combinación con un LABA y que tengan un FEV1/FVC postbroncodilatador menor o igual a 70%, la adicción de tiotropio mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones. En pacientes con asma alérgica mal controlada, considerar omalizumab. En el asma alérgica grave mal controlada, a pesar de dosis altas de CSI junto con LABA (escalón 6), con o sin otros fármacos de mantenimiento, es necesario asociar glucocorticoides orales. La vía inhalatoria es de elección en el tratamiento del asma. Además de lo expuesto, se debe adiestrar a los pacientes en la técnica de inhalación de los dispositivos y supervisarla periódicamente, al igual que la deshabituación del tabaquismo en fumadores con asma (6)

Para los pacientes con asma, la guía actual es continuar tomando su terapia de control que contenga CSI porque puede conferir una protección óptima contra las infecciones virales, incluido el SARS-COV-2 y también puede prevenir las exacerbaciones relacionadas con eosinófilos. (7)

El SARS-COV-2 es un virus emergente responsable de la enfermedad conocida como COVID-19. En este momento se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible trasmisor del virus a los humanos. Siendo la hipótesis más aceptada que un virus de murciélago haya evolucionado a través de hospedadores intermedios.

Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos con envuelta y contienen ARN monocatenario de polaridad positiva. El genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S (spike), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína S contiene el dominio de unión al receptor celular. El SARS-COV-2 penetra en la célula usando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), y en la internalización del virus participa también otra proteína denominada serin-proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2).

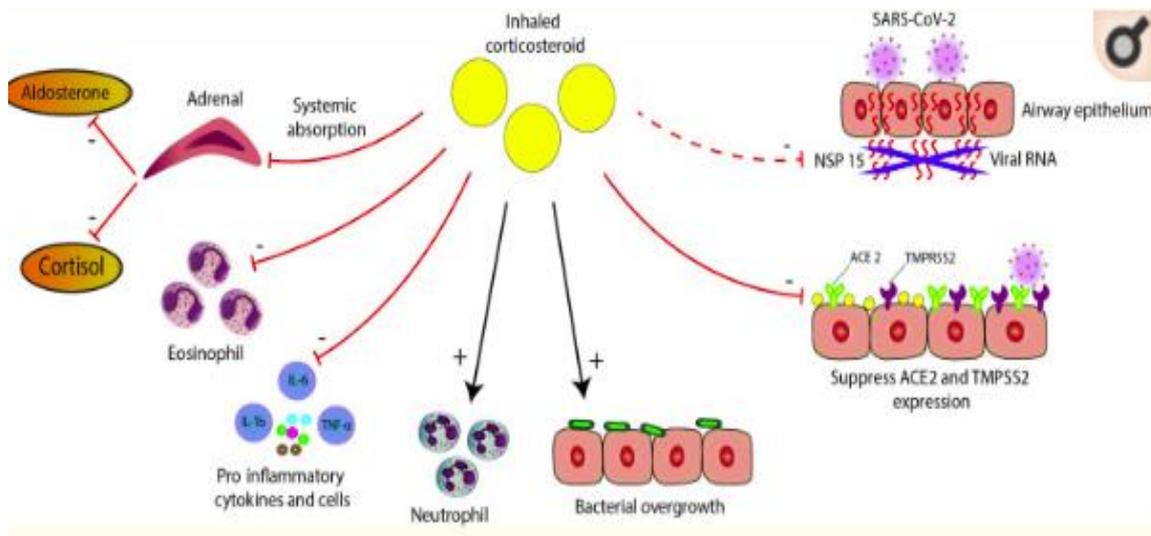


(8,9)

Una vez en el citoplasma, el SARS-CoV libera ARN genómico y comienza la replicación. Este ARN viral induce la respuesta inmune innata mediante la sensibilización del receptor tipo toll (TLR) y activa la producción de interferón tipo 1 (citocina antiviral). En

cuanto la respuesta inmune adaptativa los antígenos del coronavirus se presentan a las células T gracias a las células presentadoras de antígenos, lo que conduce a la activación y diferenciación de las células T. Puede ir acompañado de una liberación de citosinas proinflamatorias, que es vital para la eliminación viral, pero tiene el potencial de inducir una inflamación hiperactivada. (10)

En las últimas etapas de la infección por COVID-19, hay una cascada de citosinas inflamatorias aguda que incluye IL1-B, IL6 y TNF alfa, que dan como resultado un estado hiperinflamatorio y de coagulopatía con SDRA y alta tasa de mortalidad. (11)



Como se ve en la figura, los corticoides inhalados actúan estimulando la progresión de infecciones bacterianas y a los neutrófilos, al igual que ejercen un efecto supresor sobre la proteína 15, sobre las citosinas proinflamatorias, sobre eosinófilos, sobre la secreción suprarrenal de corticoides y aldosterona, y la disminución de expresión ACE2 y TMPSS2. (11)

Por tanto, su uso se relaciona con la disminución de la expresión génica de la enzima convertidora de angiotensina dos y serina proteasa dos transmembrana, los cuales son receptores unidos a la membrana involucrados en la entrada del virus SARS-COV2 en célula huésped. Por otra parte, se desconoce la reducción de la carga viral con la terapia con CSI. (11)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A finales de diciembre de 2019 se detectó un brote epidémico de neumonía de causa desconocida en Wuhan, que en un breve periodo de tiempo consiguió expandirse a nivel mundial, alcanzando grandes cifras de infectados y muertes que a día de hoy siguen en aumento, siendo España uno de los países más afectados, con 184.948 infectados y 19.315 fallecidos en el momento de comenzar nuestra investigación, cifras que han continuado ascendiendo con el curso de la pandemia.

Durante la crisis sanitaria por COVID-19 que comenzó a principios de marzo, muchos profesionales sanitarios fueron enviados a residencias de ancianos para atender en primera línea todas las necesidades causadas por el coronavirus, entre dichos profesionales se encontraba nuestra tutora la Dra. Alicia Armentia además de otros profesionales sanitarios pertenecientes al servicio de alergia del Hospital Río Hortega.

Al mismo tiempo que se fomentó el distanciamiento social, la mayoría de los cuidados de alergias/inmunología se habían pospuesto, por lo que se tuvo que compatibilizar el seguimiento diario a través de aplicaciones telemáticas de aquellos pacientes asmáticos difíciles pertenecientes a la Unidad de Asma no controlada, mediante la aplicación gratuita denominada "Asmalert".

De ambas experiencias surge un proyecto de investigación, en el que se evaluó el curso de la infección por COVID en todos los pacientes de riesgo (geriatría y asmáticos graves), comparando los síntomas respiratorios de los ancianos de centros geriátricos y de los pacientes con asma no controlada. Por lo tanto, entre los pacientes asmáticos graves atendidos telemáticamente que fue una muestra de 139 pacientes (122 adultos y 17 niños) el 84% de ellos eran asmáticos extrínsecos por diferentes etiologías, suponiendo al principio que serían los pacientes que presentasen un mayor riesgo de contraer la infección, conllevando un mal pronóstico. Sorprendentemente se observó que los pacientes tratados anteriormente con corticoides tenían mejor pronóstico frente a la infección por coronavirus que aquellos que no los tomaban previamente.

JUSTIFICACIÓN

La necesidad de llevar a cabo este trabajo de investigación se fundamenta en:

1. Un gran porcentaje de pacientes que habían estado tomando corticoides inhalados a pesar de dar positivo en la PCR por COVID, la gran mayoría no presentó síntomas.
2. 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.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Se ha observado que los pacientes con alergia y los que reciben un tratamiento con corticoides presentan mejores resultados frente a esta enfermedad, por lo que podría ser beneficioso su empleo durante la misma.

El objetivo principal de este trabajo es valorar el posible efecto que presenta el tratamiento previo de corticoides inhalados frente a la infección por coronavirus. Para ello, se estudiaron dos grupos de pacientes, uno de asmáticos de difícil control (considerado de riesgo frente a la infección) y otro de pacientes atendidos en geriátricos afectados con coronavirus, recibiendo todos ellos corticoides inhalados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se llevó a cabo mediante un proyecto descriptivo observacional transversal de cómo afectó el coronavirus en pacientes definidos de mayor riesgo, entre ellos se encontraban los asmáticos de difícil control que precisaban de forma crónica corticoides inhalados y también los pacientes ancianos de geriátricos pertenecientes al Área de Salud de Valladolid. No hubo criterios de inclusión ni de exclusión puesto que nunca se planteó como un ensayo clínico, y la situación de emergencia de la crisis por COVID-19 era mucho más importante.

Los pacientes asmáticos del estudio proceden de la Base de Datos de la consulta de la Unidad de Asma de Control Difícil del Hospital Universitario Río Hortega. En ese grupo figuran tanto niños como adultos con diagnóstico de Asma no controlado (según criterios GEMA 4.4) y que fueron atendidos mediante telemetría mediante una aplicación gratuita para el móvil conocida como “Asmalert,” disponible para ambas plataformas (Android y Apple IOS), accesible mediante Google Stores, que nos permitía hacer el seguimiento de estos pacientes.

Estos pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aceptado por el Comité de ética del Hospital Universitario Río Hortega. Se realizaron PCR (Seegne®) a la Covid-19. No hay conflictos de intereses. Este trabajo cumple con los criterios del Comité de Ética.

Variables incluidas

Se procedió a la recogida de registros médicos electrónicos de todos los pacientes (pacientes geriátricos con COVID-19 y asmáticos de difícil control) y se incluyeron datos demográficos, manifestaciones clínicas, resultados clave de laboratorio e imágenes radiológicas.

A continuación se muestran las variables estudiadas:

- Datos sociodemográficos (edad, sexo, características socio-familiares en cuanto la epidemia como situación socioeconómica, aislamiento social, convivencia en el hogar con paciente infectado).
- Datos clínicos (diagnóstico de asma, comorbilidades más frecuentes como obesidad, rinitis, poliposis, intolerancia a AINES, atopia, diabetes, hipertensión, cardiopatía, etc y la medicación habitual).
- Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma ACT (en mayores de 12 años) y CAN (cuestionario del control del asma en menores de 12 años).
- Flujo Espiratorio Máximo (FEM) medido con el PEAK flow datospir

Estos dos últimos puntos fueron recogidos exclusivamente en pacientes asmáticos.

Los 139 pacientes con asma de difícil control y los asmáticos alérgicos tenían previamente realizadas pruebas de prick e IgE a una batería de aeroalérgenos y alimentos y los graves estudio molecular por component resolved diagnosis (CRD).

Tratamientos utilizados: broncodilatadores, corticoides inhalados o sistémicos, antihistamínicos, inmunoterapia específica, inmunomoduladores biológicos, hidroxicloroquina, azitromicina, antiretrovirales y otros tratamientos contra el CV.

Análisis estadístico

La prueba t se utilizó para comparar medias continuas y la prueba de Chi-cuadrado para las variables independientes. Se calculó la relación de probabilidades (Odds ratio) de los efectos del tratamiento en los resultados. La relación de probabilidades (Odds ratio) expresada en los resultados se calculó como la relación entre las probabilidades de lograr un mejor control respiratorio con corticoesteroides inhalados en comparación con la atención habitual de la infección por coronavirus. Las proporciones se ajustaron para cualquier desequilibrio entre los brazos de tratamiento en ciertas características clave.

	Pacientes asmáticos graves	Pacientes en residencias		P valor
Número de pacientes	139	134		
Edad	35+/- 16,24	89,4 +/- 75		
Mujeres	77	91		
COVID-19 positivo	13	80		0,001 (edad?)
Alteraciones de laboratorio y comorbilidades	17	18		
Corticoides inhalados	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 positivos	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		

RESULTADOS

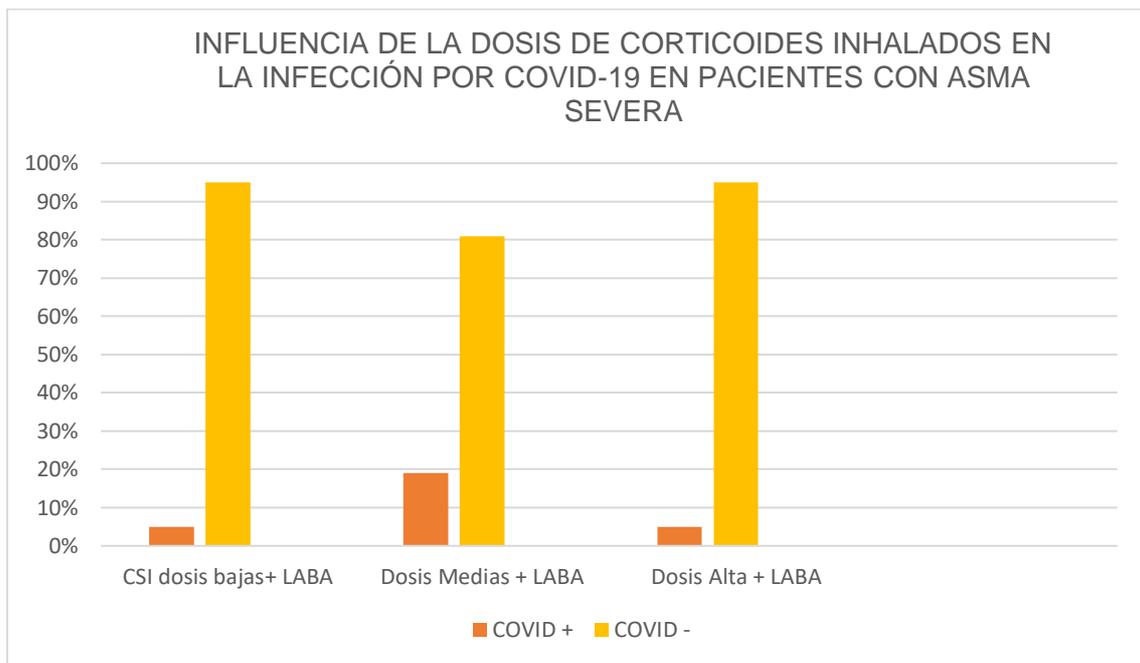
La muestra estaba formada por 139 pacientes con asma de difícil control y 134 pacientes atendidos en geriátricos. La edad media fue de 35 años con una desviación típica de 16.24 en pacientes con asma de difícil control y 89.4 años con una desviación típica de 75 en pacientes atendidos en geriátricos. Los pacientes eran predominantemente mujeres en el grupo de pacientes asmáticos (77,3%) y mayor en los geriátricos (91,68%)

La única diferencia sociodemográfica significativa fue que los pacientes asmáticos eran más jóvenes (p menor 0,001). Se encontraron asociaciones significativas entre la hipersensibilidad asmática y la hipersensibilidad a los alérgenos (p- 0000) y la pluripatología (p 0,004).

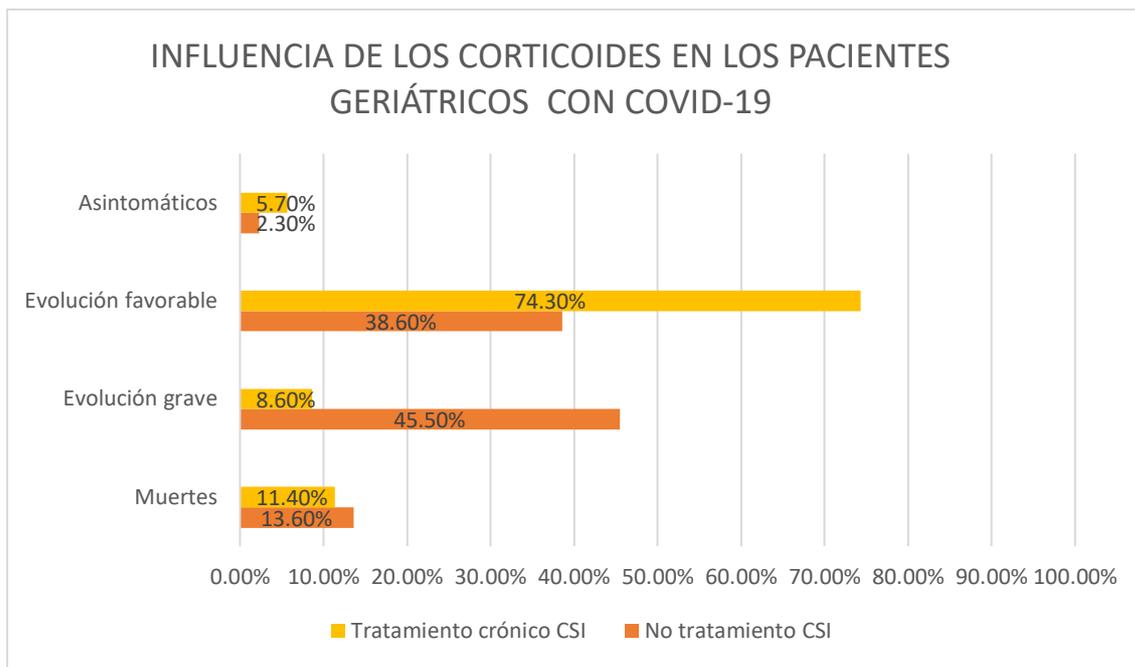
Pacientes asmáticos (figura 1)

Todos los pacientes asmáticos recibían tratamiento con corticoides inhalados, 82 a dosis baja de CI + LABA, 37 a dosis media y 20 a dosis alta. De ellos, fueron positivos a la infección por coronavirus 13 pacientes, pero ninguno de ellos se descontroló.

El 8% de asmáticos recibían tratamiento inmunomodulador (7 mepolizumab, 4 omalizumab y 1 benralizumab) y 40 inmunoterapia específica con alérgenos. Ninguno de ellos se infectó ni se descontroló durante los 2 meses de duración de la pandemia Covid-19.



Pacientes geriátricos (figura 2)



De los 134 pacientes geriátricos, el 60% (80) contrajo la infección por CV. De ellos, el 43% recibían corticoides inhalados por diferentes patologías (EPOC, insuficiencia respiratoria, asma) y de estos, el 80% presentaron evolución favorable. Al compararlos con los pacientes COVID positivos sin corticoides de estos un 41% evolucionaron favorablemente (p menor 0.001). Los dos grupos (35 con corticoides y 44 sin ellos) eran comparables y homogéneos en cuanto a rango de edad y pluripatología previa. En todas las residencias asistidas (64) se aplicaron los mismos protocolos de prevención y terapéuticos consensuados por nuestro grupo.

Entre los que evolucionaron favorablemente, solo 8 fueron varones. En el grupo de residencias 39 pacientes sufrían alergia previa y de ellos 25 evolucionaron favorablemente (p menor 0.005) .

En el 72% de los residentes, se detectó una infección por SARS-CoV 2 en el cribado inicial. Uno de cada cinco murió. La tasa de mortalidad fue similar en el grupo negativo RT-PCR, lo que sugiere que muchos residentes desarrollaron posteriormente la infección. La mortalidad de pacientes en estado crítico fue similar a la tratada en la residencia de ancianos y en los hospitales. En la figura 3 incluimos a los integrantes del grupo COVID.

DISCUSIÓN

Los coronavirus son virus ARN de sentido positivo, con multitud de huéspedes, convirtiéndose en ocasiones, en responsables del impacto ocasionado tanto en salud pública como en aspectos socioeconómicos, como ya ocurrió en brotes de infecciones anteriores por SARS-CoV y MERS-CoV. La pandemia causada por el COVID-19 ha supuesto una gran amenaza a nivel mundial y nacional, con cifras de infectados y muertes que siguen en aumento.

La enfermedad por covid-19 es una enfermedad infecciosa pandémica mundial causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), y por la inmunidad innata anormal y sobreactivada y la “tormentas de citosinas”.

En teoría, los asmáticos deberían de ser más susceptibles y presentar una mayor gravedad ante la infección por SARS-Cov2 debido a una respuesta inmune antiviral deficiente y la tendencia a la exacerbación provocada por virus respiratorios comunes. Sin embargo, los estudios realizados no han mostrado un aumento en la prevalencia esperada de asmáticos entre los pacientes con la COVID-19, viéndose que los coronavirus sólo son responsables del 8,4% de las exacerbaciones, y no mostrándose informes sobre la exacerbación de asma en epidemias por SARS y MERS. (10)

Esto puede mostrar relación con la inmunidad de tipo dos, constituida por citosinas IL-4, IL-13 y la acumulación de eosinófilos, que podría ofrecer un efecto protector contra la COVID-19.

Además, los tratamientos del asma como los corticoides inhalados, la inmunoterapia con alérgenos y el anticuerpo monoclonal anti-IgE, podrían reducir los riesgos de que el virus desencadene una respuesta inmune exagerada al bloquearla, y con ello la respuesta de citosinas que es responsable de esa reacción de hipersensibilidad tan grave que lleva a la muerte.

Los corticoides inhalados (CSI) disminuyen los niveles de citosinas proinflamatorias (MIP-1alfa, GM-CSF, TNF alfa e IL-1rALFA), y aumenta niveles citosinas antiinflamatorias (IL10) en asmáticos. Por lo tanto, es muy posible que CSI en dosis bajas ejerzan efecto protector en asmáticos al disminuir la inflamación en vías respiratorias, en la etapa inicial de la infección por SARS-COV.

En nuestro caso, tras los análisis de resultados obtenidos, podemos ver que todos los pacientes de la Unidad de asma de difícil control (pacientes con asma alérgico), no habían sufrido recaídas asmáticas por las exacerbaciones desencadenadas por la

infección por coronavirus, a pesar del alto nivel de polen durante el tiempo del estudio (primavera). Esto último, podía ser debido al confinamiento domiciliario que se llevó en España por la declaración del Estado de Alarma, pero sin embargo, también había pacientes alérgicos a alérgenos de interior. A todos ellos se les recomendó que no abandonasen su tratamiento habitual, basado en los corticoides inhalados.

En ambos grupos de pacientes, la sensibilización alérgica previa se asoció con evoluciones favorables, que pueden ser debidas a que el coronavirus polarice una respuesta inmune Th2 (al igual que ocurre durante la infección por gastroenteritis por coronavirus donde la respuesta inmune local y sistémica cambia de respuesta Th1 a Th2). La vía Th2 es aquella que utilizan los procesos alérgicos y parasitarios, lo que puede generar una competencia a favor de los pacientes alérgicos o puede suponer una defensa del virus en áreas donde la parasitosis es endémica. (17)

Los eosinófilos implicados en la alergia (asma) promocionan la eliminación viral y la defensa antiviral del huésped, lo que también apoya la baja prevalencia en asmáticos entre los pacientes con COVID-19, como hemos comentado anteriormente. El predominio de citosinas de tipo 2, puede contrarrestar la acumulación de citosinas proinflamatorias, y por tanto la patogenia de COVID-19. Además hay estudios de alergia que asocian una disminución en la expresión de ACE2. El interferón uno y dos, regulan positivamente, la expresión de ACE 2, lo que indica que el sars-cov2 aprovecha la defensa antiviral para la entrada en célula diana. A mayor expresión ACE2, aumenta la susceptibilidad al SARS-CoV-2. La respuesta en asmáticos con disminución de interferón (respuesta tipo uno), disminuye la invasión del virus al disminuir la expresión de ACE 2 en la célula diana. (10,15)

En estudios previos se ha observado que pacientes alérgicos no desarrollaron cursos graves. Las enfermedades alérgicas, el asma y la EPOC no son factores de riesgo de infección por SARS-COV-2, pero hay otros factores del huésped que influyen en la patogénesis de la infección, considerándose como grupos de riesgo aquellos pacientes hipertensos, diabéticos y con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, los cuales desarrollan con mayor facilidad enfermedad grave y un peor pronóstico (10). En nuestro estudio, en el grupo COVID el envejecimiento, las pluripatologías y las alteraciones de laboratorio se asociaron con pacientes más graves.

El síndrome clínico de la enfermedad por COVID-19 se manifiesta como un síndrome inflamatorio exagerado (curso como una respuesta de hipersensibilidad grave)

consecuencia de la tormenta de citosinas desencadenada por infección por coronavirus, por lo que los corticoides inhalados serían el mejor tratamiento para el bloqueo de esta respuesta inmune exagerada. Es posible que la mejor medida fuera administrarlos inhalados al inicio de la viriasis, bloqueando la respuesta inflamatoria y de hipersensibilidad grave. Por lo que, en pacientes graves con COVID-19 el uso a corto y medio plazo de corticoides inhalados (metilprednisolona, budesonida, etc) en dosis bajas podrían ser beneficioso y no retrasó el aclaramiento del ARNA SARS-CoV-2 e influyó en la producción de anticuerpos IgG. La OMS indicaba que la corticoterapia parenteral (hidrocortisona 100mg IV) no había producido beneficios en las anteriores epidemias SARS y MERS, pero se aplicó en las faes avanzadas de enfermedad parenteralmente. (16)

Recientemente, un artículo publicado en la prestigiosa revista científica "The Lancet", sobre un ensayo clínico basado en la budesonida inhalada en tratamiento precoz de COVID-19, apoya los resultados observados en nuestro estudio. En este estudio, se realizó un ensayo controlado aleatorizado en fase 2, de grupo paralelo abierto de budesonida inhalada en comparación con la atención habitual en adultos dentro de los siete días posteriores al inicio de los síntomas leves de COVID-19. La conclusión obtenida del mismo, fue que la administración temprana de budesonida inhalada disminuye la probabilidad de necesitar atención médica urgente y la reducción del tiempo de recuperación después del COVID-19 temprano. Los datos de este estudio también sugieren que los corticoides inhalados podrían ser considerados un tratamiento potencialmente eficaz para prevenir la morbilidad a largo plazo de síntomas persistentes del COVID-19. Muchos estudios observacionales publicados muestran una disminución del riesgo de COVID-19 grave en pacientes con asma ó EPOC, y por tanto, se plantea la hipótesis sobre el efecto protector frente a la COVID-19 de los corticoides inhalados. (12)

Todo lo anterior apoya la propuesta que hicimos, sobre si la corticoterapia inhalada en el órgano diana, que es un tratamiento más dirigido en el que no hemos evidenciado riesgo de aumentar la viriasis, el mismo que se da a los niños con bronquiolitis por VRS, logrando su mejoría, podría ser eficaz en el tratamiento frente a la COVID-19.

Todos nuestros resultados se obtuvieron hace muchos meses, durante el inicio de la crisis sufrida por el COVID-19, pero no fue hasta enero de 2021 cuando nuestro trabajo fue publicado.(13)

Además de todo lo expuesto anteriormente, nos llevamos ciertos aprendizajes de los errores y aciertos de esta crisis sufrida por el COVID-19 y sobre la gestión de las patologías alérgicas durante este periodo. Entre los errores cabe destacar la poca importancia que tiene la investigación en nuestro país junto con el reducido apoyo destinado a los investigadores españoles, consecuencias que ha sufrido este trabajo. Esto también tiene una repercusión negativa en los pacientes, ya que el retraso en la publicación de artículos conlleva a la pérdida de oportunidades de un tratamiento que podía haber sido beneficioso para muchos pacientes enfermos.

Pero por otra parte, entre los aprendizajes de esta pandemia, nos llevamos la entrega profesional de muchos servicios públicos, la difusión en medios de trabajos de investigación serios, la vacunación iniciada primeramente en grupos más vulnerables, la instauración del estado de alarma y el respeto a las normas de la mayoría de la sociedad así como la aplicación y desarrollo eficiente de la telemedicina gracias a la aplicación de Asmalert, la cual permitió el seguimiento de muchos de nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

Se ha visto que el tratamiento precoz con corticoides inhalados protege de una evolución grave de la infección por COVID-19.

La edad, las comorbilidades previas diferentes al asma y la alergia, y los peores resultados de laboratorio se asociaron a una mayor gravedad de la infección. El tratamiento con CSI previo o poco después del comienzo de la infección mejoraría el pronóstico de estos pacientes.

Es posible que ser alérgico y/o asmático con respuesta celular tipo Th2, ejerza como factor protector frente al COVID-19 grave, mejorando el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Liang TZ, Chao JH. Inhaled Corticosteroids. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 7 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470556>
- (2) Casanueva CO, Belinchón JP, Méndez S de A. Dispositivos de inhalación en medicación inhalada. :14.
- (3) Major side effects of inhaled glucocorticoids - UpToDate [Internet]. [citado 6 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-inhaled-glucocorticoids?search=inhaled%20corticosteroids&source=search_result&selectedTitle=2~138&usage_type=default&display_rank=
- (4) Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systemati
- (5) An overview of asthma management - UpToDate [Internet]. [citado 14 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-asthma-management?search=asma%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_t ype=default&display_rank=1
- (6) Medina AA, Armentia SM, Cortés SF. Protocolo de tratamiento del asma. Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. Marzo de 2021; 13(28): 15588-92
- (7) Maes, Tania, et al. «COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids?» American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 202, n.º1, doi: 10.1164/rccm.202005-1651ED.
- (8) Ji T, Liu Z, Wang G, Guo X, Akbar khan S, Lai C, et al. Detection of COVID-19: A review of the current literature and future perspectives. Biosensors and Bioelectronics. 2020; 166:112455.
- (9) Vrahatis AG, Vlamos P, Avramouli A, Exarchos T, Gonidi M. Pathway analysis for unraveling complex diseases: current state and future perspectives. En: 2020 5 th South-East Europe Design Automation, Computer Engineering, Computer Networks

and Social Media Conference (SEEDA-CECNSM) (Internet). Corfu, Greece: IEEE; 2020 p. 1-8. Disponible en: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9221813/>

(10) Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020

(11) Lipworth B, Chan R, RuiWen Kuo C. Use of inhaled corticosteroids in asthma and coronavirus disease 2019: Keep calm and carry on. *Annals of allergy, asthma & immunology*, official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2020; 125(5).

(12) Ramakrishnan, Sanjay, et al. «Inhaled Budesonide in the Treatment of Early COVID-19 (STOIC): A Phase 2, Open-Label, Randomised Controlled Trial». *The Lancet Respiratory Medicine*, abril de 2021, p.S2213260021001600. DOI.org (Crossref), doi: 10.1016/S2213-2600(21)00160-0.

(13) 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.*; 2021; 49(1): 113-7.

(14) Chen HX, Chen ZH, Shen HH. PubMed.gov. [Online].; 2020 [cited 2021 Mayo 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106832/>

(15) Chalubinski M, Gajewski A, Kowalski ML. The relationship between human coronaviruses, asthma and allergy _ An unresolved dilemma. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50 (10): 1122-6.

(16) 20200312-sitrep-52-covid-19.pdf [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_4

(17) Jiang X, Hou X, Tang L, Jiang Y, Ma G, Li Y. A phase trial of the oral *Lactobacillus casei* vaccine polarizes Th2 cell immunity against transmissible gastroenteritis coronavirus infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100(17):7457-69.

