

#### **FORMACIÓN**

Lectura crítica de estudios científicos.

**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**

## LECTURA CRÍTICA DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS

**David Rigau.**

Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona.



El término “medicina basada en la evidencia” (MBE) implica un enfoque de la práctica de la medicina que consiste en la utilización consciente y explícita de la mejor evidencia científica disponible, procedente de la investigación como base para la toma de decisiones, combinada con la experiencia clínica y los valores y preferencias del paciente en el contexto de los recursos disponibles. Implica, por tanto, un proceso sistemático de búsqueda, evaluación y uso de los resultados de la investigación, aplicando criterios explícitos para evaluar críticamente dichos resultados y considerar como evidencias útiles solamente las que tengan la calidad suficiente. Para la práctica de la MBE, se deben adquirir habilidades que permitan detectar cuál es el problema que presenta el paciente, localizar las mejores evidencias científicas disponibles, valorar su importancia y validez, y saber aplicar los resultados de la investigación teniendo en cuenta las especificidades de cada caso o situación.

En este artículo, trataremos sobre la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados que se basa en una serie de artículos bajo el título genérico de “Guías para usuarios de la literatura médica” publicados desde 1993 en la revista JAMA por el Grupo de Trabajo en Medicina Basada en la Evidencia de la universidad canadiense de McMaster<sup>2</sup>.

**La lectura crítica de un ensayo clínico debe incluir la valoración de tres variables:**

1. Validez interna (¿son válidos los resultados del estudio?)
2. Importancia de los resultados (¿cuáles son los resultados?)

3. Aplicabilidad (¿puedo aplicar los resultados a mis pacientes?)

Cada uno de estos tres aspectos incluyen una serie de preguntas más detalladas (ver Tabla 1).

### 1. VALIDEZ INTERNA (¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?)

#### a. ¿Se hizo el estudio sobre un tema claramente definido?

El ensayo clínico debe definir claramente sus objetivos definiendo explícitamente:

- Las características de los pacientes incluidos.
- La intervención estudiada.
- La intervención o intervenciones frente a las que se compara.
- Las variables mediante las que se evalúa su eficacia.

#### b. ¿Se realizó la asignación de los pacientes a los grupos de tratamientos de manera aleatoria?

Un aspecto fundamental cuando se valoran ensayos clínicos es comprobar que se trata de un ensayo clínico aleatorizado. La aleatorización se define como un procedimiento sistemático y reproducible por el que los sujetos participantes en un ensayo clínico son distribuidos al azar e implica que todos los participantes en el ensayo tienen la misma probabilidad de entrar en cualquiera de los brazos del estudio.

#### c. ¿Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el estudio?

La verificación del correcto análisis de todos los pacientes participantes en el estudio incluye la comprobación de un seguimiento completo y un análisis de los resultados por intención de tratar.

#### d. ¿Se ha mantenido un diseño “ciego” respecto al tratamiento, tanto para los pacientes, investigadores y demás personal del estudio?

El enmascaramiento o cegamiento del tratamiento consiste en una serie de medidas o precauciones que se toman con el fin de que, a lo largo del estudio, bien el paciente, el investigador o ambos, desconozcan el tratamiento que se está aplicando.

#### e. ¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?

Se deben comprobar las características de los pacientes al inicio del ensayo y las posibles diferencias entre los grupos de comparación. No importa tanto la significación estadística sino la magnitud de las diferencias.

#### f. Aparte de la intervención experimental, ¿se ha tratado a los grupos de la misma forma?

Se debe comprobar que todos los pacientes incluidos en el ensayo han sido tratados de forma similar, salvo en la intervención a estudiar.

### 2. IMPORTANCIA DE LOS RESULTADOS:

#### a. ¿Cuál es la magnitud del efecto?

La magnitud del efecto del tratamiento se puede evaluar, para los desenlaces binarios, como un riesgo relativo, una reducción relativa del riesgo, una reducción absoluta del riesgo, un número de pacientes necesario a tratar, entre otras. Muchas de ellas las podemos calcular fácilmente conociendo el número de

casos y el número de pacientes (ver Figura 1). En desenlaces continuos se evalúa la diferencia de medias, de medianas, etc.

#### b. ¿Qué precisión tienen los resultados?

Además de conocer la magnitud del efecto, es necesario conocer la precisión a través de los intervalos de confianza o intervalo dentro del que se encuentra el valor “verdadero o real” del efecto con un grado de seguridad (habitualmente del 95 %).

### 3. APLICABILIDAD: ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS A MIS PACIENTES?

#### a. ¿Pueden aplicarse los resultados a mis pacientes?

Una forma de valorar la aplicabilidad de los resultados de un ensayo al paciente individual es comprobar si sus características se ajustan a las de los pacientes incluidos en el estudio. Si nuestro paciente hubiera podido formar parte del ensayo clínico (atendiendo los criterios de inclusión y exclusión)

#### b. ¿Se consideran todos los resultados clínicamente importantes?

El ensayo clínico debe medir los resultados utilizando variables clínicamente importantes, incluidos los efectos secundarios.

#### c. ¿Los beneficios compensan los inconvenientes (daños/riesgos) y costes?

Para decidir la aplicabilidad de los resultados de un ensayo clínico debe realizarse un análisis final de los beneficios que aporta el tratamiento

frente a los perjuicios y costes.

### CONCLUSIONES

Para leer críticamente una publicación sobre un ensayo clínico debemos plantearnos una serie de preguntas estructuradas para leer ordenadamente

el artículo científico y realizar una serie de juicios sobre cuáles son los resultados y su validez interna y externa. Es, por tanto, un concepto más amplio que la valoración del riesgo de sesgo, y debe estar incluido dentro de la práctica de la MBE.

Tabla 1. Preguntas detalladas de lectura crítica de ensayos clínicos.

PREGUNTAS ESTRUCTURADAS DE LECTURA CRÍTICA
Validez: ¿son válidos los resultados del estudio?
¿Se hizo el estudio sobre un tema claramente definido?
¿Se realizó la asignación de los pacientes a los grupos de tratamientos de manera aleatoria?
¿Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el estudio?
¿Se ha mantenido un diseño “ciego” respecto al tratamiento, tanto para los pacientes, investigadores y demás personal del estudio?
¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?
Aparte de la intervención experimental, ¿se ha tratado a los grupos de la misma forma?
Importancia de los resultados: ¿cuáles son los resultados?
¿Cuál es la magnitud del efecto?
¿Qué precisión tienen los resultados?
Aplicabilidad: ¿puedo aplicar los resultados a mis pacientes?
¿Pueden aplicarse los resultados a mis pacientes?
¿Se consideran todos los resultados clínicamente importantes?
¿Los beneficios compensan los inconvenientes (daños/riesgos) y costes?

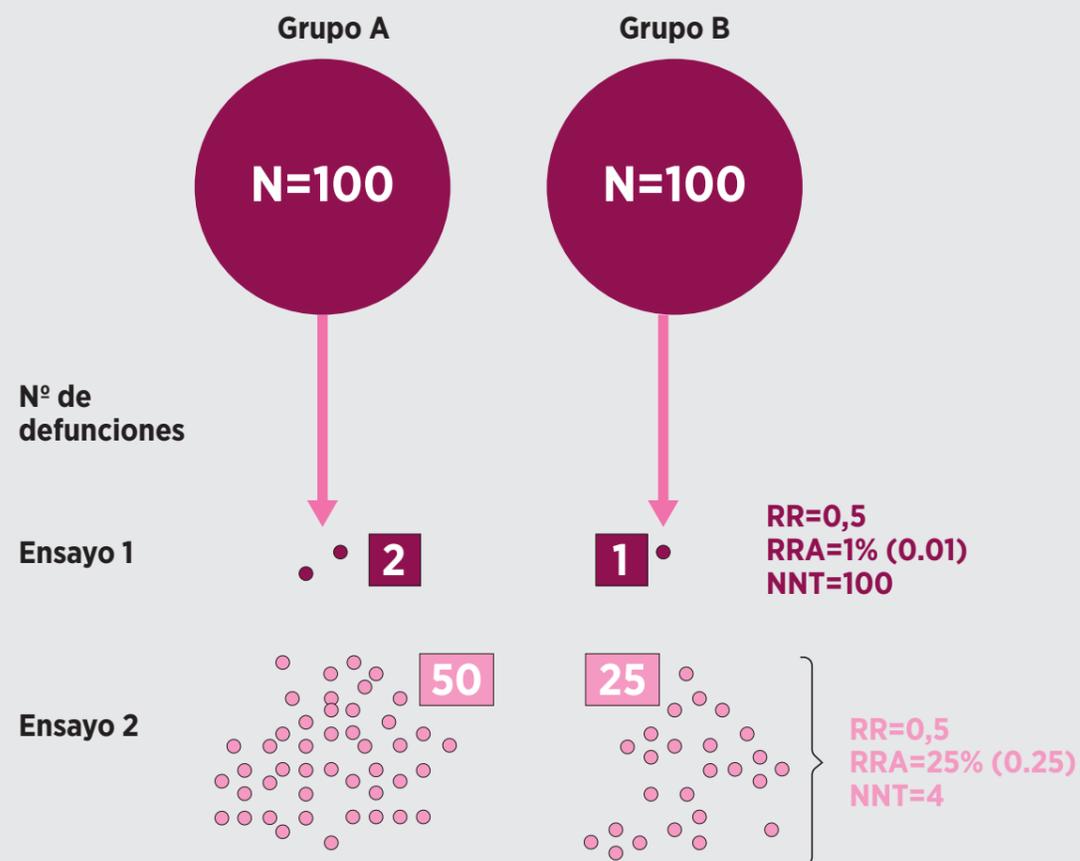


PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

CASO CLINICO

**Aizea Mardones Charroalde.**  
Hospital de Basurto. Vizcaya

Figura 1. Medidas relativas y absolutas



RR: riesgo relativo.  
RRA: reducción de riesgo absoluta.  
NNT: número necesario a tratar.

BIBLIOGRAFÍA:

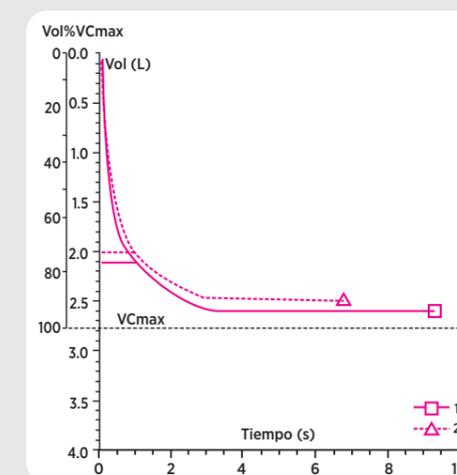
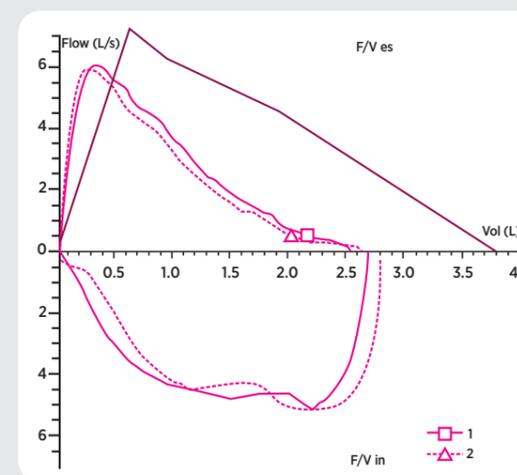
- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence Based Medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268:2420-2425.
- Guyatt G, Meade MO. How to Use the Medical Literature—and This Book—to Improve Your Patient Care. In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ. eds. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice, 3rd ed. McGraw Hill; 2015. Accessed March 14, 2022. <https://jamaevidence.mhmedical.com/content>.

Se presenta a continuación el caso de una mujer de 27 años de edad, diagnosticada de asma bronquial a los 2 años de edad con alergia a AAS, ácaros, gramíneas, frutos secos, kiwi y sésamo. No tiene hábitos tóxicos, trabaja en oficina y vive en un piso soleado, sin humedades.

No tiene animales. Como único antecedente destaca Poliposis nasal. Como tratamiento habitual tiene: Budesonida/ formoterol 160/4.5 ucg cada 12 horas y furoato de fluticasona nasal cada 24 horas. Es remitida a consulta de asma grave tras presentar tres episodios de dolor

epigástrico y disnea entre junio y septiembre de 2018 que mejoran tras la toma de corticoides orales. En la primera consulta la paciente presenta la siguiente exploración física: SaO2 98% en basal y auscultación pulmonar con sibilantes espiratorios en ambos hemitórax.

ESPIROMETRÍA



	Teor	Med1	% /M1/T	Post	% /M2/T	D% /M2/M1
FVC (L)	3.81	2.61	68.6	2.50	65.7	-4.2
FEV 0.5 (L)		1.68		1.59		-5.2
FEV 1 (L)	3.32	2.12	63.8	2.02	60.8	-4.8
FEV 1 % VC MAX (%)	83.97	79.27	94.4	73.09	87.0	-7.8
FEV 2 (L)		2.44		2.34		-4.1
FEV 3 (L)		2.57		2.48		-3.6
VC IN (L)	3.85	2.67	69.4	2.76	71.6	3.2
PEF (L/s)	7.26	6.02	82.8	5.98	82.3	-0.7
MEF 75 (L/s)	6.30	4.83	76.6	4.28	68.0	-11.2
MEF 50 (L/s)	4.58	2.36	51.5	1.90	41.6	-19.3
MEF 25 (L/s)	2.19	0.68	31.0	0.48	22.1	-28.7
MMEF 75/25 (L/s)	4.09	1.79	43.8	1.39	34.1	-22.3
FEF 75/85 (L/s)	1.39	0.53	38.3	0.28	20.3	-47.2
MEF 50 % FVC (%)	120.2	90.21	75.0	76.04	63.2	-15.7
PIF (L/s)		5.14		5.17		0.6
FIV1 (L)		2.62		2.66		1.6
Fecha de prueba		18/12/18		18/12/18		
hora de prueba		10:16:39		10:25:31		

FENO: 247 ppb

RX TORAX: sin alteraciones significativas.

**CUESTIONARIOS:**

ACT: 15 puntos; TAI: 50 puntos; H.A.D: 5 puntos; Nijmegen: 4 puntos.

Se aumenta el escalón terapéutico con corticoides inhalados a altas dosis, se le añade un LAMA y omeprazol. Se pauta una tanda de corticoides y se solicita analítica completa. En la siguiente visita, persiste mal control sintomático con otras dos nuevas valoraciones en el servicio de urgencias por dolor abdominal y disnea, motivo por el cual se le realiza una gastroscopia en la que se aísla un

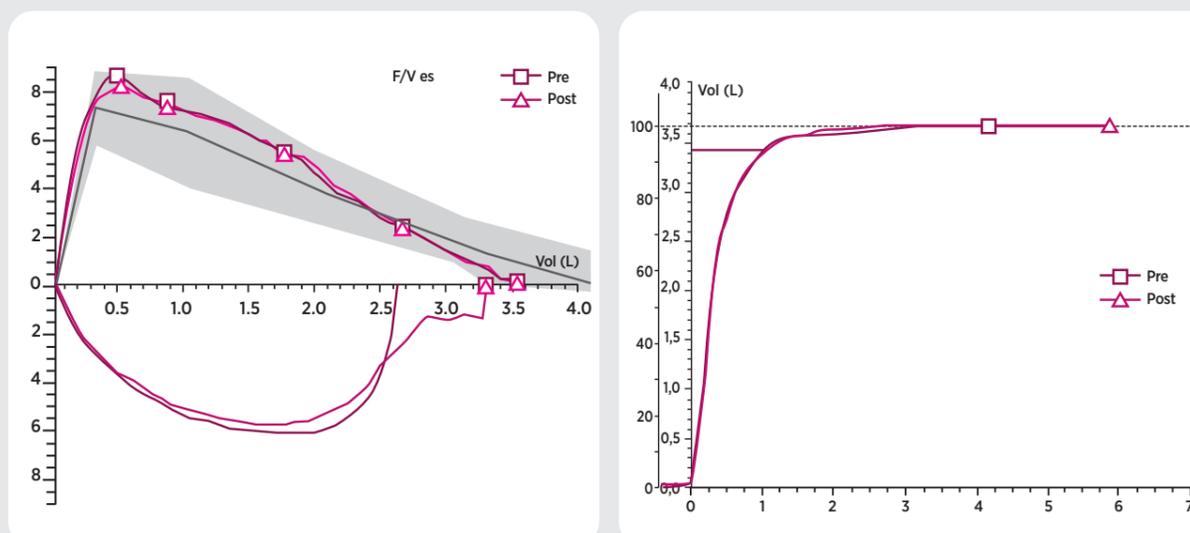
Helicobacter pylori y un TAC toraco-abdominal en el que únicamente se objetiva una colestiasis motivo por el cual se realiza una colecistectomía además de tratamiento erradicador para el H.pylori.

Respiratoriamente la paciente se mantiene con mal control sintomático, FENO persistentemente elevado con un valor de 104 ppb y ligera mejora espirométrica, FEV<sub>1</sub> 2,530 L (76%); FVC: 3,080 L (80%). En la analítica destaca IgE 883 kU/L y eosinófilos 1000/ $\mu$ L.

Se revisa el contaje histórico de eosinófilos en sangre periférica encontrándose una eosinofilia con un valor máximo de 3500 / $\mu$ L.

Se plantea entonces, repetir la gastroscopia con biopsias de la mucosa esofágica en donde se muestra un infiltrado linfoplasmocitario con componente agudo. Se contabilizan 40 eosinófilos por campo de gran aumento. Con ello, se le diagnostica de esofagitis eosinofílica.

Se comienza tratamiento con mepolizumab a dosis de 100 mg/sc mensual presentando buena evolución clínica tanto respiratoria como digestiva. Tras dos años de tratamiento con mepolizumab la paciente presenta buen control del asma bronquial con ACT de 25 puntos, FENO de 43 ppb y la siguiente espirometría:



		Basal	Teór.	%...	BD	% BD/T	%BD/M	Indice Z
<b>FVC</b>	L	3.57	4.15	68.6	3.54	85	99	●
<b>FEV 1</b>	L	3.32	3.45		3.33	95	100	●
<b>FEV 1 % FVC</b>	%	93.04	84.62	63.8	93.82	111	101	●
<b>MMEF 75/25</b>	L/s	4.60	3.78	94.4	4.76	126	103	●
<b>PEF</b>	L/s	8.60	7.29		8.22	113	96	●
<b>MEF 25</b>	L/s	2.40	1.68		2.41	143	101	●
<b>MEF 50</b>	L/s	5.42	3.78	69.4	5.45	144	100	●
<b>MEF 75</b>	L/s	7.58	6.29	82.8	7.40	118	98	●
<b>MEF 50 % FVC</b>	%	151.96	119.23	76.6	153.75	129	101	●
<b>FIM 50</b>	L/s	5.88		51.5	5.75		98	●
<b>FEF 50 % FIF 50</b>	%	92.28		31.0	94.84		103	●
<b>FEV 0,5</b>	L	2.68		43.8	2.69		100	●
<b>IC forzada</b>	L	2.50	2.60	38.3	3.31	127	132	●
<b>Fecha nivel</b>		27.09.21		75.0	27.09.21			
<b>Tiempo nivel</b>		19:53			20:16			

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 adulto<sup>1</sup>.

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 años<sup>2</sup>.

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 en 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 paquetes/año

#### SITUACIÓN ACTUAL DEL PROYECTO

Debido a la situación de pandemia por la COVID19, se han tenido que excluir unos 40 pacientes del estudio al no disponer de las visitas de seguimiento durante ese periodo. En este momento tenemos incluidos unos 50 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](http://www.bancodatosasma.com)).

#### ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La exposición a humedad o mohos en edificios es frecuente, estimándose que existe entre el 18% y 50% de los edificios<sup>1,2</sup>. 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%<sup>3</sup>.

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 hongos<sup>1,3</sup>. 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 asmática<sup>1</sup>.

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 edificio<sup>1</sup>.

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, etc<sup>1</sup>.

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<sup>1,2</sup>. 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 mohos<sup>2</sup>.

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

- Evaluar el impacto de la exposición habitual a humedades o mohos en el control y agudizaciones de asma.
- Valorar la afectación de la calidad de vida por exposición habitual a humedades o mohos.
- Valorar si la sensibilización alérgica influye en el efecto que causa la exposición a las humedades o mohos en la patología asmática.
- 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. Tamaño muestral: 276 pacientes.

#### 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.

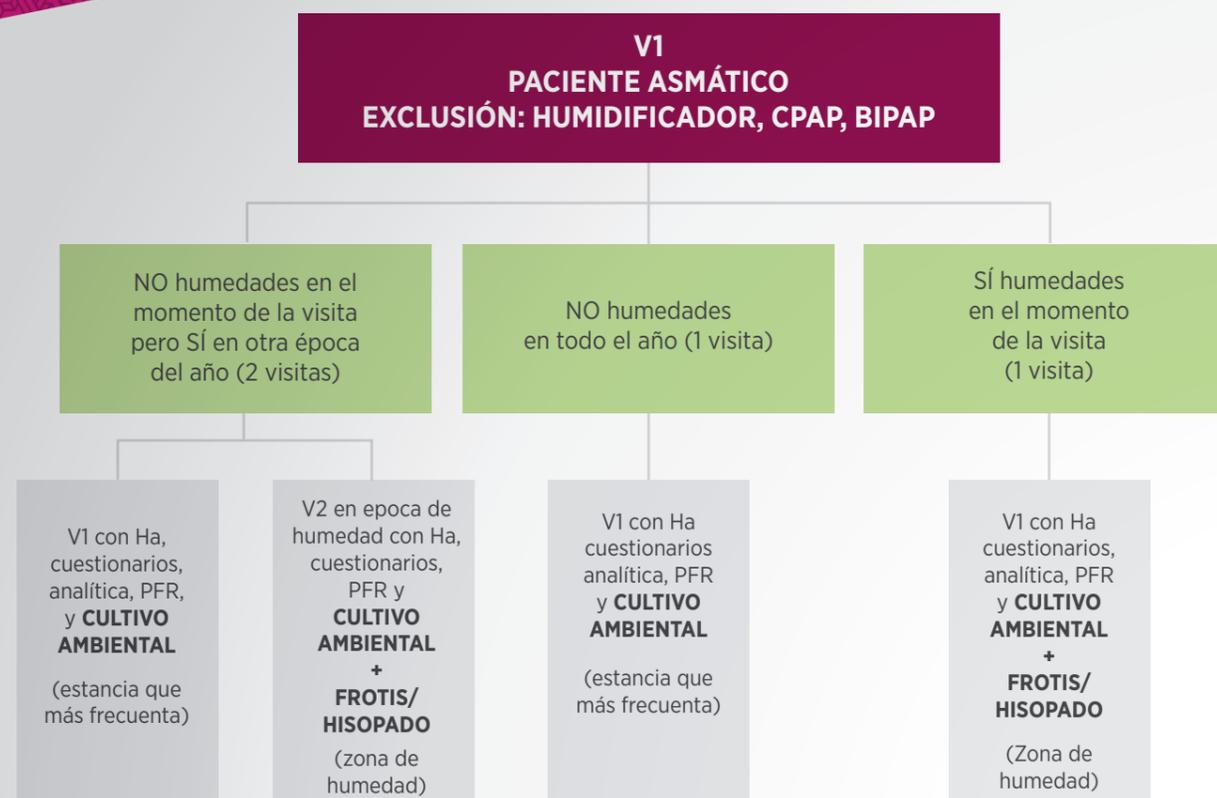


## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

## 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 disponen de 30 pacientes reclutados, 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](mailto:SANDRA.DORADOARENAS@OSAKIDETZA.EUS).

### BIBLIOGRAFÍA:

- 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.
- 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.
- 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.

### 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)<sup>1</sup>. 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 estático<sup>2</sup>. 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 pacientes<sup>3</sup>.

### OBJETIVOS DEL ESTUDIO

#### • Objetivo principal:

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:

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

- Conocer la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y el grado de disnea.
- 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 reclutará e incluirá 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 serán sometidos a una espirometría lenta antes e inmediatamente después de la prueba de la marcha. La presencia de HD se estimará 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.

**• Población del estudio**

Se ha calculado una n de 160 pacientes incluidos en 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 un índice acumulado de tabaco  $\geq 10$  paquetes/año.
- Pacientes con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.
- 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. asume la financiación del estudio de acuerdo con las directrices del protocolo. La financiación será 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 tuvieron dificultad en la inclusión de pacientes, por tales motivos, se decidió ampliar el período de reclutamiento competitivo para alcanzar el objetivo de los 160 pacientes. A fecha de febrero del 2022, se han incluido un total 126 pacientes en el estudio y se anima a los diferentes investigadores a incluir de 2 a 3 pacientes para conseguir el objetivo propuesto.

Centro	Pacientes
<i>Hospital Universitario de Getafe</i>	15
<i>Hospital de la Sant Creu i Sant Pau</i>	5
<i>Hospital Universitario La Paz</i>	6
<i>Hospital Universitario de La Princesa</i>	5
<i>Hospital Comarcal D'Inca</i>	0
<i>Hospital Nuestra Señora de Sonsoles</i>	5
<i>Hospital Universitario Infanta Leonor</i>	20
<i>Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla</i>	4
<i>Hospital Universitario de Bellvitge</i>	9
<i>Hospital Clínico Universitario de Valladolid</i>	10
<i>Hospital Universitario de Basurto</i>	10
<i>Hospital Universitario 12 de Octubre</i>	1
<i>Complejo Hospitalario de Navarra</i>	15
<i>Hospital Universitario Virgen de Macarena</i>	6
<i>Hospital Universitario Ramón y Cajal</i>	10
<i>Hospital Universitario Vall d'Hebron</i>	5
<b>Total</b>	<b>126</b>

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 una 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.

Se recogerán datos clínicos, funcionales y analíticos como se señala en Tabla 1.

Tabla 1.

DATOS CÍNICOS	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+

Figura 1. Relación entre el ama 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 a esta fecha ya hay 7 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.

### 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	Arisemendi Núñez, Ebymar	Hosp. Clínic, Barcelona
5	Blanco Cid, Nagore	Hosp. Universitario Lucus Agusti, Lugo
6	Bravo Gutierrez, Fco. Javier	Hosp. Gral. Univ. Santa Lucia, 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.

CON EL PATROCINIO DE:

