

Boletín nº30
Febrero 2022

FORMACIÓN

“Asma: la importancia de la hiperrespuesta bronquial”.

PAG. 2

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Asma en los mayores de 65 años. Diferencias según el inicio de la enfermedad antes y después de los 40 años (estudio Asma65).

PAG. 5

Estudio Humasma: efecto de la exposición habitual a humedades / mohos en el control y calidad de vida del paciente asmático.

PAG. 7

Asma moderada-grave y homeostasis del hierro (estudio Iron-Asthma).

PAG. 9

Hiperinsuflación dinámica tras la prueba de la marcha de 6 minutos de los pacientes con asma moderada-grave (estudio Ápex).

PAG. 11

FORMACIÓN

“ASMA: LA IMPORTANCIA DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL”

Carolina Cisneros Serrano.

Responsable de la Unidad de Asma. Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid.



INTRODUCCIÓN

La hiperrespuesta bronquial (HRB) forma parte de la definición misma de asma, según las actuales guías para el manejo del asma (GEMA)¹. La HRB constituye un fenómeno complejo y de origen multifactorial que se encuentra presente en diferentes procesos que afectan a las vías respiratorias, aunque es característico del asma bronquial. Las pruebas de provocación bronquial (PPB) permiten verificar la presencia o ausencia de HRB. Hoy sabemos que el grado de HRB se correlaciona parcialmente con la gravedad clínica del asma y con marcadores de inflamación, aunque no de forma muy estrecha. Influyen también los cambios estructurales, la disfunción neuroreguladora y los factores hereditarios.² También sabemos que el tratamiento antiinflamatorio mejora el control del asma y reduce la HRB, pero no la elimina del todo.¹

1. PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

1.1. Factores determinantes de la hiperrespuesta bronquial

Se entiende por HRB el estrechamiento excesivo que tiene lugar en la luz del bronquio producido por la contracción del músculo liso presente en su pared, tras la exposición a determinados estímulos de diversa naturaleza que en condiciones normales no desencadenan dicho estrechamiento. En el caso del asma, el origen de la HRB parece fundamentarse principalmente en el proceso inflamatorio característico de la misma, aunque éste no sería el único.

Habría un componente en contexto de inflamación aguda (que determina la HRB variable) y otro más relacionado con los cambios estructurales del denominado ciclo inflamación-remodelación (que determina la HRB permanente)³ (Fig.1). Existen además otras hipótesis o mecanismos patogénicos que incluyen: factores mecánicos, miositis mastocitaria, fenómeno de disanapsis, etc.

1.2. Componentes de la hiperrespuesta bronquial

Sabemos que está compuesta por 2 hechos bien definidos: La SENSIBILIDAD y la REACTIVIDAD. Por una parte existe una mayor “sensibilidad”, es decir, se desencadena respuesta con una concentración menor a la normal (este hecho es el que diferenciaría a un sujeto asmático de otro que no lo es, y por tanto, es la característica fundamental por la que en la práctica clínica se utilizan las PPB). Por otra parte, existe una mayor “reactividad” o, lo que es lo mismo, una caída o descenso del FEV₁ más acusada que en un sujeto normal, lo que traduce una respuesta exagerada o una mayor contracción (que nos hablaría de una mayor o menor gravedad o intensidad de la respuesta y, por ende, de la patología subyacente). (Fig.2).

2. MEDIDA DE LA RESPUESTA EN LAS PPB

2.1. Análisis de la curva dosis-respuesta y su expresión

El abordaje del estudio de la HRB se lleva a cabo relacionando la intensidad del estímulo y la respuesta observada

mediante la construcción de una curva dosis-respuesta (CDR). Dicha curva no es más que la representación en escala semilogarítmica de la dosis o concentración del fármaco empleado en el eje de abscisas, y de la respuesta obtenida en el eje de ordenadas. Para estudiar los diferentes aspectos de su morfología, sensibilidad, reactividad, y respuesta máxima, se realiza el análisis de la CDR⁴.

2.1.1. Umbral o Sensibilidad

La respuesta broncoconstrictora se mide generalmente mediante la PD₂₀ (o PC₂₀), que expresa la dosis (o concentración) de fármaco capaz de provocar un descenso en el FEV₁ del 20%. Se ha elegido este punto de corte porque representa una caída dos veces superior al coeficiente de variación intrasujeto del FEV₁. El cálculo de la PD₂₀ se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$PD_{20} = \text{Antilog.} \frac{(20 - R_1) \times (\log D_2 - \log D_1)}{R_2 - R_1} + \log D_1$$

(D₁: dosis previa a la caída del FEV₁; D₂: primera dosis con una caída del FEV₁ ≥ 20%; R₁: % de caída del FEV₁ después de D₁; R₂: % de caída del FEV₁ después de D₂).

Según sea la PD₂₀ o PC₂₀ obtenida, se puede clasificar el grado de HRB en normal, dudosa, leve y moderada-grave, aunque existen diferencias a este respecto, según las distintas normativas. Se considera una prueba negativa o normal cuando la PC₂₀ >16mg/ml⁵. Generalmente se entiende la PD₂₀ como sinónimo de hiperreactividad, cuando en realidad indica “hipersensibilidad”.

En la práctica clínica, se utilizan las PPB en el abordaje diagnóstico del asma midiendo la sensibilidad bronquial (PD₂₀ o PC₂₀), buscando diferenciar a los sujetos con o sin HRB, siendo este un procedimiento bien estandarizado. Pero las PPB tienen otras utilidades no bien exploradas en la práctica habitual. En el mismo procedimiento en el que se determina la sensibilidad, se puede determinar fácilmente la reactividad que nos aporta información adicional sobre la realidad del asma, ya que la PD₂₀ no siempre resulta ser el parámetro más adecuado para valorar, por ejemplo, la gravedad del asma, dado que no mide la intensidad de la respuesta y mantiene una relación imprecisa con su expresión clínica.

2.1.2. Reactividad

Cuando se desea investigar los mecanismos productores de HRB o se pretende establecer comparaciones entre distintas curvas, la CDR requiere un análisis más exhaustivo, en el que no se considere un único punto, sino una evaluación integrada de la totalidad de puntos de la CDR. De esta forma, se podría describir de una manera más fiable y útil la broncomotricidad de la vía aérea. Así, hace tiempo que se propuso estudiar no sólo la dosis umbral, sino la pendiente de la curva o “reactividad”. El grupo de Woolcock⁶ describió el índice de distribución normalizada (iPDR) para el estudio de la pendiente de la curva. Dicho parámetro ofrecía un enfoque adicional a la PD₂₀, y además se podía obtener en la mayoría de los sujetos (incluso en los que no era posible cuantificar la PD₂₀ por no presentar una caída del FEV₁ suficiente).

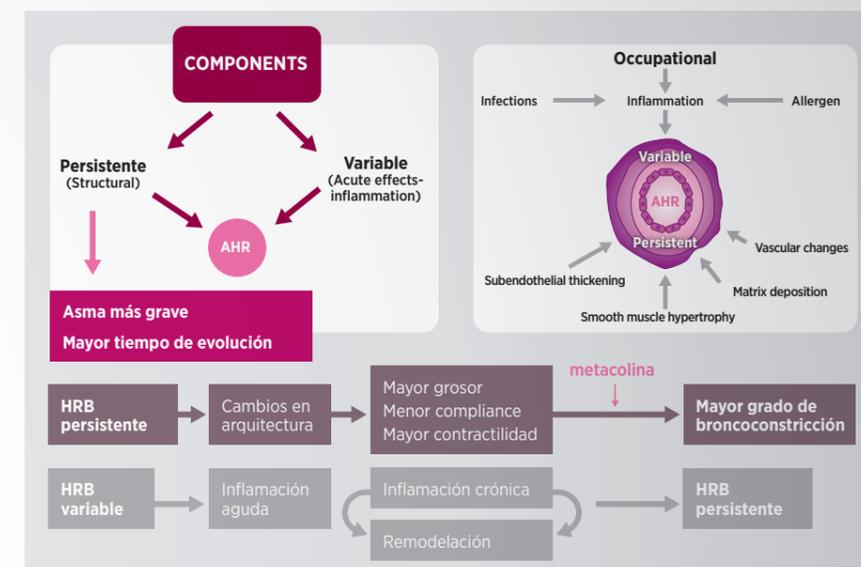


Fig 1. Determinantes de la HRB. Modificado de ref. 3

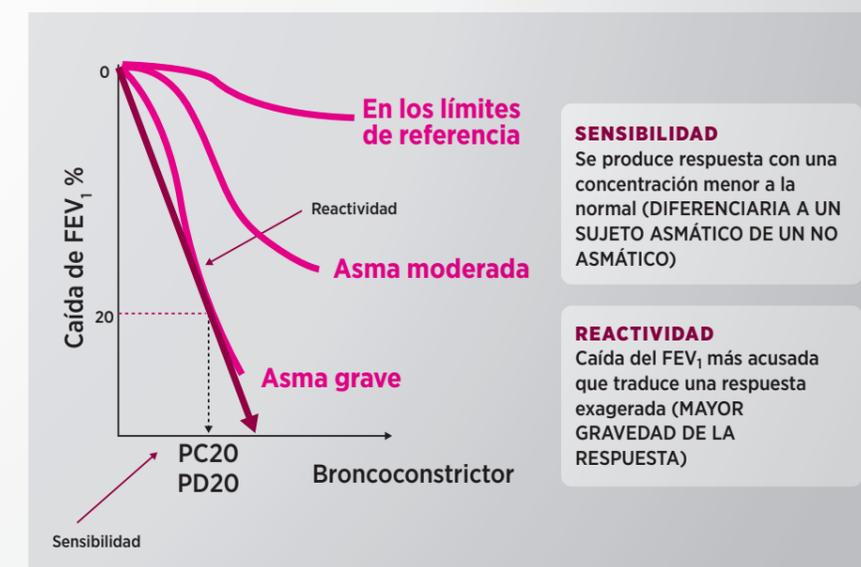


Fig 2. Componentes de la HRB.



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)

Maria Climent Gregori. Neumología.

Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia.

En general, el análisis de la reactividad bronquial determina la pendiente con la que se produce la caída del FEV₁ ante el aumento consecutivo de la dosis del fármaco broncoconstrictor. Así, la expresión “hiperreactividad bronquial” haría referencia a aquellos pacientes con una CDR de pendiente muy pronunciada (Fig. 2).

En las últimas décadas, se han propuesto diversos índices de reactividad bronquial. Todos ellos miden la pendiente de caída de la CDR, aunque de diferentes maneras. Se ha descrito, por ejemplo, el *índice “dose-response slope”* (DRS), que corresponde a la pendiente de la recta cuyo origen es el porcentaje de caída del FEV₁ post-diluyente y cuyo final es la respuesta a la dosis final o a la dosis que produce una caída del FEV₁ > 20%. $DRS = \% \text{ Descenso } FEV_1 / \text{ Dosis acumulada final}$.

El tercero de los parámetros propuestos en la medida de la reactividad es el *índice continuo de*

respuesta (CIR), que normaliza a la expresión anterior, ya que es el logaritmo de la DRS ($CIR = \log DRS$). Por último, se ha propuesto el *índice de reactividad bronquial* (BRI: $10 + (\log \text{ caída } FEV_1 / \text{ dosis})$), que constituye otra forma de expresar la reactividad ($BRI = 10 + (\log \% \text{ descenso } FEV_1 / \text{ dosis acumulada final})$).

Se ha descrito la utilidad del BRI como medida complementaria al análisis de sensibilidad bronquial en la identificación de enfermos con asma entre los sujetos con HRB. También se evaluó la relación entre parámetros inflamatorios e índices de reactividad bronquial, demostrándose que el BRI, se relacionaba con la cifra de eosinófilos en sangre periférica, tanto en sujetos con HRB como sin ella. Así mismo, se ha estudiado la relación que podría guardar la HRB con parámetros de estrés oxidativo, observando que los niveles de monóxido de carbono espirado (COex) eran superiores en los sujetos con HRB, frente a los que tenían una respuesta negativa a la provocación con histamina.

Además, se ha visto relación entre dichos índices y la calidad de vida relacionada con la salud, demostrándose que, en los pacientes con asma estable, la reactividad bronquial a la metacolina, expresada mediante los índices de reactividad bronquial, guarda una mejor correlación con la CVRS que la sensibilidad, expresada en términos de PD₂₀. Los índices de reactividad bronquial alcanzaron valores más elevados en pacientes con asma más grave, no ocurriendo así con la sensibilidad (PD₂₀).

Por tanto, la medición de dichos índices, como parte del estudio de la HRB de los pacientes con asma, podría resultar más útil en la valoración y el seguimiento clínico de los mismos, sobretodo teniendo en cuenta la facilidad con que dichos índices se obtienen, sin suponer incremento alguno en coste ni tiempo, tanto para el clínico como para el paciente.

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 morbimortalidad, 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,

BIBLIOGRAFÍA:

1. GEMA5.1. Disponible en www.gemasma.com.
2. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. Chest 2003;123: 411S-416S.
3. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation. Airway hyperresponsiveness in asthma: Its measurement and clinical significance. Chest. 2010; 138 (2 Suppl):4S-10S.
4. Niimi A et al. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168: 983-88.
5. Perpiñá M, García Río F, Álvarez FJ, Cisneros C, Compte L, Entrenas LM, et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma. Arch Bronconeumol 2013; 49: 432-46.
6. Peat JK, Salomé CM, Berry G, Woolcock AJ. Relation of dose-response curves to methacholine. Am Rev Respir Dis 1982; 136:1412-417.



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.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Galdakao. Bizkaia.

- control del asma (cuestionario ACT), recuento de 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.

- 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 recuento de eosinófilos.

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.

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 el test de Nijmegen, la ansiedad y la depresión con la escala H.A.D, y el cumplimiento terapéutico o adhesión con el TAI.

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 COVID-19, 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 30 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 hongos^{1,3}. 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:

- 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.

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

ASMA MODERADA-GRAVE Y HOMEOSTASIS DEL HIERRO (ESTUDIO 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 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 Brighman 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

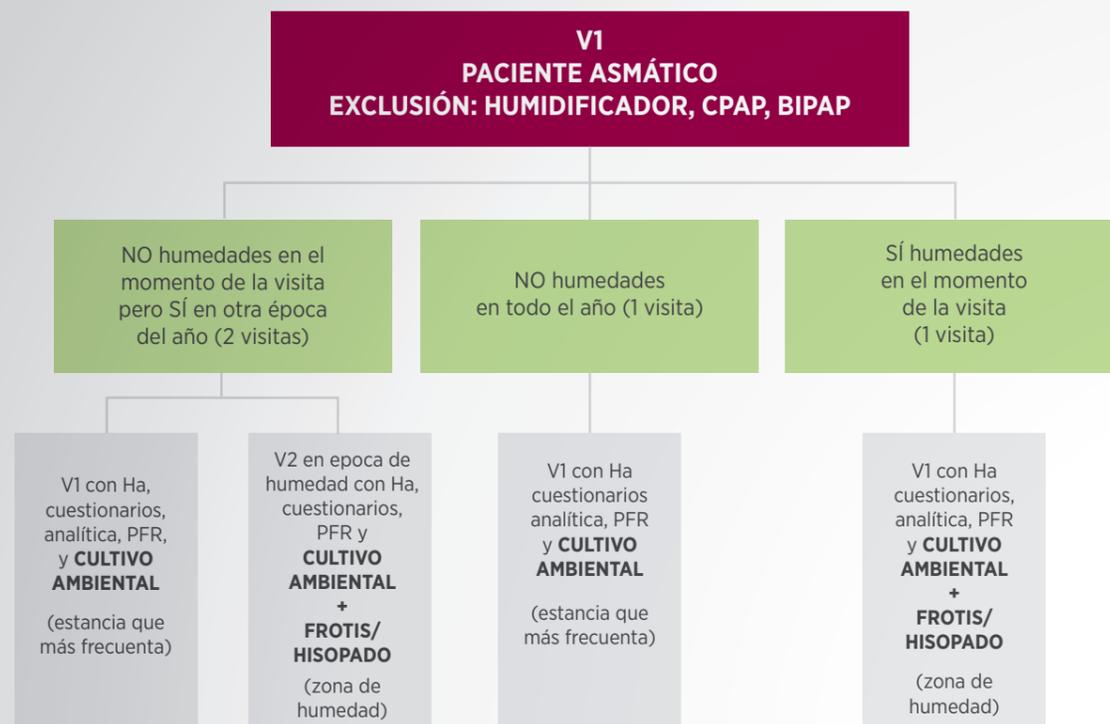
que el déficit de Fe tenga un papel patogénico en esta enfermedad.

La hipótesis del presente estudio es que el déficit de Fe es una comorbilidad asociada al asma y está relacionada con un control inadecuado 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.

Tamaño muestral: 276 pacientes



ESTADO 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 13 centros. Dadas las dificultades inherentes a la carga asistencial que está suponiendo la pandemia actual para los servicios de Neumología y Microbiología, el inicio del reclutamiento de pacientes se ha visto ralentizado significativamente. No obstante, en el momento actual se disponen de 13 pacientes reclutados,

destacándose los siguientes datos preliminares: El 38% de los mismos presentan sensibilización alérgica a neuroalérgenos y el 90% reside en hábitat urbano. En relación a la exposición a humedades, el 30% confirma haber objetivado algún problema de humedad visible, el 10% corrobora haber percibido olor asociado a humedad y el 20% afirman haber padecido recientemente alguna avería relacionada con tuberías de agua. Respecto a los cultivos medioambientales en la vivienda habitual, se han filiado los siguientes microorganismos (la mayoría hongos): *Cladosporium sp*, *Aspergillus flavus*, *Rhizopus sp*, *Penicillium sp*, *Bacillus sp*, *Micrococcus sp* y *Nocardia sp*.

Viendo la tendencia creciente aún de la pandemia COVID-19, habrá que esperar todavía a la mejoría de la realidad asistencial actual para recuperar el ritmo normal de reclutamiento de pacientes. 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.

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.

DATOS CLÍNICOS

Demográficos
Exposiciones laborales
Inicio del asma
Fenotipo de asma
Grado de control
Comorbilidades
Tratamientos

CUESTIONARIOS

Asthma Control Test (ACT)
Ansiedad-Depresión (HAD)
Test de Adhesión a Inhaladores (TAI)
Hiperventilación (NIJMEGEN)
Escala de disnea MRC

FUNCIÓN PULMONAR

Espirometría forzada
Test Broncodilatador
Oxido nítrico exhalado

ANALÍTICA

Hemograma
Perfil renal y hepático
Proteína C Reactiva
Homeostasis del Fe:
Ferritina, Fe sérico,
transferrina, índice de saturación de transferrina, sTfR

Tabla 1: Datos clínicos, funcionales y analíticos.

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 (hemoglobina <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres, según criterios 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%.

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 Pérez.

Neumología. H. U. de Getafe. Madrid.

**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 hallar 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 estático (2). Existe un subgrupo de pacientes que presenta 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 alta 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 (3).

OBJETIVOS DE 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

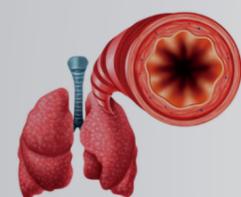
- Evaluar la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y la calidad de vida en los pacientes con asma moderada-grave.
- Evaluar la relación existente entre la hiperinsuflación dinámica y el grado de ansiedad y depresión de los pacientes.
- Conocer la proporción de pacientes con hiperinsuflación 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

**Determinantes de asma y déficit de Fe****DEMOGRÁFICOS**

- Edad
- Género
- Étnicos
- Geográficos

FISIOLÓGICOS

- Prematuridad, bajo peso al nacer
- Embarazo
- Ciclo menstrual
- Variaciones diurnas
- Ejercicio

PATOLÓGICOS

- Infecciones
- Inflamación
- Endotoxinas
- Tabaquismo
- Contaminación
- Exposición ocupacional
- Obesidad
- Medicamentos
- Estrés

- INFLAMACIÓN
- CONTRACCIÓN MUSCULAR
- ESTRÉS OXIDATIVO

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS PROPUESTOS

Respuesta inmune: Dominancia respuesta Th2 sobre Th1

Biodisponibilidad alta de Fe disminuye contractilidad muscular

Activación de Factores de transcripción: NF-kB, AP-1, HIF- α , CREB.

Activación quinasas: p38, JNK, ERK1, ERK2

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

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.

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 (figura 1).

Población de estudio

Aproximadamente 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 ≥ 10 paquetes-año.
- Pacientes con un IMC ≥ 30 .
- 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 2022, se inició el periodo de inclusión de pacientes por parte de los diferentes hospitales participantes en el proyecto. A fecha del 2 de noviembre del 2021, finalizando la fase no competitiva del reclutamiento, se incluyeron un total de 46 pacientes (tabla 1). Así mismo, se comunicó a los investigadores participantes del estudio el inicio de la fase competitiva, con una duración aproximada de 3 meses.

Centro	Pacientes
<i>Hospital Universitario de Getafe</i>	10
<i>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau</i>	1
<i>Hospital Universitario La Paz</i>	0
<i>Hospital Universitario de La Princesa</i>	2
<i>Hospital Comarcal d'Inca</i>	0
<i>Hospital Nuestra Señora de Sonsoles</i>	3
<i>Hospital Universitario Infanta Leonor</i>	10
<i>Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla</i>	0
<i>Hospital Universitario de Bellvitge</i>	0
<i>Hospital Clínico Universitario de Valladolid</i>	3
<i>Hospital Universitario de Basurto</i>	6
<i>Hospital Universitario 12 de Octubre</i>	0
<i>Complejo Hospitalario de Navarra</i>	7
<i>Hospital Universitario Virgen de Macarena</i>	4
<i>Hospital Universitario Ramón y Cajal</i>	0
<i>Hospital Universitario Vall d'Hebrón</i>	0
Total	46

Tabla 1. Situación del reclutamiento (datos a mes de noviembre del 2021).

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.



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	Álvarez Vega, Pablo	Hosp. Universitario de Cabueñes, Asturias
2	Arias Arcos, Beatriz	Hosp. Universitario Infanta Leonor, Madrid
3	Arismendi Nuñez, Ebymar	Hosp. Universitario Clinic, Barcelona
4	Blanco Cid, Nagore	Hosp. Universitario Lucus Agustí, Lugo
5	Bravo Gutierrez, Fco. Javier	Hosp. Gral. Univ. Santa Lucia, Murcia
6	Campano Lancharro, Fco. Javier	Complejo Hospitalario de Navarra
7	Castaño De Las Pozas, Gema	Hosp. de Jarrío, Asturias
8	Castilla Martínez, Manuel	Hosp. Univ. Los Arcos del Mar Menor, Murcia
9	Climent Gregori, María	Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia
10	Curto Sanchez, Elena	Hospital de La Santa Creu I Sant Pau, Barcelona
11	Dorado Arenas, Sandra	Hospital de Galdakao, Vizcaya
12	Enriquez Rodríguez, Ana Isabel	Hosp. Univ. Central de Asturias
13	Escribano Gimeno, Ines	Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid
14	Fernandez Tena, Ana	Inst. Nac. de Silicosis-Neumología Ocupacional, Asturias
15	García Onieva, Anabel	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
16	Gomez Larrauri, Ana	Hospital de Cruces, Vizcaya
17	Izaguirre Flores, Hemily Katerine	Comp. Hosp. Universitario de Canarias
18	Laorden Escudero, Daniel	Hospital Universitario La Paz, Madrid
19	Marcos, María Celeste	Hosp. Univ. de La Princesa, Madrid
20	Mardones Charroalde, Aizea	Hosp. de Basurto, Vizcaya.
21	Muñoz Esquerre, Mariana	Hosp. Universitari de Bellvitge, Barcelona
22	Ruiz Ferreras, Raquel	Hospital Universitario de Ourense
23	Saldaña Perez, Leonardo Ernesto	Hospital Universitario de Getafe, Madrid
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.

Coordinado por la delegación de la Junta Directiva del Área de Asma de SEPAR, por el Dr. José Serrano y Dr. Íñigo Ojangueren

CON EL PATROCINIO DE:

