



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE BENRALIZUMAB EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADO CON FENOTIPO EOSINOFÍLICO EN EL H. U. SANT JOAN D'ALACANT. Estudio de resultados en salud de terapias dispensadas en la unidad de atención farmacéutica de pacientes externos.

Autora: Irene Mate Martín

Tutora: Isabel Betlloch Mas

Cotutor: Eusebi Chiner Vives

Departamento y Área: Medicina Clínica

Curso académico 2022/2023

Convocatoria febrero

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi tutor Eusebi Chiner Vives, jefe de servicio de Neumología en el Hospital Universitario San Juan de Alicante, por la confianza depositada en mí desde el principio, su inmejorable trato y su continua ayuda durante todo el proceso de realización de este Trabajo de Fin de Grado. Agradecer también al servicio de Neumología su colaboración en el estudio. Por último, dar las gracias a mi familia, en especial a mis dos referentes, mis padres, que han dedicado todo su tiempo y esfuerzo a apoyarme, acompañarme y guiarme en esta dura y emocionante etapa.



ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	5
Abreviaturas.....	7
Introducción.....	8
Hipótesis y objetivos.....	11
Material y método.....	12
Resultados.....	15
Discusión.....	21
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
Anexo 1.....	28
Anexo 2.....	29
Anexo 3.....	30
Anexo 4.....	32



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE BENRALIZUMAB EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADO CON FENOTIPO EOSINOFÍLICO EN EL H.U. SANT JOAN D'ALACANT.

Estudio de resultados en salud de terapias dispensadas en la unidad de atención farmacéutica de pacientes externos.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Benralizumab se ha mostrado efectivo en el tratamiento del asma eosinofílico grave no controlado (AEGNC) permitiendo obtener superrespuesta y remisión clínica bajo tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes con AEGNC que iniciaron terapia con benralizumab. Se analizó función pulmonar, eosinofilia, IgE, comorbilidad y cambios en cuestionarios ACT, ACQ, escala analógica visual (VAS), AQLQ, efecto sobre disminución, retirada de esteroides y de otra medicación, ingresos hospitalarios y visitas a urgencias respecto al año anterior. Se empleó la escala FEOS y EXACTO en la evaluación de la respuesta.

RESULTADOS

Se analizaron 62 pacientes, 36 mujeres (58%) y 26 hombres (42%), 56 ± 16 años, $FEV_1\%$ $78 \pm 19\%$, IMC 26.4 ± 5 kg/m², seguimiento 21 ± 8 meses, IgE 332 ± 435 UI/mL (25-3041), 695 ± 443 eosinófilos. Habían recibido previamente omalizumab 8 pacientes (13%).

Presentaban comorbilidad 77% de los pacientes, presentando (una o más patologías): rinitis 66%, poliposis nasal 63%, anosmia/hiposmia 64%, dermatitis atópica 40%, EREA 18%, alergia alimentaria 21%, aspergilosis broncopulmonar alérgica 6.5%, SAHS 4%, obesidad 6%, bronquiectasias 2%, neumonía eosinófila crónica con asma 1,6%. Eran fumadores activos 14 (23%). Como medicación recibían habitualmente uno o más: dosis altas de ICS/LABA 100%, montelukast 45%, LAMA 48%, antihistamínicos 15%, xantinas 3%, esteroides orales en 8%.

Habían ingresado en el último año 32% de los pacientes, 58% había acudido a urgencias, 61% recibieron ciclos de esteroides orales, con 4.5 ± 6 exacerbaciones/año.

Comparando basal y tras tratamiento, se observaron diferencias en VAS (7 ± 1 vs 2 ± 1 , $p < 0.001$), ACT (15 ± 1 vs 22 ± 1 , $p < 0.001$) y ACQ (3.5 ± 2 vs 1.1 ± 0.4 , $p < 0.001$), AQLQ (2.4 ± 0.28 vs 5.6 ± 0.28 , $p < 0.001$),

FVC% (93 ± 19 vs 96 ± 20 , $p<0.01$), FEV1/FVC% (67 ± 10 vs 73 ± 11 , $p<0.001$), FEV1% (79 ± 22 vs 86 ± 22 , $p<0.001$), con una diferencia media en FEV1 de 237 ± 185 mL.

Se redujeron las exacerbaciones (4.5 ± 6 vs 0.7 ± 2 , $p<0.001$), visitas a urgencias (1.8 ± 2.2 vs 0.2 ± 0.7 , $p<0.001$), ingresos (1 ± 1.6 vs 0.2 ± 0.6 , $p<0.001$) y ciclos de esteroides (1.8 ± 2.2 vs 0.2 ± 0.7 , $p<0.001$), lo que representó 84%, 89%, 80%, 89% de reducción respectivamente.

De los 5 pacientes con esteroides orales se retiraron en 2 y redujeron en 3. La medicación de mantenimiento y rescate se redujo significativamente ($p<0.001$).

Los síntomas nasales mejoraron significativamente en 29 de 41 pacientes (71%) con mejoría de la anosmia/hiposmia en 60% de los que la presentaron.

La puntuación media de FEOS fue 74 ± 7 . De acuerdo con la escala EXACTO, alcanzaron respuesta completa/superrespuesta 31 pacientes (50%), buena en 25 (40%) y parcial en 6 (10%).

CONCLUSIONES

Benralizumab mejoró el control del asma y la función pulmonar en pacientes con AEGNC, disminuyendo la necesidad de esteroides orales, medicación de mantenimiento y rescate, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, alcanzando criterios de remisión clínica el 50%.

PALABRAS CLAVE

Asma eosinofílica grave no controlada, benralizumab, efectividad.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BENRALIZUMAB IN SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA WITH EOSINOPHILIC PHENOTYPE IN THE H.U. SANT JOAN D'ALACANT. Study of health outcomes of therapies dispensed in the outpatient pharmaceutical care unit.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Benralizumab has been shown to be effective in the treatment of severe uncontrolled eosinophilic asthma, allowing super-response and clinical remission to be obtained under treatment.

MATERIAL AND METHODS

Patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma who started benralizumab therapy were included. Pulmonary function, eosinophilia, IgE, comorbidity, and changes in ACT, ACQ, visual analog scale (VAS), AQLQ questionnaires, effect on decrease, withdrawal of steroids and other medication, hospital admissions, and emergency room visits compared to the previous year were analyzed. The FEOS and EXACTO scales were used to evaluate the response.

RESULTS

We analyzed 62 patients, 36 women (58%) and 26 men (42%), 56±16 years old, FEV1% 78±19%, BMI 26.4±5 kg/m², follow-up 21±8 months, IgE 332±435 IU/mL (25-3041), 695±443 eosinophils. Eight patients (13%) had previously received omalizumab.

77% of the patients presented comorbidity, presenting (one or more pathologies): rhinitis 66%, nasal polyposis 63%, anosmia/hyposmia 64%, atopic dermatitis 40%, AERD 18%, food allergy 21%, allergic bronchopulmonary aspergillosis 6.5%, SAHS 4%, obesity 6%, bronchiectasis 2%, chronic eosinophilic pneumonia with asthma 1.6%. 14 (23%) were active smokers. As medication, they usually received one or more: high doses of ICS/LABA 100%, montelukast 45%, LAMA 48%, antihistamines 15%, xanthines 3%, oral steroids 8%.

32% of the patients had been admitted in the last year, 58% had gone to the emergency room, 61% received cycles of oral steroids, with 4.5±6 exacerbations/year.

Comparing baseline and after treatment, differences were observed in VAS (7 ± 1 vs 2 ± 1 , $p<0.001$), ACT (15 ± 1 vs 22 ± 1 , $p<0.001$) and ACQ (3.5 ± 2 vs 1.1 ± 0.4 , $p<0.001$), AQLQ (2.4 ± 0.28 vs 5.6 ± 0.28 , $p<0.001$), FVC% (93 ± 19 vs 96 ± 20 , $p<0.01$), FEV1/FVC% (67 ± 10 vs 73 ± 11 , $p<0.001$), FEV1% (79 ± 22 vs 86 ± 22 , $p<0.001$), with a mean difference in FEV1 of 237 ± 185 mL.

Exacerbations (4.5 ± 6 vs 0.7 ± 2 , $p<0.001$), emergency room visits (1.8 ± 2.2 vs 0.2 ± 0.7 , $p<0.001$), admissions (1 ± 1.6 vs 0.2 ± 0.6 , $p<0.001$) and steroid cycles (1.8 ± 2.2 vs 0.2 ± 0.7 , $p<0.001$), which represented 84%, 89%, 80%, 89% reduction, respectively.

Of the 5 patients on oral steroids, 2 withdrew and 3 reduced. Maintenance and rescue medication was significantly reduced ($p<0.001$).

Nasal symptoms improved significantly in 29 of 41 patients (71%) with improvement of anosmia/hyposmia in 60% of those who presented it.

The mean FEOS score was 74 ± 7 . According to the EXACTO scale, 31 patients (50%) achieved a complete response/super response, 25 (40%) had a good response, and 6 (10%) had a partial response.

CONCLUSIONS

Benralizumab improved asthma control and lung function in patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma, reducing the need for oral steroids, maintenance and rescue medication, emergency room visits and hospital admissions, achieving clinical remission criteria of 50%.

KEY WORDS

Severe uncontrolled eosinophilic asthma, benralizumab, effectiveness.

ABREVIATURAS:

AcMo: anticuerpos monoclonales.

ACQ: cuestionario del control de asma.

ACT: asma control test.

AGE: asma grave eosinofílica.

AGNC: asma grave no controlado.

ARES: asma relacionada con AINES.

EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por Aspirina.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

FEV₁ %: volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado en %.

FVC %: capacidad vital forzada expresada en %.

GCI/ICS: glucocorticoides inhalados.

GCO: glucocorticoides orales.

IL-5: Interleucina 5.

LABA: agonistas β_2 , adrenérgicos de acción larga.

LAMA: anticolinérgico de larga duración.

NK: célula *Natural Killer*.

SABA: agonistas β_2 , adrenérgicos de acción corta.

VAS: escala analógica visual.

UFPE: unidad de atención farmacéutica a pacientes externos

INTRODUCCIÓN

El asma, con una prevalencia de un 5% en la población adulta y entre un 6-15% en la infantil, es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas que se acompaña de intensa hiperreactividad bronquial. Clínicamente, cursa con episodios de broncoconstricción reversibles ocasionados por estímulos diversos como los alérgenos, la práctica de ejercicio o el reflujo gastroesofágico. Muy frecuentemente está desencadenado por infecciones respiratorias (especialmente víricas) o por fármacos como los inhibidores de la ciclooxigenasa (aspirina y AINES) o los betabloqueantes (1,2).

El asma se presenta clínicamente como episodios de disnea, tos y sibilancias. Dependiendo del tipo de tratamiento necesario podemos subdividirlo en leve, moderado y grave. El asma crónico grave se caracteriza por necesitar múltiples fármacos a dosis altas. A pesar de ello, se estima que el 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad. Este subgrupo recibe el nombre de asma grave no controlado (AGNC), definido como aquella enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento intensivo en el último año con una combinación a dosis altas de glucocorticoides inhalados (GCI) y β_2 -agonistas de acción prolongada, o bien porque precisa en su terapia glucocorticoides orales (GCO) durante al menos 6 meses, bien en forma de ciclos o continuada (3).

El estudio ASMACOST estima que el coste global del asma (consultas, atención en urgencias, ingresos hospitalarios, coste de los medicamentos...) es de 1.480 millones de euros/año. El 70% de este gasto se atribuye a los pacientes con mal control, cifra muy significativa si tenemos en cuenta que únicamente son el 5-10% del total de asmáticos (4).

Por ello, las guías internacionales (GINA) y nacionales (GEMA) para el manejo del asma proponen tratamientos alternativos para alcanzar y mantener el control de la enfermedad, sobre todo en pacientes con AGNC. Las opciones más prometedoras son las terapias biológicas, en concreto los anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas selectivas (1,2).

Según su fisiopatología se ha clasificado al AGNC en 4 diferentes fenotipos que se pueden reagrupar en dos. El grupo denominado Th2 alto (donde tiene un papel central el linfocito T *helper*) incluye al fenotipo alérgico de inicio temprano (por hipersensibilidad inmediata, con eosinófilos e IgE alta) y el fenotipo eosinofílico de inicio tardío (eosinófilos altos, con IgE normal); el subgrupo con Th2 bajo, al asma asociado a obesidad y al asma neutrofílica de inicio tardío (asociada al consumo de tabaco)

(1,5,6).

El asma grave eosinofílica (AGE) es uno de los fenotipos del asma de inicio en la edad adulta, ocasionando aproximadamente el 25% de los casos. Puede coexistir con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. Se caracteriza por una producción y liberación exagerada de citoquinas, como la interleucina-5 (IL-5) por parte de los linfocitos colaboradores Th2, desencadenando una mayor maduración, migración y activación de los eosinófilos en la médula ósea, provocando su aumento en sangre y esputo (7).

El eosinófilo juega un papel crucial en el asma. Su aumento se asocia a una mayor gravedad y un mayor deterioro de la función pulmonar. Los pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre >300 Eo/ μ L tienen un 30% más de exacerbaciones graves (8).

La IL-5 es una citoquina clave en la gravedad del asma ya que regula principalmente la diferenciación, supervivencia y activación de los eosinófilos mediante su unión a su receptor situado en la superficie de eosinófilos (8). AcMo anti-IL-5, como reslizumab o mepolizumab, actúan bloqueando a la propia IL-5. Sin embargo, Benralizumab es un AcMo humanizado que se une a la subunidad alfa del receptor de la IL-5 bloqueando su unión y por ello imposibilitando la diferenciación del eosinófilo. Además, se une por su extremo Fc afucosilado a las células *Natural Killer* (NK) induciendo la apoptosis de los eosinófilos por citotoxicidad directa ocasionando una rápida y casi completa reducción del recuento de eosinófilos ($>95\%$) en sangre, vías aéreas y esputo (más que con los anteriormente mencionados) (9).

Esta casi completa depleción de los eosinófilos en sangre, que ocurre en las primeras 24 horas tras la primera dosis del fármaco, viene acompañada de reducción significativa de las exacerbaciones asmáticas, mejora de la función pulmonar y disminución del uso de GCO, dando lugar a un mejor control del asma y de la calidad de vida de los pacientes (sobre todo de aquellos con un nivel base de eosinófilos >300 Eo/ μ L en sangre periférica) (10). La retirada o reducción de GCO es crucial, puesto que su uso regular expone a los pacientes a un mayor riesgo de resultados adversos y costes asociados como son la osteoporosis con riesgo aumentado de fracturas, el desarrollo de hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo II, la obesidad, o la aparición de cataratas tempranas.

Los estudios de fase III, ZONDA (10), SIROCCO (11) y CALIMA (12), en comparación con placebo, demuestran que benralizumab reduce la tasa anual de exacerbaciones hasta en un 70% y los

ingresos hospitalarios o visitas a urgencias en un 93%. Además, se constata mejoría de los síntomas y la función pulmonar, junto con una reducción significativa de GCO de mantenimiento (13). En el estudio ZONDA, la probabilidad de reducción de la dosis de GCO fue más de 4 veces con benralizumab que con placebo. La seguridad de benralizumab se apoya en el ensayo fase III Gregale (14) que ha validado su perfil tras dos años de seguimiento.

Se administra mediante inyección subcutánea con jeringa precargada de 30mg, cada 4 semanas las 3 primeras dosis, y luego cada 8 semanas. Existe la opción de autoadministración en el domicilio, suponiendo una ventaja añadida de los fármacos biológicos, ya que facilita el cumplimiento y disminuye los costes indirectos de traslados, pérdida de horas laborables, etc. La decisión de continuar con el tratamiento se debe reevaluar al menos una vez al año (15,16).

Desde su comercialización a finales de 2017, existen escasos estudios realizados en vida real que muestren la efectividad de benralizumab. Los estudios que prueban la efectividad del anticuerpo son pequeños análisis retrospectivos e informes de casos, a excepción de dos estudios observacionales recientes que incluyen 111 y 130 pacientes. Ambos demostraron mejoras significativas en la disminución de la tasa de exacerbaciones y disminución del consumo de GCO (17,18). Actualmente, para extender el conocimiento sobre la efectividad del benralizumab, pero con un tamaño muestral mayor (205 pacientes con AGE) se está llevando a cabo el estudio ANANKE (19). En 2021, se publicó un estudio multicéntrico español con una muestra de 44 pacientes que estudia el coste-efectividad en vida real del benralizumab en pacientes con AGNC (20).

En el servicio de Neumología del H.U. San Joan d'Alacant existe un amplio conocimiento del manejo de fármacos biológicos en el AGNC y en concreto con benralizumab, con una amplia experiencia en un solo centro, superior a la de la mayoría de estudios multicéntricos.

HIPÓTESIS

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal efectivo en AGNC y puede reducir el número de exacerbaciones, el uso de esteroides orales, visitas a urgencias/hospitalizaciones, controlar el asma y mejorar la función pulmonar.

OBJETIVOS

-Evaluar el beneficio clínico de la adición de benralizumab en pacientes con AGNC en términos de control de asma y función pulmonar.

-Evaluar el beneficio clínico de la adición de benralizumab en paciente con AGNC en hospitalizaciones y visitas a urgencias.



MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Estudio ambispectivo observacional en vida real, unicéntrico, basado en historias clínicas de pacientes con AGNC que iniciaron tratamiento con benralizumab en el Servicio de Neumología del H.U. Sant Joan d'Alacant, en protocolo conjunto de dispensación con el Servicio de Farmacia hospitalaria.

Periodo de estudio

Enero de 2019 a junio de 2022

Población

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ambulatorios ≥ 18 años a los que se prescribió benralizumab en la consulta monográfica de asma por un solo especialista.

La gravedad al inicio se definió de acuerdo con las guías GEMA 5.2 (1).

Criterios de inclusión

Todos los pacientes cumplieron los criterios de AGNC de acuerdo con las guías GEMA 5.2 y recibieron 30 mg de benralizumab por vía subcutánea cada 4 semanas las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas, a partir de T0, durante al menos 12 meses (T12). Todos los pacientes tenían >150 Eo/ μ l en tratamiento con GCO y antecedentes de al menos 300 Eo/ μ l en los 12 meses anteriores.

Se administró benralizumab cuando presentaron al menos dos exacerbaciones en el año anterior a su inicio y antecedentes de síntomas de asma mal controlado. Las exacerbaciones se definieron como pérdida del control que requería rescate con esteroides sistémicos orales durante al menos tres días y/o visitas al servicio de urgencias y/u hospitalizaciones debido a síntomas respiratorios. En pacientes en mantenimiento con GCO, la exacerbación se definió como un aumento del doble de la dosis de esteroides de mantenimiento durante tres días. Todos los pacientes estaban en tratamiento regular con una combinación de GCI en dosis altas y un LABA o un régimen triple de GCI, LABA y anticolinérgico de larga duración (LAMA), y podían incluir un inhibidor de los

leucotrienos. Todos utilizaron un controlador adicional (de acción corta β_2 -agonista, SABA) a demanda.

Todos los pacientes que recibieron benralizumab en el H.U. San Joan d'Alacant fueron incluidos en el estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con otras enfermedades respiratorias que pueden compartir manifestaciones clínicas comunes de asma grave (vasculitis, tos crónica, etc.), así como asma grave refractaria o asma de difícil control con fenotipo alérgico susceptible de tratamiento con omalizumab o con buena respuesta al mismo y asma grave refractaria con perfil neutrofílico.

Control de la eficacia

Se evaluó el control de los síntomas del asma, la dosis de GCO, las exacerbaciones y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1), al inicio y en visitas programadas a los 6 y 12 meses tras su inicio. La espirometría se llevó a cabo de acuerdo con los criterios SEPAR (21) realizando pruebas de reversibilidad en todos los pacientes antes del inicio con benralizumab.

Para el control de los síntomas al inicio del estudio y durante el tratamiento se empleó el cuestionario autoadministrado ACT (22), consistente en cinco ítems: frecuencia de dificultad para respirar y síntomas generales de asma, uso de medicación de rescate, efecto del asma sobre la vida diaria y autoevaluación general de control del asma. Las puntuaciones más altas (rango 20-25) reflejan un control óptimo, mientras que por debajo de 15 indican un control inadecuado. La diferencia mínimamente importante del ACT se ha establecido en 3 puntos. El criterio de valoración principal del estudio será un buen control de los síntomas del asma ($ACT \geq 20$). Igualmente se empleó el cuestionario ACQ de control del asma que consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Dependiendo de la media obtenida (suma de puntos entre las 5 preguntas) se clasifican valores $\leq 0,75$ con control adecuado, de 0,75-1,50 como asma parcialmente controlada y $>1,5$ como mal control del asma (22) (Anexos 1,2).

Adicionalmente se empleó una escala analógica visual (VAS) entre 0 a 10, indicando a mayor puntuación, mayor carga subjetiva de los síntomas del asma y a menor puntuación, menos carga (23).

Se valoró la respuesta al tratamiento biológico entre T0 y T12 mediante la escala FEOS (24) y el grado de control del asma mediante la escala multidimensional EXACTO que clasifica los pacientes en: no respuesta, respuesta parcial, buena respuesta y respuesta completa/superrespondedor, en función de exacerbaciones, ACT, corticoides sistémicos y FEV₁ según los cambios respecto a T0 (3).

Los eosinófilos en sangre periférica como biomarcador de anti-IL-5 se determinaron al inicio del estudio y en las visitas de control, así como, el FeNO cuando estuvo disponible.

El cumplimiento del tratamiento se evaluó estrictamente en cada visita clínica, en coordinación con el Servicio de Farmacia hospitalaria.

Variables estudiadas

Se incluyeron en la base de datos, las características sociodemográficas (edad, sexo, índice de masa corporal/IMC, tabaquismo, edad de inicio del asma, sensibilización a aeroalérgenos perennes), niveles de IgE, otros biológicos administrados previamente para el AGNC, así como la presencia de comorbilidades (poliposis nasales, rinitis alérgica, ERGE, no alergia previa, rinitis con síndrome de eosinofilia-EREA, obesidad, AOS, bronquiectasias), que se evaluaron objetivamente de acuerdo con definiciones estandarizadas y finalmente se confirmaron mediante pruebas adicionales.

Estudio estadístico

Las variables numéricas basales o de resultado se presentaron como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartil, dependiendo de la normalidad de los datos. Todas las diferencias se evaluaron comparando los valores en T0 con T12 mediante la prueba T-student (datos pareados) o el test de Wilcoxon, dependiendo de la normalidad de los datos. Se consideró significativo un nivel de $p < 0,05$ para todos los parámetros registrados. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS versión 18.

Criterios éticos

El estudio utilizó datos anónimos y por tratarse de pacientes ambulatorios tratados con medicamentos ya aprobados por las agencias reguladoras, no precisaron consentimiento informado. No obstante, el protocolo fue inscrito en el COIR de la UMH y se acoge a la aprobación con fecha 27-1-2021 por el CEI del H.U. de Elda, con el código UFPE Estudio de resultados en salud de terapias dispensadas en la unidad de atención farmacéuticas de pacientes externos (Anexo 3,4).

RESULTADOS

Se analizaron 62 pacientes en el estudio y todos ellos completaron tratamiento a los 12 meses. El grupo estaba constituido por 36 mujeres (58%) y 26 hombres (42%) de 56±16 años, FEV₁% 78±19%, IMC 26.4±5kg/m², seguimiento 21±8 meses, IgE 332±435 UI/mL (25-3041), 695±443 eosinófilos. De los pacientes evaluados, 8 (13%) habían seguido previamente tratamiento con omalizumab (Tabla 1) y eran atópicos 42 (68%).

Características de los pacientes incluidos	Valores: Media ± Desviación típica y (Rango)
Edad media	56±16 años
IMC	26,4±5 Kg/m ²
Sexo	58% mujeres; 42% hombres
Eosinofilia, cel/mm ³	695±443 eosinófilos (220-3020)
IgE	332±435 UI/mL (25-3041)
FEV ₁ en L y (%) FVC en L y (%)	$\left. \begin{array}{l} 2302,6 \pm 821,7 (78 \pm 19\%) \\ 3360 \pm 1036,5 (93 \pm 19\%) \end{array} \right\} 67 \pm 10\%$
ACT // ACQ // VAS	15±1 // 2,7±0,2 // 7±1
Urgencias o atenciones hospitalarias/año previo	1,8±2,2 (0-10)
Días de ingreso hospitalario	3,5±7,6 (0-45)
Número de hospitalizaciones /año	1± 1,6 (0-8)
Número de tandas de corticoides	1,8±2,2 (0-10)
Exacerbaciones globales	4,5±6 (0-28)
Seguimiento	21±8 meses

Tabla 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio (n=62).

Presentaban comorbilidad 77% de los pacientes, mostrando (una o más patologías): rinitis 66%, anosmia/hiposmia 64%, poliposis nasal 63%, dermatitis atópica 40%, alergia alimentaria 21%, asma relacionado con AINES (EREA) 18%, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) 6.5%, obesidad 6%, SAHS 4%, bronquiectasias 2%, neumonía eosinófila crónica con asma 1,6%. Presentaban hábito tabáquico activo 14 pacientes (23%) (Figura 1).

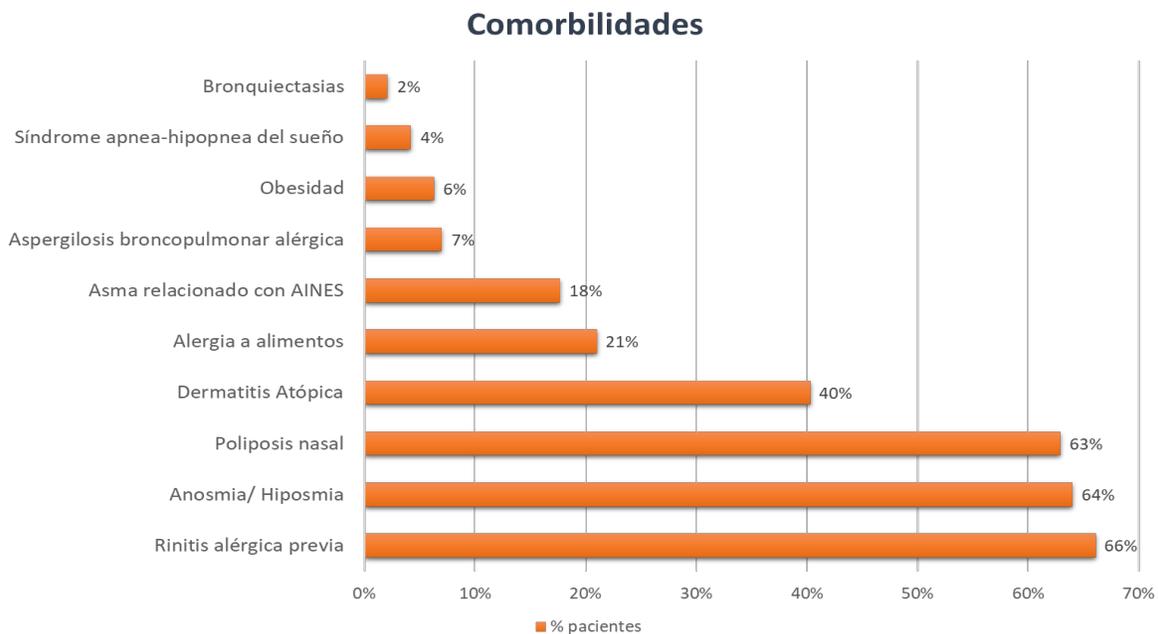


Figura 1. Comorbilidades de los pacientes en estudio.

Como medicación, los pacientes recibían habitualmente uno o más fármacos. Todos ellos (100%) tenían pautadas dosis altas de GCI y LABA, 45% montelukast, 48% LAMA, 15% antihistamínicos, 3% xantinas y 8% esteroides orales (Figura 2).

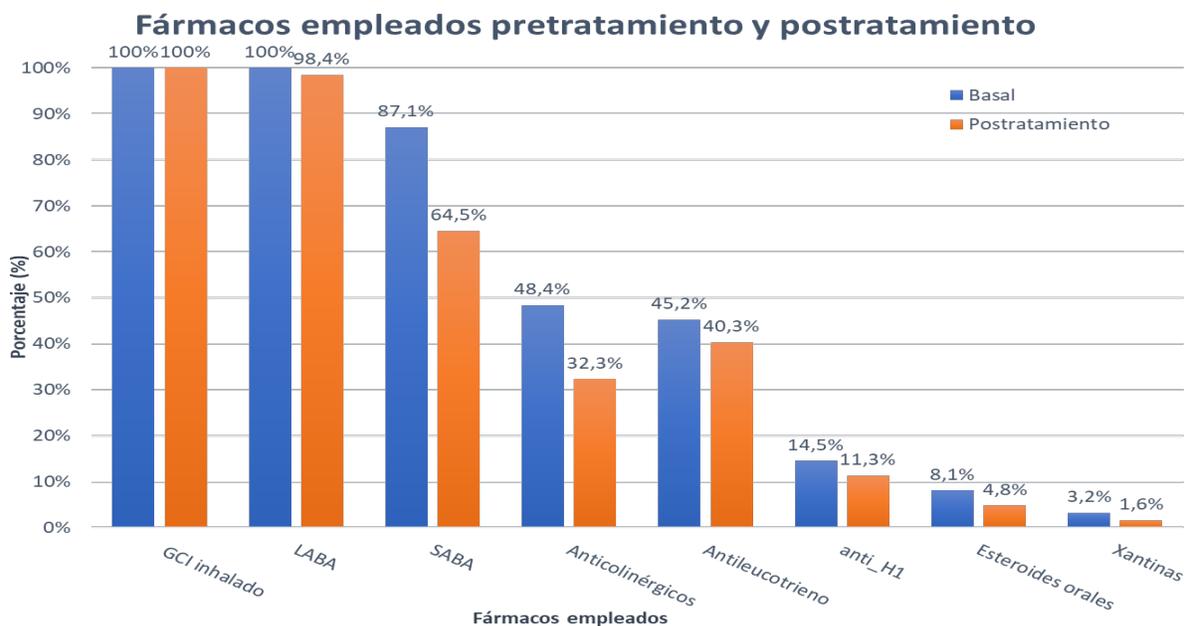


Figura 2. Fármacos empleados para el control del asma al inicio y postratamiento, expresado en %.

Comparando basal y tras tratamiento, se observaron diferencias en VAS (7 ± 1 vs 22 ± 1 , $p < 0.001$), ACT (15 ± 1 vs 22 ± 1 , $p < 0.001$) y ACQ (2.7 ± 0.2 vs 1.1 ± 0.4 , $p < 0.001$) y AQLQ (2.4 ± 0.28 vs 5.6 ± 0.28 , $p < 0.001$) (Figura 3).

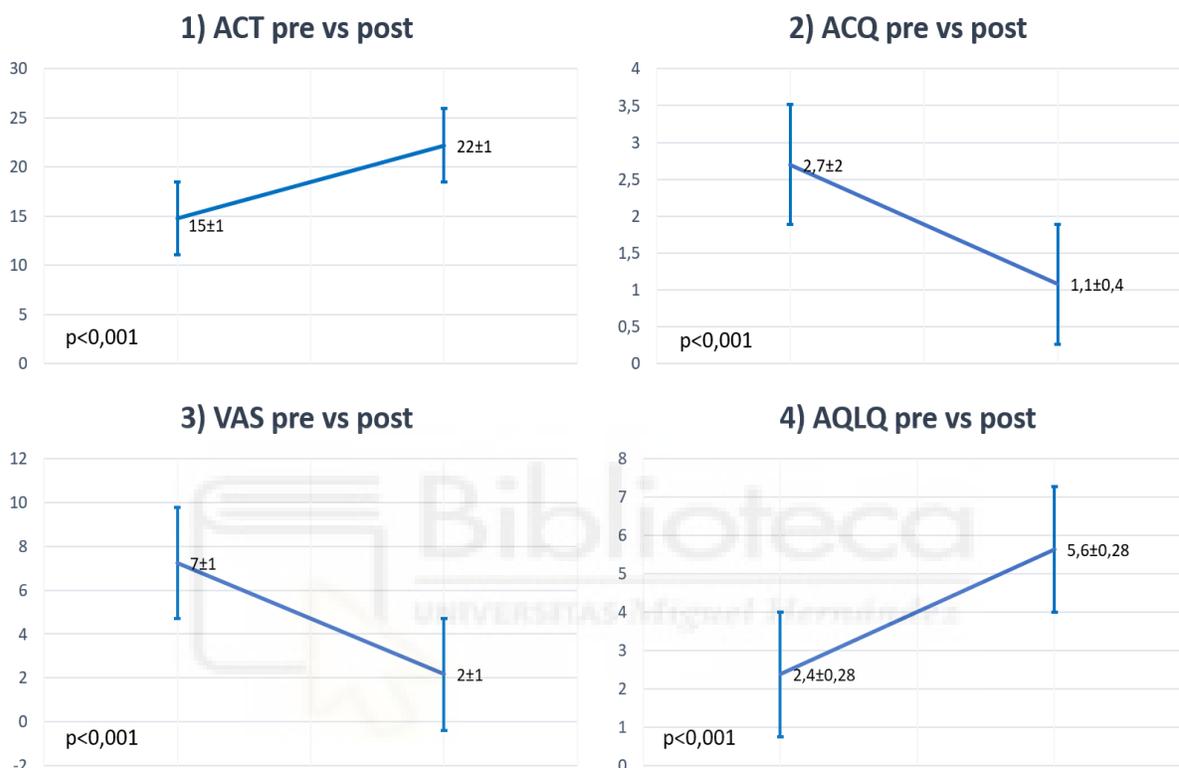


Figura 3. Cambios pre y postratamiento según las escalas: 1) ACT (asthma control test); 2) ACQ (asthma control questionnaire); 3) VAS (escala analógica visual); 4) AQLQ (asthma quality of life questionnaire).

Al analizar los cambios en la función pulmonar se apreciaron diferencias significativas: FVC% (93 ± 19 vs 96 ± 20 , $p < 0.01$), FEV₁% (79 ± 22 vs 86 ± 22 , $p < 0.001$) con una diferencia media en FEV₁ de 237 ± 185 mL y FEV₁/FVC% (67 ± 10 vs 73 ± 11 , $p < 0.001$) (Figura 4).

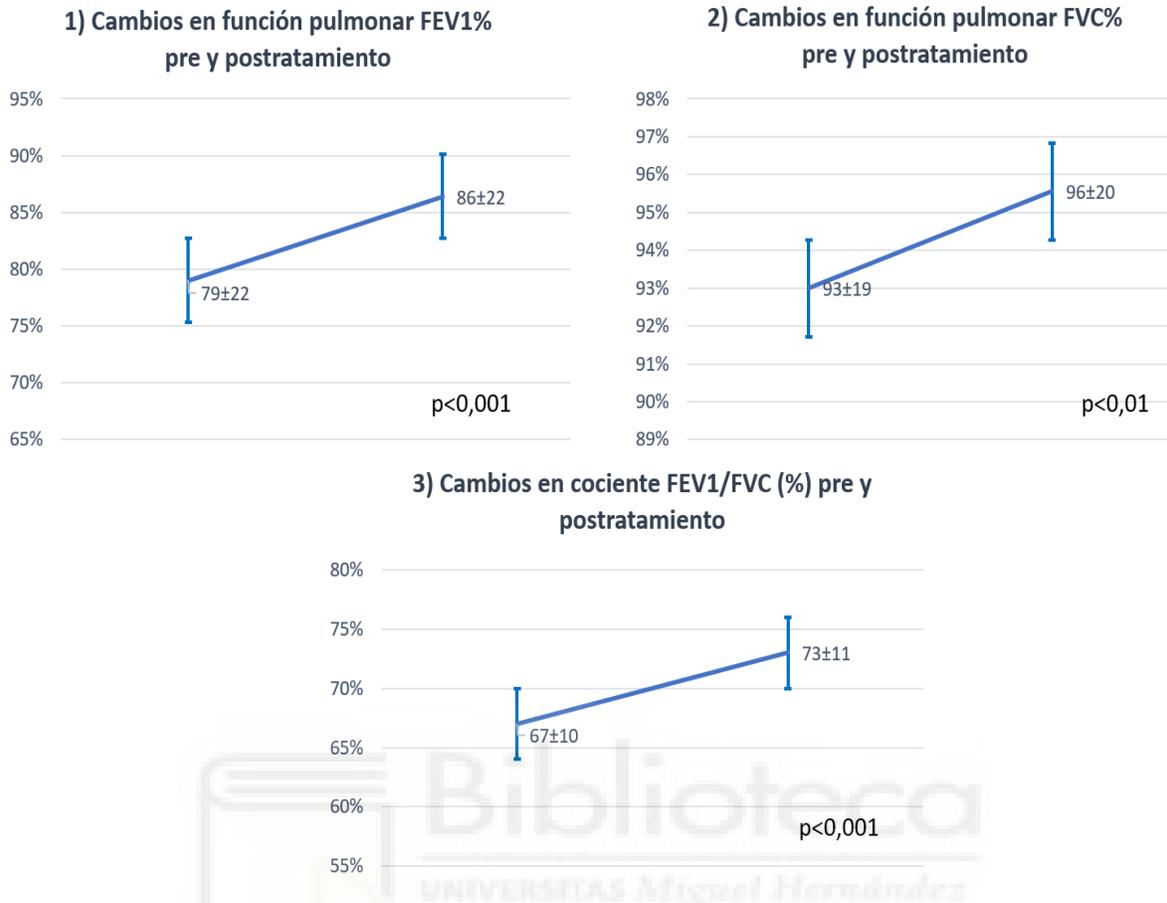


Figura 4. Cambios en la función respiratoria pre y postratamiento: 1) FEV₁% (Volumen espiratorio forzado en el 1^{er} segundo expresado en %); 2) FVC% (Capacidad vital forzada expresada en %); 3) Cociente FEV₁/FVC en % (proporción de la FVC que se expulsa en el 1^{er} segundo).

En el último año, habían ingresado 32% de los pacientes, 58% había acudido a urgencias y 61% recibieron ciclos de esteroides orales, con una media por paciente de 4.5±6 exacerbaciones/año. Sin embargo, tras instauración de tratamiento con benralizumab, se redujeron las exacerbaciones en 84% (4.5±6vs0.7±2, p<0.001), los ciclos de esteroides en 89% (1.8±2.2vs0.2±0.7, p<0.001), visitas a urgencias en 89% (1.8±2.2vs0.2±0.7, p<0.001) y los ingresos en 80% (1±1.6vs0.2±0.6, p<0.001) (Figura 5).

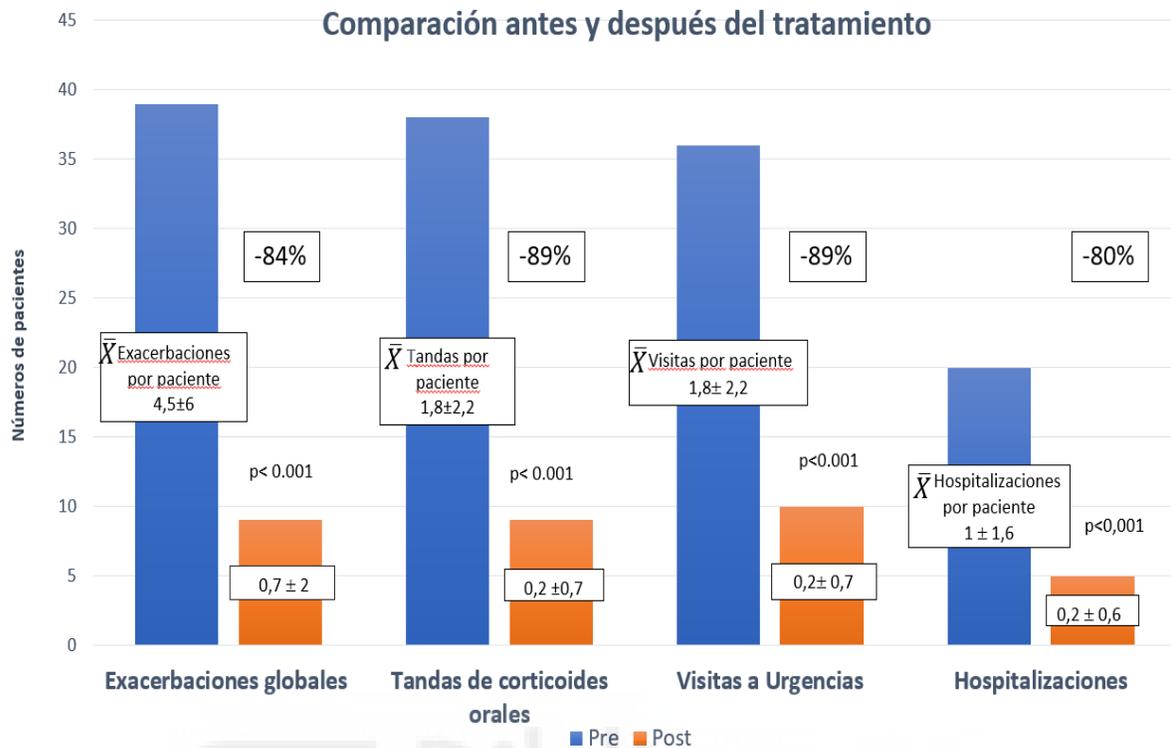


Figura 5. Comparación de las de las exacerbaciones globales, tandas de corticoides orales, visitas a urgencias y hospitalizaciones antes y después del tratamiento con benralizumab.

Como se aprecia en la figura 2 los pacientes redujeron las dosis de GCO. Concretamente, de los 5 pacientes en tratamiento con esteroides orales de mantenimiento, se retiraron en 2 y se redujo la dosis en 3 de ellos. La medicación inhalada de mantenimiento y rescate se redujo significativamente ($p < 0.001$) (Figura 2).

Los síntomas nasales mejoraron significativamente en 29 de 41 pacientes (71%) con mejoría de la anosmia/hiposmia en 60% de los que la presentaron.

La puntuación media de FEOS SCORE tras tratamiento fue 74 ± 7 . De acuerdo con la escala multidimensional EXACTO, alcanzaron, desde el punto de vista clínico, respuesta completa/superrespuesta 31 pacientes (50%), respuesta buena 25 (40%) y respuesta parcial 6 (10%) (Figura 6).

RESPUESTA POR CONSENSO (EXACTO)

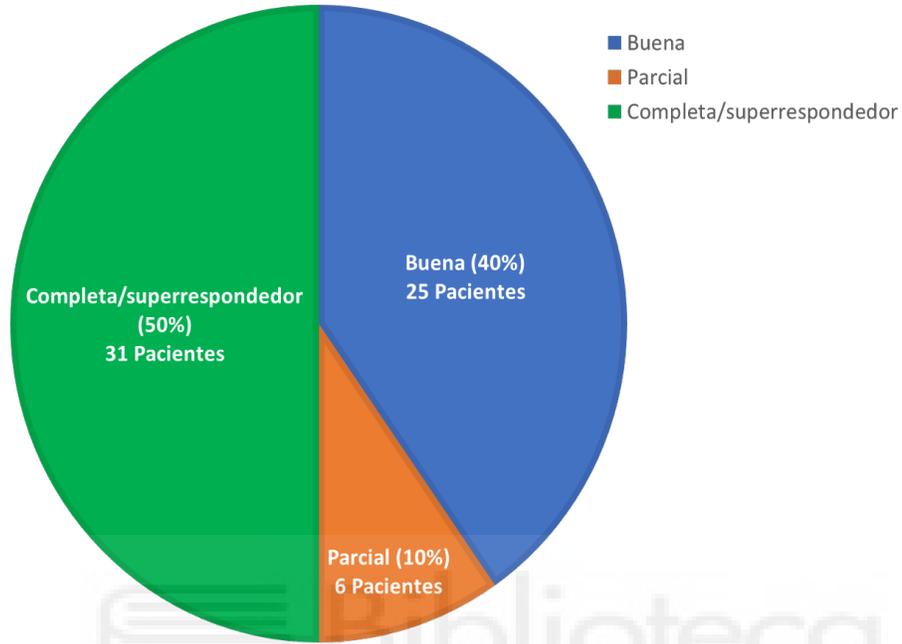


Figura 6. Respuesta por consenso (EXACTO: EXacerbaciones, ACT, CorticosTeroides sistémicos y Obstrucción-FEV₁) al tratamiento con benralizumab: parcial, buena o completa/superrespondedor.

DISCUSIÓN

Las guías nacionales (GEMA) e internacionales (GINA) para el manejo del AGNC proponen valorar el uso de terapias biológicas con AcMo en lugar del uso de GCO (1,2). Para apreciar su utilidad es importante definir los criterios que determinan su remisión parcial o completa. Los que se han valorado en este trabajo son equiparables a los de los ensayos más importantes publicados (SIROCCO, CALIMA y ZONDA) y se centran en cuatro apartados que son, el número de recaídas (incluye exacerbaciones del cuadro clínico, visitas a urgencias y hospitalizaciones), la reducción o supresión del tratamiento farmacológico necesario para su control (en especial los GCO), las escalas subjetivas de valoración de control del asma (ACT, ACQ, VAS y AQLQ) y la repercusión sobre la función pulmonar medida con FEV₁ (10-12).

En nuestro caso se redujeron las exacerbaciones en 84%, las visitas a urgencias 89% y los ingresos 80% a los 12 meses. Los estudios SIROCCO y CALIMA, con un tiempo de seguimiento de 12 meses equivalente al de nuestro estudio, alcanzaron una disminución de la tasa de exacerbaciones de hasta un 70% y de las visitas a urgencias/hospitalizaciones del 93% (25).

Respecto al uso de GCO, al inicio del estudio, cinco de los 62 pacientes precisaban dosis orales de mantenimiento y al final, únicamente tres, que habían conseguido, por otro lado, reducir la dosis requerida de tal modo que las tandas de corticoides se redujeron un 89%. El estudio ZONDA mostró una reducción en la dosis final de GCO del 75% (10).

La mejoría significativa reflejada en nuestro estudio de la función pulmonar y del control subjetivo del asma, usando ACT, ACQ, VAS y AQLQ, es también consecuente con la literatura previa. En la bibliografía se considera relevante y significativo un cambio de FEV₁ cuando es ≥ 100 mL. En nuestro trabajo la variación de FEV₁ fue de 237 ± 185 mL por lo que es evidente la mejora alcanzada de la función pulmonar con benralizumab (26).

A fin de evaluar en conjunto los cuatro parámetros, se ha propuesto recientemente la escala multidimensional EXACTO, que evalúa de forma sencilla la respuesta integrada del paciente con AGNC al tratamiento con el anticuerpo. Alcanzaron respuesta completa/superrespuesta 31 pacientes (50%), buena 25 (40%) y parcial 6 (10%). No hubo no respondedores, señal de que el uso de este fármaco es beneficioso. Menzies-Gow (26) agrupa los pacientes de SIROCCO, CALIMA y ZONDA consiguiendo una remisión completa (mejora de los cuatro parámetros con retirada total de

GCO) del 14,5% (SIROCCO/CALIMA a 12 meses) y remisión parcial del 83% y 49%. El primero de estos últimos valores hace referencia a una mejoría en dos o más de los cuatro parámetros y el segundo en tres o más.

En nuestro trabajo, la escala FEOS alcanzó un valor de 74 como expresión de un buen control del asma bajo tratamiento biológico (24).

Por lo tanto, nuestro estudio corrobora la eficacia demostrada de benralizumab en el tratamiento del AGNC reforzando las directrices de la GINA ya mencionadas que refieren que la terapia de mantenimiento con GCO debería ser evitada siempre que sea posible y, en su lugar, considerar como mejor opción de tratamiento los fármacos biológicos (2). Menzies-Gow propone un cambio de paradigma en el que en lugar de prevalecer el *treat to failure* (aumentar la dosis de fármaco y usar GCO cuando fracasa el control) aplicar el *treat to target*, es decir, evitar las exacerbaciones dirigiendo el tratamiento hacia el mecanismo fisiopatológico de la inflamación subyacente en el asma y concretamente al eosinófilo. Para ello es necesario definir previamente la población diana, en concreto, los pacientes con AGNC fenotipo eosinofílico cuyo estudio previo debe incluir eosinófilos elevados en esputo y sangre y complementarlo valorando el estado de alergia/hipersensibilidad (IgE) y la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). En nuestro caso el número de eosinófilos fue superior a 300 (695 cels/mL). Se ha publicado que benralizumab es tanto más eficaz cuanto mayor es este valor. Una eosinofilia ≥ 300 tiene buena correlación con la presencia ≥ 3 eosinófilos en esputo.

De los pacientes evaluados, 8 habían seguido tratamiento anteriormente con omalizumab que fue uno de los primeros fármacos biológicos comercializados y reconoce a la IgE como molécula diana. Por ello estaría indicado en el asma alérgico, pero se usaba en gran parte de los pacientes eosinofílicos sin criterio individualizado por la ausencia de otros AcMo más específicos. No obstante, la diferenciación en fenotipos no está tan clara y un mismo paciente puede presentar particularidades de diferentes fenotipos. Esto se conoce por fenotipo solapado, que sería aquel paciente con características de asma de inicio tardío y perfil alérgico (27). Lo que explicaría una cierta respuesta y el fracaso posterior y demuestra que la elección de un biológico u otro debe ser individualizada.

Sin embargo, diferentes estudios encuentran que aproximadamente el 50% de los pacientes con AGNC continúan recibiendo dosis secuencialmente mayores de medicaciones y GCO para mantenimiento y reagudizaciones (26). Una de las posibles razones de esta reticencia puede ser el

elevado coste económico que supone un AcMo frente al coste de los GCO. Aunque este aspecto no ha sido analizado en la presente revisión, a largo plazo, los pacientes mal controlados son altos consumidores de recursos mientras que los AcMo, al mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir las complicaciones de la terapia sistémica con corticoides, serían coste-efectivos.

Uno de los aspectos a destacar de este trabajo es que se trata de un estudio en vida real, es decir incluye pacientes tratados con benralizumab una vez que éste ya ha sido aprobado después de ensayos clínicos rigurosos que han demostrado su eficacia y seguridad. Los estudios en vida real son muy importantes porque complementan la información de los ensayos clínicos al incluir un grupo más heterogéneo de enfermos añadiendo información más ajustada a la clínica diaria. Otros estudios en vida real multicéntricos incluyen un número bajo de pacientes con resultados superponibles al nuestro: los del grupo italiano de Menzella, uno con 18 pacientes con AGE (28) y un segundo de 10 pacientes centrado en la influencia de comorbilidades (25), el estudio español auto-Benra Study que incluyó 54 pacientes (16) y el estudio ANANKE con un tamaño muestral mayor (n=205) (19). Hasta donde podemos ver, nuestro trabajo incluye un número elevado de pacientes (n=62) recogidos en un solo centro lo que puede interpretarse como una fortaleza.

Un último aspecto a resaltar de nuestra serie fue la presencia de comorbilidades y el predominio en mujeres de mediana edad. Diferentes estudios confirman que hasta un 92% de los pacientes con AGNC presentan una o más comorbilidades, siendo la más frecuente la enfermedad rinosinusal. En nuestro caso, presentaban comorbilidad el 77% y la más frecuente fue la rinitis (66%) y la poliposis nasal (63%). Se ha comprobado que padecer comorbilidad agrava el cuadro asmático, empeora su control y aumenta el consumo de recursos. Concretamente, el efecto de benralizumab en pacientes con poliposis y asma parece ser superior, aunque en nuestro trabajo no lo hemos analizado (29,30).

CONCLUSIONES

1. El AGNC con perfil eosinofílico afecta predominantemente a mujeres de mediana edad, con gran comorbilidad.
2. Eran atópicos 2/3 de los pacientes que iniciaron benralizumab, por lo que pueden considerarse fenotipo solapado.
3. Benralizumab permitió alcanzar el control del AGNC, mejorar la función pulmonar, reducir las hospitalizaciones y visitas a urgencias.
4. Benralizumab permitió reducir la medicación basal en todos los grupos terapéuticos.
5. La mitad de los pacientes alcanzaron criterios de remisión clínica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Guía española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2). Disponible en: <https://www.gemasma.com> Consultado: 30-11-2022
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Available from: www.ginasthma.org
3. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JA, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respir Arch.* 2022;4:2659-6636.
4. Martínez-Moragón E, Serra-Batlés J, De diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. por el grupo de investigadores del estudio ASMACOST. Coste económico del paciente asmático en España: estudio ASMACOST. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:481-486
5. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1001-1008
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18:716-725
7. Kankaanranta H, Moilanen E, Zhang X. Pharmacological regulation of human eosinophil apoptosis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4:433-445.
8. Van Hulst G, Bureau F, Desmet CJ. Eosinophils as Drivers of Severe Eosinophilic Asthma: Endotypes or Plasticity?. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10150.
9. Tan LD, Bratt JM, Godor D, Louie S, Kenyon NJ. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy.* 2016;9:71-81.
10. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448-2458.
11. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled Phase 3 trial. *Lancet Long Engl.* 2016;388:2115-2127.

12. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Calima study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2016;388:2128-2141.
13. Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CVE. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;7:1465-1858.
14. Ferguson GT, Mansur AH, Jacobs JS, Hebert J, Clawson C, Tao W, et al. Assessment of an accessorized pre-filled syringe for home-administered benralizumab in severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2018;11:63-72.
15. Chiner E, Pulido A, Maestre L. Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave. *Rev Asma*. 2020;5:1-11.
16. García-Moguel I, Rosado A, Gómez-Cardenosa A, Gandolfo-Cano M, Robledo T, Moro MDM, et al. Reliability, Satisfaction and Effectiveness of Benralizumab Home Self-Administration in Patients with Severe Eosinophilic Asthma in Real-World Practice: The Auto-Benra Study. *J Asthma Allergy*. 2022;15:623-632.
17. Pelaia C, Crimi C, Benfante A, Caiaffa MF, Calabrese C, Carpagnano GE, et al. Therapeutic effects of benralizumab assessed in patients with severe eosinophilic asthma: real-life evaluation correlated with allergic and nonallergic phenotype expression. *J Asthma Allergy*. 2021;14:163–173.
18. Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia GE. Ability of serum IgE concentration to predict exacerbation risk and benralizumab efficacy for patients with severe eosinophilic asthma. *Adv Ther*. 2020;37:718–729.
19. Menzella F, Bargagli E, Aliani M, Bracciale P, Brussino L, Caiaffa MF, et al. Characterization of Italian severe uncontrolled Asthmatic patients Key features when receiving Benralizumab in a real-life setting: the observational retrospective ANANKE study. *Respir Res*. 2022;23:36.
20. Padilla-Galo A, García-Ruiz AJ, Levy RC, Oliveira C, Rivas-Ruiz F, García-Agua N, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. *Respir Res*. 2021;22:163.
21. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388-401.

22. Romero A. Manual Separ de procedimientos nº34. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. SEPAR. Editorial Respira. 2017. Barcelona
23. Cavaliere C, Segatto M, Ciofalo A, Colizza A, Minni A, Messineo D, et al. Benralizumab reduces eosinophils and inflammatory markers in patients with severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A pilot real-life study. *Immunol Lett.* 2022;248:70-77.
24. Perez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, et al. FEOS Study Group. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma: The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2725-2731.
25. Menzella F, Bonavia M, Bonini M, D'Amato M, Lombardo S, Murgia N, et al. Real-World Experience with Benralizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma: A Case Series. *J Asthma Allergy.* 2021;14:149-161.
26. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, Cohen D, Barker P, Kreindler J, et al. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther.* 2022;39:2065-2084.
27. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:37-42.
28. Menzella F, Fontana M, Galeone C, Ghidoni G, Capobelli S, Ruggiero P, et al. Real world effectiveness of benralizumab on respiratory function and asthma control. *Multidiscip Respir Med.* 2021;16:785.
29. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy.* 2022;77:150-161.
30. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, et al. ANDHI study investigators. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:260-274.

Anexo 1

ANEXO 1. PRUEBA DE CONTROL DEL ASMA (ASTHMA CONTROL TEST™-ACT)

Fecha de hoy: _____

Nombre y apellidos del paciente: _____

PARA LOS PACIENTES:

Averigüe su puntuación. Comparta sus resultados con su médico.

Paso 1 Anote el número correspondiente a cada respuesta en el cuadro de la derecha.

Paso 2 Sume todos los puntos en los cuadros para obtener el total.

Paso 3 Llévele la prueba a su doctor para hablar sobre su puntuación total.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?					PUNTAJE <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> TOTAL <input type="text"/>					
Siempre	1	La mayoría del tiempo	2	Algo del tiempo		3	Un poco del tiempo	4	Nunca	5
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?										
Más de una vez al día	1	Una vez por día	2	De 3 a 6 veces por semana		3	Una o dos veces por semana	4	Nunca	5
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?										
4 o más noches por semana	1	2 ó 3 veces por semana	2	Una vez por semana	3	Una o dos veces	4	Nunca	5	
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?										
3 o más veces al día	1	1 ó 2 veces al día	2	2 ó 3 veces por semana	3	Una vez por semana o menos	4	Nunca	5	
5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?										
No controlada, en absoluto	1	Mal controlada	2	Algo controlada	3	Bien controlada	4	Completamente controlada	5	
<small>Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated Asthma Control Test es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.</small>										

Si obtuvo 19 puntos o menos, es posible que su asma no esté tan bien controlada como podría.

Hable con su médico.

PARA LOS MÉDICOS:

La Prueba ACT:

- Ha sido validada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas
- Tiene el apoyo de la American Lung Association (Asociación Americana del Pulmón)
- Consiste en un breve cuestionario de 5 preguntas al que el paciente responde independientemente y que puede ayudarle al médico a evaluar el asma de sus pacientes durante las últimas 4 semanas.

Anexo 2.

ANEXO 2. ACQ CUESTIONARIO DE CONTROL DE ASMA. ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE

El cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Después has de sumar los puntos y dividirlos entre 5

- | | |
|---|--|
| 1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma? (por tos, pitos, ahogo) | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Unas pocas veces
3 : Varias veces
4 : Muchas veces
5 : Muchísimas veces
6 : Incapaz de dormir, debido al asma |
| 2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana? | 0 : No tuvo síntomas
1 : Síntomas muy ligeros
2 : Síntomas ligeros
3 : Síntomas moderados
4 : Síntomas bastante graves
5 : Síntomas graves
6 : Síntomas muy graves |
| 3. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades ? | 0 : Nada limitado
1 : Muy poco limitado
2 : Poco limitado
3 : Moderadamente limitado
4 : Muy limitado
5 : Extremadamente limitado
6 : Totalmente limitado |
| 4. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma | 0 : Nada en absoluto
1 : Muy poco
2 : Un poco
3 : Moderadamente
4 : Bastante
5 : Mucho
6 : Muchísimo |
| 5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho ? | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Poco tiempo
3 : Parte del tiempo
4 : Mucho tiempo
5 : Casi siempre
6 : Siempre |

PUNTUACIÓN TOTAL: suma las puntuaciones de las 5 preguntas

PUNTUACIÓN MEDIA: puntuación total dividido entre 5

PUNTUACIÓN	CONTROL ASMA
De 0 a 0,74	Buen control
De 0,75 a 1,5	Control parcial
Más de 1,5	Asma no controlada

Consulta con tu médico de familia o neumólogo si tus resultados no están en buen control.

Anexo 3. Protocolo aprobado por el CEI del H.U. de Elda, con el código UFPE.



Fecha: 27/01/2021
N/Ref.: VTU/ALU/jjss
S/Refª.:

Asunto: Dictamen

DESTINATARIO

Dra. M^a Ángeles Bernabeu Martínez
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario Sant Joan d'Alacant
Carretera de Valencia S/N
03550 San Juan de Alicante (Alicante)

Adjunto se remite dictamen correspondiente al estudio siguiente: **ESTUDIO DE RESULTADOS EN SALUD DE TERAPIAS DISPENSADAS EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS (UFPE)**. Código: UFPE

Firmado por Juan Sevilla Sanchez el
27/01/2021 11:51:17

**EL SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON
MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA**

Hospital General Universitario de Elda · Ctra. Elda a Sax, s/n · 03600 Elda
Tel. 966 989 000 · Fax 965 398 173 · www.elda.san.gva.es

Comité de Valoración Institucional del Hospital General Universitario de Elda
 Institutional Review Board of Elda General University Hospital

Fecha Date	25/01/2021
----------------------	------------

Número Protocolo Estudio Clínico Clinical Study Protocol Number	UFPE
---	------

Investigador Principal Principal Investigator	M ^a Ángeles Bernabeu Martínez	Departamento Department	Farmacéutica en Hospital de San Juan de Alicante.
---	--	-----------------------------------	---

Título del Proyecto Project Title	ESTUDIO DE RESULTADOS EN SALUD DE TERAPIAS DISPENSADAS EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS (UFPE). REAL-WORLD EVIDENCE STUDIES IN THERAPIES DISPENSED IN THE AMBULATORY PATIENT HOSPITAL PHARMACY.
---	--

CERTIFICA /CERTIFIES

Que el estudio arriba indicado, habiendo completado satisfactoriamente todos los requerimientos impuestos por las autoridades de este País, incluyendo los de la Declaración de Helsinki (AMM, 2008) y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea,

That the above study, having successfully completed all the requirements imposed by the authorities of this Country, including those of the Declaration of Helsinki (WMA, 2008) and Norms of Good Clinical Practice of the European Union,

fue **APROBADO** por este CEIm
was **APPROVED** by this IRB

en (fecha) on (date)	25/01/2021
--------------------------------	------------

y efectivo hasta (fecha) and effective until (date)	31/01/2023
---	------------



Dr. Alejandro Lizaso Utrilla.
 Presidente [President]
 CEIm Hospital G. U. Elda [IRB Elda G. U. Hospital]

Anexo 4. Autorización COIR aprobada.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 13/12/2022

Nombre del tutor/a	Isabel Betlloch Mas
Nombre del alumno/a	Irene Mate Martín
Tipo de actividad	1. Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE BENRALIZUMAB EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADO CON FENOTIPO EOSINOFÍLICO EN EL H. U. SANT JOAN D'ALACANT
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	221116104648
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.IBM.IMM.221116
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE BENRALIZUMAB EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADO CON FENOTIPO EOSINOFÍLICO EN EL H. U. SANT JOAN D'ALACANT** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se **autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación