

RESULTADOS CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO CON BENRALIZUMAB EN PACIENTES CON ASMA GRAVE Y COEXISTENCIA DE POLIPOSIS NASAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE.

ESTUDIO DE RESULTADOS EN SALUD DE TERAPIAS DISPENSADAS EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS (UFPE).



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

AUTORA: María Fuensanta Murcia Illán

TUTORA: Isabel Betlloch Mas

COTUTOR: Eusebi Chiner Vives

DEPARTAMENTO Y ÁREA: MEDICINA CLÍNICA

CURSO ACADÉMICO 2023/2024

Convocatoria febrero

En el mundo ocurren verdaderos disparates. A veces, sin la menor verosimilitud; súbitamente, la misma nariz que andaba de un lado para otro con uniforme de consejero de Estado y que tanto alboroto había armado en la ciudad volvió a encontrarse como si tal cosa en su sitio, es decir, exactamente entre las dos mejillas del mayor Kovaliov [...] Aunque, sin embargo, con todo y con ello, si bien, naturalmente, se puede admitir esto y lo otro y lo de más allá, es posible incluso... Porque, claro, ¿dónde no suceden cosas absurdas? Y es que, no obstante, si nos paramos a pensar, seguro que hay algo en todo esto. Se diga lo que se diga, sucesos por el estilo ocurren en el mundo. Pocas veces, pero ocurren.

La nariz (1836), de Nikolái Gógol



Me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi tutor Eusebi Chiner Vives, por confiar en mí y depositar tanto esfuerzo y dedicación en este TFG, que junto al resto de integrantes del Servicio de Neumología del Hospital de San Juan de Alicante, han hecho posible su elaboración. Además, agradecer a mi familia y a mi sostén, por acompañarme en este proceso, por ser mis referentes de valentía, y ayudarme a construir mis alas para volar y conseguir mis sueños. Por último, agradezco a todas las personas que forman parte de mi vida, han formado, y formarán; porque somos la suma de infinitas vidas, y sin todos ellos yo no sería quien soy.

ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Abreviaturas.....	7
Introducción.....	8
Hipótesis y objetivos.....	10
Material y método.....	10
Resultados.....	14
Discusión.....	21
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
Anexo 1.....	30
Anexo 2.....	31
Anexo 3.....	32
Anexo 4.....	33
Anexo 5.....	34



Introducción

Benralizumab se ha mostrado efectivo en el tratamiento del asma grave no controlado (AGNC) así como en rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) permitiendo obtener mejoría de los síntomas nasales y remisión clínica bajo tratamiento.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes con AGNC asociada a RSCcPN que iniciaron terapia con benralizumab. Se analizó función pulmonar, eosinofilia, IgE, comorbilidad y cambios en cuestionarios ACT, ACQ, escala analógica visual (VAS), AQLQ, EVA (obstrucción, goteo, anosmia, presión facial), SNOT-22, disminución, retirada de esteroides y de otra medicación, ingresos hospitalarios y visitas a urgencias. Se empleó la escala FEOS y EXACTO en la evaluación de la respuesta.

Resultados

Se analizaron 58 pacientes que completaron mínimo tratamiento a los 12 meses, 37 mujeres (64%) y 21 hombres (36%) de 55 ± 13 años, FEV1% 84 ± 18 %, IMC 27.4 ± 7 kg/m², seguimiento 21 ± 8 meses, IgE 361 ± 806 UI/mL (16-3020), eosinófilos 786 ± 503 (240-3020). De los pacientes evaluados, 6 (10%) provenían de omalizumab.

Presentaban comorbilidad 93% de los pacientes; rinitis 74%, anosmia/hiposmia 52%, dermatitis atópica 28%, alergia alimentaria 21%, asma relacionada con AINES (EREA) 34,5%, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) 1,7%, obesidad 6%. Presentaban tabaquismo 22 pacientes (37,9%). Recibían habitualmente: 100% dosis altas de GCI, 98% LABA, 88% SABA, 45% montelukast, 45% LAMA, 21% antihistamínicos, 57% antileucotrienos, 1,7% xantinas y 5% esteroides orales de mantenimiento, además de tratamiento nasal.

En el último año, habían ingresado 33% de los pacientes, 70% había acudido a urgencias y 72% recibieron ciclos de esteroides orales, con una media por paciente de $5,6 \pm 5$ exacerbaciones/año. Tras benralizumab, se redujeron las exacerbaciones en 82% ($5,6 \pm 5$ vs $1 \pm 2,5$ p<0.001), los ciclos de esteroides en 84 % ($3,16 \pm 3$ vs $0,5 \pm 1$, p<0.001), urgencias en 83% ($2,62 \pm 2,7$ vs $0,45 \pm 1$, p<0.001) y los ingresos en 76% ($0,84 \pm 1$ vs $0,2 \pm 0,8$, p<0.001). Respecto a las escalas mejoró ACQ ($3,19 \pm 1$ vs $1,1 \pm 0,81$, p<0.001), ACT ($15,33 \pm 1,59$ vs $22,48 \pm 2$, p<0.001), AQLQ ($2,4 \pm 0,38$ vs $5,3 \pm 0,84$, p<0.001) y VAS ($7,57 \pm 1$ vs $2,1 \pm 1$, p<0.001).

En función pulmonar se observaron diferencias en FVC% ($97,8 \pm 16$ vs 100 ± 16 , p<0.001), FEV1% ($84,6 \pm 18$ vs 91 ± 18 , p<0.001), y FEV1/FVC% ($69,5 \pm 10$ vs 74 ± 10 , p<0.001).

En relación a RSCcPN se observaron diferencias comparando basal y tras tratamiento en SNOT 22 (54,66±17 vs 20,24±9, p<0.001), EVA obstrucción (7,91±1 vs 1,36±1, p<0.001), EVA goteo (7,76±1 vs 1,38±1, p<0.001), EVA anosmia (7,66±1 vs 1,38±1, p<0.001) y EVA presión facial (7,91±1 vs 1,22±1, p<0.001)

La puntuación media de FEOS SCORE tras tratamiento fue 73±14. De acuerdo con la escala multidimensional EXACTO, alcanzaron respuesta completa/superrespuesta 33 pacientes (57%), respuesta buena 16 (28%) y respuesta parcial 9 (15%)

Conclusiones

Benralizumab mejoró los síntomas nasales en pacientes con RSCcPN y AGNC, el control del asma y la función pulmonar, disminuyendo la necesidad de esteroides orales, medicación de mantenimiento y rescate, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, alcanzando criterios de remisión clínica el 57%.

Palabras clave: Benralizumab, asma grave, rinosinusitis con poliposis nasal, poliposis

ABSTRACT

Introduction

Benralizumab has been shown to be effective in the treatment of severe uncontrolled asthma (SNCA) as well as in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP) allowing improvement of nasal symptoms and clinical remission under treatment.

Material and methods

Patients with SNCA associated with CRSwNP who started therapy with benralizumab were included. Pulmonary function, eosinophilia, IgE, comorbidity and changes in ACT, ACQ, visual analog scale (VAS), AQLQ, VAS (obstruction, drip, anosmia, facial pressure), SNOT-22, decrease, withdrawal of steroids and other medication, hospital admissions and emergency visits were analyzed. The FEOS scale and EXACTO were used in the evaluation of response.

Results

We analyzed 58 patients who completed minimal treatment at 12 months, 37 women (64%) and 21 men (36%) aged 55±13 years, FEV1% 84±18%, BMI 27.4±7kg/m², follow-up 21±8 months, IgE 361±806 IU/mL (16-3020), eosinophils 786±503 (240-3020). Of the patients evaluated, 6 (10%) were from omalizumab.

Comorbidity was present in 93% of patients; rhinitis 74%, anosmia/hyposmia 52%, atopic dermatitis 28%, food allergy 21%, aspirin-related asthma 34.5%, allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) 1.7%, obesity 6%. Smoking was present in 22 patients (37.9%). They usually received: 100% high-dose IGC, 98% LABA, 88% SABA, 45% montelukast, 45% LAMA, 21% antihistamines, 57% anti-leukotrienes, 1.7% xanthines and 5% maintenance oral steroids, in addition to nasal treatment.

In the last year, 33% of the patients had been admitted to hospital, 70% had visited the emergency department and 72% had received cycles of oral steroids, with a mean per patient of 5.6 ± 5 exacerbations/year. After treatment with benralizumab, exacerbations were reduced by 82% (5.6 ± 5 vs. 1 ± 2.5 $p < 0.001$), steroid cycles by 84% (3.16 ± 3 vs. 0.5 ± 1 , $p < 0.001$), emergencies by 83% (2.62 ± 2.7 vs. 0.45 ± 1 , $p < 0.001$) and admissions by 76% (0.84 ± 1 vs. 0.2 ± 0.8 , $p < 0.001$). Regarding the scales, ACQ (3.19 ± 1 vs. 1.1 ± 0.81 , $p < 0.001$), ACT (15.33 ± 1.59 vs. 22.48 ± 2 , $p < 0.001$), AQLQ (2.4 ± 0.38 vs. 5.3 ± 0.84 , $p < 0.001$) and VAS (7.57 ± 1 vs. 2.1 ± 1 , $p < 0.001$) improved.

In lung function, differences were observed in FVC% (97.8 ± 16 vs. 100 ± 16 , $p < 0.001$), FEV1% (84.6 ± 18 vs. 91 ± 18 , $p < 0.001$), and FEV1/FVC% (69.5 ± 10 vs. 74 ± 10 , $p < 0.001$).

In relation to CRSwNP, differences were observed comparing baseline and after treatment in SNOT 22 (54.66 ± 17 vs. 20.24 ± 9 , $p < 0.001$), EVA obstruction (7.91 ± 1 vs. 1.36 ± 1 , $p < 0.001$), VAS drip (7.76 ± 1 vs. 1.38 ± 1 , $p < 0.001$), VAS anosmia (7.66 ± 1 vs. 1.38 ± 1 , $p < 0.001$) and VAS facial pressure (7.91 ± 1 vs. 1.22 ± 1 , $p < 0.001$).

The mean FEOS score after treatment was 73 ± 14 . According to the multidimensional EXACTO scale, complete response/super response was achieved in 33 patients (57%), good response in 16 (28%) and partial response in 9 (15%).

Conclusions

Benralizumab improved nasal symptoms in patients with CRSwNP and SNCA, asthma control and lung function, reducing the need for oral steroids, maintenance and rescue medication, emergency room visits and hospital admissions, with 57% reaching clinical remission criteria.

Keywords: Benralizumab, severe asthma, rhinosinusitis with nasal polyposis, polyposis.

ABREVIATURAS

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica

AcMo: anticuerpos monoclonales.

ACQ: cuestionario del control de asma.

ACT: asma control test.

AG: asma grave

AGNC: asma grave no controlado.

AQLQ: cuestionario de calidad de vida en asma

CEIC: comité ético de investigación clínica

COIR: código de investigación responsable

EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por Aspirina.

EVA: escala visual analógica

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

FVC%: capacidad vital forzada expresada en %.

GCI: glucocorticoides inhalados.

GCO: glucocorticoides orales.

IL-5: Interleucina 5.

IMC: índice de masa corporal

LABA: agonistas β_2 , adrenérgicos de acción larga.

LAMA: anticolinérgico de larga duración.

NK: célula *Natural Killer*.

PN: poliposis nasal

RSC: rinosinusitis crónica

RSCcPN: rinosinusitis crónica con poliposis nasal

SABA: agonistas β_2 , adrenérgicos de acción corta.

SNOT-22: Test de Resultados Nasosinuales

VAS: escala analógica visual.

UFPE: unidad de atención farmacéutica a pacientes externos

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias caracterizada por una limitación variable y reversible del flujo aéreo espiratorio y una hiperreactividad bronquial, sustentadas por una inflamación crónica y una remodelación de las vías respiratorias. A pesar de las importantes mejoras en el diagnóstico y el tratamiento de este trastorno, la mayoría de los pacientes asmáticos (5-10%) padecen una forma grave (AG), de los cuales el 50% se consideran no controlado (AGNC), caracterizada por un mal control de los síntomas, a pesar de dosis medias o altas de glucocorticoides inhalados (GCI) en combinación con LABA/LAMA en el último año, o ciclos de glucocorticoides orales (GCO), durante al menos 6 meses (1,2).

La rinosinusitis crónica (RSC) es un proceso inflamatorio que afecta a la mucosa nasosinusal, que puede o no presentarse con poliposis nasal (PN), caracterizada por ser una enfermedad inflamatoria crónica con hiperplasia de la mucosa de los senos paranasales hacia la cavidad nasal. Hasta en un 40% de los pacientes con asma grave, asocian rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN), observándose en ellos mayor gravedad, más exacerbaciones y una calidad de vida más alterada, en comparación de los que no padecen RSCcPN (3).

Estos dos trastornos coexisten a menudo sobre una base anatómica, inmunológica, histopatológica y fisiopatológica común. Por lo general, el asma con RSCcPN comórbida se debe a una inflamación de tipo 2 (T2), caracterizada por el aumento de eosinófilos tisulares y en sangre periférica. Ésta es mediada por los linfocitos T (principalmente Th2), células linfoides innatas (ILC2) y mastocitos, que activan la producción de interleucina IL-5, y la proliferación y diferenciación de su receptor IL-5R. El receptor IL-5R, es un heterodímero compuesto por una subunidad α específica del ligando IL-5R α y la subunidad β , común a otros receptores de citocinas (4,5). Las vías de transmisión de señales de IL-5R α incluyen JAK/STAT, Btk y Ra sin Raf-ERK y su activación implican un aumento de las poblaciones de linfocitos B, basófilos, y principalmente eosinófilos, así como el mantenimiento de la supervivencia y la funcionalidad de los mismos.

El descubrimiento de los mecanismos moleculares implicados en la patogenia del asma (endotipos) ha conducido al desarrollo de terapias biológicas antieosinofílica dirigida contra la interleucina-5 (IL-5) o su receptor, que han proporcionado una opción terapéutica eficaz en los pacientes con AGNC, mejorando la calidad de vida al reducir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y reducir el consumo de GCO, con un buen perfil de seguridad (7,8). Actualmente, los biológicos están indicados en el asma moderada a grave con un nivel de control insuficiente a pesar de usar altas dosis de GCI combinados con al menos, otro medicamento para el asma y en pacientes con

exacerbaciones graves y/o asma dependiente de GCO. El primer fármaco desarrollado fue mepolizumab, seguido de reslizumab, ambos anticuerpos monoclonales anti-IL-5 y, más recientemente, benralizumab.

El benralizumab es un anticuerpo monoclonal (AcMo) humanizado, que a través de su dominio Fab se une a la subunidad α del receptor de IL-5, compitiendo contra la unión de la IL-5 a su receptor. Además, a través de su dominio Fc afucosilado, el benralizumab se une a la región Fc del receptor RIIIa de células NK, macrófagos y neutrófilos. De este modo, se activa una citotoxicidad celular dirigida a los eosinófilos, induciendo su apoptosis. Globalmente, se produce una depleción casi completa de los eosinófilos, alcanzando medianas de 0 eosinófilos/ μ L en sangre periférica en ensayos clínicos (9).

Teniendo en cuenta que el control subóptimo de RSCcPN reduce el control del asma, y supone una menor calidad de vida, se plantea la necesidad de nuevos retos terapéuticos, como es el benralizumab, que como se ha observado en algunos artículos publicados recientemente, ha demostrado eficacia en el control de RSCcPN asociada a asma grave no controlada (3).

En un ensayo publicado en febrero de 2021, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, a pesar de presentar como limitación el pequeño tamaño de la muestra, sus resultados sugirieron un posible efecto positivo en el tratamiento de la RSCcPN con benralizumab, logrando una reducción estadísticamente significativa en el tamaño de los pólipos nasales, la ocupación de los senos nasales, los síntomas y una mejor sensación del olfato en la mayoría de los pacientes (83%) (10). Otro estudio realizado en Osaka informó de mejoras significativas en los cuestionarios de calidad de vida del asma (AQLQ, ACQ5) y en las pruebas de función respiratoria en pacientes asmáticos con RSCcPN, frente a pacientes con asma sin poliposis (11), con lo que, al igual que en el estudio CALIMA, se concluyó que la asociación de asma T2 con PN se ha considerado un factor predictivo de la respuesta a los anticuerpos anti-IL-5 en el asma (12).

Por otro lado, el estudio OSTRO de fase III sobre la eficacia de benralizumab en la RSCcPN sintomática a pesar del tratamiento con corticosteroides intranasales y que tenían antecedentes de uso GCO y/o cirugía de PN, mostró una reducción de la obstrucción nasal, de la puntuación de los PN, y mejoría del sentido del olfato en comparación con el placebo en pacientes con RSCcPN (13). Igualmente, en el subgrupo de pacientes del estudio ANDHI con PN y asma tratados con benralizumab mostró una mejoría, tanto en el asma como en el SNOT-22, siendo mayor para los pacientes con puntuaciones más elevadas (mayor afectación por PN) (14)

HIPÓTESIS

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal efectivo en AGCN y potencialmente en RSCcPN, especialmente en pacientes que presenten asociación de ambos procesos, ya que puede reducir el número de exacerbaciones, el uso de esteroides orales, visitas a urgencias/hospitalizaciones, controlar el asma y mejorar la función pulmonar, así como mejorar parámetros de obstrucción nasal.

OBJETIVOS

-Evaluar el beneficio clínico de la adición de benralizumab en pacientes con AGCN asociado a RSCcPN, en términos de mejoría de parámetros de obstrucción nasal.

-Evaluar el beneficio clínico de la adición de benralizumab en pacientes con AGCN asociado a RSCcPN en hospitalizaciones, visitas a urgencias, control de asma y función pulmonar.

- Evaluar la remisión del AG en pacientes con AGCN asociado a RSCcPN.

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 septiembre de 2023

POBLACIÓN

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ambulatorios ≥ 18 años a los que se prescribió benralizumab en pacientes con AGNC y diagnóstico previo de RSCcPN, procedentes de la consulta monográfica de asma.

La gravedad al inicio se definió de acuerdo con las guías GEMA 5.3.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes cumplieron los criterios de AGNC asociada a RSCcPN, de acuerdo con las guías GEMA 5.3 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 y/o consulta a atención primaria 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.

Se definió RSCcPN de acuerdo con la Guía Polina 2023 como: presencia de dos o más síntomas, uno de los cuales debe ser congestión nasal y/o rinorrea anterior/posterior, más dolor/presión facial o reducción/pérdida del olfato, durante más de 12 semanas. Y, además; presencias de signos endoscópicos de pólipos nasales y/o secreción mucopurulenta y/o edema en el meato medio; y/o cambios en la tomografía computarizada (TC) de meato medio o senos paranasales (15)

Todos los pacientes fueron valorados por el servicio de ORL, incluyendo exploración nasal, endoscopia y TC de senos paranasales, cuando se consideró oportuno y algunos de ellos presentaban antecedentes de intervenciones quirúrgicas de senos paranasales previos. Así como todos ellos, empleaban GCI y antihistamínicos nasales o sistémicos.

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 predominante 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 (FEV1), 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 (16) 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 (17), 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 (17) (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 (18).

Para valorar la respuesta en la RSCcPN se empleó el cuestionario SNOT-22, que consta de 22 ítems con una escala de Likert de 0 a 6 (sin problema-máximo problema), además de elegir 5 de los ítems como más preocupantes para el paciente. A mayor puntuación final mayor obstrucción (19) (Anexo 3).

Se empleó además una escala analógica visual (EVA) para obstrucción nasal, goteo nasal, anosmia y presión facial, entre 0 a 10, considerando 0-3 leve, $> 3-7$ moderada, $> 7-10$ grave, indicando a mayor puntuación, mayor carga subjetiva de los síntomas de RSCcPN y a menor puntuación, menos carga (15).

Se valoró la respuesta al tratamiento biológico entre T0 y T12 mediante la escala FEOS (20) 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 (21).

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, impacto de la RSCcPN valorada por SNOT-22 y EVA (EVA obstrucción, EVA goteo, EVA anosmia, EVA presión facial), así como la presencia de comorbilidades (rinitis alérgica, ERGE, no alergia previa, rinitis con síndrome de eosinofilia-EREA, obesidad, AOS, bronquiectasias), control del asma por ACT y ACQ, VAS que se evaluaron objetivamente de acuerdo con definiciones estandarizadas y finalmente se confirmaron mediante pruebas adicionales. Se incluyó la escala FEOS y EXACTO, SNOT-22 y EVA post-tratamiento.

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 el CEIC 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 4,5).

RESULTADOS

Se analizaron 58 pacientes en el estudio y todos ellos completaron tratamiento a los 12 meses. El grupo estaba constituido por 37 mujeres (64%) y 21 hombres (36%) de 55 ± 13 años, FEV1% $84 \pm 18\%$, IMC $27.4 \pm 7 \text{ kg/m}^2$, seguimiento 21 ± 8 meses, IgE $361 \pm 806 \text{ UI/mL}$ (16-3020), eosinófilos 786 ± 503 (240-3020). De los pacientes evaluados, 6 (10%) habían seguido previamente tratamiento con omalizumab (Tabla 1).

CARACTERÍSTICAS	VALOR/ MEDIA \pm DESVIACIÓN ESTANDAR
Muestra (Nº pacientes)	58
Edad media	55 ± 14 años
IMC	$27 \pm 8 \text{ Kg/m}^2$
Sexo	64% mujeres 36% varones
Eosinofilia, cel/mm ³	786 ± 504 (240-3020): $10 \pm 5\%$
IgE	$361 \pm 807 \text{ UI/mL}$ (16-5471)
Atopia/alergia	30% (17)
FEV1 en L y (%)	$2454,3 \pm 793$ ($84 \pm 18\%$) } FEV1/FVC } $69,5 \pm 10$ 3472 ± 1007 ($97 \pm 16\%$)
FVC en L y (%)	
ACT // ACQ// VAS	15 ± 2 // 3 ± 1 // $7,5 \pm 1$
SNOT-22	55 ± 17
EVA:	
- Obstrucción	- 8 ± 1
- Goteo	- $7,8 \pm 1$
- Anosmia	- $7,6 \pm 1$
- Presión facial	- $7,8 \pm 1$
Mini AQLQ	$2,4 \pm 0,4$
Número visitas a urgencias/año	$2,62 \pm 2,7$ (0-12)

Número ingresos hospitalarios/año	0,84 ±2 (0-8)
Días de ingreso hospitalario	3±8 (0-45)
Exacerbaciones globales	5,6±5
Tandas de glucocorticoides	3,16±3
Tiempo de tratamiento	14,4 ± 8
Cirugía previa ORL	55% (32)

Tabla 1. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio (n=58).

Presentaban comorbilidad 93% de los pacientes, mostrando (una o más patologías): rinitis 74%, anosmia/hiposmia 52%, dermatitis atópica 28%, alergia alimentaria 21%, asma relacionada con AINES (EREA) 34,5%, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) 1,7%, obesidad 6%. Presentaban hábito tabáquico activo 22 pacientes (37,9%) (Figura 1).

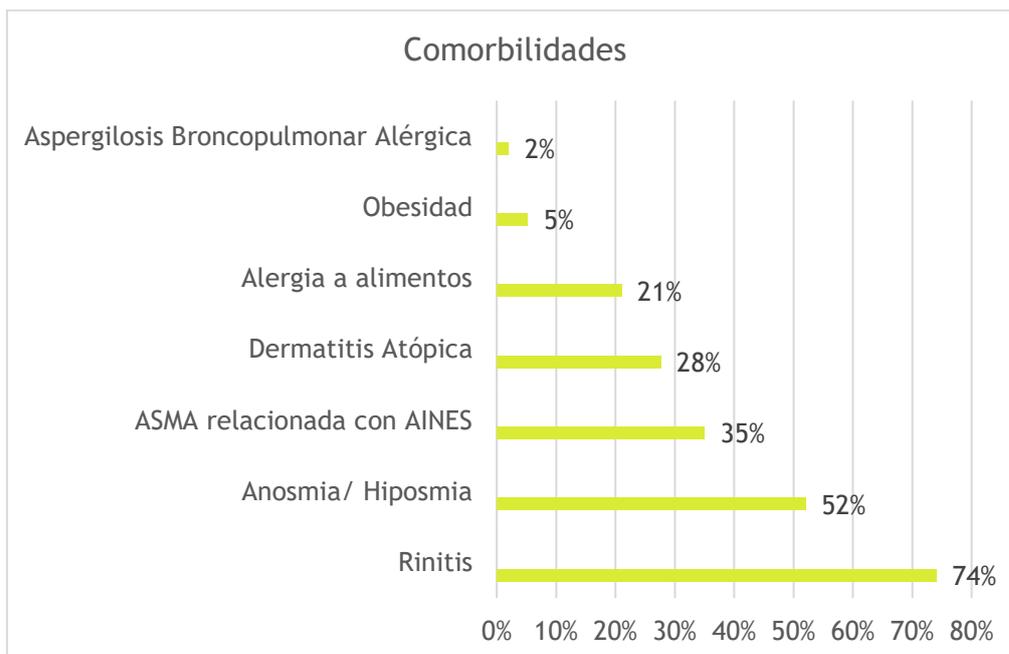


Figura 1. Comorbilidades de los pacientes en estudio.

Como medicación, los pacientes recibían habitualmente uno o más fármacos. Todos ellos (100%) tenían pautadas dosis altas de GCI y un 98% LABA, 88% b2 acción corta, 45% montelukast, 45% LAMA, 21% antihistamínicos, 57% antileucotrienos, 1,7% xantinas y 5% esteroides orales de mantenimiento (Figura 2). Recibían corticoides nasales con/sin antihistamínico local y/o sistémico 76% de pacientes. Tras tratamiento se redujo significativamente el uso de SABA ($p<0.001$) así como de LABA ($p<0.05$).

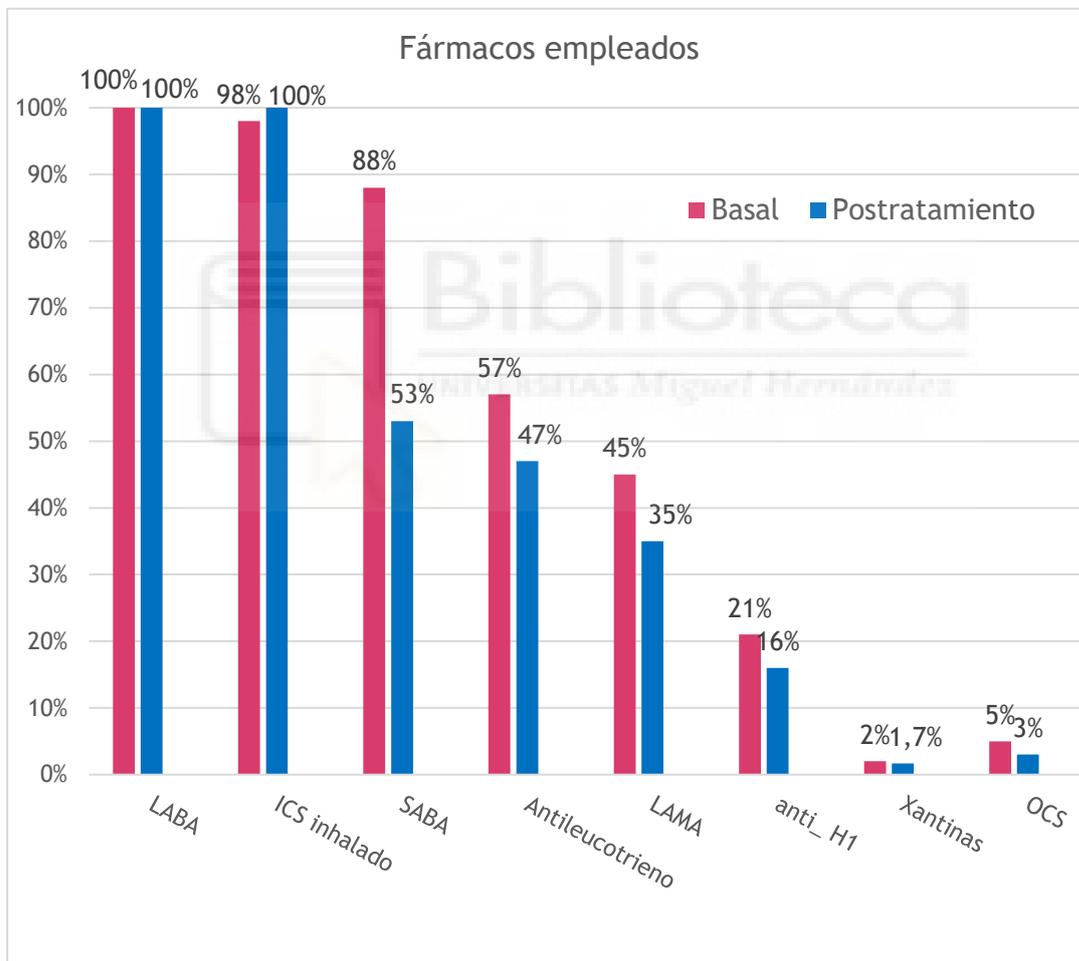


Figura 2. Fármacos empleados para el control del asma al inicio y postratamiento, expresado en %.

En cuanto a la función pulmonar; comparando basal y tras tratamiento, se observaron diferencias en, FVC% ($97,8\pm 16$ vs 100 ± 16 , $p<0.001$), FEV1% ($84,6\pm 18$ vs 91 ± 18 , $p<0.001$), y FEV1/FVC% ($69,5\pm 10$ vs 74 ± 10 , $p<0.001$) (Figura 3).

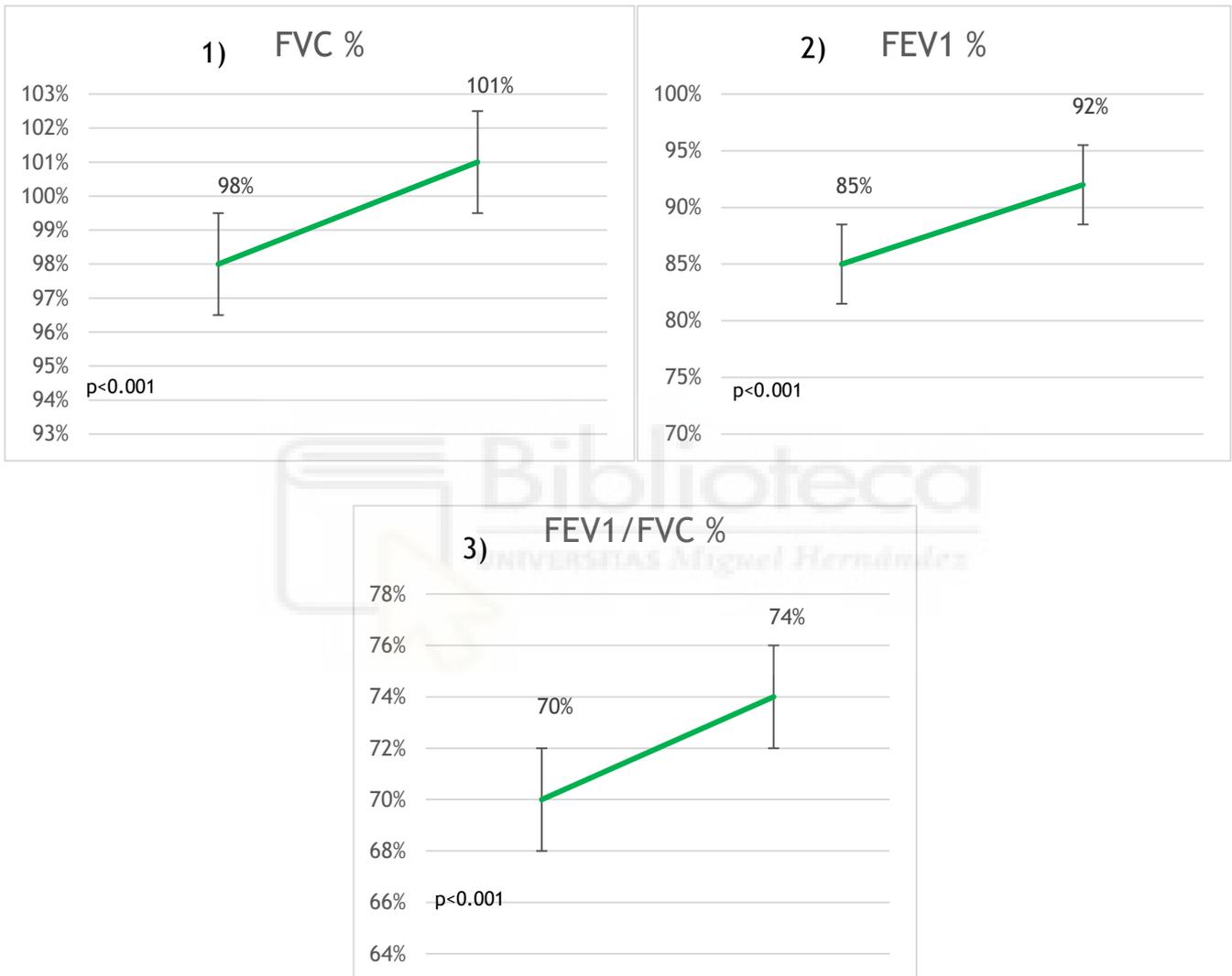


Figura 3: Cambios en la función respiratoria pre y postratamiento: 1) FVC% (Capacidad vital forzada expresada en %); 2) FEV1% (Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo expresado en %); 3) Cociente FEV1/FVC en % (proporción de la FVC que se expulsa en el 1er segundo).

Igualmente se apreciaron cambios significativos en las escalas: ACQ ($3,19 \pm 1$ vs 1.1 ± 0.81 , $p < 0.001$), ACT ($15,33 \pm 1,59$ vs $22,48 \pm 2$, $p < 0.001$), AQLQ (2.4 ± 0.38 vs 5.3 ± 0.84 , $p < 0.001$) y VAS ($7,57 \pm 1$ vs 2.1 ± 1 , $p < 0.001$) (Figura 4).

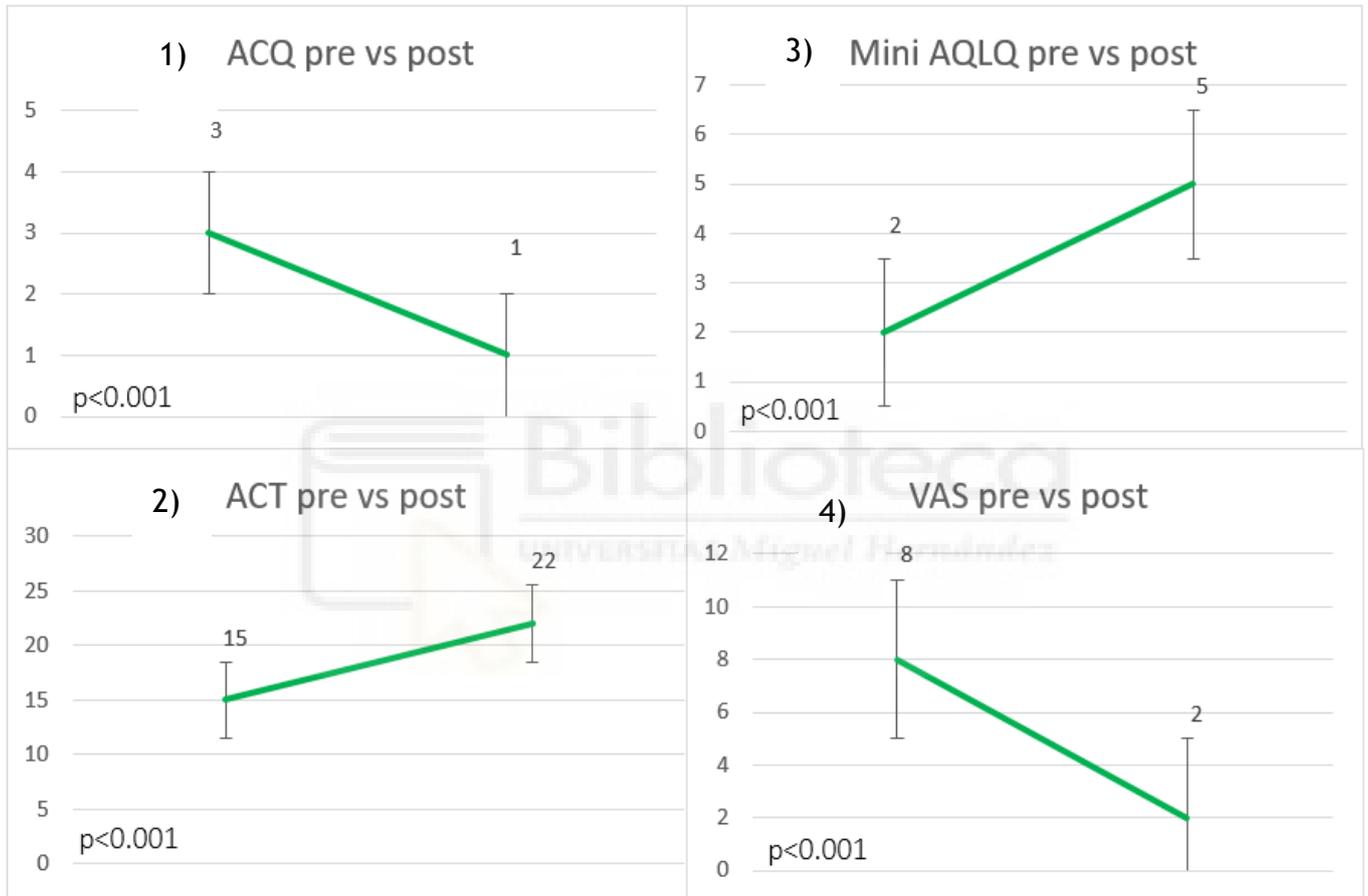


Figura 4. Cambios pre y postratamiento según las escalas: 1) ACQ (asthma control questionnaire); 2) ACT (asthma control test); 3) AQLQ (asthma quality of life questionnaire); 4) VAS (escala analógica visual)

Por otro lado, en relación a RSCcPN también se observaron diferencias comparando basal y tras tratamiento en SNOT 22 (55 ± 17 vs 20 ± 9 , $p < 0.001$), y EVA obstrucción, EVA goteo, EVA anosmia y EVA presión facial presentaron valores muy similares (8 ± 1 vs 1 ± 1 , $p < 0.001$) (Figura 5).

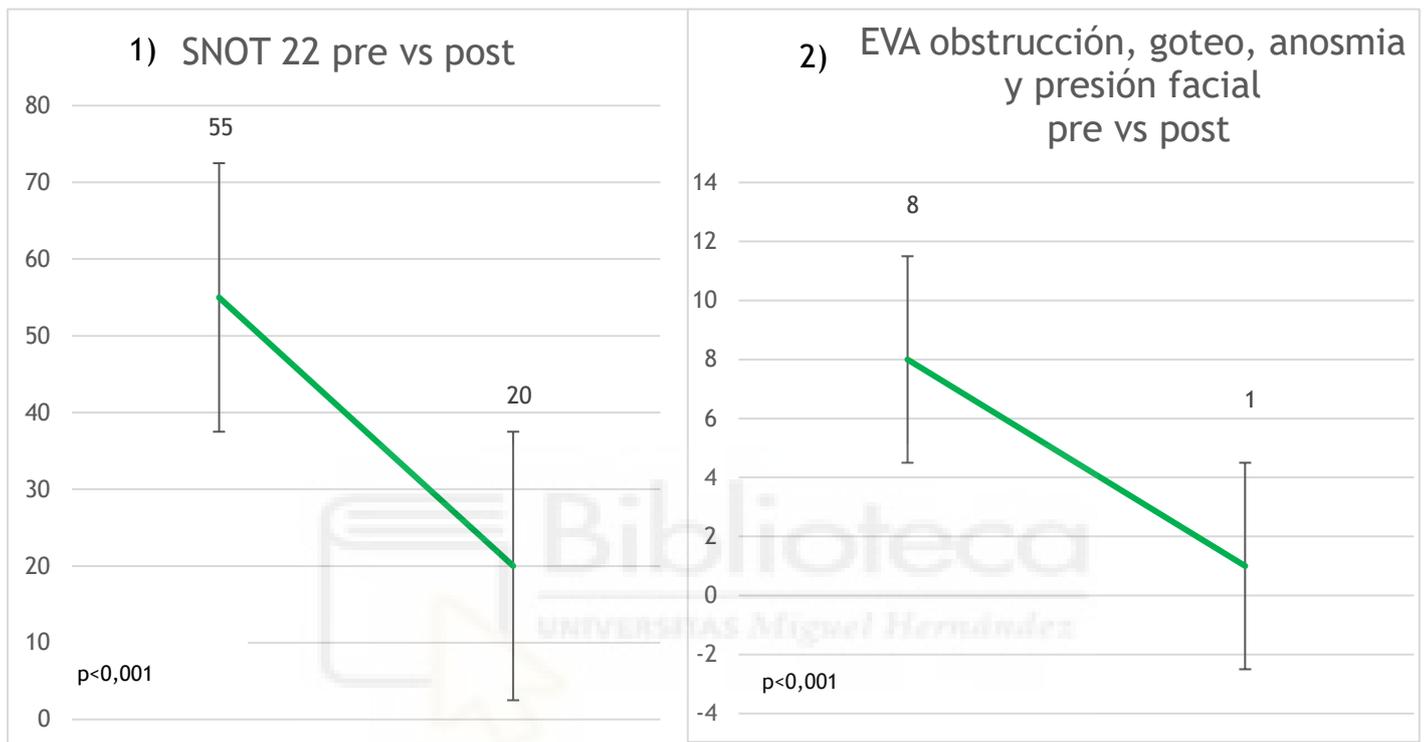


Figura 5. Cambios pre y postratamiento según las escalas: 1) SNOT- 22 (Sino-Nasal Outcome Test 22); 2) EVA (escala visual analógica) de obstrucción nasal, goteo nasal, anosmia y presión facial.

En el último año, habían ingresado 33% de los pacientes, 70% había acudido a urgencias y 72% recibieron ciclos de esteroides orales, con una media por paciente de $5,6 \pm 5$ exacerbaciones/año. Sin embargo, tras instauración de tratamiento con benralizumab, se redujeron las exacerbaciones en 82% ($5,6 \pm 5$ vs $1 \pm 2,5$ $p < 0.001$), los ciclos de esteroides en 84% ($3,16 \pm 3$ vs $0,5 \pm 1$, $p < 0.001$), visitas a urgencias en 83% ($2,62 \pm 2,7$ vs $0,45 \pm 1$, $p < 0.001$) y los ingresos en 76% ($0,84 \pm 1$ vs $0,2 \pm 0,8$, $p < 0.001$) (Figura 6).

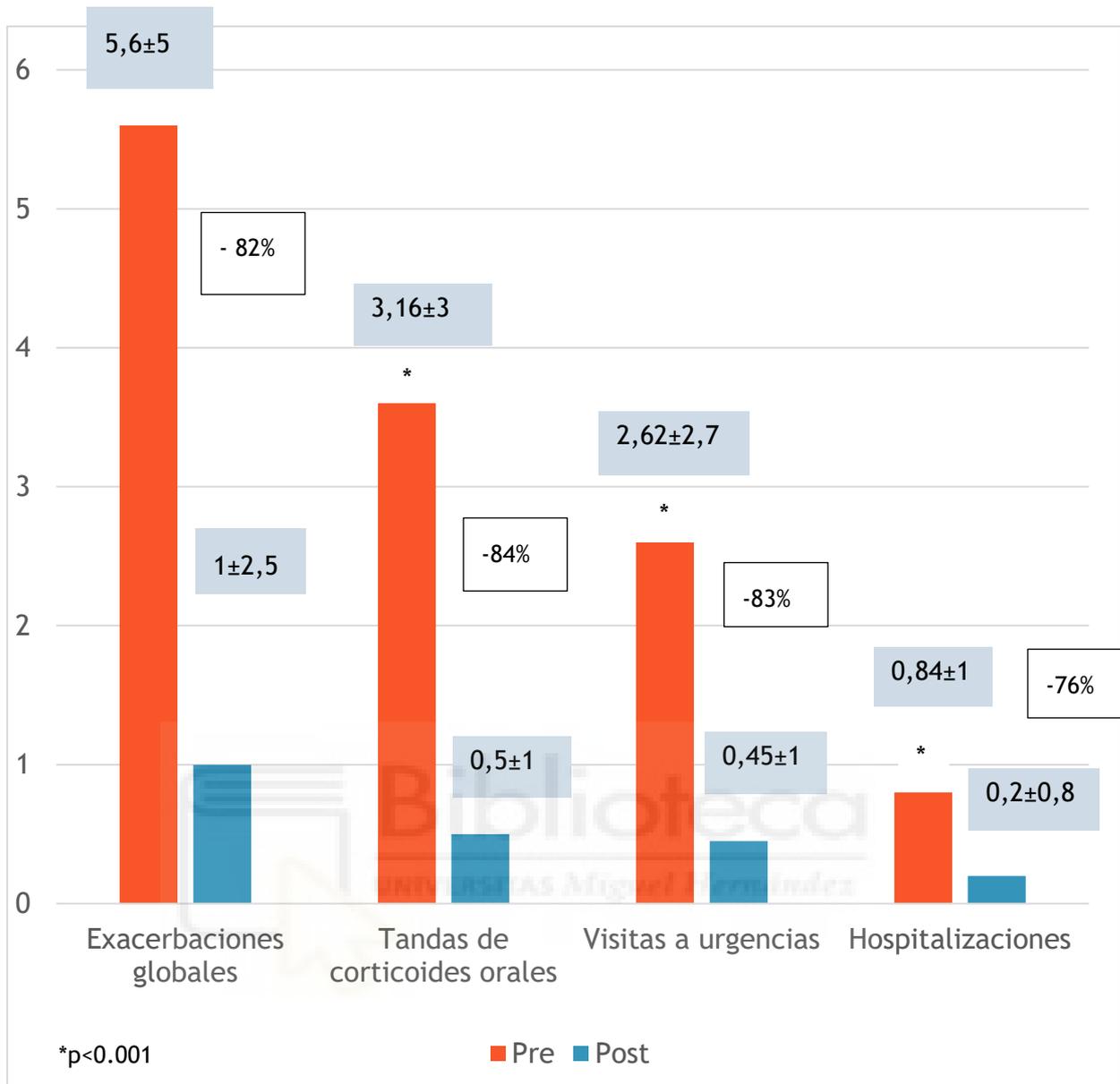


Figura 6. Comparación de las exacerbaciones globales, tandas de corticoides orales, visitas a urgencias y hospitalización antes y después de tratamiento con benralizumab.

La puntuación media de FEOS SCORE tras tratamiento fue 73 ± 14 . De acuerdo con la escala multidimensional EXACTO, alcanzaron, desde el punto de vista clínico, respuesta completa/superrespuesta 33 pacientes (57%), respuesta buena 16 (28%) y respuesta parcial 9 (15%) (Figura 7).

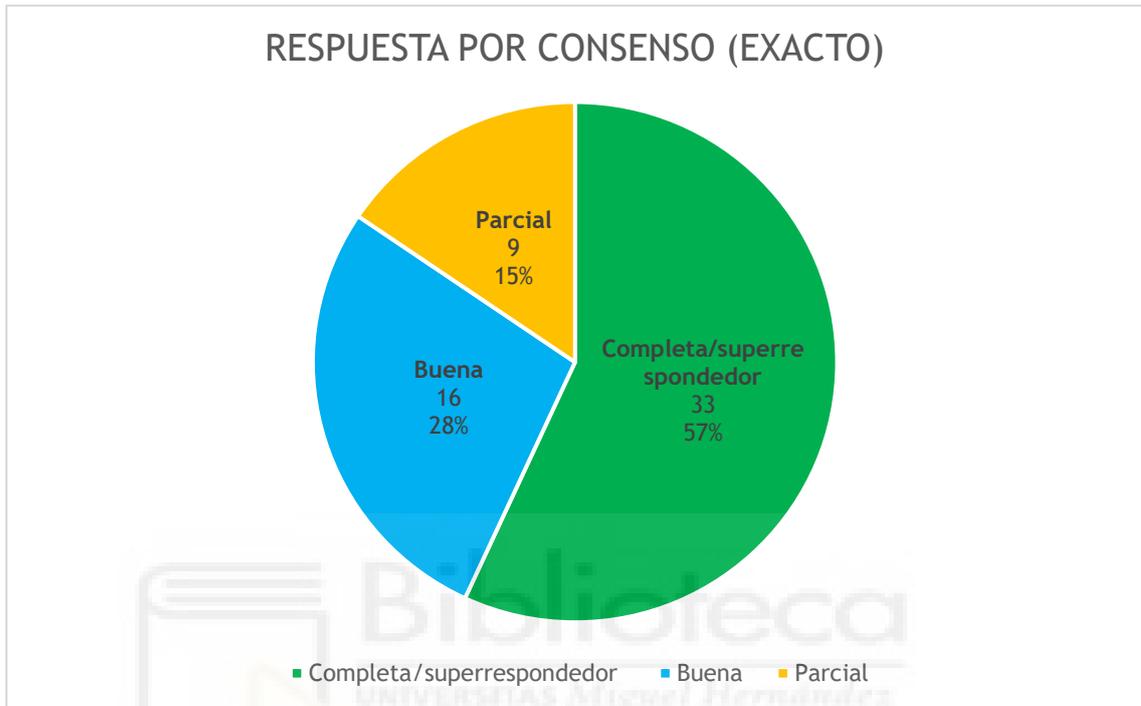


Figura 7. Respuesta por consenso (EXACTO: Exacerbaciones, ACT, Corticosteroides sistémicos y Obstrucción-FEV1) al tratamiento con benralizumab: parcial, buena o completa/superrespondedor.

DISCUSIÓN

La AGNC es una patología prevalente en la población general, que supone una gran afectación de la calidad de vida de aquellos pacientes que la padecen. A pesar de la importante eficacia de los tratamientos existentes, siguen existiendo varias necesidades insatisfechas, como es la elevada carga de síntomas no controlados y los efectos adversos a largo plazo de los corticosteroides orales. Todo ello se agrava aún más cuando presentaban comorbilidades asociadas, como es en el caso de RSCcPN, ya que influyen en el control del asma y en muchos casos supone aún más alteración en la calidad de vida en comparación con aquellos pacientes que no presenta esta asociación, como se puede observar en las bajas puntuaciones en AQLQ que presentan los pacientes de nuestro trabajo.

Con todo ello, se pone de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevas opciones de tratamiento adicionales desde un enfoque multidisciplinario, que aporte un adecuado control del AGNC asociada a RSCcNP de forma conjunta de ambas patologías, como pueden ser los fármacos biológicos como es el benralizumab (1).

En el caso de RSCcPN, según la guía POLINA, para medir su respuesta al tratamiento se aconseja utilizar puntuaciones de valoración individual o global de las molestias nasales, utilizando una EVA o una puntuación semicualitativa, así como un registro de exacerbaciones y la medición del SNOT-22. Mientras que, en relación al AGNC, según la guía nacional (GEMA), la respuesta al tratamiento se debe medir en base a; número de exacerbaciones, 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 (1). Estos criterios se han valorado en este trabajo, siendo equiparables a los de los ensayos más importantes publicados al respecto como CANONICA (2) Y OSTRO (13), y otros estudios de vida real, como ANANKE (22).

Los pacientes de nuestro estudio presentaron características equiparables a las muestras de los ensayos publicado recientemente. En términos concretos, presentaron una edad media de 56 años y con mayor porcentaje de mujeres, datos que se ven representado también en otros estudios como el OSTRO (13) y CANONICA (2), así como los niveles de eosinófilos e IgE elevados, que al igual que en el resto de estudios, sugiere que los eosinófilos pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de AGNC asociado a RSCcNP, pudiendo ser una posible diana terapéutica. En cuanto a la función pulmonar, mostraron una FEV1 media compatible con la patología obstructiva y ACT elevada como expresión de mal control del asma. Cabe destacar el elevado uso de corticoides orales y exacerbaciones anuales y SNOT 22 considerablemente aumentada.

En relación al AGNC, en nuestro estudio se refleja una mejoría significativa en la función pulmonar y en el control subjetivo del asma, usando ACT, ACQ, VAS y AQLQ, así como una reducción de las exacerbaciones globales anuales de un 82%. Estos resultados son equiparables a los del estudio CANONICA, donde se observó una mejoría de 0,5L de FEV1, una reducción del ACQ de 1,69 puntos y una reducción significativa de las exacerbaciones anuales de asma (2). En cuanto a la respuesta del asma al tratamiento biológico, se obtuvo una puntuación considerablemente elevada en la escala FEOS, así como, en la escala multidimensional EXACTO, en términos de remisión clínica, el 57% de los pacientes presentaron una respuesta completa/superrespuesta; resultados que son

similares a los obtenidos en un artículo publicado recientemente sobre la respuesta y remisión del AGNC con tratamiento biológico (23).

Con respecto a RSCcPN, en nuestro estudio se observó una reducción de 25 puntos en la escala SNOT-22, siendo el valor medio tras el tratamiento 20, superior a la mostrada en estudios como OSTRO (-16,23 puntos) (13) y semejante a los de CANONICA (- 20 puntos) (2).

A pesar de que en la guía POLINA, no se establece un valor concreto de SNOT-22 que se considere respuesta al tratamiento con biológico, muchos autores, como queda recogido en el documento de consenso de asma grave en adultos, así como en el estudio CANONICA, utilizan una reducción de 8,9 puntos respecto al basal y SNOT-22 por debajo de 30, como una variación a considerar importante en términos de respuesta al tratamiento; coincidente con nuestro estudio. También se valoran otros aspectos como EVA < 5, reducción de la necesidad de GCO más de un 50% y disminución del tamaño de los pólipos (2, 15, 21, 24).

Los pacientes con AGNC suelen requerir, en la mayoría de los casos, tratamiento con GCO; que en el caso de asociarse con RSCcPN, se puede ver incrementado su uso y prolongado en el tiempo. Considerando que la administración de GCO a largo plazo puede conllevar la aparición de efectos adversos, se plantea la importancia de la reducción de su consumo. En relación al efecto del benralizumab en la reducción del consumo de corticoides orales, en el ensayo ZONDA con pacientes con asma eosinofílica grave, ya se demostró que la administración de benralizumab suponía la reducción del 75% del uso de GCO (25). Estos resultados se han visto superados con los obtenidos en nuestro estudio, con una reducción de 84% y en el estudio en vida real ANANKE, en pacientes con AGNC y RSCcPN, donde se observa una reducción del 64% del uso de GCO (22).

Un aspecto a resaltar de nuestro trabajo es que se trata de un estudio en vida real. Por lo que nos permite completar la información recogida en la literatura hasta el momento, ya que recoge un grupo heterogéneo de pacientes que han sido seguidos y tratados de forma ajustada a la clínica diaria. En nuestro caso incluye un número elevado de pacientes (n=58) recogidos en un solo centro y con una sistemática de trabajo uniforme a lo largo del seguimiento de los pacientes durante el estudio, lo que puede interpretarse como una fortaleza.

Podemos compararlo con otros estudios en vida real multicéntricos. Por un lado, dos estudios italianos con una muestra de pacientes reducida: uno que comprendía 59 pacientes con AGNC de los cuales 34 presentaban RSCcPN (26) y otro con 10 pacientes con AGNC y RSCcPN (27). Por otro lado, estudios en vida real con una muestra mayor como el estudio ANANKE, mencionado previamente, con 110 pacientes (22) y Nolasco et al. con 79 (28). A pesar de las diferencias muestrales, todos ellos presentaron resultados y conclusiones en relación a la eficacia del benralizumab en pacientes con AGNC Y RSCcPN muy similares entre ellos y en comparación con nuestro estudio, destacando en todos ellos, una mejoría muy significativa de la RSCcPN valorada por el SNOT-22.

Como limitaciones de este estudio cabe señalar que; la única información de la que disponemos sobre RSCcPN en los pacientes, es su presencia tras el diagnóstico de otro profesional médico, pero no contamos con información precisa sobre técnicas de imagen realizadas para poder así estimar el grado de afectación, ni sobre tratamientos quirúrgicos nasales precisos previamente.

Por último, partiendo de que los resultados de nuestro estudio muestran una eficacia muy significativa en el control AGNC y de la RSCcPN asociada, otros ensayos clínicos publicados como SIROCCO (29) Y CALIMA (30), así como estudios en vida real que comparan la eficacia del benralizumab en pacientes con asma, con y sin RSCcPN, coinciden además, en que la poliposis nasal es un predictor consistente de la respuesta al benralizumab en cuanto a resultados del control del asma, pues se obtienen mejores resultados en aquellos pacientes que presentan RSCcPN asociada.

CONCLUSIONES

1. En pacientes con AGNC asociado a RSCcPN, benralizumab mejoró los síntomas nasales medidos mediante SNOT-22, así como los parámetros de obstrucción, goteo, anosmia y presión fácil.
2. En pacientes con AGNC asociado RSCcPN, benralizumab redujo significativamente hospitalizaciones, visitas a urgencias, consumo de corticoides orales y mejoró la función pulmonar.
3. En pacientes con AGNC asociado RSCcPN, benralizumab obtuvo un valor elevado en escala funcional FEOS, como respuesta del asma a tratamiento biológico.

4. En pacientes con AGNC asociado RSCcPN, benralizumab consiguió una respuesta completa/superrespuesta en 2/3 de pacientes, como expresión de remisión del asma.
5. En pacientes con AGNC asociado RSCcPN, benralizumab mejoró la calidad de vida notablemente expresada con un aumento en la escala AQLQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía española para el Manejo del Asma (GEMA 5.3). Disponible en: <https://www.separ.es/node/1812>. Consultado: 03/12/2023
2. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, Garcia Gil E. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy*. 2022;77:150-161.
3. Bagnasco D, Paggiaro P, Latorre M, Folli C, Testino E, Bassi A, Milanese M, Heffler E, Manfredi A, Riccio AM, De Ferrari L, Blasi F, Canevari RF, Canonica GW, Passalacqua G; SANI (Severe Asthma Network Italy); Severe Asthma Network Italy. Severe asthma: One disease and multiple definitions. *World Allergy Organ J*. 2021;14:100606.
4. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, Wallaert B. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:79-84.
5. Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, Mullol J. Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy*. 2005;60:452-8.
6. Kusano S, Kukimoto-Niino M, Hino N, Ohsawa N, Ikutani M, Takaki S, Sakamoto K, Hara-Yokoyama M, Shirouzu M, Takatsu K, Yokoyama S. Structural basis of interleukin-5 dimer recognition by its α receptor. *Protein Sci*. 2012;21:850-64.

7. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:433-445.
8. Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Hernández-Martín I, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Posso M, Rocha C, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Song Y, Steiner C, Schwarze J, Alonso-Coello P, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy.* 2020;75:1023-1042.
9. Dávila González I, Moreno Benítez F, Quirce S. Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29:84-93.
10. Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2021;51:836-844.
11. Matsuno O, Minamoto S. Rapid effect of benralizumab for severe asthma with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Pulm Pharmacol Ther.* 2020;64:101965.
12. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; 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.* 2016;388:2128-2141.
13. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, Tversky JR, Barker P, Cohen D, Emson C, Martin UJ, Shih VH, Necander S, Kreindler JL, Jison M, Werkström V. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:1309-1317.e12.
14. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli JG; 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.

15. Guía polina 2023.Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Disponible en:

<https://separ.es/node/2503>. Consultado:03/12/2023.

16. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, Giner J, González-Mangado N, Ortega F, Puente Maestu L; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry. *Arch Bronconeumol.* 2013;9:388-401.

17. Manual SEPAR de procedimientos nº34. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. Disponible en:

<http://www.separasma.com/Items%20de%20portfolio/manual-separ-34-cuestionarios-de-utilidad-en-el-asma-bronquial/>. Consultado: 03/12/2023.

18. Cavaliere C, Segatto M, Ciofalo A, Colizza A, Minni A, Messineo D, Lambiase A, Greco A, de Vincentiis M, Masieri S. 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.

19. Valdés C, Muñoz T, Barría T, Bogado M, Ruz P, Cardemil F, et al . Validación de encuesta de calidad de vida “SNOT-22” en población chilena. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello.* 2020;80: 425-433

20. Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, García-Rivero JL, Carmona L, García de Yébenes MJ, Cosío BG; 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.

21. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, Castilla-Martínez M, Cisneros C, Díaz-Pérez D, Domingo-Ribas C, Martínez-Moragon E, Muñoz X, Padilla-Galo A, Perpiñá-Tordera M, Soto-Campos G. Documento de consenso de asma grave

en adultos. Actualización 2022 [Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update]. *Open Respir Arch.* 2022;4:100192.

22. D'Amato M, Menzella F, Altieri E, Bargagli E, Bracciale P, Brussino L, Caiaffa MF, Canonica GW, Caruso C, Centanni S, De Michele F, Di Marco F, Pastorello EA, Pelaia G, Rogliani P, Romagnoli M, Schino P, Senna G, Vultaggio A, Ori A, Simoni L, Boarino S, Vitiello G, Aliani M, Del Giacco S. Benralizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma With and Without Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: An ANANKE Study *post-hoc* Analysis. *Front Allergy.* 2022;3:881218.
23. Valverde-Monge M, Sánchez-Carrasco P, Betancor D, Barroso B, Rodrigo-Muñoz JM, Mahillo-Fernández I, Arismendi E, Bobolea I, Cárdbaba B, Cruz MJ, Del Pozo V, Domínguez-Ortega J, González-Barcala FJ, Olaguibel JM, Luna-Porta JA, Martínez-Rivera C, Mullol J, Muñoz X, Peleteiro-Pedraza L, Picado Valles C, Plaza V, Quirce S, Rial MJ, Soto-Retes L, Valero A, Sastre J. Comparison of Long-term Response and Remission to Omalizumab and Anti-IL-5/IL-5R Using Different Criteria in a Real-life Cohort of Severe Asthma Patients. *Arch Bronconeumol.* 2024;60:23-32.
24. Padilla-Galo A, Moya Carmona I, Ausín P, Carazo Fernández L, García-Moguel I, Velasco-Garrido JL, Andújar-Espinosa R, Casas-Maldonado F, Martínez-Moragón E, Martínez Rivera C, Vera Solsona E, Sánchez-Toril López F, Trisán Alonso A, Blanco Aparicio M, Valverde-Monge M, Valencia Azcona B, Palop Cervera M, Nuevo J, Sánchez Tena J, Resler G, Luzón E, Levy Naon A. Achieving clinical outcomes with benralizumab in severe eosinophilic asthma patients in a real-world setting: orbe II study. *Respir Res.* 2023;24:235.
25. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448-2458.
26. Bagnasco D, Brussino L, Bonavia M, Calzolari E, Caminati M, Caruso C, D'Amato M, De Ferrari L, Di Marco F, Imeri G, Di Bona D, Gilardenghi A, Guida G, Lombardi C, Milanese M, Nicolini A, Riccio AM, Rolla G, Santus P, Senna G, Passalacqua G. Efficacy of Benralizumab in severe asthma in real life and focus on nasal polyposis. *Respir Med.* 2020;171:106080.

27. Lombardo N, Pelaia C, Ciriolo M, Della Corte M, Piazzetta G, Lobello N, Viola P, Pelaia G. Real-life effects of benralizumab on allergic chronic rhinosinusitis and nasal polyposis associated with severe asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420950851.
28. Nolasco S, Crimi C, Pelaia C, Benfante A, Caiaffa MF, Calabrese C, Carpagnano GE, Ciotta D, D'Amato M, Macchia L, Pelaia G, Pellegrino S, Scichilone N, Scioscia G, Spadaro G, Campisi R, Valenti G, Vatrella A, Crimi N. Benralizumab Effectiveness in Severe Eosinophilic Asthma with and without Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Real-World Multicenter Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:4371-4380.e4
29. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; 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*. 2016;388:2115-2127.
30. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; 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*. 2016;388:2128-2141.

ANEXO 1:

ACT: test de control de asma

<p>1.- En las últimas 4 semanas, ¿durante cuánto tiempo le ha impedido el asma completar sus actividades habituales en el trabajo, la escuela o el hogar?</p> <p>1: Siempre 2: Casi siempre 3: A veces 4: Pocas veces 5: Nunca</p>
<p>2.- Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha notado que le faltaba el aire?</p> <p>1: Más de una vez al día 2: Una vez al día 3: De 3 a 6 veces por semana 4: Una o dos veces por semana 5: Nunca</p>
<p>3.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le han despertado por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana sus síntomas de asma (sibilancias/pitos, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor)?</p> <p>1: 4 noches o más por semana 2: De 2 a 3 noches por semana 3: Una vez por semana 4: Una o dos veces 5: Nunca</p>
<p>4.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate?</p> <p>1: 3 veces o más al día 2: 1 o 2 veces al día 3: 2 o 3 veces por semana 4: Una vez por semana o menos 5: Nunca</p>
<p>5.- ¿En qué medida diría que su asma ha estado controlada durante las últimas 4 semanas?</p> <p>1: Nada controlada 2: Mal controlada 3: Algo controlada 4: Bien controlada 5: Totalmente controlada</p>
<p>Puntuación total: 25 - Máximo control 20 a 24 - Bien controlada Menos de 20 - No suficientemente controlada</p>

Interpretación:

Cada respuesta del ACT se valora del 1 al 5. El resultado final es la suma de todas las respuestas. Así, las puntuaciones finales varían entre 5 (peor control) y 25 (control total). Los puntos de corte han establecido que los valores por encima de 20 puntos indican que el asma está controlada; entre 15 y 19, un control parcial; y por debajo de 15, un mal control del asma.

ANEXO 2:

ACQ: Cuestionario control asma

Le rogamos responda a las preguntas de 1 a 6. Marque la casilla correspondiente a la respuesta que mejor describa cómo se ha encontrado a lo largo de la última semana.	
1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?	
Nunca	0 <input type="checkbox"/>
Varias veces	1 <input type="checkbox"/>
Unas pocas veces	2 <input type="checkbox"/>
Casi nunca	3 <input type="checkbox"/>
Incapaz de dormir, debido al asma	4 <input type="checkbox"/>
Muchísimas veces	5 <input type="checkbox"/>
Muchas veces	6 <input type="checkbox"/>
2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana?	
No tuvo síntomas	0 <input type="checkbox"/>
Síntomas moderados	1 <input type="checkbox"/>
Síntomas ligeros	2 <input type="checkbox"/>
Síntomas muy ligeros	3 <input type="checkbox"/>
Síntomas muy graves	4 <input type="checkbox"/>
Síntomas graves	5 <input type="checkbox"/>
Síntomas bastante graves	6 <input type="checkbox"/>
3. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?	
Nada limitado	0 <input type="checkbox"/>
Moderadamente limitado	1 <input type="checkbox"/>
Poco limitado	2 <input type="checkbox"/>
Muy poco limitado	3 <input type="checkbox"/>
Totalmente limitado	4 <input type="checkbox"/>
Extremadamente limitado	5 <input type="checkbox"/>
Muy limitado	6 <input type="checkbox"/>
4. En general, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?	
Nada en absoluto	0 <input type="checkbox"/>
Muy poco	1 <input type="checkbox"/>
Un poco	2 <input type="checkbox"/>
Moderadamente	3 <input type="checkbox"/>
Bastante	4 <input type="checkbox"/>
Mucho	5 <input type="checkbox"/>
Muchísimo	6 <input type="checkbox"/>

Interpretación:

La puntuación total se calcula como la media de los 7 ítems. Un resultado igual a 1,5 puntos sugiere un asma mal controlada, y los valores menores a 0,75 indicarían un asma bien controlada. Los valores entre 0,75 y 1,5 indican un asma parcialmente controlada.

ANEXO 3:

SNOT 22: test respuesta nasosinusales

CUESTIONARIO DE SINTOMAS NASOSINUSALES - SNOT-22 (SINO-NASAL OUTCOME TEST)

Fecha:

A continuación, usted encontrará una serie de síntomas y alteraciones socio/emocionales asociadas a su rinosinusitis. Nos gustaría saber más acerca de estos problemas y le solicitamos contestar las siguientes preguntas, lo mejor posible. No hay respuestas correctas o incorrectas y sólo usted nos puede entregar esta información.

Por favor, califique sus molestias según cómo han sido estas últimas dos semanas. Gracias por su participación. No dude en pedir ayuda si la necesita.

1. Considere cuán severas son sus molestias cuándo éstas están presentes y con cuánta frecuencia se presentan, por favor, califique cada ítem a continuación en cuán "malo" o "molesto" es, rodeando con un círculo el número que se corresponda con sus molestias, usando la siguiente escala:
→

	Sin problema	Problema muy leve	Problema leve	Problema moderado	Problema severo	Problema tan malo como puede llegar a ser	5 ítems más importantes
1. Necesidad de sonarse la nariz	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
2. Estornudos	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
3. Mucosidad nasal continua	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
4. Tos	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
5. Caer secreción por atrás hacia garganta	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
6. Secreción nasal espesa	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
7. Sensación de oído tapado	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
8. Mareos	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
9. Dolor de oídos	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
10. Presión o dolor en la cara	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
11. Dificultad para quedarse dormido	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
12. Se despierta durante la noche	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
13. Sensación que durmió mal	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
14. Despertar cansado (a)	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
15. Fatiga o cansancio	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
16. Productividad o rendimiento reducida	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
17. Menor o poca concentración	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
18. Frustración/ cansancio/ irritabilidad	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
19. Triste	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
20. Sentirse avergonzado (a)	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
21. Obstrucción nasal	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>
22. Pérdida del sentido del olfato y gusto	0	1	2	3	4	5	<input type="radio"/>

Por favor marque los ítems que más afectan su salud (máximo 5) ↑

ANEXO 4:

COIR: código de investigación responsable



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

Elche, a 3/11/2023

Nombre del tutor/a	María Isabel Betloch Mas
Nombre del alumno/a	María Fuensanta Murcia Illán
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Resultados clínicos del tratamiento con Benralizumab en pacientes con asma grave y coexistencia de poliposis nasal en el Hospital Universitario San Juan de Alicante
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231031103859
Código de autorización COIR	TFG.GME.MIBM.MFMI.231031
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: **Resultados clínicos del tratamiento con Benralizumab en pacientes con asma grave y coexistencia de poliposis nasal en el Hospital Universitario San Juan de Alicante** 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
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

ANEXO 5:

CEIC: comité ético de investigación clínica.



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA
Ctra. Elda-Sax, s/n. 03600 - Elda. <http://www.elda.san.gva.es>
Tfno: 96 698 9019. email: ceic_helda@gva.es

Departamento de Elda

DICTAMEN SOBRE ADECUACIÓN ÉTICA PARA OTROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Dra. Dña. Francisca Sivera Mascaró.

Presidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elda.

CERTIFICA:

Que en relación al protocolo de investigación siguiente:

Título:

ESTUDIO DE RESULTADOS EN SALUD DE TERAPIAS DISPENSADAS EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS (UFPE).

Investigador principal: Dra. M^º Ángeles Bernabeu Martínez

del Servicio/Unidad: Farmacia Hospitalaria del Centro: Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

Código protocolo: UFPE.

Documentos con versiones:

Protocolo	Fecha: 06 de marzo de 2023. Versión: 2
-----------	---

Se aprueba la exención de CI.

Que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE a la modificación referida:**

AMPLIACIÓN DE CENTROS (Hospital General Universitario de Alicante, Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, Hospital de la Marina Baixa, Hospital de Denia, Hospital General Universitario de Elda, Hospital General Universitario de Elche, Hospital del Vinalopó, Hospital de la Vega Baja, y Hospital Universitario de Torrevieja).

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día 18/04/2023 ACTA Nº 2023/04 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ E6 R2).

Departamento de Elda

4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

PRESIDENTE	Dra. Francisca Sivera Mascaró (Reumatología)
VICEPRESIDENTE	Dra. María Dolores Gil Estevan (Enfermera)
SECRETARIO TÉCNICO	Dr. Julián Izquierdo Luzón (O. R. L.)
VOCALES	
	Dra. Reyes Pascual Pérez (M.I.)
	Dr. Ramón Rodríguez Pacheco (Alergia)
	Dr. Francisco González Llopis (Cardiología)
	Dña. Mª Ángeles Pérez y Pastor (abogada y Experta protección de datos)
	Dra. Miriam Calvo Pérez (Farmacéutica de A. P.)
	D. Antonio Bernabeu Belmonte (Lego)
	Dra. María Amat Díaz (Farmacia Hospitalaria)
	Dr. Vicente Gil Guillén (Unidad Investigación)
	Dr. Calixto Sánchez Pérez (Anestesia)
	Dr. José Vicente Vaquer Pérez
	Dr. Fernando Aleixandre Blanquer (Pediatria)
	Dra. Ana Mª Peiró Peiró (Farmacóloga)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Firmado por Francisca Sivera Mascaró el
26/06/2023 12:07:54

Firmado: Dra. Francisca Sivera Mascaró.
Presidente CEIm del Hospital General Universitario de Elda.