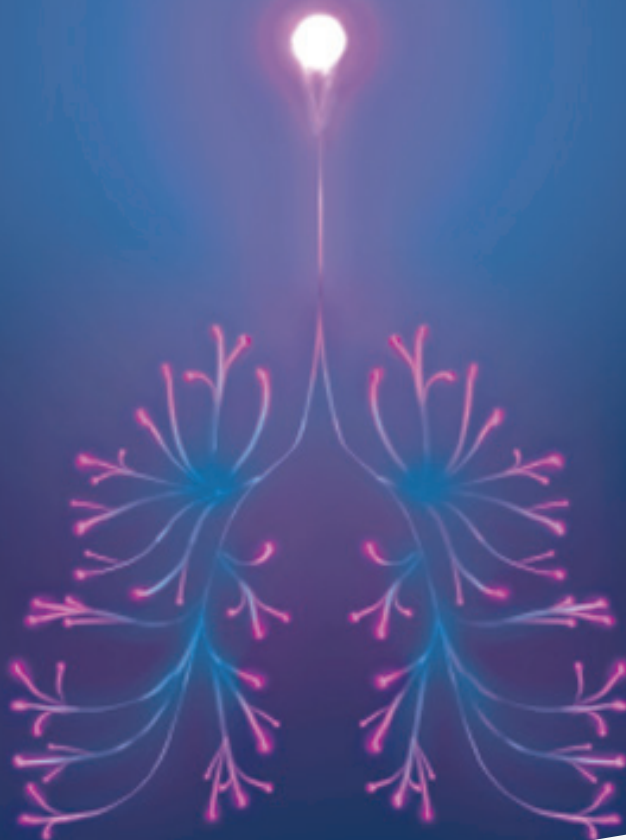


Boletín del GRUPO

emergente asma

del Área de Asma SEPAR



Boletín nº33

Septiembre

2024

FORMACIÓN

Proceso de evaluación de un artículo y factor de impacto de las revistas científicas
- Francisco González Barcala

PÁG. 2

Remisión en asma grave: ¿dónde estamos?
- Eva Martínez Moragón

PÁG. 4

CASO CLÍNICO

El papel del déficit de la alfa 1 antitripsina en el asma bronquial

PÁG. 8

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

REMIREAL. Evaluación del grado de cumplimiento de criterios de remisión en pacientes con asma grave en tratamiento con biológicos: estudio en vida real

PÁG. 10

Asma moderada-grave y homeostasis del hierro (iron asthma)

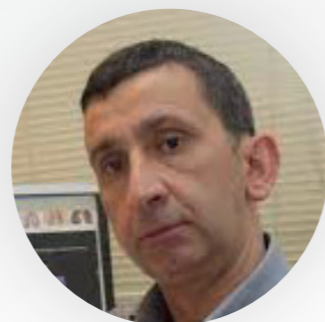
PÁG. 12

Utilidad de la combinación de la IgE total, el FeNO y la eosinofilia en sangre periférica para el diagnóstico de asma

PÁG. 14

PROCESO DE EVALUACION DE UN ARTICULO Y FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS CIENTÍFICAS

Francisco González Barcala Coordinador Clínico de la Unidad de Asma del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Profesor de Neumología por la Universidad de Santiago de Compostela. Editor asociado de Archivos de Bronconeumología.



La publicación de un artículo científico es uno de los puntos clave en la investigación ya que supone la difusión entre la comunidad científica de los resultados de esta, de forma que el desarrollo de un proyecto de investigación es el paso previo imprescindible para poder disponer de una aportación al conocimiento que pueda merecer su difusión.

En este proceso de iniciar un proyecto de investigación uno de los puntos clave es identificar debilidades en el conocimiento disponible en ese momento, de forma que el proyecto planteado pueda ser de utilidad para clarificar dichas debilidades. Así, la investigación debe intentar resolver un problema o responder a una pregunta aplicando el método científico de forma sistemática, organizada y objetiva. Será sistemática si se sigue una secuencia previamente establecida. La organización requiere un equipo cohesionado, el seguimiento de un protocolo de estudio predefinido que permita traducir la hipótesis conceptual en una operacional y con unanimidad en la aplicación de los criterios preestablecidos. La objetividad del proceso nos llevará a conclusiones basadas en los resultados observados, medidos y analizados, sin interpretaciones subjetivas no contrastadas.

Al plantearse la redacción de un artículo científico el primer paso es decidir qué tipo de artículo

podemos publicar con los datos disponibles. En este aspecto puede haber diferencias entre unas revistas y otras, ya que no es homogéneo el tipo de artículos que pueden ser evaluados en todas ellas, para lo cual deben revisarse las normas de publicación de la revista a la cual pensamos enviar nuestro artículo^{1,2}.

Como norma general, los tipos de artículos más frecuentes son los originales, las revisiones, las cartas científicas, los casos clínicos, las editoriales y las imágenes.

Para seleccionar la revista a la cual queremos enviar nuestro artículo dos aspectos a considerar son el factor de impacto y la posición que ocupa la revista en la clasificación del área de conocimiento correspondiente, que son dos indicadores utilizados habitualmente para evaluar el prestigio de las publicaciones. Estos datos están disponibles en la base de datos de Clarivate Journal Citation Reports (JCR)³.

El factor de impacto de cada año se calcula dividiendo el número de citas recibidas en el año en cuestión por los artículos publicados en los dos años anteriores, dividido por el número de artículos publicados en esos dos años (Tabla 1). En base a este factor de impacto se establece la clasificación de las revistas de cada área de conocimiento.

Un tercer aspecto a considerar en la elección de la revista es el perfil de dicha publicación, revisando los

artículos publicados en los últimos meses, y ver cómo encaja nuestro artículo con las características de la revista. Como ejemplo, si nuestro artículo está orientado a la epidemiología y la revista elegida no suele publicar este tipo de artículos, probablemente sea una elección del comité editorial y se haría más difícil la aceptación, con lo cual será mejor seleccionar otra revista cuyas publicaciones se adapten mejor al artículo que queremos publicar.

Una vez enviado el artículo a la revista seleccionada se inicia el proceso de evaluación cuyo primer paso será confirmar que se adapta a las normas de publicación de la revista. En este punto se considera el número de palabras, el tipo y tamaño de letra, el interlineado, número de tablas y figuras, así como las referencias bibliográficas. En la presentación de la bibliografía se revisan sobre todo dos aspectos, la forma de indicación en el texto (superíndice, entre paréntesis, etc.) y el formato como se identifican (número de autores que deben indicarse, etc.).

Superado el control del formato, el artículo es evaluado por el comité editorial, que puede tomar cinco tipos de decisiones, aceptar el artículo, rechazarlo, aconsejar el reenvío en otro formato (por ejemplo, transformar un artículo original como carta científica), sugerir la transferencia a otra revista o decidir enviarlo para evaluación por revisores expertos externos al comité editorial. Con la evaluación de los expertos

externos el artículo es evaluado de nuevo por el comité editorial con las mismas cuatro posibles decisiones: aceptar, rechazar, reenviar como otro tipo de artículo o transferir a otra revista.

En el proceso de revisión se analizarán diversos aspectos del artículo. En primer lugar, se evalúa la importancia general del tema de estudio considerando si aporta información novedosa, si es relevante para el conocimiento general o limitado a algunos grupos específicos (por ejemplo, interés limitado al país donde se realiza el estudio por estar influido de forma muy relevante por características propias de ese país y poco aplicable en otros). Esto requiere una revisión exhaustiva de la literatura y la redacción de una introducción de calidad.

En segundo lugar, se evaluará el enfoque de la investigación. En este sentido se analizará la claridad y precisión en la exposición de los objetivos, la adecuación del material y metodología de estudio (población incluida, instrumentos de medida, variables evaluadas, etc.), tratamiento estadístico satisfactorio y explicado claramente, aspectos éticos y tipo de estudio, siendo preferible presentar estudios prospectivos multicéntricos que otros retrospectivos y unicéntricos, ya que en estos últimos la validez externa está claramente limitada. La presentación de los resultados también es relevante, debiendo ser clara y concisa, responder a los objetivos establecidos y utilizar tablas y figuras para expresar los hallazgos principales. Tanto las tablas como las figuras deben ser comprensibles sin necesidad de leer el texto principal, explicando en el título y las notas al pie lo que

nos están mostrando e incluir el texto completo de todas las abreviaturas.

La discusión debe resaltar los hallazgos principales del estudio, poner estos resultados en el contexto del conocimiento disponible e intentar explicar los procesos fisiopatológicos o de otra índole, que pueden justificar los resultados obtenidos, ya que la relevancia de esta es uno de los aspectos críticos en la evaluación de los revisores. Al final de esta deben incluirse las limitaciones del estudio reconocidas por los autores. El último párrafo serán las conclusiones, que deben ser expresadas claramente y basarse en los resultados del estudio realizado.

Otro apartado a evaluar es la bibliografía, que debe estar actualizada e incluir las referencias más relevantes en el campo de estudio, ajustándose al formato recomendado en las normas de publicación de la revista y al número máximo de citas recomendado. Como norma general, aunque no claramente reflejada en las guías, se considera actualizada si más del 50% de los artículos incluidos tienen menos de 5 años de antigüedad.

Es también relevante el resumen del artículo, que será estructurado o no en función de lo requerido por la revista elegida. Debe recoger los aspectos más importantes del artículo tanto en la introducción como en la metodología, resultados y

conclusiones, ya que va a ser el primer contacto con el artículo de muchos lectores, que pueden descartar continuar al texto completo en función de lo reflejado en el resumen.

El título también se evalúa, y debe permitirnos entender el sentido principal del artículo.

Por último, se hará una revisión del formato general del artículo en cuanto a la redacción y la calidad del idioma que permitan una lectura fluida del mismo, respetando las reglas gramaticales. Si el artículo se publica en un idioma diferente al nativo del autor es recomendable la revisión por un nativo que probablemente mejora la calidad literaria del mismo.

En todo este proceso es muy importante un alto nivel de resiliencia ya que es muy frecuente el rechazo de un artículo, lo cual no debe desanimarnos para continuar en la investigación.

En conclusión, publicar artículos científicos es posible, pero es necesario respetar algunas pautas: empezar a partir del conocimiento disponible aplicando la creatividad, seguir las reglas, cuidar el formato, trabajar en equipo, buscar mentores, identificar la diana adecuada para publicar con humildad pero sin falsa modestia y ser resiliente en los momentos que parecen fracaso, pero deben verse como un paso para el éxito futuro.

BIBLIOGRAFÍA:

1. <https://www.archbronconeumol.org/en-guide-for-authors>
2. <https://openres.ersjournals.com/authors/instructions>
3. <https://access.clarivate.com/login?app=jcr&detectSession=true&referrer=target%3Dhttps%3A%2F%2Fjcr.clarivate.com%2Fjcr%2Fhome>

REMISIÓN EN ASMA GRAVE: ¿DÓNDE ESTAMOS?

Eva Martínez Moragón. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr Peset (Valencia).



INTRODUCCIÓN

El concepto de remisión existe en muchas enfermedades crónicas y puede definirse como la situación en la que no existen signos de actividad de la enfermedad. El control se refiere a la ausencia de síntomas de una determinada enfermedad y no incorpora el concepto “tiempo” que es relevante para hablar de remisión, pues una remisión debe ser necesariamente mantenida en el tiempo (debe definirse en cada enfermedad el tiempo necesario sin actividad de la enfermedad para hablar de que el paciente está en remisión).

En el asma no es un concepto nuevo, pues es bien conocido que especialmente el asma que se inicia en la infancia puede remitir. También hay datos de remisión en el asma de inicio en la edad adulta, aunque son menos consistentes. El asma puede remitir de forma espontánea o como efecto del tratamiento¹.

La llegada de los biológicos ha supuesto un cambio en el paradigma del asma grave y hemos comprobado como muchos de nuestros pacientes consiguen la remisión de la enfermedad consecuencia de llevar un tratamiento biológico. De hecho algunos autores proponen que conseguir la remisión debe ser nuestro objetivo terapéutico² y aunque esto no lo señalan aún las guías de práctica clínica, sí que todas ellas se hacen eco del concepto de remisión del asma grave.

Se han propuesto dos tipos de remisión¹:

- 1) remisión clínica, definida como la ausencia durante al menos 12 meses de síntomas, exacerbaciones, necesidad de corticoides orales y normalización de la función pulmonar y
- 2) remisión completa cuando además de los anterior los pacientes cursan sin hiperrespuesta bronquial, sin inflamación bronquial y sin signos de remodelado.

Recientemente se ha publicado el consenso español acerca del concepto de remisión en asma (REMAS) en el que han participado 120 expertos³. En la tabla 1 mostramos los resultados del consenso. Además de la remisión clínica y la remisión completa (para la cual se exige un periodo de 3 años) se ha propuesto un concepto de remisión para los pacientes que padecen asma con rinosinusitis crónica ya que se considera que para hablar de remisión en estos pacientes debe exigirse que ambas patologías no muestren signos de actividad.

En el consenso REMAS de remisión con la terapia biológica no se ha incluido el punto de vista del paciente, no se valoran cambios en su calidad de la vida ni la opinión o satisfacción del paciente con el tratamiento; sencillamente creo que es un error no tener en consideración este aspecto.

DATOS DE REMISIÓN EN ASMA GRAVE CON LOS BIOLÓGICOS ACTUALES.

Las series de práctica clínica habitual de asmáticos graves tratados con biológicos consiguen cifras de remisión clínica al año oscilantes entre 35-40%⁴. Es interesante tener en cuenta los factores predictores de remisión extraídos de estos trabajos, pues considerarlos nos ayuda a saber en qué pacientes vamos a conseguir mejores resultados (figura 1)⁵.

Sin duda lo que resulta más interesante es saber si los biológicos pueden conseguir la remisión completa, la verdadera modificación de la enfermedad. Afortunadamente tenemos datos de investigaciones/ ensayos clínicos donde se abordan estos aspectos.

a) Hiperrespuesta bronquial

Se ha investigado si la hiperrespuesta bronquial se modifica con los biológicos en algunas series de pacientes, habitualmente series cortas, con periodos de tratamiento variables y usando diversos agentes (metacolina, histamina, manitol, acetilcolina). En algunas series los pacientes no tenían asma grave sino asma leve. Lo cierto es que los resultados han sido positivos y podemos afirmar que los biológicos que manejamos en la práctica clínica modifican el grado de hiperrespuesta bronquial⁶.

Tabla 1. Criterios de remisión recogidos en guía GEMA 5.4

El paciente deberá cumplir todos los requisitos recogidos en cada uno de los niveles descritos

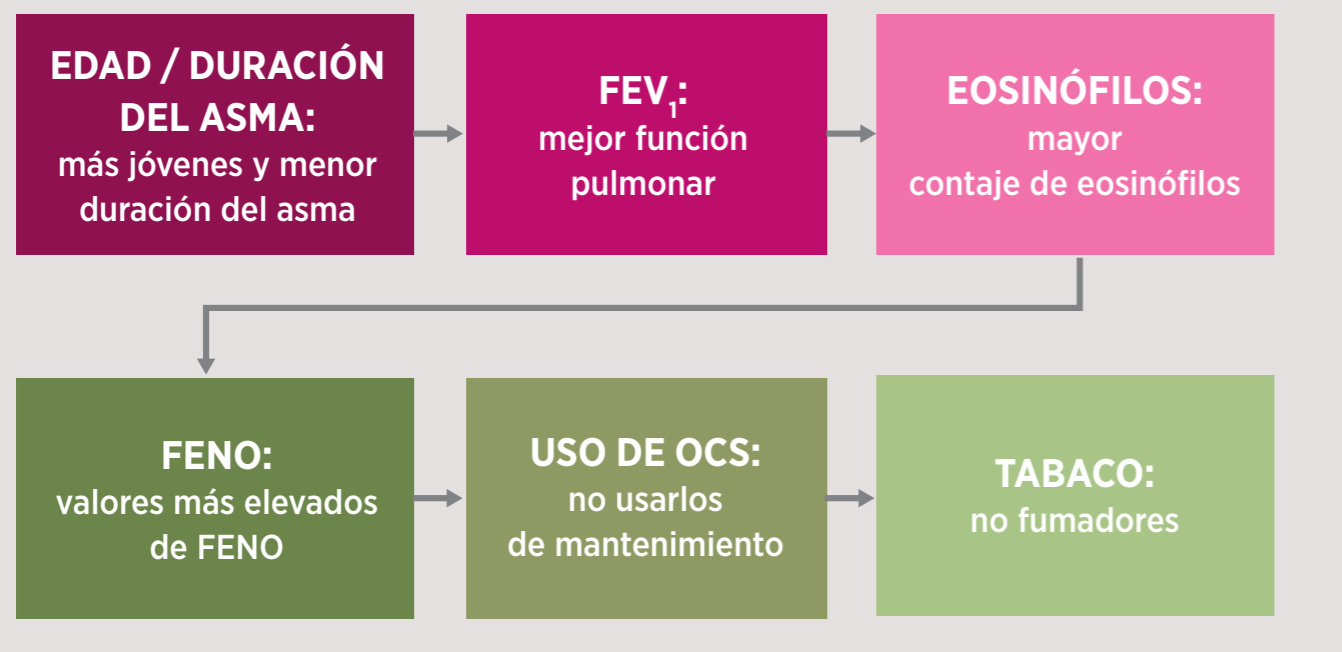
REMISIÓN EN ASMA	
REMISIÓN CLÍNICA	<ul style="list-style-type: none"> • Asma controlada (ACT ≥ 20). • Sin necesidad de medicación de alivio o rescate. • Sin exacerbaciones y sin necesidad de ciclos esteroides sistémicos. • Espirometría con FEV₁ ≥ 80%, o en previas, valores > 90% de su mejor valor personal. • Espirometría con prueba broncodilatadora negativa. • Esta situación se debe mantener durante al menos 12 meses, especificando si es con o sin tratamiento.
REMISIÓN COMPLETA	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los criterios de remisión clínica. • Sin evidencia de inflamación sistémica o bronquial (FEND < 40 ppb y eodínófilos esputo < 2%, si se realiza). • Sin hiperrespuesta bronquial. • Sin lesiones de remodelación bronquial en las pruebas de imagen. • Esta situación se debe mantener durante al menos 3 años, especificando si es con o sin tratamiento.
REMISIÓN EN ASMA y RSCcPN (VÍA RESPIRATORIA ÚNICA)	
REMISIÓN COMPLETA	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los criterios de remisión completa en asma. • Recuperación del olfato. • SNOT-22 < 30. • Desaparición de la poliposis en la endoscopia nasal. • Esta situación se debe mantener durante al menos 3 años, especificando si es con o sin tratamiento.

A modo de ejemplo, benralizumab ha demostrado mejorar la hiperrespuesta de las vías respiratorias en pacientes con asma grave en un ensayo clínico fase IV. Es un ensayo pragmático, abierto, de 12 semanas para evaluar el impacto de la eliminación de eosinófilos con benralizumab en la hiperrespuesta de las vías respiratorias inducida por manitol⁷. El objetivo primario, la DD (“doubling difference”) en la dosis de manitol que se necesita para disminuir el FEV1 en un 10% (PD10), aumentó significativamente a las 12 semanas con una media de 2.1.

Para el último biológico introducido en el mercado, tezepelumab, tenemos datos consistentes provenientes de los ensayos pivotales. El estudio CASCADE Fase II8 evaluó el efecto de tezepelumab vs placebo en pacientes con asma grave no controlada a pesar de dosis medias a altas de ICS + ≥1 controlador (N=116). Hubo mayores reducciones en el grado de hiperrespuesta a manitol en pacientes tratados con tezepelumab en comparación con los que recibieron placebo. Diferencia de medias tezepelumab vs. placebo= 138,8 mg (IC del 95

%, 14,2 a 263,3; p nominal = 0,03) de PD 15 y 0,84 unidades (IC del 95%, 0,04 a 1,65; p nominal = 0,04) para duplicar las dosis de PD15. Al final del tratamiento, 13/30 (43%) pacientes de tezepelumab tuvieron un resultado negativo en la prueba de manitol en comparación con 7/28 (25%) de placebo.

Figura 1. Predictores de remisión clínica extraídos de los estudios con biológicos en vida real



b) Remodelado

El efecto de los biológicos sobre el remodelado se ha estudiado con métodos indirectos (técnicas de imagen) y con métodos directos (biopsias bronquiales). La posibilidad de revertir el engrosamiento de la membrana basal y de la matriz extracelular y revertir el engrosamiento del musculo liso bronquial, sin duda supone un gran avance terapéutico y conduce a la remisión completa del asma. Con datos directos de biopsias bronquiales antes y después de un año de tratamiento biológico, mepolizumab ha demostrado resultados muy favorables: reduce un 27% el área de musculo liso, reduce el grosor de colágeno de la membrana basal y produce integridad epitelial a la vez que elimina la infiltración eosinofílica (Mesilico study, datos prelimiarios presentados en congreso ERS 2023)). Estas mejoras en el remodelado, que van más allá de

las mejoras en la inflamación y en la hiperrespuesta, se asocian con mejorías relevantes en los parámetros de función pulmonar.

Con datos indirectos de técnicas de imagen, dupilumab ha demostrado que aumenta el volumen de las vías respiratorias totales y reduce los tapones mucosos (Vestige trial, datos prelimiarios presentados en congreso ATS 2024). La reducción del grosor de la pared bronquial y la eliminación de tapones de moco usando técnicas de imagen ha sido demostrada también en el resto de biológicos^{8,9}.

Aunque no hay demasiados estudios, existen evidencias que nos permiten concluir que los biológicos del asma son capaces de actuar sobre el remodelado.

CONCLUSIONES

Los datos actuales nos indican que con los biológicos podemos conseguir en algunos pacientes no solo la remisión clínica sino también la remisión completa del asma grave. Los biológicos pueden normalizar los parámetros inflamatorios y modificar el curso de la enfermedad tras actuar sobre la hiperrespuesta y el remodelado bronquial. De forma concomitante, consiguen importantes mejorías clínicas y de función pulmonar. Eso sí, después de lograr la remisión en un determinado paciente desconocemos la actitud terapéutica óptima para mantenerla.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gema 5.4. disponible en www.gemasma.com
2. Álvarez-Gutiérrez FJ y cols; REMAS GROUP. Spanish Consensus on Remission in Asthma (REMAS). Arch Bronconeumol. 2024 Apr 23:S0300-2896(24)00109-1. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2024.04.002.
3. Lommatzsch M. Remission in asthma. Curr Opin Pulm Med. 2024 May 1;30(3):325-329. doi: 10.1097/MCP.0000000000001068. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38441430; PMCID: PMC10990011.
4. Martínez-Moragon E, Chiner E, Suliana Mogrovejo A, Palop Cervera M, Lluch Tortajada I, Boira Enrique I, Sánchez Vera AF. Real-world clinical remission of severe asthma with benralizumab in Spanish adults with severe asthma. J Asthma. 2024 Apr 4:1-15. doi: 10.1080/02770903.2024.2332351.
5. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? Eur Respir J. 2022 Nov 3;60(5):2102583. doi: 10.1183/13993003.02583-2021. PMID: 35361633; PMCID: PMC9630609.
6. Chan R, Lipworth B. Efficacy of biologic therapy on airway hyperresponsiveness in asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023 Jul;131(1):37-41. doi: 10.1016/j.anaai.2023.02.016. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36841374.
7. Chan R, RuiWen Kuo C, Jabbal S, et al. Eosinophil depletion with benralizumab is associated with attenuated mannitol airway hyperresponsiveness in severe uncontrolled eosinophil asthma [published online ahead of print]. J Allergy Clin Immunol. 2022. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.028
8. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, Johnston J, Molino N, Parnes JR, Megally A, Colice G, Brightling CE; CASCADE study investigators. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2021 Nov;9(11):1299-1312. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00226-5. Epub 2021 Jul 10..
9. Chachi L, Diver S, Kaul H, Rebelatto MC, Boutrin A, Nisa P, et al. Computational modelling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. Eur Respir J. 2019;54(5):1900930

CASO CLÍNICO

EL PAPEL DEL DÉFICIT DE LA ALFA 1 ANTITRIPSINA EN EL ASMA BRONQUIAL

Dr. García Campano. Neumología.
Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.



Se presenta el caso de una mujer de 72 años, exfumadora (IAP 40), que trabajó como celadora, y con antecedentes de HTA, hipercolesterolemia y hernia de hiato con clínica de reflujo G-E. Conocida en nuestras consultas en 2008 con diagnóstico de asma persistente con OCFA moderada (posible ACO, 'agudizador') e iniciando tratamiento con una combinación de LABA/ICS. En estos años de seguimiento se han realizado diferentes pruebas complementarias como un TAC tórax (21/01/04: leve enfisema apical), IgE 478 g/L, pruebas completas respiratorias (LCFA grave -FEV1 50%- con atrapamiento aéreo e hiperinsuflación moderados y DLCOc 59% y KCOc 59%) o un test 6 minutos marcha (495 m -112%- con SatO2 media 87%, CT90 76% y CT88 65%). Actualmente realiza inhalaciones con Furoato de fluticasona/Vilanterol (sistema Ellipta) 92/22mcg 1-0-0 y Bromuro de Tiotropio (sistema Respimat) 2'5mcg 2-0-0.

En julio'23 la paciente refiere 1 año con "un cuadro catarral continuo" precisando pautas de broncodilatadores nebulizados, antibióticos y algún ciclo de corticoide sistémico. Además, en diciembre'23, infección COVID19 con recuperación lenta y tórpida (quedando una astenia 'residual').

Se nos realizó una consulta no presencial procediendo a dar una cita en nuestra Unidad de Asma y (hasta la cita) se recomendó la toma de muestras para microbiología y

aumento de la dosis del LABA/ICS (Furoato de fluticasona/Vilanterol 184/22 mcg).

En enero'24 es valorada en nuestra UAG. Revisados el nivel de eosinófilos en sangre periférica (entre 200-400/ μ L, con un máximo en 2021 de 700). Tolerancia AINEs y AAS. Vive en núcleo urbano (piso), sin humedades y sin contacto domiciliario con animales. Al preguntar por antecedentes familiares, comenta que su padre falleció por 'enfisema' (broncópata) y tiene otra "hermana joven con EPOC".

En la anamnesis dirigida (para objetivar actividad, comorbilidades o co-factores) refiere adecuada

adherencia al tratamiento y principalmente cuenta tos seca, opresión torácica, sibilancias y disnea a pequeños-medianos esfuerzos. La auscultación pulmonar presenta hipofonosis con algún sibilante fino espiratorio. La rinoscopia anterior no revela hallazgos significativos.

La radiografía torácica es similar a previas (hiperclaridad pulmonar, pobreza vascular, aplanamiento diafragmático y tractos fibrosos basales inespecíficos). Se completa con unas pruebas funcionales que, además de su OCFA (FVC 107%, FEV1 57% y FEV1/FVC 41'8%), muestra atrapamiento e hiperinsuflación pulmonar moderados (RV 225%,

Figura 1.

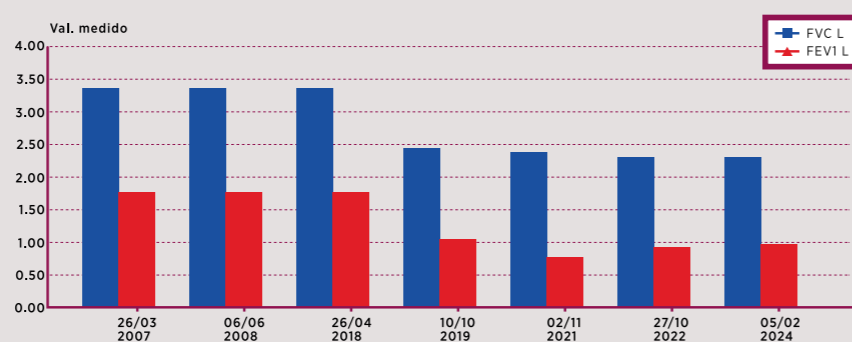


GRÁFICO TREND.

Prueba Parámetros Fechas	Tiempo	Spiro FVC (L)	FEV1 (L)	FEV1%F (L)	MMEF (L/s)
26/03/2007	13:30:07	3.35	1.76	52.43	0.61
06/06/2008	13:20:28	3.17	1.63	51.44	0.53
26/04/2018	14:50:14	2.50	1.06	42.43	0.22
10/10/2019	12:22:38	2.43	1.04	42.88	0.26
02/11/2021	12:14:12	2.35	0.76	32.13	0.20
27/10/2022	12:45:22	2.29	0.91	39.59	0.21
05/01/2024	12:47:16	2.29	0.96	41.83	0.19

Figura 2.

1. Mayores de 18 años
2. Déficit de AAT demostrado por concentraciones séricas inferiores al 35% de la normalidad
3. Fenotipo deficiente PiZZ o variantes raras deficitarias
4. No fumadores al menos durante los últimos 6 meses
5. Enfisema pulmonar demostrado por clínica y FEV1/FVC <70% y FEV, <80%
6. En casos no índice, demostrar una pérdida acelerada de función pulmonar durante al menos un año en los casos con FEV del 70-80%
7. Descartar el déficit de IgA
8. Que estén dispuestos a recibir regularmente el tratamiento en hospital de día

*Vidal R, Blanco I, Casas, F, Jardí R, Miratvilles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006; 42(12): 645-59. <https://doi.org/10.1157/13095974>

TLC 164% y RV/TLC 64'12%) y un moderado descenso de la DLCOc (59%).

La tendencia de las pruebas funcionales muestra un deterioro de hasta el 44'2% en el FEV1 en los últimos 15-16 años (!) (figura 1).

Se solicitó una analítica destacando 200 eosinófilos/ μ L, PCR 10'8, autoinmunidad negativa, Inmunoglobulinas (incluida IgA) normales y un valor de A1AT de 68 mg/dL (fenotipo SZ -isoelectroenfoco-). Se diagnostica así de déficit de A1AT (DA1AT) y se incluye en el registro REDAAT.

Aunque los niveles de A1AT están "en rango" para dicho fenotipo, probablemente esté en valor superior al basal por una PCR ligeramente elevada. La sospecha de enfisema pulmonar (signos indirectos en radiografía y descenso de la DLCO) en exfumadora, el deterioro funcional marcado con OCFA moderada-severa actual, varios procesos infecciosos respiratorios los últimos años y descartado el déficit de IgA, se considera que cumple criterios de recibir tratamiento aumentativo con A1AT (figura 2).

DISCUSIÓN: El DA1AT tiene una alta morbilidad y mortalidad y puede presentarse con síntomas similares al asma (sobrediagnosticando y sobretratando a pacientes

con pseudoasma). La OMS y consensos ATS/ERS recomiendan realizar el genotipo de A1AT a todos los pacientes con asma grave (especialmente al asma grave no controlada). Se ha observado una alta prevalencia de asma en pacientes con DA1AT en varios registros, con gran variabilidad entre ellos (entre el 4 y 45%), pero no está claro si el DA1AT predispone directamente al desarrollo de asma o si simplemente exacerba los síntomas en pacientes predispuestos (Sd superposición o asociación entre DA1AT y asma). Aunque el asma tiene una etiología multifactorial, incluyendo factores genéticos y ambientales, se ha observado que niveles bajos de A1AT pueden exacerbar el daño tisular causado por la inflamación crónica e infecciones recurrentes. Se cree que esta asociación es debida a que el desequilibrio elastasa-antielastasa ocasiona un estado proinflamatorio

en el que intervendría la inflamación neutrofílica. La inflamación asmática en concomitancia con el DA1AT deteriora la hiperreactividad bronquial y, a largo plazo, el remodelado bronquial. Esta coexistencia presenta una serie de implicaciones clínicas y pronósticas significativas que pueden influir en el curso y manejo de la enfermedad. El tratamiento aumentativo (según la evidencia actual) demostró eficacia en la reducción del declive de densidad pulmonar y su indicación es la presencia de DA1AT y enfisema (con o sin asma). Diferentes estudios señalan que el tratamiento específico del asma y el tratamiento aumentativo con A1AT (al disminuir la inflamación) consiguen reducir la caída del FEV1 y (parecería que también) mejorar los síntomas y presentar exacerbaciones menos graves. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor esta relación, interacción y pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Vidal R, Blanco I, Casas, F, Jardí R, Miratvilles M. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. Arch Bronconeumol. 2006; 42(12): 645-59.
2. Blanco, I et al. Déficit de alfa-1 antitripsina: fisiopatología, enfermedades relacionadas, diagnóstico y tratamiento. Editorial Respira. 2016.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Am J Respir Crit Care Med, 2003; Vol 168. pp 818-900.
4. Miravitlles M, Anzueto A, Barrecheguren M. Nine controversial questions about augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: a viewpoint. Eur Respir Rev 2023; 32: 230170.
5. Khan H, Salman KA. Association of Alpha-1-Antitrypsin with asthma. International Journal of Contemporary Medical Research 2018; 5(3): C1-C5
6. Eden E, Strange C, Holladay B, Xie L. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. Respiratory Medicine. 2006; 100: 1384-1391.
7. Izquierdo M, Rawal H, Armstrong M, Marion CR. Alpha-1 Asthma Overlap Syndrome: a clinical overview. Curr Allergy Asthma Rep. 2022 Sep; 22(9): 101-11.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

REMIREAL. EVALUACIÓN DEL GRADO DE CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ASMA GRAVE EN TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS: ESTUDIO EN VIDA REAL



María Celeste Marcos. Hospital Universitario De La Princesa Madrid.

INTRODUCCION

Los objetivos en el tratamiento del asma grave están mayormente enfocados en el control de la enfermedad sin tener en cuenta la remisión de la misma. En la práctica habitual observamos que aún en los pacientes que desarrollan una remisión sintomática, las anomalías fisiológicas y la inflamación de la vía aérea siguen presentes. Por este motivo hablar de remisión en asma no es referirnos a una cura de la enfermedad, para establecer que el asma está curada debe demostrarse una función pulmonar normal con respuesta normal de las vías aéreas.

Respecto a la pregunta de si el tratamiento puede influenciar la remisión, contamos con evidencia que muestra que las terapias adicionales a largo plazo como los biológicos podrían alcanzar algunos criterios de remisión del asma.

Consideramos que la realización de un análisis de la proporción de pacientes tratados con biológicos que alcanzan los criterios de remisión permitirá una mejor caracterización de la respuesta las terapias disponibles pudiendo ayudar a delinear los tratamientos con mayor exactitud.

Objetivo principal:

Determinar las tasas de remisión en los pacientes con asma grave en tratamiento con las terapias biológicas disponibles.

Objetivos secundarios:

Determinar características clínicas o inflamatorias relacionadas con el cumplimiento de los criterios de remisión. Determinar diferencias en cuanto a cumplimiento de criterios de remisión de las distintas terapias biológicas. Determinar diferencias en cuanto a cumplimiento de criterios de remisión en los perfiles de asma alérgico y eosinofílico. Evaluar diferencias entre pacientes que cumplen criterios de ACOS (Síndrome Overlap Asma-EPOC) y no ACOS.

DISEÑO

Estudio observacional descriptivo de tipo transversal multicéntrico con datos retrospectivos de pacientes con diagnóstico de asma grave en tratamiento con anticuerpos monoclonales durante al menos 1 año. Se incluirán pacientes procedentes de consultas monográficas de asma.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Diagnóstico de asma según criterios de GEMA. Cumplimiento de criterios de gravedad (escalón terapéutico 5-6 de la GEMA 5.0). Estar en tratamiento actual o haber recibido terapias biológicas dirigidas al asma grave no controlada durante al menos 12 meses. Seguimiento activo (al menos una revisión en consulta durante el último año).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Paciente menor de 18 años de edad. Estar bajo tratamiento actual o haber recibido terapias biológicas pero con una indicación distinta del asma grave.

DEFINICIÓN DE REMISIÓN CLÍNICA

Para establecer que se ha alcanzado la remisión clínica es necesario el cumplimiento de tres criterios:

1. ausencia de síntomas (ACT ≥ 20),
2. ausencia de exacerbaciones (sin utilización de corticoides orales, sin visitas a Urgencias, hospitalización o consultas sin cita) y
3. optimización de función pulmonar (FEV1 post BD $\geq 80\%$ del predicho).

VARIABLES A RECOGER A TIEMPO O DESDE EL INICIO DEL BIOLÓGICO

Demográficas, tiempo desde el diagnóstico de asma (años), presencia de comorbilidades, factores de riesgo como tabaquismo, depresión o ansiedad, número de agudizaciones en el último año, cuestionarios de control de la enfermedad, eosinófilos en sangre periférica e IgE valor más reciente, variables funcionales incluyendo espirometría y FeNO, tratamiento farmacológico y terapias biológicas, último tratamiento instaurado.

VARIABLES A RECOGER A LOS 12 MESES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON EL BIOLÓGICO (O SI SE DISPUSIERA DE LOS DATOS TAMBIÉN A LOS 24 MESES)

Número de agudizaciones en el último año, cuestionarios ACT y TAI, eosinófilos en sangre periférica e IGE valor más reciente, variables funcionales incluyendo espirometría y FeNO, tratamiento farmacológico y si ha habido cambio de terapia biológica.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO

Se ha iniciado la fase de reclutamiento. Participarán en total investigadores de 13 centros a nivel nacional y en la actualidad algunos centros participantes están aún en trámites del comité de ética y pendientes del inicio de reclutamiento.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, Szefler SJ, Woodruff PG, de Giorgio-Miller A, Trudo F, Fageras M, Ambrose CS. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Mar;145(3):757-765. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.006. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31866436.
2. Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, Masoli M, Wechsler ME, Price DB; Delphi Panel. Defining a Severe Asthma Super-Responder: Findings from a Delphi Process. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Nov;9(11):3997-4004. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.041. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34271216.
3. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, Cohen D, Barker P, Kreindler J, Jison M, Brooks CL, Papeleu P, Katial R. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther.* 2022 May;39(5):2065-2084. doi: 10.1007/s12325-022-02098-1. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35287231; PMCID: PMC9056458.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

ASMA MODERADA_GRAVE Y HOMEOSTASIS DEL HIERRO (IRON ASTHMA)

Mariana Muñoz-Esquerre. Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL, Universidad de Barcelona.



INTRODUCCIÓN

Las comorbilidades asociadas al asma pueden jugar un papel relevante en el control inadecuado y contribuir al incremento de la inflamación y persistencia de los síntomas conduciendo a una ineficacia relativa de la terapia farmacológica. El hierro (Fe) es un metal esencial requerido en casi todos los aspectos relacionados con el funcionamiento normal de una célula, un tejido y un sistema vivo, siendo los niveles de ferritina sérica el mejor marcador del Fe corporal total y de almacenamiento en el organismo.

En la actualidad existe muy poca evidencia que analice directamente el déficit de hierro (Fe) en pacientes con asma y su repercusión sobre el control de la enfermedad. Los datos obtenidos hasta la fecha son escasos e inconsistentes. Un estudio reciente realizado por Brigham

y colaboradores, en una cohorte de 2906 mujeres entre 20-49 años, mostró una asociación entre el déficit de Fe y la presencia de asma; específicamente, un nivel de ferritina inferior a 76 ng/mL se asociaba con una mayor posibilidad de padecer asma o ataques de asma en el año previo.

Existen diversos determinantes del asma (factores demográficos, fisiológicos y patológicos) que podrían estar relacionados con el déficit de Fe (Figura 1). Como ejemplo, el asma es más prevalente en las edades tempranas de la vida y predominantemente en varones, al igual que los niveles de ferritina sérica son significativamente menores durante la infancia y sobre todo en varones. Una vez llegada la pubertad y adolescencia la relación cambia, de forma que la prevalencia de asma es mayor en mujeres y los

niveles de ferritina sérica también serán sustancialmente menores en las adolescentes y mujeres adultas. La disponibilidad del Fe a nivel celular conlleva ciertos cambios patológicos que podrían modificar diversos mecanismos inflamatorios, de contracción muscular y de estrés oxidativo (Figura 1), todos ellos también involucrados en la fisiopatología del asma. Por tanto, no es improbable que el déficit de Fe tenga un papel patogénico en esta enfermedad.

La hipótesis del presente estudio es que el déficit de Fe es una comorbilidad asociada al asma y está relacionada al mal control de la enfermedad en pacientes con asma moderada-grave. Por tanto, el objetivo principal será determinar la prevalencia del déficit de Fe en pacientes con asma moderada-grave,

Figura 1. Relación entre el asma y el déficit de Fe



Tabla 1.

DATOS CLÍNICOS	CUESTIONARIOS	FUNCIÓN PULMONAR	ANALÍTICA
Demográficos Exposiciones laborales Inicio del asma Fenotipo de asma Grado de control Comorbilidades Tratamientos	Asthma Control Test (ACT) Ansiedad-Depresión (HAD) Test de Adhesión a Inhaladores (TAI) Hiperventilación (NIJMEGEN) Escala de disnea MRC	Espirometría forzada Test Broncodilatador Oxido nítrico exhalado	Hemograma Perfil renal y hepático Proteína C Reactiva Homeostasis del Fe: Ferritina, Fe sérico, Transferrina, índice de saturación de transferrina, sTfR+

describir las características clínicas asociadas a este déficit, su impacto sobre el control de la enfermedad y su asociación con parámetros inflamatorios.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, de visita única, multicéntrico, realizado en pacientes con asma moderada-grave en escalones terapéuticos 3-6 de la Guía Española de Manejo del Asma (GEMA). La inclusión al estudio se realizará de manera prospectiva y consecutiva, con una ratio de género masculino: femenino de 1:4,5.

Variable de valoración principal:

Prevalencia del déficit de Fe en pacientes

Variables secundarias:

- 1) Prevalencia del déficit absoluto de Fe.
- 2) Prevalencia del déficit funcional de Fe.
- 3) Comparación de la prevalencia del déficit de Fe según el género.
- 4) Evaluación de los factores asociados con la deficiencia de Fe: variables demográficas, variables clínicas y funcionales.
- 5) Asociación entre el déficit de Fe según el control del asma.
- 6) Correlación entre marcadores de inflamación T2 y las variables de homeostasis del Fe.

Se recogerán datos clínicos, funcionales y analíticos (Tabla 1).

HOMEOSTASIS DEL FE

- Déficit absoluto de Fe (depósitos bajos) niveles de ferritina sérica < 30ng/mL.
- Déficit funcional de Fe: Niveles de ferritina sérica normal y saturación de transferrina <20%.
- Receptor sérico soluble de transferrina (sTfR) marcador de deficiencia tisular de Fe. Sólo en los centros definidos*.
- Anemia se define de con hemoglobina <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres (OMS).

TAMAÑO MUESTRAL

No existen datos sobre la prevalencia del déficit absoluto de Fe (ferritina menor a 30mg/d) en pacientes con asma, por tanto, la proporción

esperada (diferenciada por sexo) sería de un 5% en hombres y un 30% en mujeres, considerando un nivel de significación de 0.05 (riesgo alfa) con una precisión del 5%, sería necesario (incluyendo un 15% de pérdidas) la inclusión de 60 pacientes hombres y 270 pacientes mujeres para tener una potencia estadística del 90%.

ESTADO ACTUAL DEL PROYECTO

El proyecto se encuentra en la fase final del reclutamiento y en la actualidad hay 304 pacientes incluidos, pertenecientes a 14 CCAA y 18 centros reclutadores. Se prevee la finalización del mismo para junio de 2024. El análisis interino al 70% de la muestra se presentará en el próximo congreso anual de SEPAR en Valencia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Nwaru BI et al. An exploratory study of the associations between maternal iron status in pregnancy and childhood wheeze and atopy. Br J Nutr 2014;112:2018-2027.
2. Ghio AJ. Asthma as a disruption in iron homeostasis. Biometals 2016;29:751-779.
3. Vural H, et al. Concentrations of copper, zinc and various elements in serum of patients with bronchial asthma. J Trace Elem Med Biol 2000;14:88-91.
4. Ekmekci OB, et al. Iron, nitric oxide, and myeloperoxidase in asthmatic patients. Biochemistry 2004;69:462-467.
5. Kocyigit A, et al. Alterations in plasma essential trace elements selenium, manganese, zinc, copper, and iron concentrations and the possible role of these elements on oxidative status in patients with childhood asthma. Biol Trace Elem Res 2004; 97:31-41.
6. Brigham EP, et al. Iron status is associated with asthma and lung function in US women. PLoS One 2015;Feb 17;10(2):e0117545.

UTILIDAD DE LA COMBINACIÓN DE LA IGE TOTAL, EL FENO Y LA EOSINOFILIA EN SANGRE PERIFÉRICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASMA

David Espejo Castellanos. Hospital Vall d'Hebron.



ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El asma puede manifestarse en diversas variantes clínicas y no existe una prueba definitiva (gold estándar) para su diagnóstico. Las guías tanto internacionales como nacionales recomiendan basar el diagnóstico en la presencia de síntomas compatibles acompañados de una prueba objetiva de reversibilidad del flujo aéreo, como la prueba broncodilatadora o la prueba de hiperrespuesta bronquial. Sin embargo, existen una serie de exploraciones complementarias que pueden ayudar a determinar el fenotipo y, en algunos casos, también pueden tener utilidad diagnóstica¹.

En los últimos 15 años, numerosos estudios han evaluado la utilidad de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) para el diagnóstico de asma, mostrando valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 60-80% y 80-90%, respectivamente. A pesar de la abundancia de datos disponibles en la literatura, las guías nacionales e internacionales de asma presentan criterios opuestos respecto a su uso en el diagnóstico de esta enfermedad^{1,2}.

En cuanto a la IgE total, las evidencias disponibles demuestran una asociación epidemiológica entre la IgE y el asma³. Sin embargo, hay pocas series publicadas sobre su utilidad diagnóstica, mostrando

una sensibilidad del 32.8% y una especificidad del 84.6% cuando los valores están elevados⁴. La eosinofilia en sangre periférica ha demostrado ser útil para fenotipar el asma (inflamación Tipo 2), predecir la respuesta a corticosteroides inhalados (ICS) y tiene una relación clínicamente relevante y significativa con el valor de los eosinófilos en esputo⁵.

En este contexto, es posible que la presencia de eosinófilos en sangre periférica, junto con otros hallazgos objetivables como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) o la IgE total, contribuyan a establecer el diagnóstico de asma en el contexto clínico adecuado. Hasta la fecha sólo hay un estudio que hayan analizado las propiedades predictivas de la combinación de la IgE total, FeNO y la eosinofilia en sangre periférica para el diagnóstico de asma⁶.

OBJETIVOS

Principal:

Elaborar un modelo predictivo para las diferentes combinaciones de IgE total, eosinofilia en sangre periférica y FeNO para establecer el diagnóstico de asma en pacientes adultos con síntomas sugestivos de asma.

Secundarios:

Determinar la utilidad diagnóstica (Se, Sp, VPP, VPN, AUC) de la IgE total, eosinofilia en sangre periférica y FeNO para el diagnóstico de asma.

DISEÑO

Estudio prospectivo observacional transversal de pacientes adultos mayores de 18 años con síntomas sugestivos de asma (tos seca, disnea, sibilantes) remitidos para su evaluación a una consulta de neumología.

El cálculo de muestra que se requiere es de un total de 260 pacientes con síntomas compatibles con asma.

Se excluirán los pacientes con:

- Infección de vías respiratorias altas o agudización en las 6 semanas previas.
- Hábito tabáquico activo o cese inferior a 2 meses.
- Patología pulmonar previa que pueda dificultar el diagnóstico diferencial (EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística, enfermedades intersticiales pulmonares, derrame pleural, cáncer de pulmón, etc.)
- Patología previa que pueda afectar los valores de FeNO o los valores de eosinófilos en sangre periférica: manifestaciones sistémicas de atopia (rash, síntomas digestivos, etc.)
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con corticosteroides orales en las 4 semanas previas.

Se recopilarán datos de la primera visita y del proceso diagnóstico, incluyendo datos antropométricos, hábito tabáquico, comorbilidades, tratamientos en curso, espirometría forzada con prueba broncodilatadora o prueba de provocación con metacolina, análisis general con IgE total, Phadiatop, hemograma y FeNO.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO

Varios centros ya han obtenido la aprobación de sus respectivos comités de ética (CEICs) y han comenzado la fase de reclutamiento. Estamos a la espera de que otros centros participantes completen los trámites necesarios ante sus comités de ética para iniciar también el reclutamiento. Además, se está desarrollando una base de datos unificada para todos los centros, que estará operativa próximamente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.4). Arch Bronconeumol 2015;51(S1):1-68. Disponible en www.gemasma.com. 2024.
2. Global initiative for asthma: Asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. Available from: <http://ginasthma.org> n.d.
3. NICE. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. Nice 2017:1-38.
4. Yurdakul AS(1), Dursun B, Canbakan S, Cakaloğlu A, Capan N. The assessment of validity of different asthma diagnostic tools in adults. J Asthma. 2005 Dec;42(10):843-6.
5. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Thorax. 2012; 67(3): 199-208.
6. Nekoe H, Graulich E, Schleich F, Guissard F, Paulus V, Henket M, Donneau AF, Louis R. Are type-2 biomarkers of any help in asthma diagnosis? ERJ Open Res. 2020 Jul 20;6(2):00169-2020.

El Grupo Emergente de Asma (GEA) es una iniciativa del Área de Asma de la SEPAR. Entre los objetivos de la Junta Directiva, uno de los más relevantes es impulsar el interés de los socios por la enfermedad asmática y, particularmente, el de los jóvenes profesionales.

MIEMBROS DEL GRUPO EMERGENTE DE ASMA

1	Ojanguren, Iñigo	Coordinador
2	Martínez Rivera, Carlos	Coordinador
3	Acosta Gutiérrez, Carmen María	Hospital de Getafe, Madrid
4	Álvarez Vega, Pablo	Hospital Universitario de Cabueñes, Salamanca
5	Arnalich Montiel, Victoria	Hospital Universitario la Paz, Vigo
6	Campano Lancharro, Francisco Javier	Hospital Universitario de Navarra
7	Dahmazi, Loubna	H. Doctor Peset, Valencia
8	De Freitas González, Elizabeth María	Complejo Asistencial Universitario De Leon
9	Díez Sierra, Javier	H.Universitario Virgen Macarena De Sevilla
10	Enríquez Rodríguez, Ana Isabel	Hosp. Univ. Central De Asturias
11	Espejo Castellanos, David	Hosp. Universitari Vall D'Hebron, Barcelona
12	Ferreiro Posse, Antia	H. Clínico Universitario De Santiago De Compostela
13	García Onieva, Anabel	Hospital Clínico Universitario De Valladolid
14	García Rodenas, María del Mar	Hospital General Universitario De Alicante
15	Hermida Valverde, Tamara	Hosp.Univ.Central De Asturias
16	Izaguirre Flores, Hemily Katerine	Comp. Hosp. Universitario De Canarias
17	Jiménez Gálvez, Gonzalo	Hospital Universitario Virgen De Las Nieves, Cádiz
18	Laorden Escudero, Daniel	Hospital Universitario La Paz, Madrid
19	Marcos, María Celeste	Hosp. Universitario De Torrejon, Madrid
20	Martínez Pitarch, María Dolores	Hospital Lluís Alcanyís De Xativa, Valencia
21	Martínez Mesa, Álvaro	Hospital Virgen De La Victoria, Málaga
22	Monclou Garzón, Erick	Hospital Clínico Universitario De Valencia
23	Rodríguez Pericacho, María	Hosp.Univ.Central De Asturias, Oviedo
24	Romero Mesones, Christian	H. Universitari Vall D'Hebron, Barcelona
25	Ruiz Ferreras, Raquel	Complejo H. Univ. De Ourense, Pamplona/Iruña
26	Sánchez De Toro, Miguel Angel	H.Benalmadena Y Ronda, Málaga

OBJETIVOS

- 1 Programa docente, orientado a complementar la formación en investigación de asma de los neumólogos jóvenes.
- 2 Elaboración de estudios multicéntricos, diseñados y realizados por sus propios miembros.
- 3 Conseguir su integración activa en el Área de Asma de la SEPAR, como posibles futuros líderes.

Esto es una recopilación parcial y no exhaustiva de artículos publicados. Los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de los productos. Por favor, consulte la ficha técnica.

CON EL PATROCINIO DE:

