

FORMACIÓN

Enseñanzas del Asma de Riesgo Vital

PÁG. 2

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Caso clínico

PÁG. 5

Asma en el adulto. Estudio ASMA65

PÁG. 7

Efecto de la exposición habitual a humedades/
mohos en el control y calidad de vida del
paciente asmático. Estudio HUMASMA

PÁG. 9

Hiperinsuflación dinámica tras el test de la
marcha de 6 minutos en los pacientes con
asma. Estudio ÁPEX

PÁG. 11

Asma moderada-grave y homeostasis del
hierro. Estudio IRON-ASTHMA

PÁG. 14

ENSEÑANZAS DEL ASMA DE RIESGO VITAL (ARV)

José Serrano Pariente

Neumología - Hospital Comarcal de Inca - Baleares.



Se entiende por asma de riesgo vital (ARV) aquella enfermedad asmática que cursa con exacerbaciones de tal intensidad que o bien provocan el fallecimiento del paciente o, cuando menos, ponen en grave riesgo su vida¹. Esta entidad ha recibido distintas denominaciones en la literatura médica anglosajona, tales como fatal asthma, near-fatal asthma o life-threatening asthma, y para su diagnóstico se han propuesto distintos criterios clínicos y funcionales (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios empleados en el diagnóstico del Asma de Riesgo Vital (ARV):

Disnea que impide el habla
Disminución del nivel de conciencia
Hipercapnia (> 50 mmHg) o acidemia
Ingreso en una UCI, paro respiratorio/ cardiorrespiratorio, IOT+VM
Antecedentes de ≥ 2 neumotórax/ neumomediastino por AGA
≥ 2 hospitalizaciones por AGA a pesar de recibir tratamiento con GCSA
Fallecimiento por asma

UCI: unidad de cuidados intensivos;
IOT: intubación orotraqueal; VM: ventilación mecánica; AGA: agudización asmática;
GCS: glucocorticoides.

HISTORIA DEL ARV

Desde la antigüedad, se ha considerado el asma como una enfermedad potencialmente mortal. En el siglo II dC., Areteo de Capadocia describe con precisión las características de una exacerbación asmática y destaca que el enfermo podía llegar a morir si los síntomas no mejoraban. También Maimónides, en su tratado sobre el asma (s. XII), coincide en señalar cómo esta enfermedad puede tener un desenlace fatal². Mucho más recientemente, desde mediados del siglo XX, las características de los pacientes fallecidos a consecuencia del asma han sido descritas con detalle. Los estudios iniciales se centraron en determinar el perfil clínico de estos asmáticos y las circunstancias que rodeaban su muerte. Posteriormente, se empezó a investigar las características de aquellos pacientes que, aunque no llegaban a morir, presentaban crisis asmáticas de tal intensidad que ponían en serio riesgo su vida. Las similitudes entre ambos subgrupos de pacientes llevaron a la conclusión de que en realidad padecían un mismo tipo de asma, el ARV, y que sólo se distinguían entre sí en que las exacerbaciones asmáticas se encontraban en diferentes estadios evolutivos³.

Epidemias de asma mortal durante el siglo XX

La prevalencia del ARV ha mostrado grandes oscilaciones a lo largo del tiempo. Durante finales de los años 60 y parte de los 70 del pasado siglo XX, en Reino Unido se observó una brusca elevación de la mortalidad

del asma. Otro fenómeno similar se produjo durante los años 80 en Nueva Zelanda y Australia⁴. En ambos casos, los incrementos de mortalidad se relacionaron con la introducción en el mercado de potentes fármacos broncodilatadores (isoprenalina forte en el caso de Reino Unido y fenoterol en el caso de Australia y Nueva Zelanda). Aunque no existe una única explicación al respecto, al menos no una aceptada universalmente, se asume que dichos tratamientos sintomáticos podrían haber enmascarado la gravedad de las exacerbaciones asmáticas y retrasado la atención sanitaria de los pacientes hasta que su gravedad hubiera conducido a un desenlace fatal.

FENOTIPOS DEL ARV

El asma de riesgo vital no constituye una entidad nosológica homogénea. Más bien todo lo contrario: se han descrito numerosos perfiles clínicos (fenotipos) de pacientes que desarrollan episodios de ARV por distintas causas y a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos, lo que implica medidas preventivas y terapéuticas personalizadas para su correcto manejo. Entre esos fenotipos descritos cabe descartar el ARV de inicio súbito, el asociado a la exposición de aeroalergenos (como la soja o las esporas del hongo *Alternaria alternata*), el ARV causado por la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o el asma de riesgo vital asociado con el ciclo menstrual. También se han descrito episodios de ARV relacionados con características fisiológicas de la

función pulmonar de los pacientes, tanto espirométricas (brittle asthma) como relativas a alteraciones en la percepción de la disnea o la hipoxemia⁵.

TRATAMIENTO DEL ARV

El tratamiento antiinflamatorio correcto del asma, aplicando las recomendaciones de las guías de práctica clínica, ha demostrado mejorar la evolución clínica de los pacientes con episodios previos de ARV, tanto respecto a su morbilidad como también a su mortalidad⁶. En determinados fenotipos del ARV, además de un correcto tratamiento farmacológico del asma, las medidas preventivas son determinantes para evitar la aparición de nuevos episodios de ARV. Algunos ejemplos de la eficacia de estas medidas serían el control aplicado a la presencia de aeroalérgenos en el ambiente, como en el caso de las "epidemias" de asma en Barcelona de los años 80 del siglo XX, o la evitación de la ingesta de AINEs en personas con intolerancia a los mismos.

ARV y ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

A diferencia de los que sucede en la EPOC, en el caso del asma no se dispone de ensayos prospectivos controlados que estudien, en un elevado número de casos, la eficacia de la VMNI ante exacerbaciones graves de asma. Hay distintas causas que explican esta circunstancia, recogidas en la Tabla 2. No obstante, algún estudio retrospectivo con decenas de miles de casos⁷ y

varios ensayos clínicos controlados (ECC) han mostrado un efecto habitualmente positivo al emplear la VMNI en exacerbaciones graves de asma, aunque en el caso de los ECC la solidez de sus conclusiones se ve comprometida por el empleo de parámetros de ventilación no homogéneos y un número de casos reclutados generalmente pequeño (Tabla 3).

ARV y anticuerpos monoclonales

La relativamente reciente introducción del tratamiento con anticuerpos monoclonales para el asma grave ha supuesto un nuevo objeto de estudio en relación con el ARV. La información disponible hasta el momento, no obstante, se limita a casos anecdóticos del empleo de este tipo de fármacos en episodios de exacerbaciones muy graves de asma, añadidos al tratamiento convencional. Aunque la respuesta observada ha sido favorable en los casos publicados, es difícil valorar la eficacia específica de este tipo de fármacos en pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio en dosis elevadas en los días previos a la introducción del tratamiento biológico⁸⁻¹⁰.

Tabla 2. Limitaciones de los ensayos clínicos controlados realizados para estudiar la eficacia de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en las exacerbaciones graves de asma:

Reducido número de casos reclutados: actualmente hay relativamente pocos pacientes asmáticos candidatos a recibir soporte ventilatorio durante una exacerbación.

Limitaciones en las variables analizadas: dada la escasa mortalidad intrahospitalaria del asma, las variables empleadas para valorar la eficacia de la VMNI se han debido centrar en otros aspectos:

- Rapidez y/o intensidad de la evolución espirométrica, clínica o gasométrica
- Duración de la estancia hospitalaria o posibilidad de evitar el ingreso.

Dificultad para obtener conclusiones globales: la situación clínica y funcional de los pacientes y los parámetros de VMNI entre distintos estudios no son homogéneos para poder compararlos.



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

CASO CLINICO

Inés Escribano.
Neumología – Hospital Universitario Infanta Sofía de San Sebastián de los Reyes - Madrid.

Tabla 3. Ensayos clínicos controlados que han analizado la eficacia de la VMNI en las exacerbaciones graves del asma

Autor	n	FEV ₁ % inicial	Diseño y tipo VMNI	Resultados de VMNI respecto al grupo control
Brandao DC et. al, J Asthma 2009	36	<60%	3 grupos: - BiPAP 15/5 - BiPAP 15/10 - control (neb.)	- Mejor respuesta espirométrica a los 30 minutos de la VMNI. - Mejoría clínica (frecuencia respiratoria) en el grupo con BiPAP 15/5.
Galindo-Filho VC et. al, Respir Care 2013	21	<60%	2 grupos: - BiPAP 12/5 - control (neb.)	- Mejor respuesta espirométrica y clínica (frecuencia respiratoria) a los 60 minutos de la VMNI. - Sin diferencias en el depósito intrapulmonar de los fármacos nebulizados.
Gupta D et. al, Respir Care 2010	53	<30%	2 grupos: - PS (media: 12/5) - control (neb.)	- Mejoría espirométrica (>50% respecto a la inicial) mayor a las 4 h de la VMNI (p=0,08). - Menor duración de la estancia en UCI y hospitalaria. - Menor necesidad de fármacos broncodilatadores con VMNI.
Holley MT et. al, Acad Emerg Med 2001				Finalizado anticipadamente por motivos éticos, debido a la mejor evolución que se observaba con VMNI
Pollack CV et. al, Ann Emerg Med 1995	100		2 grupos: - BiPAP 10/5 - control (neb.)	- Mejoría espirométrica mayor en el grupo con BiPAP.
Soma T et. al, Intern Med 2008	40	media: 36%	2 grupos: - BiPAP 8/6 - BiPAP 6/4	- Mejoría espirométrica más rápida (con BiPAP 8/6) a partir de 40 minutos de VMNI. - Mejor respuesta clínica (disnea) con ambas presiones.
Soroksky A et. al, Chest 2003	30	media: 35%	2 grupos: - BiPAP - control (sham-BiPAP)	- Mejoría espirométrica (>50% respecto a la inicial) mayor a las 3 h de la VMNI (80% vs. 20%). - Menor necesidad de hospitalización: 17,6% vs. 62,5%.

FEV₁: volumen espiratorio forzado al primer segundo; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; BiPAP: dispositivo de presión positiva en las vías aéreas de dos niveles; UCI: unidad de cuidados intensivos; neb: nebulización con oxígeno de fármacos broncodilatadores.

BIBLIOGRAFÍA:

1. EPlaza V. Prevención del asma mortal. ¿Cómo identificar al asmático de riesgo? Arch Bronconeumol. 1995;31:433-6.
2. Siegel SC. History of asthma deaths from antiquity. J Allergy Clin Immunol 1987;80:458-62.
3. Campbell DA, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, Latimer KM et al. A comparison of asthma deaths and near-fatal asthma attacks in South Australia. Eur Respir J. 1994;7:490-7.
4. Burney PGJ. Epidemiological Trends. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Left AR, Woolcock AJ eds. Asthma. Filadelfia, Lippincott-Raven Publishers; 1997. P. 35-47.
5. Serrano J, Plaza V. Near-fatal asthma: a heterogeneous clinical entity. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17:28-35.
6. Rodríguez-Trigo G, Plaza V, Picado C, Sanchis J. El tratamiento según la guía de la Global Initiative for Asthma (GINA) reduce la morbilidad de los pacientes con asma de riesgo vital. Arch Bronconeumol. 2008;44:192-6.
7. Althoff MD, Holguin F, Yang F, Grunwald GK, Moss M, Vandivier RW et al. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:1520-1530.
8. Pérez de Llano L, Blanco Cid N, Ortiz Piquer M, Dacal Rivas D. Compassionate Use of a Single Dose of Benralizumab in a Near-Fatal Asthma Exacerbation. J Investig Allergol Clin Immunol. 2021;31:268-270.
9. Ramakrishnan S, Camp JR, Vijayakumar B, Hardinge FM, Downs ML, Russell REK et al. The Use of Benralizumab in the Treatment of Near-Fatal Asthma: A New Approach. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:1441-1443.
10. Tello K, Hoffmann A, Beutel B, Greulich T, Vogelmeier CF, Richter MJ et al. Anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) in life-threatening asthma attack: A case-based discussion. Respir Med Case Rep. 2019;28:100927.

Mujer de 48 años sin antecedentes tóxicos, laborales ni de exposición de interés. Con sensibilización a gramíneas y olivo, rinosinusitis crónica y poliposis, que precisó cirugía endoscópica hace 20 años, reflujo gastroesofágico, síndrome ansioso-depresivo y carcinoma ductal infiltrante de mama en diciembre 2019, tratado con cirugía, radioterapia y tamoxifeno, que finalizó en abril 2021. En diciembre 2020 tuvo COVID-19 leve.

Diagnosticada de asma a los 22 años, con agudizaciones moderadas-graves, frecuentes, precisando ingreso hospitalario aproximadamente cada 2 años. Desde 2014 está en tratamiento con vilanterol/fluorato de fluticasona 184/22 mcg, roflumilast, bromuro de tiotropio y salbutamol a demanda. En 2009 se inició omalizumab, hasta 2021 que se suspendió con el diagnóstico de cáncer de mama.

En la primera consulta de asma grave del hospital Infanta Sofía, la paciente refería disnea al subir escaleras, tos constante diaria, con expectoración con tapones mucosos blanco-amarillentos y moldes bronquiales. Desde la suspensión del omalizumab no había notado claro empeoramiento de los síntomas. En la exploración física presentaba buen estado general, eupneica, normopeso. Auscultación cardiaca: rítmica. Auscultación pulmonar: abundantes roncus y sibilancias generalizadas. Y del resto nada

reseñable. En el test de adhesión a inhaladores obtuvo una puntuación de 23+25+4 y 15 en el ACT (Asthma Control Test).
Respecto a las pruebas complementarias previas presentaba eosinofilia con un valor máximo de 1700 células/mm³, IgE total 89-450 UI/ml, prick test positivo a gramíneas y Aspergillus (Asp.), poligrafía nocturna normal y espirometrías previas con patrón obstructivo grave reversible con tratamiento, y FeNO elevado (valor máximo 223 ppb).

Se modifica el tratamiento a formoterol/fluticasona 250/10 mcg: 2 inhalaciones cada 12 horas, añadiendo fluticasona 250 mcg: 2 inhalaciones cada 12 horas, y se suspendió roflumilast. También se realizó educación de asma e inhaladores. Se solicitaron nuevas pruebas complementarias cuyos resultados fueron: analítica con 2400 eosinófilos/mm³, IgE 929 UI/ml, estudio de autoinmunidad negativo, subpoblaciones linfocitarias normales, IgE Asp. fumigatus 32,5 (niveles muy altos) y precipitinas Asp fumigatus 51,7 (elevado). Cultivo de esputo donde únicamente crece Asp. fumigatus. TAC de tórax que concluye: bronquiectasias cilíndricas, con ocupación parcial de su luz por probable material inflamatorio / tapones mucosos con opacidades centrolobulillares en todos los lóbulos, en lóbulo inferior izquierdo consolidación con morfología de pseudomasa. (figura 1).

Se completa el estudio con PET TAC donde se objetiva marcada mejoría de la imagen de pseudomasa, persistiendo pequeña imagen residual sin incremento de metabolismo, lo que apoya proceso inflamatorio/infeccioso en resolución. Se realiza broncoscopia, sin complicaciones, con revisión endobronquial normal y con lavado broncoalveolar, sin aislamientos microbiológicos, sin hallazgos citológicos de interés, y con estudio de inmunofenotipo: linfocitos 7,21%, monocitos/macrófagos 82,33%, eosinófilos 8,81%, neutrófilos 0,87%.

Fig. 1. TAC de tórax asma grave mal controlada: a) Bronquiectasias con impactaciones mucosas y b) Pseudomasa.

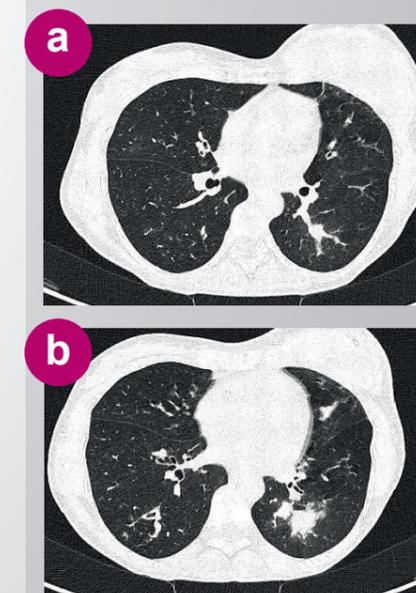
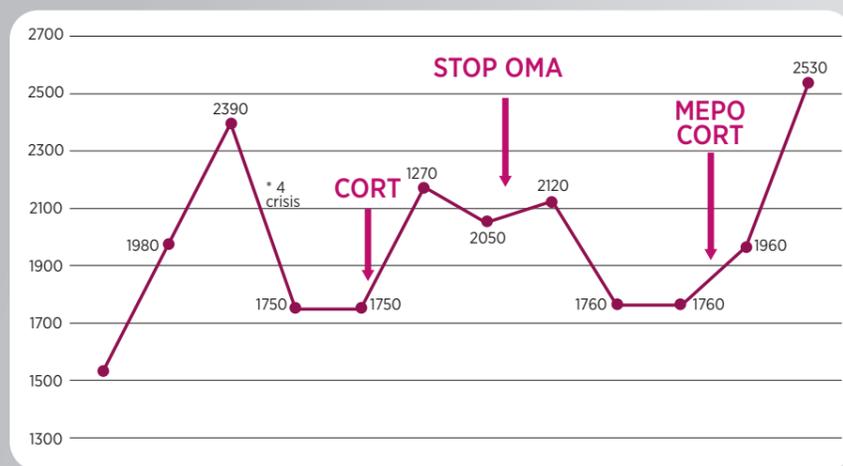


Fig. 2. Evolución temporal del FEV₁ durante el seguimiento.



Progresó con mal control sintomático del asma por lo que se iniciaron corticoides sistémicos y mepolizumab 100 mg subcutáneos cada 4 semanas. En la revisión tras la 3ª dosis de mepolizumab, la paciente refiere reducción de la disnea, sin uso de salbutamol de rescate, persistencia de la expectoración de moldes bronquiales y ausencia de nuevas crisis. Funcionalmente también se objetivó clara mejoría (Fig.2).

DISCUSIÓN:

Se trata de una paciente con asma grave mal controlada a pesar de tratamiento optimizado en escalón 6 de GEMA. Dentro del manejo de estos pacientes, el primer abordaje debe incluir educación sobre la patología del asma y el tratamiento, consiguiendo una adecuada adhesión al mismo. Casi de forma paralela, se inicia valoración de comorbilidades y otras posibles entidades. Ante una eosinofilia e IgE elevadas se plantea el diagnóstico de una posible aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

Los criterios diagnósticos de la ABPA se han ido modificando en los últimos años, y se han presentado nuevas propuestas desde la Sociedad Internacional de Micología Animal y Humana con el objetivo de aumentar su sensibilidad y facilitar el diagnóstico. La ABPA es la forma más frecuente de micosis pulmonar, con una prevalencia del 13% en asmáticos, aumentando al 39% en el asma grave. Es frecuente el infradiagnóstico y éste puede retrasarse unos 10 años. Un diagnóstico precoz es relevante ya que podría evitar el desarrollo de bronquiectasias.

Los últimos criterios diagnósticos establecen que debe haber una condición predisponente como el asma, cumplir 2 criterios obligatorios: hiperreactividad cutánea inmediata frente Asp. o IgE específica frente Asp. e IgE total > 1000 UI/ml (si bien, puntualiza que, si éste es el único criterio que no se cumple, es aceptable asumir el diagnóstico). Además, debe presentar al menos

2 de 3 de los siguientes: eosinófilos > 500, opacidades pulmonares transitorias o precipitinas frente Asp. Las últimas propuestas de cambio, pendientes de validación, implican eliminar el prick test de los criterios, quedando únicamente la IgE específica frente Asp., incluir de nuevo el criterio clásico de la presencia de bronquiectasias, sin bien no específica que deban ser centrales, y la IgG frente Asp. positivo.

Dentro de los hallazgos radiológicos descritos en la ABPA, se incluyen los tapones de moco de alta atenuación, que suelen tener una densidad mayor que la musculatura paraespinal. En el período entre el TAC y el PET, que fue de 3 semanas, la paciente únicamente había recibido el tratamiento para el asma, que incluía dosis de 2000 mcg de fluticasona al día. Los corticoides inhalados en dosis altas no han demostrado clara eficacia en el tratamiento de la ABPA, y aunque pueden mejorar los síntomas de asma, no han demostrado descenso de la IgE ni control de la enfermedad.

Para concluir, esta paciente cumplía todos los criterios diagnósticos, excepto el de la IgE total. Aun así, si aceptamos el diagnóstico de ABPA, ya que había recibido varios ciclos prolongados de corticoides y omalizumab sin estabilización de su enfermedad. Ante una paciente con asma grave eosinofílica con mal control se decide inicio de mepolizumab, con muy buena respuesta clínica y funcional. Aunque la indicación no está aprobada, hay varios casos clínicos publicados de ABPA tratados con biológicos con muy buena respuesta.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Agarwal R, Sehgal I.S., Dhooria S., Muthu V., Prasad K.T., Bal A. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Indian J Med Res 2000; 151: 529-49.
2. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary. Expert Rev Respir Med. 2016 Dec; 10(12):1317-34.
3. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R et al; ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy. 2013 Aug;43(8):850-73.
4. Hirota S, Kobayashi Y, Ishiguro T, Nishida T, Kagiyama N, Shimizu Y, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab: Case report and review of the literature. Respir Med Case Rep 2019; 26: 59-62.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

ASMA EN LOS MAYORES DE 65 AÑOS. DIFERENCIAS SEGÚN EL INICIO DE LA ENFERMEDAD ANTES Y DESPUÉS DE LOS 40 AÑOS. (ASMA65)

María Climent.

Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.



INTRODUCCIÓN

La prevalencia del asma en la población anciana es difícil de conocer debido a la alta tasa de infradiagnóstico. Los diversos estudios realizados en Europa y Estados Unidos estiman la prevalencia de asma en los mayores de 65 años en un 4-8%. Todos los estudios están de acuerdo en que esta población es la que presenta una mayor morbilidad, mayor consumo de recursos sanitarios con visitas a urgencias y hospitalización y, por tanto, un peor pronóstico y calidad de vida.

Hay dos fenotipos diferentes del asma en la población adulta: el asma que se inicia en la infancia y persiste en la edad adulta y el asma que se inicia ya en el adulto¹. Según diversos estudios, los adultos asmáticos que inician la enfermedad en edades tempranas tienen una mayor probabilidad de presentar sensibilización alérgica o atopia y tienen una peor función pulmonar debida posiblemente a la remodelación de las vías respiratorias y la inflamación persistente que ocurre durante el transcurso de los años².

Sin embargo, no existen datos consistentes en cuanto a las diferencias entre ambos grupos respecto al control del asma, la gravedad clínica, la calidad de vida, el uso de recursos sanitarios y el pronóstico de la enfermedad.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

1. Analizar las características del asma en una serie consecutiva de pacientes asmáticos mayores de 65 años.
2. Comparar las características de los pacientes asmáticos que iniciaron la enfermedad en edades más tempranas y en aquellos que se diagnosticaron ya en la edad adulta.
3. Analizar el grado y tipo de incumplimiento terapéutico, el control del asma, la presencia de comorbilidades y el uso de recursos sanitarios.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional prospectivo multicéntrico de un año de duración que se realizará en los diferentes centros hospitalarios seleccionados de España. Cada investigador participante incluirá de forma consecutiva aquellos pacientes mayores de 65 años que cumplan los criterios diagnósticos de asma según las guías GINA y GEMA. Para su inclusión en el estudio el paciente deberá dar su consentimiento tras haberle informado del proyecto y sus objetivos principales.

Los pacientes se separarán en 2 grupos en función de la edad de inicio del asma: inicio de la enfermedad en edades tempranas (antes de los 40 años de edad) e inicio de la enfermedad en edades tardías (después de los 40 años de edad).

En los casos que no tengamos el diagnóstico de asma mediante las pruebas diagnósticas oportunas, se seguirán unos criterios para establecer si el paciente ya padecía asma anteriormente a la prueba diagnóstica, pudiendo establecer si fue antes o después de los 40 años.

“Criterios de exclusión de inicio del asma a partir de los 40 años”:

Para considerar que un paciente inició su asma a partir de los 40 años se deberán cumplir los siguientes requisitos (TODOS):

1. No haber precisado medicación inhalada (broncodilatadores y/o corticoides) por síntomas respiratorios antes de esa edad.
2. No haber requerido asistencia médica (urgente o ambulatoria) por disnea antes de esa edad, excepto si estaba causada por otra enfermedad diagnosticada con certeza.
3. No haber presentado episodios recurrentes de disnea y sibilantes, especialmente de predominio nocturno o al esfuerzo, antes de esa edad.”

A todo paciente se le realizará una historia clínica detallada que incluirá:

- a) Datos sociodemográficos, historia tabáquica, historia laboral.
- b) Características del asma: edad de inicio, gravedad, función pulmonar,



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

ESTUDIO HUMASMA: EFECTO DE LA EXPOSICIÓN HABITUAL A HUMEDADES / MOHOS EN EL CONTROL Y CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE ASMÁTICO

Sandra Dorado Arenas.

Hospital Universitario de Galdakao. Bizkaia.

- control del asma (cuestionario ACT), eosinófilos sangre periférica, IgE total en suero.
- c) Agudizaciones en el último año, hospitalizaciones e ingresos en UCI.
- d) Tratamiento, su cumplimiento (Cuestionario TAI) y técnica inhalatoria.
- e) Enfermedades concomitantes y fármacos que puedan interferir en el control.

A todo paciente se le realizará una serie de cuestionarios y pruebas complementarias en la visita inicial, a los 6 meses y al año por el siguiente orden:

- a) Se evaluará el control del asma con el cuestionario ACT, la calidad de vida con el AQLQ, la hiperventilación con Nijmegen, la ansiedad y la depresión con la escala H.A.D, y el cumplimiento terapéutico o adherencia con el TAI.

- b) Hoja de uso de recursos sanitarios/ Diario de crisis
- c) Medición de óxido nítrico en aire exhalado y una espirometría forzada (de acuerdo con las recomendaciones SEPAR) con prueba broncodilatadora.
- d) Analítica con IgE total y hemograma con eosinofilia.

Los resultados serán analizados y correlacionados con el objetivo de mejorar el control y el cumplimiento terapéutico de nuestros pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 65 años de ambos sexos diagnosticados de asma según los criterios de las guías GEMA 4.1 Y GINA atendidos de forma consecutiva en consultas externas de Neumología.
- Información al paciente y firma del Documento de Consentimiento Informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Falta de consentimiento informado por parte del paciente
- Fumador o exfumador > 10 paquete/año

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO

Debido a la situación de pandemia por el COVID19, se han tenido que excluir unos 40 pacientes del estudio al no disponer de las visitas de seguimiento durante ese período. En este momento se han incluido unos 65 pacientes, por lo que continuamos con el reclutamiento de nuevos pacientes y su inclusión en el banco de datos de asma de Separ (www.bancodatosasma.com).

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La exposición a humedad o mohos en edificios es frecuente, estimándose que se dé entre el 18% y 50% de los edificios^{1,2}. Existe una variabilidad climática, estimándose en clima frío una prevalencia de humedad del 5-30% y de moho del 5-10%, mientras que en climas cálidos la prevalencia de humedades es del 10-60% y de moho del 10-30%³.

A nivel respiratorio, la exposición a la humedad o mohos se asocia al desarrollo o empeoramiento del asma tanto en niños como en adultos, independientemente del estado atópico frente a ácaros del polvo u hongos¹⁻³. El mecanismo parece ser mediado por una acción inflamatoria, citotóxica e inmunosupresora. Se conoce asimismo la relación con varios síntomas: disnea, sibilancias, tos, infecciones respiratorias, rinitis, expectoración o eczema. Así, la presencia de humedad o mohos en los edificios se asocian a un aumento y/o empeoramiento del 30-50% de la clínica respiratoria y de la patología asmática¹.

Según la literatura, parece que en la exposición a humedades y mohos se da la subyacente exposición a hongos o bacterias que pudieran ser los causantes. No obstante, la evidencia actual no apoya que la medida cuantitativa mediante cultivos microbiológicos interiores sea útil.

Parece tener una mayor validez la medida cualitativa por la visibilidad de mohos o humedades, olor rancio específico o detección de problemas con el agua en el edificio¹.

No se han podido establecer hasta el momento causantes específicos microbiológicos, como hongos o bacterias. La teoría es plausible, pero también pueden existir otros causantes: sustancias químicas emitidas por las edificaciones o por las humedades, ácaros...¹.

Hay evidencia de que las acciones para prevenir y reducir los problemas de humedades en los edificios probablemente reducen los riesgos de salud y los costes asociados^{1,2}. En la literatura se estima que el 15-20% de los costes de algunas enfermedades o síntomas como la rinitis alérgica, bronquitis aguda y asma están asociados con la exposición a humedades o mohos².

Existen limitaciones en los estudios que se han realizado hasta la actualidad, ya que persisten desconocidos los agentes de la humedad o mohos causantes de enfermedad respiratoria y en los estudios no se suele valorar la exposición a humedades en otros entornos.

OBJETIVOS

1. Evaluar el impacto de la exposición habitual a humedades o mohos en el control y agudizaciones de asma.
2. Valorar la afectación de la calidad de vida por exposición habitual a humedades o mohos.
3. Valorar si la sensibilización alérgica influye en el efecto que causa la exposición a las humedades o mohos en la patología asmática.
4. Evaluar posibles agentes específicos de las humedades o mohos causantes de la sintomatología respiratoria.

DISEÑO

Estudio multicéntrico nacional observacional prospectivo, de visita única o 2 visitas si existiera variabilidad en la exposición a humedades. La inclusión de los pacientes debería dividirse equitativamente entre los 4 periodos estacionales anuales.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Siroux V, Garcia-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11(5):393-399. doi:10.1097/ACI.0b013e32834a955a.
2. Michael L Herscher MD, MA, Juan P Wisnivesky MD, PhD, Paula J Busse MD, Nicola A Hanania MD, MS, Tianyun Sheng MPH, Michael S Wolf PhD, MPH & Alex D Federman MD, MPH (2016): Characteristics and Outcomes of Older Adults with Long-standing Versus Late-Onset Asthma, *Journal of Asthma*, DOI: 10.1080/02770903.2016.1211141

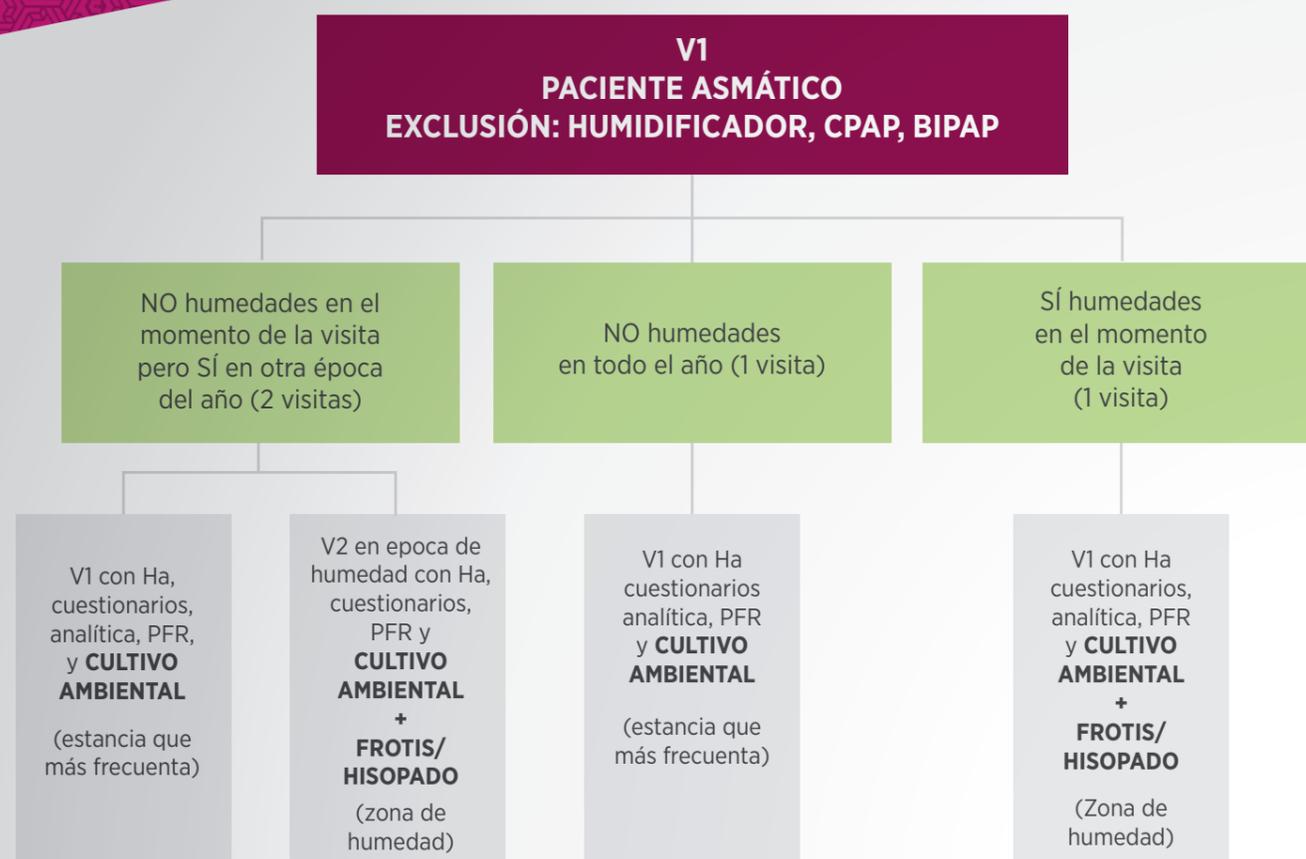


PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA TRAS LA PRUEBA DE LA MARCHA DE 6 MINUTOS DE LOS PACIENTES CON ASMA MODERADA-GRAVE: ESTUDIO ÁPEX

Leonardo Saldaña.

Hospital Universitario de Getafe. Madrid.



SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO Y RESULTADOS INICIALES

Tal como se ha comentado en números previos, se dispone de la base de datos en el Banco de Datos de Asma de la SEPAR y del resto de documentación necesaria, inclusive protocolos informativos para pacientes y profesionales. En el momento actual han confirmado su interés en participar 12 centros. Dadas las dificultades inherentes a la carga asistencial que ha supuesto la pandemia actual para los servicios de Neumología y Microbiología, el inicio del reclutamiento de pacientes se ha visto ralentizado. No obstante, en el momento actual se han reclutado 30 pacientes, destacándose los siguientes datos preliminares: El 42% de los

mismos presentan sensibilización alérgica a neuroalérgenos y el 90% reside en hábitat urbano. En relación a la exposición a humedades, el 43% ha objetivado algún problema de humedad visible, el 15% ha percibido olor asociado a humedad y el 18% ha padecido recientemente alguna avería relacionada con conductos de agua. Respecto a los cultivos medioambientales en la vivienda habitual, se han filiado diversos microorganismos, la mayoría hongos. Algunos centros han tenido que abandonar la participación en el estudio, dada la falta de colaboración de los servicios de Microbiología a consecuencia del impacto de la pandemia COVID-19. Dada la mejoría de la situación pandémica en los

últimos meses, se ha objetivado un impulso en el reclutamiento de pacientes, al menos por los centros ya reclutadores, esperando que se puedan incorporar más centros en los próximos meses. Se sigue animando a todos los participantes del Área de Asma de la SEPAR a participar en el proyecto si tienen interés, ya que es un proyecto del GEA y abierto al PII de Asma.

Para realizar los pertinentes trámites administrativos y el envío de la documentación necesaria pueden contactar con Sandra Dorado Arenas mediante el siguiente correo electrónico: SANDRA.DORADOARENAS@OSAKIDETZA.EUS.

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con asma, la limitación del flujo espiratorio conduce al atrapamiento aéreo, con el incremento del volumen pulmonar al final de la espiración y el consiguiente descenso de la Capacidad Inspiratoria (IC: Inspiratory Capacity). Este fenómeno, conocido como hiperinsuflación, se puede presentar en situación de reposo (hiperinsuflación estática) y agravarse durante el ejercicio (hiperinsuflación dinámica)¹. El término hiperinsuflación dinámica se refiere al aumento temporal durante el ejercicio de los volúmenes pulmonares operativos por encima de su valor de reposo, lo que refleja que una nueva respiración comienza antes de que el pulmón haya alcanzado el volumen de equilibrio estático². Existe un subgrupo de pacientes con asma no controlada, exacerbaciones frecuentes y rápida disminución de la función pulmonar, a pesar de evitar los factores desencadenantes, del manejo adecuado de las comorbilidades y del uso de dosis altas de tratamiento antiinflamatorio. Los estudios existentes parecen indicar que la hiperinsuflación dinámica se relaciona con un empeoramiento del control de los síntomas en los pacientes con asma moderada-grave, además de repercutir negativamente en la calidad de vida y la actividad física de estos pacientes³.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

• Objetivo principal:

1. Evaluar la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y el grado de control del asma, medido con el Test del Control de Asma (ACT).

• Objetivos secundarios:

1. Evaluar la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y la calidad de vida en los pacientes con asma moderada-grave.
2. Evaluar la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y el grado de ansiedad y depresión de los pacientes.
3. Conocer la proporción de pacientes con hiperinsuflación dinámica con asma moderada-grave.
4. Describir las características de los pacientes con asma moderada-grave con y sin hiperinsuflación dinámica.
5. Evaluar la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y la afectación de la vía aérea pequeña.
6. Conocer la relación entre la hiperinsuflación dinámica y la actividad física diaria.
7. Analizar el tratamiento de mantenimiento y cumplimiento terapéutico de los pacientes con asma moderada-grave con y sin hiperinsuflación dinámica.

8. Conocer la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y el grado de disnea.
9. Conocer la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y el grado de fatiga.

DISEÑO

Estudio observacional transversal, de visita única, multicéntrico y de ámbito nacional. Cada investigador participante ha reclutado e incluido de forma consecutiva una cohorte de pacientes de 18 a 70 años de edad, con diagnóstico de asma moderada-grave según los criterios de las guías GEMA y/o GINA, tengan o no Limitación Crónica al Flujo Aéreo (LCFA).

Para evaluar la HD, los pacientes fueron sometidos a una espirometría lenta antes e inmediatamente después de la prueba de la marcha. La presencia de HD se estimó a partir de la diferencia entre la capacidad inspiratoria al finalizar la prueba de la marcha y la capacidad inspiratoria en reposo; si existe una disminución del 10% o más ($\geq 10\%$) de la capacidad inspiratoria se considerará como hiperinsuflación dinámica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Mendell MJ, Mirer AG, Cheung K, Tong M, Douwes J. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: A review of the epidemiologic evidence. *Environ Health Perspect.* 2011 Jun;119(6):748-56.
2. Mudarri DH. Valuing the economic costs of allergic rhinitis, acute bronchitis, and asthma from exposure to indoor dampness and mold in the US. *J Environ Public Health.* 2016; 2016:2386596.
3. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, Heikkinen SA, Jaakkola JJ. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(11):e47526.

• Población del estudio:

El cálculo muestral inicial fue de 160 pacientes, en aproximadamente 16 centros especializados en neumología, repartidos por todo el territorio nacional.

• Criterios de inclusión:

- Pacientes de 18 a 70 años de edad, ambos incluidos.
- Pacientes con diagnóstico de asma moderada-grave según los criterios de las últimas guías GEMA (Guía Española de Manejo del Asma) o GINA (Global Initiative for Asthma).
- Pacientes con capacidad de realizar todos los procedimientos necesarios para el estudio.
- Pacientes que hayan otorgado el consentimiento informado para participar en el estudio.

• Criterios de exclusión:

- Fumadores y ex-fumadores con una dosis acumulada de tabaco ≥ 10 paquetes/año.
- Pacientes con un IMC ≥ 30 kg/m².
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con agudización asmática en las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio.

- Pacientes con contraindicación para hacer el test de la marcha de 6 minutos.
- Presencia de otras enfermedades respiratorias significativas diferentes al asma: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), tuberculosis, bronquiectasias, EPOC.
- Pacientes con síndrome de hiperventilación.
- Pacientes con anemia
- Pacientes con infarto agudo de miocardio y/o angina inestable 1 mes previo a la inclusión en el estudio.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.
- Cualquier incapacidad mental o de otro tipo que impida al paciente entender y seguir los procedimientos de estudio

FUENTE DE FINANCIACIÓN:

Chiesi España S.A.U. ha asumido la financiación del estudio de acuerdo con las directrices del protocolo. La financiación ha sido en todo caso independiente de los resultados del estudio.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO:

En el mes de junio del 2021, se inició el periodo de inclusión de pacientes por parte de los diferentes hospitales participantes en el proyecto. Debido a la situación de la pandemia de la COVID-19 los diferentes centros participantes al inicio tuvieron dificultad en la inclusión de pacientes, por tales motivos, se decidió ampliar el período de reclutamiento competitivo. El objetivo inicial fue de 160 pacientes, el cual se logró alcanzar en mayo de 2022, con un reclutamiento total de 165 pacientes.

Centro	Pacientes
<i>Hospital Universitario de Getafe</i>	17
<i>Hospital de la Sant Creu i Sant Pau</i>	11
<i>Hospital Universitario La Paz</i>	9
<i>Hospital Universitario de La Princesa</i>	7
<i>Hospital Nuestra Señora de Sonsóles</i>	5
<i>Hospital Universitario Infanta Leonor</i>	26
<i>Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla</i>	8
<i>Hospital Universitario de Bellvitge</i>	11
<i>Hospital Clínico Universitario de Valladolid</i>	12
<i>Hospital Universitario de Basurto</i>	12
<i>Hospital Universitario 12 de Octubre</i>	1
<i>Complejo Hospitalario de Navarra</i>	18
<i>Hospital Universitario Virgen de Macarena</i>	6
<i>Hospital Universitario Ramón y Cajal</i>	15
<i>Hospital Universitario Vall d'Hebron</i>	7
Total	165

Tabla 1. Reclutamiento por centro.

BIBLIOGRAFÍA:

1. García Río F, Guardia S, Pérez Chica G, et al. Monogr. arch. bronconeumol. 2014;1(1):7-17.
2. Calverley PMA. Dynamic hyperinflation: is it worth measuring? Proc Am Thorac Soc. 2006;3:239-44.
3. Van der Meer A-N, de Jong K, Hoekstra-Kuik A, et al. Dynamic hyperinflation impairs daily life activity in asthma. Eur Respir J 2019; 53: 1801500.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

ASMA MODERADA-GRAVE Y HOMEOSTASIS DEL HIERRO (IRON ASTHMA)

Mariana Muñoz-Esquerre.

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, 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 un ratio de género masculino: femenino de 1:4,5.

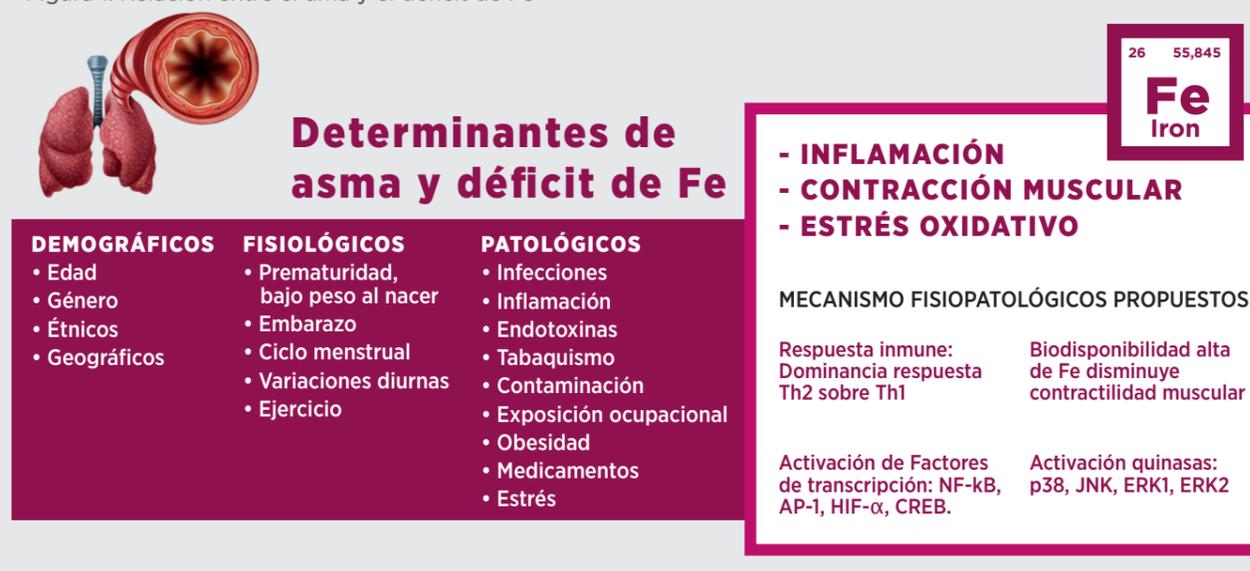
Variable de valoración principal:

Prevalencia del déficit de Fe en pacientes con asma moderada-grave

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.

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



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 como 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 30ng/mL) 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%.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO

Se ha iniciado la fase de reclutamiento y para la fecha actual de la reunión de Junio de 2022 ya hay 40 pacientes reclutados. 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.

Tabla 1.

DATOS CÍNICOS	CUESTIONARIOS	FUNCIÓN PULMONAR	ANALÍTICA
<ul style="list-style-type: none"> Demográficos Exposiciones laborales Inicio del asma Fenotipo de asma Grado de control Comorbilidades Tratamientos 	<ul style="list-style-type: none"> Asthma Control Test (ACT) Ansiedad-Depresión (HAD) Test de Adhesión a Inhaladores (TAI) Hiperventilación (NIJMEGEN) Escala de disnea MRC 	<ul style="list-style-type: none"> Espirometría forzada Test Broncodilatador Oxido nítrico exhalado 	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma Perfil renal y hepático Proteína C Reactiva Homeostasis del Fe: Ferritina, Fe sérico, Transferrina, índice de saturación de transferrina, sTfR+

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.

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	Iñigo Ojanguren	Coordinador
2	Carlos Martínez Rivera	Coordinador
3	Álvarez Vega, Pablo	Hosp. Universitario de Cabueñes, Asturias
4	Arismendi Núñez, Ebymar	Hosp. Clínic, Barcelona
5	Blanco Cid, Nagore	Hosp. Universitario Lucus Agustí, Lugo
6	Bravo Gutierrez, Fco. Javier	Hosp. Gral. Univ. Santa Lucía, Murcia
7	Campano Lancharro, Fco. Javier	Complejo Hospitalario de Navarra
8	Castilla Martínez, Manuel	Hosp. Univ. Los Arcos Del Mar Menor, Murcia
9	Curto Sánchez, Elena	Hospital De La Santa Creu I Sant Pau, Barcelona
10	Enriquez Rodríguez, Ana Isabel	Hosp. Univ. Central De Asturias
11	Escribano Gimeno, Ines H	Hospital Infanta Sofía. S. Sebastián de los Reyes, Madrid
12	Fernández Tena, Ana	Inst. Nac. De Silicosis-Neumología Ocupacional, Asturias
13	García Onieva, Anabel	Hospital Clínico Universitario De Valladolid
14	Gómez Larrauri, Ana	Hospital De Cruces, Vizcaya
15	Hermida Valverde, Tamara	H. Univ. Central de Asturias, Oviedo
16	Izaguirre Flores, Hemily Katerine	Comp. Hosp. Universitario De Canarias
17	Laorden Escudero, Daniel	Hospital Universitario La Paz, Madrid
18	Marcos, María Celeste	Hosp. Univ. De La Princesa, Madrid
19	Martínez Pitarch, María Dolores	H. Lluís Alcanyis, Xativa
20	Muñoz Esquerre, Mariana	Hosp. Universitari De Bellvitge, Barcelona
21	Ruiz Ferreras, Raquel	Hospital U. De Ourense
22	Saldaña Perez, Leonardo Ernesto	Hospital Universitario De Getafe, Madrid
23	Sánchez de Toro, Miguel Ángel	H. Univ. de Álava
24	Valenzuela Reyes, Perla Massiel	H. Central De La Defensa - Gomez Hulla, Madrid

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:

