

Comunicaciones orales

## 42 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

Santander, 5-8 de junio de 2009

## ASMA

## EVOLUCIÓN EN LOS INGRESOS HOSPITALARIOS POR ASMA, 1995-2007

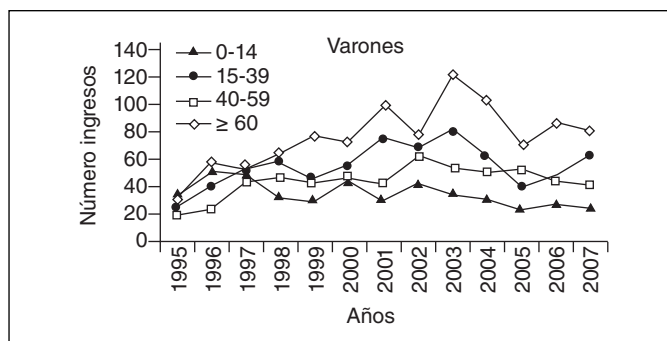
F.J. González Barcala<sup>1</sup>, A. Bourdin<sup>2</sup>, J. Aboal Viñas<sup>3</sup>, J.M. Álvarez Dobaño<sup>4</sup>, R. de la Fuente Cid<sup>5</sup> y L. Valdés Cuadrado<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Pontevedra: Sección de Neumología; <sup>2</sup>CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier: Maladies Respiratoires; <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago; <sup>4</sup>Admisión y Documentación Clínica, <sup>5</sup>Medicina Interna; <sup>6</sup>Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago: Neumología.

**Introducción:** Los ingresos hospitalarios suponen un evento relevante en el curso de la enfermedad asmática, condicionando la mayor parte de los costes globales relacionados con esta patología.

**Material y métodos:** Hemos analizado de forma retrospectiva la evolución de los ingresos hospitalarios por asma a lo largo de los últimos 13 años (1995-2007) en los hospitales públicos del área sanitaria de Santiago de Compostela, que dan cobertura a una población total de 459.655 habitantes. A partir de las altas hospitalarias, fueron incluidos todos los pacientes cuyo primer o segundo diagnóstico fuera asma. Se analizó la tendencia a lo largo del período, y la influencia de la edad y el sexo.

**Resultados:** Durante estos 13 años ingresaron 7573 asmáticos (65% mujeres). En población menor de 14 años predominan los pacientes varones (61%). El menor número de ingresos se produjo en 1995 (247 ingresos; tasa bruta de 53,7/100.000 habitantes), y el máximo en 2003 (784 ingresos; 170,6/100.000 habitantes), manteniéndose una tendencia global al incremento del número de ingresos hospitalarios. La estancia media fue de 10,3 días (desviación típica 11,4; máxima 11,6 días en 2007; mínima 9,5 en 1997), manteniéndose estable a lo



largo del período. La evolución por grupos de edad y sexo la presentamos en las figuras 1 y 2.

**Conclusiones:** El 65% de los ingresos hospitalarios por asma en el área sanitaria de Santiago de Compostela son mujeres. Se observa tendencia a incrementarse el número de ingresos en los últimos años, especialmente a expensas de la población de mayor edad y del sexo femenino. La estancia media permanece estable a lo largo del período analizado.

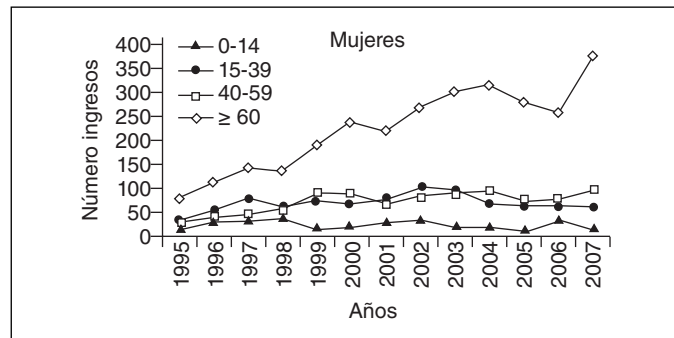
## ¿EXISTEN DIFERENCIAS EN EL COSTE DEL PACIENTE ASMÁTICO SEGÚN LA ZONA GEOGRÁFICA DE ESPAÑA DONDE RESIDA?

M. Palop Cervera<sup>1</sup>, E. Martínez Moragón<sup>2</sup>, A. de Diego Damiá<sup>3</sup>, C. Pellicer Ciscar<sup>4</sup>, J. Serra Batlles<sup>5</sup>, P. Casan Clarà<sup>6</sup> y C. Rubio-Terrés<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Fe: Neumología; <sup>2</sup>Hospital de Sagunto: Neumología; <sup>3</sup>Consorcio Hospital General Universitario: Neumología; <sup>4</sup>Hospital Francesc de Borja: Neumología; <sup>5</sup>Hospital de Vic: Neumología; <sup>6</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau: Neumología; <sup>7</sup>Health Economics and Research of Outcomes Consulting: Health Value.

**Introducción:** El objetivo de este trabajo ha sido conocer si el coste del paciente asmático en España es diferente en función de la zona geográfica donde reside. Puesto que los costes difieren en función de la gravedad del asma, se ha tenido en cuenta también la gravedad a la hora de realizar las estimaciones.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico prospectivo observacional de 626 pacientes adultos diagnosticados de asma y estratificados por nivel de gravedad y zona geográfica. Los pacientes fueron reclutados en diversas consultas de neumología por 41 investigadores (Estudio Asmacost). Se recogieron recursos sanitarios (consumo de medicamentos, consultas médicas, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y exploraciones complementarias) y recursos no sanitarios (despla-



zamientos de pacientes y pérdidas de jornadas laborales) durante 1 año después de la inclusión. Estudio comparativo de costes por paciente/año en función del nivel de gravedad del asma y la zona geográfica, calculando los gastos directos y los indirectos. Los costes unitarios de recursos sanitarios se obtuvieron a partir de los precios públicos sanitarios de las Comunidades Autónomas y de una base de datos de costes sanitarios españoles (SoiKos).

**Resultados:** Distribución de los pacientes: 1) zona geográfica: Norte (Asturias, Cantabria, Galicia, Navarra, País Vasco): 106 casos (16,9%); Centro (Aragón, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Madrid, La Rioja): 173 (27,6%); Este (Cataluña, Comunidad Valenciana, Islas Baleares): 239 (38,2%), y Sur (Andalucía, Canarias, Extremadura, Murcia): 108 (17,3%); 2) Gravedad: Intermitente: 133 pacientes (21,25%), leve: 154 (24,60%), moderada: 173 (27,63%) y grave: 166 (26,52%). Los costes anuales obtenidos (totales, directos e indirectos) se muestran en la tabla y se expresan en euros de 2007.

	Centro	Este	Norte	Sur
<b>Intermitente</b>				
Total	865	969	1.304	881
Costes directos	731	812	1.187	751
Costes indirectos	134	157	117	131
<b>Asma leve</b>				
Total	1.244	1.740	2.034	1.808
Costes directos	1.098	1.568	1.904	1.656
Costes indirectos	146	172	129	152
<b>Asma moderada</b>				
Total	1.411	1.560	1.978	1.397
Costes directos	1.169	1.404	1.766	1.264
Costes indirectos	242	156	212	133
<b>Asma grave</b>				
Total	2.022	2.101	3.102	3.466
Costes directos	1.844	1.372	2.910	3.267
Costes indirectos	177	429	192	200

**Conclusiones:** 1) Existen diferencias regionales en España en cuanto al coste del paciente asmático, siendo en general el coste más bajo en las zonas Centro y Este. El asmático grave tiene un coste mayor en la zona Sur, mientras que el resto de niveles de gravedad GINA mostraron mayor coste en la zona Norte. 2) En todas las zonas, los costes directos son los más importantes.

#### ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE OBESIDAD E HIPERRESPUESTA BRONQUIAL EN UN ÁREA SANITARIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

J. Olivares<sup>1</sup>, F. García Río<sup>1</sup>, P. Barranco<sup>2</sup>, V. López Carrasco<sup>2</sup>, R. Madero<sup>3</sup>, S. Quirce<sup>2</sup> y R. Álvarez-Sala<sup>1</sup>

Hospital Universitario La Paz: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Alergología, <sup>3</sup>Bioestadística.

**Introducción:** Evaluar si existe asociación entre exceso de peso e hiperrespuesta bronquial (HRB) en la población que demanda asistencia en nuestra área por síntomas sugestivos de asma con valores espirométricos y prueba de broncodilatación normales.

**Material y métodos:** Estudio observacional y analítico de corte transversal con recogida de datos retrospectiva. Todos los pacientes de 18 o más años, de ambos sexos, con síntomas de asma a los que se les solicitó provocación bronquial inespecífica por metacolina para confirmar/descartar el diagnóstico, durante los años 2003-2007 en los Servicios de Neumología y Alergología del Hospital Universitario La Paz. La provocación bronquial se realizó mediante el procedimiento dosimétrico (APS, Jaeger en Neumología y Spira-Dosimeter, Respiratory Care Center en Alergología), siguiendo las indicaciones de la American

Thoracic Society. Se consideró que la prueba era positiva ante una PC20 = 16 mg/ml o una PD20 = 2 mg. Según el índice de masa corporal (IMC), los sujetos fueron asignados a tres grupos: peso normal (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>); sobrepeso: 25-29,7 kg/m<sup>2</sup> y obeso: = 30 kg/m<sup>2</sup>. Estadísticos utilizados:  $\chi^2$ . Programa estadístico: SPSS 9.0.

**Resultados:** De 1.438 pacientes seleccionados, se dispuso de información clínica de 1.424. Se trataba de 986 mujeres y 452 hombres con una edad media de 40 años. En la tabla se muestra el resultado de la provocación por metacolina en los tres grupos de peso:

IMC	Metacolina negativa	Metacolina positiva	Total	Sur
Peso normal	515 (77,3%)	151 (22,7%)	666	
Sobrepeso	409 (85%)	72 (15%)	481	881
Obeso	249 (89,9%)	28 (10,1%)	277	751
Total	1.173 (82,4%)	251 (17,6%)	1.424	131

p < 0,001. \*Media geométrica de PC20 y PD20: 0,77.

**Conclusiones:** En nuestro medio, no se objetiva la asociación entre exceso de peso e hiperrespuesta bronquial en la población que demanda asistencia por síntomas sugestivos de asma con valores espirométricos y prueba de broncodilatación normales. Se confirma el diagnóstico de asma bronquial con la prueba de metacolina en el 17,6% de los pacientes. Más de la mitad de la población estudiada sufre sobrepeso u obesidad.

#### ANÁLISIS DEL CONTROL DEL ASMA Y LA CALIDAD DE VIDA EN UNA SERIE DE 25 ASMÁTICOS ALÉRGICOS GRAVES TRATADOS CON OMALIZUMAB

A. Pacheco<sup>1</sup>, M. Hinojosa<sup>2</sup>, B. Huertas<sup>2</sup>, D. Antolín<sup>2</sup>, A. Sueiro<sup>1</sup> y M. Cuevas<sup>3</sup>

Hospital Ramón y Cajal: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Alergia, <sup>3</sup>Inmunología.

**Introducción:** Se expone nuestra experiencia en el seguimiento de 25 asmáticos alérgicos graves (estadio 5 de GINA 2006) tratados con omalizumab como medicamento adicional, utilizando como variables el cuestionario de control de asma (ACQ), calidad de vida en asma (AQLQ), calidad de vida en asma-síntomas (AQLQ-S) y apreciación global del médico.

**Material y métodos:** Analizamos 25 pacientes (76% mujeres) asmáticos graves con una edad promedio de 58 años, un tiempo medio de evolución del asma de 18 años y una media de 2 crisis asmáticas graves por año. Todos los pacientes tenían un test cutáneo positivo y/o anticuerpos específicos IgE a aeroalérgenos habituales. La IgE sérica promedio fue 358 IU/ml. El FEV<sub>1</sub> tras broncodilatadores fue menor al 80% del previsto en todos los casos. Todos los pacientes estaban tratados con corticoides (CRT) inhalados y el 60% con CRT orales. Omalizumab se administró cada 15 o 30 días (promedio 402 mg/mes) según tabla que relaciona IgE sérica/peso kg. Desde la visita basal y cada mes, se apreciaron en cada paciente: ACQ, AQLQ, AQLQ-S, valoración global del médico y posibles efectos adversos.

**Resultados:** Mediante prueba de Wilcoxon respecto a la visita basal, comparamos las variables a 2 y 32 meses, con 25 y 12 pacientes seguidos en cada período. Una mejora del FEV<sub>1</sub> fue significativa en 25 pacientes a los 2 meses (p < 0,04) y en 12 a los 32 meses (p < 0,07 NS). El ACQ de 25 a los 2 meses (p < 0,002) y en 12 a los 32 meses (p < 0,002). El AQLQ de 25 a los 2 meses (p < 0,0002) y en 12 a los 32 meses (p < 0,005). El AQLQ-S de 25 a los 2 meses (p < 0,0002) y en 12 a los 32 meses (p < 0,003). La apreciación global del médico a los 4 meses fue positiva en el 78,6% de los 25 casos. Un paciente desarrolló edema en ambas piernas y otro, otalgia y eritema nodoso. La suspensión de omalizumab fue decidida en 6 pacientes (24%), 2 por efectos adversos y 4 por no mejoría a los 4 meses. Los CRT orales fueron reducidos en 16 de 25 pacientes (64%).

**Conclusiones:** La mejoría del asma grave con omalizumab fue significativa a los 2 meses en todos los parámetros analizados, y en los 12 pacientes seguidos a los 32 meses, en ACQ, AQLQ y AQLQ-S, pero no en el FEV<sub>1</sub>. Un control suficiente se apreció en más de 3 de cada 4 asmáticos, con disminución de CRT orales en más del 60% de pacientes. La suspensión del medicamento se decidió en 6 pacientes. En ningún caso se observaron exacerbaciones del asma a lo largo del estudio.

### ASMA BRONQUIAL Y ESTADO NUTRICIONAL

M.L. Mateo Lázaro<sup>1</sup>, F. Berisa Losantos<sup>2</sup>, M.Á. Penacho Lázaro<sup>3</sup>, A. Plaza Bayo<sup>1</sup> y J.M. de Pablo Cárdenas<sup>1</sup>

Hospital Obispo Polanco: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Nefrología; <sup>3</sup>Hospital El Bierzo: Endocrinología Nutrición y Dietética.

**Introducción:** La asociación entre obesidad y el asma bronquial (AB) se ha confirmado en varios estudios, principalmente en mujeres, y es independiente de la dieta, actividad física o condición alérgica. La patogenia no está clara y se postulan varios mecanismos biológicos. La pérdida de peso mejora los síntomas y su control. La valoración de la composición corporal y el Estado Nutricional (EN) por impedancia bioeléctrica (IB) es más fiable que la antropometría y permite su análisis de forma rápida en una consulta externa. Objetivo: evaluar el EN de pacientes con AB que se controlan en una consulta de Neumología. **Material y métodos:** Pacientes adultos con criterios de AB, que de forma prospectiva acuden a control. Han de reunir los siguientes criterios; sin agudización en los 3 últimos meses, sin tratamiento con esteroide oral ni otras enfermedades que influyan en el EN. Se realizan pruebas de función respiratoria y se clasifican por la gravedad según la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) en intermitente (I), persistente leve (II), persistente moderada (III) y persistente grave (IV). La composición corporal se analiza con IB. Se valoran IMC, el porcentaje de grasa (%G) y a partir de la masa magra (MM) se calcula el índice de masa libre de grasa (IMLG = MM/talla<sup>2</sup>), estableciendo como valores normales ≤ 15 kg/m<sup>2</sup> para mujeres y 16 para hombres. Consideramos desnutridos las cifras inferiores y para el IMC se establece el punto de corte < 20 para desnutrición y > 30 para obesidad.

**Resultados:** En 12 meses se han valorado 145 pacientes; 75 hombres (52%) y 70 mujeres (48%), con edad media de 60 ± 17 años (16-88). Por gravedad I = 11,7%, II = 40%, III = 32,4%, IV = 15,9%. Solamente hay criterios de desnutrición en el grupo de mujeres que se presenta en el 2,8% y en 3 (4,3%) por el IMLG. La obesidad (IMC > 30) aparece en el 46,6% de los hombres y en el 51,4% de las mujeres. El porcentaje de grasa corporal para hombres y mujeres es del 29% y 37% respectivamente. Analizadas las variables según los sexos y por criterios de gravedad, encontramos que sólo la edad alcanza significación estadística, mayor en los grados más graves en ambos sexos.

**Conclusiones:** La desnutrición y la pérdida de masa muscular en asmáticos es infrecuente en nuestro medio representando menos 1,5%, y del 2% respectivamente. Por el contrario la obesidad la presentan el 47% de los hombres y el 51% de mujeres sin diferencias por estadios de gravedad. Estudio financiado con la Beca SADAR 2007.

### ASMA Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

B. Avilés<sup>1</sup>, J.M. Lisbona<sup>2</sup>, J.M. Inoriza<sup>2</sup> y À. Masabeu<sup>3</sup>

Hospital de Palamós: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Evaluación, información e investigación, <sup>3</sup>Medina Interna.

**Introducción:** Existen estudios que evalúan la presencia de patología cardiovascular (PCV) (cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular agudo) en la población asmática. Los resultados muestran una

mayor prevalencia de éstos, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) presentados. No se ha evaluado si el asma tenía afectación concomitante de la vía aérea superior o no.

**Material y métodos:** En la zona del Baix Empordà (Girona) hay registrados 120.000 pacientes residentes y cuya historia clínica está informatizada (HCI). Se incluían 4.232 asmáticos (3,5%). De ellos, 1750 tenían 40 años o más. En este subgrupo calculamos la prevalencia de FRCV y de PCV. También consideramos aquellos pacientes que presentaban rinitis o no.

**Resultados:** La mediana de la población asmática fue de 33 años y de la población de más de 40 años, 66. En el primer grupo las mujeres constituían el 53,05% de la muestra y en el subgrupo el 64,11%. Los FRCV estudiados mostraron una prevalencia que consideramos superponible a la población general excepto en el caso de la DBT, que fue mayor. En cuanto a la PCV desarrollada observamos una menor incidencia de AVC y similar en la cardiopatía isquémica (Clisq). El grupo de asma sin rinitis presentó con mayor frecuencia FRCV y PCV, respecto al que presentaba rinitis.

**Tabla.** Prevalencia de FRCV y PVC en la población asmática estudiada

Asma (n = 1.750)	DBT	HTA	EVP	OBES	AVC	IC	Clisq
No rinitis (89%)	13,9	34,8	6,2	12,8	3,3	6,6	7,1
Rinitis (11%)	6,2	30,6	0,3	13,5	0	1,6	1,6
Total	13%	34,3%	6,3%	12,9%	2,9%	6,1%	6,5%

DBT: diabetes; HTA: hipertensión arterial; EVP: enfermedad vascular periférica; OBES: obesidad; AVC accidente vascular cerebral; IC: insuficiencia cardíaca; Clisq: cardiopatía isquémica.

**Conclusiones:** La HCI nos permite hacer estudios descriptivos con gran número de pacientes. Por contra presentan limitaciones en la recogida de datos, resultando menor minuciosidad y especificidad. Los resultados nos hacen pensar en la existencia de un infradiagnóstico, en general. Se observa que los pacientes asmáticos con rinitis presentan mucha menor prevalencia de PCV que los que no presentan rinitis, con frecuencias de FRCV parecidas. Nuevos estudios deberían constatar estos hallazgos, así como si existen diferencias entre los pacientes con rinitis en función de la hipersensibilidad a neumoalérgenos presentada.

### CARACTERÍSTICAS DE MAL PRONÓSTICO EN TOS CRÓNICA SEGÚN EVALUACIÓN A 3 Y 6 MESES DE SEGUIMIENTO

A. Pacheco<sup>1</sup>, J. García-Leaniz<sup>1</sup>, V. Faro<sup>2</sup>, J.L. Vallejo<sup>3</sup>, I. Cobeta<sup>4</sup> y A. Royuela<sup>5</sup>

Hospital Ramón y Cajal: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Gastroenterología, <sup>3</sup>Radiología, <sup>4</sup>Otorrinolaringología, <sup>5</sup>Unidad de Bioestadística Clínica.

**Introducción:** Las causas de tos crónica (tos de más de 2 meses de evolución) una vez descartados Rx de tórax patológica y el fumar, son numerosas, y en ocasiones múltiples. Exponemos nuestra experiencia en una Unidad de Asma y Tos Crónica de tercer nivel en la evaluación de la mejoría adquirida en la tos a 3 y 6 meses en relación a potenciales factores agravantes de la tos.

**Material y métodos:** Se evaluaron 140 pacientes afectados de tos crónica, con edad promedio de 62 años, mujeres el 70% y tiempo de evolución media de 75 meses (3-480). Tos grave significaba que interfería con la vida cotidiana del paciente y se produjo en el 70,7% de casos. Se evaluó inicialmente a los 3 y 6 meses en cada paciente, los siguientes factores potencialmente agravantes de la tos: asma, reflujo gastroesofágico, enfermedad de vía aérea superior, toma de IECA, bronquitis eosinófila, bronquiectasias, fumar, adherencia al tratamiento, trastorno psicosocial, déficit de cierre de cuerdas vocales, enfermedad intersticial pulmonar y catarro posviral. La mejoría a los 3 y 6 meses con tratamiento aplicado se cifró mediante escala visual analógica en:

0 no mejoría, 1 poca mejoría, 3 mejoría evidente y 4, desaparición de la tos, evaluándose como mejoría significativa únicamente los valores 3 y 4. Se aplicó estudio estadístico a las variables mediante tabla de contingencia y la prueba estadística de chi-cuadrado de Mantel-Haenszel ( $p \leq 0,05$ ) comparando el grupo de pacientes con un factor agravante vs dos o más, y adicionalmente se hizo análisis univariante explorando posibles factores predictivos de la mejoría a 3 y 6 meses.

**Resultados:** El grupo con presencia de un solo factor agravante sumaba 68 tosedores vs 72 en el grupo con dos o más factores. A los 3 meses no existía significación estadística en la mejoría entre los dos grupos ( $p = 0,6$ ), pero sí a los 6 meses ( $p < 0,02$ ) a favor del grupo con un solo factor. Mediante análisis univariante se asoció de forma significativa el reflujo gastroesofágico a la no mejoría a los 3 meses, y la falta de adherencia a la no mejoría a los 6 meses.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia una mejoría menor de la esperable en pacientes con tos crónica puede estar motivada por la existencia de dos o más factores agravantes de la tos. La presencia de reflujo gastroesofágico y la falta de adherencia al tratamiento se configuran como los dos factores más decisivos en el curso desfavorable de la tos crónica.

### COMPARACIONES DE LOS FLUJOS DE ÓXIDO NÍTRICO EN ADULTOS SANOS UTILIZANDO DOS MÉTODOS DIFERENTES

R. López Reyes<sup>1</sup>, M. Perpiñá Tordera<sup>2</sup>, E. Martínez Moragón<sup>3</sup>, V. Macián Gisbert<sup>2</sup> y J.V. Giménez Soler<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital La Fe; <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe: Neumología;

<sup>3</sup>Hospital de Sagunto: Neumología.

**Introducción:** La determinación del óxido nítrico (ON) exhalado utilizando flujos diferentes permite cuantificar el ON originado en el espacio alveolar (CaNO) y el ON procedente del árbol bronquial (JaNO). Para ello se han propuesto varios modelos matemáticos, algunos de los cuales –el propuesto por Tsoukias et al, y el descrito por Pietropaoli et al, (J Appl Physiol, 2004;96:831-9)– han comenzado a ser utilizados en la práctica clínica con el fin de diferenciar la magnitud de inflamación existente en esos compartimentos del tracto respiratorio. El presente trabajo se ha diseñado con el propósito de evaluar hasta qué punto los valores de CaNO y JaNO obtenidos por estos dos métodos resultan comparables.

**Material y métodos:** El estudio se ha llevado a cabo en 44 sujetos sanos (24 mujeres y 20 hombres; edad media 33 años, rango 22-60 años), no fumadores, con espirometría normal y sin historia previa de patología pulmonar o rinosinusal. En todos ellos se determinó el ONE utilizando diferentes flujos y calculando los valores de CaNO y JaNO según las respectivas metodologías descritas por Tsoukias y Pietropaoli. Las mediciones se realizaron mediante un analizador Denox 88 (Eco Medics, Suiza), durante 4 días consecutivos, entre las 11 y 12 de la mañana y transcurridas más de 3 horas desde la toma de un desayuno ligero (determinaciones totales: 176). La concordancia de los datos obtenidos se evaluó aplicando el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y el análisis de las diferencias individuales (Bland y Altman).

**Resultados:** La tabla recoge los valores (media  $\pm$  DE) de CaNO (ppb) y JaNO (nL/s) obtenidos, según los métodos de Tsoukias y Pietropaoli, en la muestra total de determinaciones y los correspondientes CCI (entre paréntesis: intervalo de confianza al 95%).

La representación gráfica de los datos obtenidos (Bland y Altman) vino a señalar que la media de las diferencias para CaNO y JaNO fue de  $-0,14$  y  $12,9$ , respectivamente, con un intervalo de concordancia del 95% que oscilaron entre  $-1,1$  y  $0,8$  (CaNO) y entre  $-75,9$  y  $101,8$  (JaNO).

Tsoukias	Pietropaoli	CCI (IC95%)
CaNO: $2,4 \pm 1,4$	CaNO: $2,5 \pm 1,5$	0,95 (0,93-0,96)
JaNO: $798,3 \pm 413,6$	JaNO: $785,3 \pm 420,1$	0,98 (0,97-0,99)

**Conclusiones:** Los resultados del presente estudio indican que los valores de CaNO y JaNO estimados mediante la aplicación de los modelos de Tsoukias y Pietropaoli resultan superponibles, al menos en población sana, y que unos y otros son razonablemente intercambiables sin necesidad de introducir ajustes.

### CONCORDANCIA ENTRE EL TRATAMIENTO INDICADO POR EL NEUMÓLOGO Y EL ESTABLECIDO POR LA GUÍA GEMA SEGÚN CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD (AJUSTADO POR EL GRADO DE CONTROL)

S. Pascual<sup>1</sup>, I. Urrutia<sup>1</sup>, C. Esteban<sup>1</sup>, A. Ballaz<sup>1</sup>, U. Aguirre<sup>2</sup>, I. Larrea<sup>3</sup>, I. Arrizubieta<sup>1</sup> y M. Cascón<sup>3</sup>

Hospital Galdakao: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Unidad de Investigación. CIBER en Epidemiología y Salud Pública; <sup>3</sup>Hospital San Eloy: Neumología.

**Introducción:** Evaluar la correlación entre el tratamiento indicado por el neumólogo y el indicado por la guía GEMA, según los distintos escalones de gravedad, ajustados por el grado de control.

**Material y métodos:** Estudio transversal multicéntrico en el que se ha estudiado a la población de asmáticos que acuden a las consultas jerarquizadas de Neumología de los hospitales de Galdakao y San Eloy en Vizcaya. Se han incluido pacientes con diagnóstico previo de asma y seguimiento por el neumólogo de al menos un año. Se ha elaborado un cuestionario para la recogida de síntomas que establecen el nivel de gravedad, así como para la recogida del tratamiento emitido por el neumólogo. Para establecer el grado de control se ha utilizado el cuestionario de E. Juniper (ACQ). Se realizó espirometría basal a todos los pacientes, registrándose un valor basal preciso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), según la normativa SEPAR. Para el análisis estadístico se ha utilizado el test de  $\chi^2$  asumiéndose significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se han incluido 354 sujetos, 164 hombres (46%) y 190 mujeres (54%). La edad media es de 44,2 años. En las siguientes tablas se presentan las diferencias entre el diagnóstico emitido por el neumólogo y el tratamiento indicado según la clasificación GEMA. En el congreso se presentarán las diferentes tablas ajustando según el grado de control, que por motivos de espacio, no se han podido incluir en el presente documento.

**Tabla.** Correlación entre diagnóstico emitido por el neumólogo y tratamiento prescrito según la clasificación de tratamiento de la guía GEMA

Diagnóstico emitido por el neumólogo	Tratamiento indicado según clasificación de la guía GEMA				Total
	Intermitente	P. leve	P. moderado	P. severo	
Mal clasificado	1 (10%)	1 (10%)	4 (40%)	4 (40%)	10 (3%)
Intermitente	23 (47%)	13 (27%)	10 (20%)	3 (6%)	49 (15%)
P. leve	14 (9%)	35 (23%)	86 (57%)	16 (11%)	151 (46%)
P. moderado	0 (0%)	3 (3%)	31 (35%)	55 (62%)	89 (27%)
P. severo	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	24 (92%)	26 (8%)
Total	38 (12%)	52 (16%)	133 (41%)	102 (31%)	325 (100)

**Conclusiones:** 1) El tratamiento prescrito por el neumólogo para los diferentes escalones de gravedad no se ajusta al indicado por la guía GEMA. 2) Se observa una tendencia por parte del especialista a establecer un mayor escalón de tratamiento.

*El estudio ha sido financiado mediante Beca SEPAR. Ayudas a la investigación. Junio 2005.*

### COSTE ECONÓMICO ANUAL DEL PACIENTE ASMÁTICO EN ESPAÑA SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD. ESTUDIO ASMACOST

E. Martínez Moragón<sup>1</sup>, J. Serra Batlles<sup>2</sup>, P. Casan Clarà<sup>3</sup>, C. Pellicer Ciscar<sup>4</sup>, M. Palop Cervera<sup>5</sup>, A. de Diego Damiá<sup>6</sup> y C. Rubio-Terrés<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Sagunto; <sup>2</sup>Hospital General de Vic: Neumología; <sup>3</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau: Neumología; <sup>4</sup>Hospital Francesc de Borja: Neumología; <sup>5</sup>Hospital Universitario La Fe: Neumología; <sup>6</sup>Consorcio Hospital General Universitario: Neumología; <sup>7</sup>Health Economics and Research of Outcomes Consulting: Health Value.

**Introducción:** El objetivo del presente trabajo ha sido estimar el coste económico que supone la población asmática española, en el contexto de la práctica clínica habitual, realizando el análisis desde el punto de vista de la sociedad, es decir, cuantificando los costes directos e indirectos asociados a la enfermedad.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico prospectivo observacional de 626 pacientes adultos diagnosticados de asma, seleccionados por estrato de gravedad (GINA 2005) y seguidos durante 1 año. Pacientes reclutados en consultas externas de neumología de toda España (han participado investigadores de 41 centros sanitarios). En todos los pacientes se recogieron recursos sanitarios (consumo de medicamentos, consultas médicas, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y exploraciones complementarias) y recursos no sanitarios (desplazamientos de pacientes y pérdidas de jornadas laborales). Estudio comparativo de costes por paciente/año en función del nivel de gravedad del asma, calculando los gastos directos y los indirectos.

**Resultados:** Se recogieron datos de 626 pacientes (63% mujeres) cuya distribución fue: 1) Asma Intermitente: 133 pacientes (21,25%), leve: 154 (24,60%), moderada: 173 (27,63%) y grave: 166 (26,52%). El 63,5% de la muestra se encuentra en el grupo de 18 a 65 años y un 36,8% son mayores de 65 años. En la tabla se muestran los costes globales, los costes directos y los indirectos por paciente/año expresados en euros del año 2007 (valores promedio [IC95%]). Los datos se presentan desglosados en los 4 niveles de gravedad de asma.

Gravedad del asma	Costes directos	Costes indirectos	Coste total
Asma intermitente	819 (705-934)	140 (136-144)	959 (841-1.078)
Asma leve	1.419 (950-1.915)	180 (168-201)	1.598 (1.118-2.115)
Asma moderada	1.355 (1.167-1.562)	198 (185-211)	1.553 (1.351-1.773)
Asma grave	2.392 (1.611-3.180)	243 (223-264)	2.635 (1.834-3.444)

**Conclusiones:** 1) Según nuestros datos, se ha producido una inversión en la relación costes directos/costes indirectos, de manera que en la actualidad los costes directos del paciente asmático en España superan a los costes indirectos. Esto sucede en todos los niveles de gravedad de asma. 2) Todos los costes son mayores en el asma grave y menores en el asma intermitente. Sin embargo, no se aprecian diferencias en cuanto a costes entre el asma leve y moderada.

## COSTES DIRECTOS E INDIRECTOS DE LOS PACIENTES ASMÁTICOS EN FUNCIÓN DE SU EDAD

M. Palop Cervera<sup>1</sup>, E. Martínez Moragón<sup>2</sup>, A. de Diego Damiá<sup>3</sup>, J. Serra Batlles<sup>4</sup>, C. Pellicer Ciscar<sup>5</sup>, P. Casan Clarà<sup>6</sup> y C. Rubio-Terrés<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Fe: Neumología; <sup>2</sup>Hospital Sagunto: Neumología; <sup>3</sup>Consorcio Hospital General Universitario: Neumología; <sup>4</sup>Hospital General de Vic: Neumología; <sup>5</sup>Hospital Francesc de Borja (Gandía): Neumología; <sup>6</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau: Neumología; <sup>7</sup>Health Economics and Research of Outcomes Consulting: Health Value.

**Introducción:** El objetivo de este trabajo ha sido conocer la relación entre los costes directos/indirectos anuales que genera un paciente asmático en función de su edad.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico prospectivo observacional de 626 pacientes adultos diagnosticados de asma y reclutados en diversas consultas de neumología por 41 investigadores (Estudio Asmacost). Se recogieron recursos sanitarios (consumo de medicamentos, consultas médicas, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y exploraciones complementarias) y recursos no sanitarios (desplazamientos de pacientes y pérdidas de jornadas laborales) durante 1 año después

de la inclusión. Estudio comparativo de costes por paciente/año en función de la edad; se han considerado dos grupos y el punto de corte ha sido de 65 años (edad de la jubilación). Se han efectuado los análisis diferenciando la gravedad del asma.

**Resultados:** Distribución de los pacientes: 1) Gravedad: Intermitente: 21,25%, leve: 24,60%, moderada: 27,63% y grave: 26,52%. 2) Edad: el 63,5% se encuentra en el grupo de 18 a 65 años y un 36,8% son mayores de 65 años. Los costes anuales obtenidos (totales, directos e indirectos) se muestran en la tabla y se expresan en euros de 2007.

Gravedad del asma	Edad	
	< 65 años	> 65 años
<b>Total</b>		
Asma intermitente	853	1.119
Asma leve	1.180	2.197
Asma moderada	1.455	1.757
Asma grave	2.270	3.068
<b>Costes directos</b>		
Asma intermitente	720	968
Asma leve	1.032	1.972
Asma moderada	1.256	1.561
Asma grave	2.069	2.775
<b>Costes indirectos</b>		
Asma intermitente	133	151
Asma leve	149	225
Asma moderada	199	196
Asma grave	200	293

**Conclusiones:** 1) En todos los niveles de gravedad de asma, el coste es superior en los pacientes mayores de 65 años. 2) Los costes directos suponen la mayor parte del gasto sea cual sea la gravedad del asma y la edad de los pacientes. 3) Según nuestros resultados, los costes indirectos son globalmente muy parecidos entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

## DESARROLLO DE UN MODELO EXPERIMENTAL INTEGRADO DE ASMA Y RINITIS ALÉRGICA CON TOLERANCIA INMUNOLÓGICA PARCIAL

Ó. Amor Carro, N. Brienza, L. Núñez Naveira, L.A. Mariñas Pardo, R. Fraga Iriso y D. Ramos Barbón

Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC):  
Unidad de Investigación Respiratoria.

**Introducción:** Los modelos de asma experimental murina están en general basados en inducción de enfermedad alérgica mediante sensibilización intraperitoneal seguida de broncoprovocaciones. Esta estrategia es distante de la sensibilización humana a aeroalérgenos, resultante de exposición primaria en vía respiratoria. En este trabajo desarrollamos un modelo de exposición alérgica exclusiva en vía respiratoria, con análisis integrado de asma y rinitis alérgica experimentales.

**Material y métodos:** Se desarrolló un modelo de 10 instilaciones intranasales en 23 días (modelo "10in") y se comparó con: (a) un modelo clásico de sensibilización intraperitoneal (modelo "ip"); y (b) un modelo de respuesta temprana nula o mínima, con solamente 3 instilaciones (modelo "3in"). Los tres modelos constaron de un grupo instilado con ovoalbúmina y un grupo control. Se realizó test de reactividad a metacolina, y análisis cuantitativo de la carga inflamatoria eosinófila y respuesta mucosa en secciones de pulmón y fosas nasales.

**Resultados:** El modelo 10in presentó: (a) hiperreactividad bronquial borderline en la dosis más alta de metacolina (12,5 mg/kg,  $p = 0,078$ ), frente a hiperreactividad bronquial franca presentada por el modelo ip ( $p < 0,05$  a partir de 3,1 mg/kg de metacolina); y (b) infiltración inflamatoria eosinófila en vías respiratorias intrapulmonares

( $p < 0,001$  vs control) y fosas nasales ( $p = 0,003$ ), significativamente atenuada con respecto a la carga inflamatoria, superior, del modelo ip ( $p < 0,001$  en pulmón y  $p = 0,009$  en fosas nasales, vs modelo 10in). El modelo 3in no presentó hiperreactividad bronquial ni inflamación. Los tres modelos presentaron un incremento significativo sobre los controles respectivos del número de células caliciformes en pulmón y nariz, sin diferencia inter-modelo.

**Conclusiones:** La exposición antigénica primaria en vía respiratoria induce infiltración inflamatoria eosinófila y reactividad bronquial atenuadas con respecto a un modelo clásico "vacunal" de sensibilización intraperitoneal. Estos efectos pueden ser resultado de la intervención activa de mecanismos inmunoreguladores y representar la dinámica entre las facetas efectora y reguladora de la respuesta inmunitaria en la enfermedad humana. La hiperplasia temprana de células caliciformes puede ser parte de una respuesta innata precoz frente a la exposición alérgica.

Financiado por el FIS (PI05/2478), SEPAR (P05/107) y Xunta de Galicia.

### DETECCIÓN DE MEDIADORES DE ANGIOGÉNESIS Y ANTIANGIOGÉNESIS Y PRODUCTOS DE HIPOXIA EN PLASMA Y CONDENSADO DE AIRE EXHALADO: EVALUACIÓN DE POTENCIALES BIOMARCADORES

L.A. Mariñas Pardo, L. Núñez Naveira, N. Brienza, H. Vereza Hernando, C. Montero Martínez y D. Ramos Barbón

Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC):  
Unidad de Investigación Respiratoria.

**Introducción:** La recogida de condensado de aire exhalado (CAE) facilita el muestreo de proteínas y otras moléculas liberadas al lumen de las vías respiratorias intrapulmonares, mediante un procedimiento no invasivo, seguro, repetible en cortos períodos de tiempo, y sin efectos sobre la enfermedad de base. El posible análisis de un gran espectro de mediadores y metabolitos contenidos en el CAE presenta potencial para el desarrollo de herramientas de diagnóstico y screening. Distintas enfermedades pulmonares modifican el balance entre mediadores angiogénicos y antiangiogénicos dependiendo de condiciones de hipoxia tisular. En este estudio piloto hemos analizado la detectabilidad y variabilidad en adultos sanos de cuatro moléculas relacionadas con estos procesos.

**Material y métodos:** Se midieron mediante enzimoanálisis las concentraciones en plasma y CAE de VEGF (vascular endothelial growth factor), bFGF (basic fibroblast growth factor), anhidrasa carbónica IX (AcIX) y endostatina, en dos muestreos con 14 días de separación (datos pareados), sobre 16 voluntarios sanos.

**Resultados:** Las distribuciones globales de concentración en plasma y CAE respectivamente (media  $\pm$  error estándar, pg/ml) fueron: VEGF [85,42  $\pm$  8,93; 47,58  $\pm$  3,44;  $p < 0,001$ ], bFGF [47,67  $\pm$  4,18; 45,78  $\pm$  3,79;  $p = 0,746$ ], AcIX [69,29  $\pm$  6,09; 15,78  $\pm$  1,89;  $p < 0,001$ ], endostatina [12,89  $\pm$  2,17; 0,35  $\pm$  0,06;  $p < 0,001$ ]. Presentaron variabilidad intraindividual significativa entre los dos muestreos el VEGF ( $p = 0,107$ ,  $p = 0,047$ , plasma y EBC respectivamente), AcIX ( $p = 0,021$ ,  $p < 0,001$ ) y endostatina ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), pero no el bFGF ( $p = 0,668$ ,  $p = 0,793$ ).

**Conclusiones:** El VEGF, AcIX y endostatina son detectables en CAE con concentraciones inferiores a plasma y variabilidad intraindividual significativa, estando limitada su potencial utilidad como biomarcador patológico en rangos de tamaños de diferencia pequeños entre la patología a estudio y los sujetos control. La concentración de endostatina en CAE es cercana al límite de detectabilidad. El bFGF es detectable a iguales niveles en plasma y CAE y es prometedor como sólido biomarcador por su potencial ausencia de variabilidad intraindividual significativa y su limitada variabilidad interindividual en sujetos sanos.

Financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III, PI06/1643) y SEPAR (P05/101).

### DIETA Y SÍNTOMAS DE ASMA INFANTIL: ESTUDIO ISAAC SANTIAGO

J.M. Álvarez Dobaño<sup>1</sup>, Á. López Silvarrey<sup>2</sup>, S. Pértega<sup>3</sup>, A. Bourdin<sup>4</sup>, L. Valdés Cuadrado<sup>5</sup> y F.J. González Barcala<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago: Neumología;

<sup>2</sup>Atención Primaria: Pediatría; <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña: Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística; <sup>4</sup>CHU

Arnaud de Villeneuve-Montpellier: Maladies Respiratoires; <sup>5</sup>Complejo

Hospitalario Clínico Universitario de Santiago: Neumología; <sup>6</sup>Complejo

Hospitalario Pontevedra: Neumología.

**Introducción:** Se mantiene el debate sobre la influencia de los factores dietéticos sobre la sintomatología asmática, con resultados discordantes en los resultados obtenidos en diferentes poblaciones. Nuestro objetivo ha sido valorar la prevalencia de sintomatología asmática en dos grupos de edad infantil en el área sanitaria de Santiago de Compostela, y la posible influencia de factores dietéticos.

**Material y métodos:** Siguiendo la metodología del Estudio ISAAC, realizamos un estudio transversal, mediante cuestionarios, desarrollado durante los meses de noviembre de 2006 a febrero de 2007. Se incluyeron finalmente 1.460 niños y niñas (tasa de respuesta 71,2%) de 6-7 años de edad y 1.445 (tasa de respuesta 72,2%) de 13-14 años de edad. Como síntomas de asma se incluyeron: "Sibilancias alguna vez", "sibilancias en los últimos 12 meses", "sibilancias que interfieren con el habla", y "asma alguna vez". Se analizó la frecuencia de consumo de diversos alimentos: cereales, huevos, comida rápida, margarina, mantequilla, carne, leche, frutos secos, pasta, patatas, legumbres, arroz, pescado o marisco, verduras, yogur. Mediante regresión logística se calculó el incremento o reducción de la prevalencia de los síntomas analizados en función de la frecuencia de consumo de alimentos.

**Resultados:** La prevalencia de síntomas la reflejamos en la tabla. En el grupo de 6-7 años el consumo más frecuente de frutos secos se asocia con reducción de la prevalencia de haber tenido sibilancias alguna vez, Odds Ratio 0,57 (intervalo de confianza: 0,33-0,97); el riesgo de sibilancias en el último año es menor con consumo más frecuente de pasta, OR: 0,37 (IC: 0,15-0,95) o de legumbres, OR: 0,37 (IC: 0,17-0,82); y el riesgo de asma alguna vez está reducido en los individuos con consumo más frecuente de pasta, OR: 0,32 (IC: 0,11-0,92). En el grupo de 13-14 años se observa menor prevalencia de sibilancias alguna vez con un consumo más frecuente de carne, OR: 0,39 (IC: 0,19-0,81) o de patatas, OR 0,51 (IC: 0,29-0,89); menor prevalencia de sibilancias en el último año con un consumo más frecuente de patatas, OR: 0,48 (IC: 0,25-0,92); menor frecuencia de asma alguna vez con mayor frecuencia de consumo de yogur, OR: 0,59 (IC: 0,39-0,91).

	6-7 años n (%)	13-14 años n (%)
Sibilancias alguna vez	517 (35,4%)	288 (19,9%)
Sibilancias en el último año	165 (11,3%)	159 (11,0%)
Sibilancias que interfieren con el habla	14 (1,0%)	33 (2,3%)
Asma alguna vez	116 (7,9%)	210 (14,5%)

**Conclusiones:** La sintomatología asmática es elevada en nuestra población. El consumo más frecuente de algunos alimentos (frutos secos, pasta, legumbres, carne, patatas o yogur) se asocia con menor frecuencia de esta sintomatología.

### EFEECTO DE LA OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL FeNO

A. Gómez-Bastero Fernández, V. Almadana Pacheco, H.D. García Ibarra, M.V. Compán Bueno, F. Márquez Varela y T. Montemayor Rubio

Hospital Universitario Virgen Macarena: Neumología.

**Introducción:** Recientemente, el óxido nítrico exhalado (FeNO) se ha venido utilizando como marcador de la actividad inflamatoria en el

Asma Bronquial (AB). Dada la posible repercusión del calibre de la vía aérea (CVA) sobre su medición y que un cambio de esta es una constante en el AB. Nos proponemos ver el efecto de una obstrucción bronquial (OB) inducida farmacológicamente sobre la determinación del FeNO.

**Material y métodos:** Estudio transversal de pacientes con AB con afectación ligera-moderada persistente de nuestras consultas (n: 48). Acuden en 2 días consecutivos: 1er día cumplimentan el cuestionario de control del asma (ACQ), medición del FeNO basal, realización posterior de espirometría basal (EB) y tras prueba broncodilatadora (PBD). El segundo día, se realiza prueba de hiperreactividad bronquial con metacolina (PHRBm) con medición del FeNO basal, en OB máxima y tras reversión de la misma. A 10 pacientes se les midió el FeNO tras repetir una maniobra de espiración forzada a los 15', 30' y 45'. Se realizó análisis descriptivo de las diferentes variables y sus comparaciones, se aplicó la t de Student para muestras independientes o la U de Mann Whitney. La relación entre la disminución del FeNO y el potencial factor predictivo del FEV<sub>1</sub> fueron examinadas utilizando un análisis univariante (coeficiente de correlación de Pearson) y un análisis de regresión lineal.

**Resultados:** Del total de pacientes evaluados un 37,5% (n: 18) eran hombres. Su media de edad fue de 38 ± 15 años. Al inicio del estudio 22 (45,8%) estaban en tratamiento con corticoides inhalados (TCI) a dosis equivalentes comprendidas entre 200 y 1.000 µg de fluticasona. Ninguno era fumador activo. Existe una correlación significativa entre la disminución del FeNO expresado en porcentaje del basal y la disminución del FEV<sub>1</sub>, expresado tanto en cifras absolutas como en porcentaje (R = 0,52 y 0,583, respectivamente). Diseñamos una curva ROC obteniendo una "área bajo curva" de 0,928 con cuna clara significación, p < 0,001. Considerando como punto de corte un 18% de disminución del FEV<sub>1</sub>, con una sensibilidad de 0,85 y una especificidad de 0,87.

	Basal	Disminución tras PHRBm	Tras PBD
FEV <sub>1</sub>	2,93 ± 0,8 l	24 ± 13 %	2,8 ± 0,9 l p < 0,005
Con TCI	84,37 ± 13,19%		
Sin TCI	98,21 ± 16 %		
FeNO	40 ± 28 ppb	26 ± 14 % p < 0,001	39,33 ± 29 ppb p = 0,8
Con TCI	21,4 ± 10 ppb*		
Sin TCI	50,2 ± 29 ppb*		

Correspondiente al 92 ± 16% del teórico. \*Diferencia significativa entre grupos de p < 0,001.

**Conclusiones:** 1. El FeNO está aumentado en pacientes con asma sin TCI. 2. Se afecta por la OB inducida farmacológicamente, existiendo una correlación significativa entre la disminución del FeNO y del FEV<sub>1</sub>. Este hallazgo podría limitar de forma importante la aplicabilidad clínica de las medidas de FeNO en el seguimiento del AB. 3. Aumento del FeNO tras la PBD, sugiriendo una clara relación entre el FeNO y los cambios agudos en el CVA. 4. No encontramos diferencias significativas en la disminución del FeNO entre el número de espirometrías requeridas para los pacientes con distinto grado de reactividad. 5. Tampoco encontramos variaciones en el FeNO, tras maniobras espirométricas repetidas controlando que no tuviesen cambios en el CVA (FEV<sub>1</sub>).

#### EL BLOQUEO DE INTEGRINAS ALFA-4 MODULA EL CRECIMIENTO DE MÚSCULO LISO DE VÍA RESPIRATORIA INDUCIDO POR CÉLULAS T CD4+ ANTÍGENO-ESPECÍFICAS ACTIVADAS

L.A. Mariñas Pardo, L. Núñez Naveira y D. Ramos Barbón

Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC):  
Unidad de Investigación Respiratoria.

**Introducción:** La hiperplasia del músculo liso contribuye a la remodelación de vías respiratorias en el asma. Estudios experimentales

mostraron que las células T CD4+, coordinadoras de la inflamación crónica, inducen crecimiento del músculo liso mediante un mecanismo de contacto directo con los mioцитos. Presentamos aquí datos preliminares de un sistema de cocultivo de células T CD4+ y células musculares lisas, para investigar la participación de receptores de adhesión leucocitaria candidatos a formar parte de una "sinapsis" que media la inducción de crecimiento del músculo liso por las células T CD4+.

**Material y métodos:** Células T CD4+ de ratón fueron activadas, purificadas por separación inmunomagnética y cocultivadas con músculo liso purificado de tráquea, en las siguientes condiciones: (a) en contacto intercelular; (b) separadas del músculo por Transwell semipermeable; y (c) en contacto intercelular en presencia de anticuerpos monoclonales bloqueantes contra integrinas alfa-4 (VLA-4 y LPAM-1), integrina LFA-1 y CD44. Seguidamente se midió proliferación (incorporación de BrdU) y ciclo celular mediante citometría de flujo.

**Resultados:** En presencia de Transwell, las células musculares lisas experimentaron crecimiento lento con incorporación de BrdU de un 6,9%, y entrada en fases S/G2/M del ciclo celular de un 20,3%, de las células. Las células T CD4+ cocultivadas en contacto directo indujeron aceleración del crecimiento (BrdU 13,3%, S/G2/M 30,7%). Entre las tres vías de adhesión leucocitaria analizadas, el bloqueo de integrinas alfa-4 redujo la actividad proliferativa inducida por células T CD4+ (BrdU 8,0%, S/G2/M 20,1%).

**Conclusiones:** El bloqueo de la vía de adhesión leucocitaria mediada por integrinas alfa-4 reduce en aproximadamente un 83% la inducción de proliferación de células musculares lisas de vía respiratoria por contacto directo con células T CD4+ activadas. Los datos sugieren que estos receptores participan en una "sinapsis" intercelular que transmite órdenes de proliferación de las células T CD4+ activadas al músculo liso, como mecanismo que vincula inflamación y remodelación.

Financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (PI05/2478).

#### ENCUESTA DE OPINIONES Y CREENCIAS SOBRE EL ASMA

C. Villasante Fernández-Montes<sup>1</sup>, C. Cisneros Serrán<sup>2</sup>,  
J. Molina Paris<sup>3</sup>, J.L. Aranguen López<sup>4</sup>, C. Álvarez<sup>5</sup>,  
D. Díaz Méndez<sup>6</sup> y M.A. Ruiz Díaz<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz: Neumología; <sup>2</sup>Hospital de la Princesa: Neumología; <sup>3</sup>Centro de Salud Francia I: Neumología; <sup>4</sup>Clínica Madrid: Medicina de familia; <sup>5</sup>AstraZeneca: Departamento de relaciones corporativas; <sup>6</sup>Universidad a Distancia de Madrid: Facultad de Ciencias Sociales, Jurídicas y Humanidades; <sup>7</sup>Universidad Autónoma de Madrid: Facultad de Psicología.

**Introducción:** El objetivo es conocer las opiniones y creencias que tienen las personas que padecen asma y el público en general sobre el asma y su tratamiento, mediante la realización de una encuesta breve y fácil de cumplimentar.

**Material y métodos:** Se diseñó un cuestionario autoadministrado de reducida longitud (11 preguntas cerradas y una abierta). Las preguntas fueron formuladas por un panel de 8 expertos, teniendo en cuenta las opiniones recogidas en 2 grupos focales de pacientes asmáticos y la experiencia clínica de los expertos. Las preguntas cerradas fueron de opción múltiple. Se registraron: grado de conocimiento de la enfermedad, sexo y edad. La muestra fue seleccionada al azar, permitiendo participar a todas las personas asistentes a la II Semana del Asma que desearon hacerlo. Los cuestionarios fueron anónimos y se informó del propósito de la encuesta. Las preguntas cerradas se analizaron por frecuencias y porcentajes y contrastadas mediante las chi-cuadrado de homogeneidad e independencia. La pregunta abierta se valoró por reducción semántica.

**Resultados:** Se recogieron 2.024 cuestionarios. El 67,8% fueron completados por mujeres, con edad media de 43 años (± 19,26). El 90%

manifiesta conocer el asma (80% por padecerla). La mayoría (51%) piensa que el asma es un tipo de alergia, el 64% que es una enfermedad fácil de diagnosticar y el 66% que no es curable. El 84% piensa que el asma puede aparecer a cualquier edad, aunque un porcentaje significativo (11%) piensa que su aparición típica es en la infancia. La mayoría reconoce adecuadamente los síntomas típicos: ahogos (85%), pitos al respirar (79%) y tos (51%). El 53% piensa que los síntomas son bastante limitantes y un 51% está de acuerdo con que la enfermedad puede ser mortal. El 66% piensa que los tratamientos son eficaces y un 53% que tienen pocos efectos secundarios. Las creencias más frecuentes inciden en la ausencia de cura (58%) y el perjuicio de abandonar la medicación (41%). Las preocupaciones dominantes son: síntomas (35%), limitación de la CVRS (18%), cronificación (7%) y agravamiento (6%). No se encontraron diferencias apreciables entre los participantes que padecían asma y los que no conocían la enfermedad.

**Conclusiones:** Se ha elaborado un cuestionario breve y útil para recoger las opiniones, creencias y preocupaciones sobre el asma en el público en general. Los encuestados reconocen adecuadamente la etiología y sintomatología de la enfermedad y manifiestan preocupación por su gravedad y tratamiento.

#### ESTUDIO COMPARATIVO DE LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL INESPECÍFICA CON MANITOL Y ADENOSINA

X. Muñoz Gall<sup>1</sup>, O. Roca Gas<sup>1</sup>, F. Torres Benítez<sup>2</sup>, P. Sabín<sup>3</sup>, A.C. Domínguez<sup>1</sup>, F. Morell Brotad<sup>1</sup> y M.J. Cruz Carmona<sup>1</sup>

Hospital Vall d'Hebron: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Farmacia; <sup>3</sup>Universidad Autónoma de Barcelona: Laboratorio de Bioestadística y Epidemiología.

**Introducción:** La adenosina y el manitol son actualmente los métodos farmacológicos indirectos más usados para testar la hiperrespuesta bronquial inespecífica. El objetivo del presente estudio ha sido comparar la rentabilidad diagnóstica de ambos métodos en pacientes ya diagnosticados de asma bronquial.

**Material y métodos:** Se han estudiado 27 pacientes con asma bronquial leve o moderada persistente según la clasificación de la GINA, diagnosticados como mínimo un año previo a la realización del estudio y tratados únicamente con corticosteroides inhalados y B2 a demanda. En todos ellos se practicó en días sucesivos, una prueba de metacolina, una prueba de manitol y dos pruebas de adenosina realizando en una de ellas la nebulización con dosímetro y en la otra respirando el paciente a volumen corriente. Tanto en la prueba de metacolina como en las de la adenosina se calculó la PC20, considerándose la prueba negativa cuando la PC20 a la metacolina fue > 16 mg/ml y PC20 a la adenosina > 400 mg/ml en cualquiera de los dos métodos. En el caso del manitol se calculó la PD15 y la prueba se consideró negativa cuando la PD15 fue > 160 mg. Se consideró la prueba de la metacolina como la prueba de referencia diagnóstica.

**Resultados:** Se trataba de 9 hombres y 18 mujeres, con una edad media de 43 ± 13 (r-33-55) y no fumadores. La prueba de metacolina fue positiva en 19, la prueba de manitol en 14 y la de adenosina en 22 con el método de volumen corriente y en 16 al usar un dosímetro. En la tabla siguiente se detalla el rendimiento diagnóstico de ambas pruebas.

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)	Exactitud (%)	Índice de concordancia kappa
Adenosina VC	89,5	42,9	81,0	60,0	76,9	0,355
Adenosina dosímetro	63,2	57,1	80,0	36,4	61,5	0,172
Manitol	73,7	100,0	100,0	58,3	80,8	0,601

**Conclusiones:** La rentabilidad diagnóstica de la prueba de manitol es superior a la de la adenosina cuando se toma como referencia la prueba de metacolina.

#### ESTUDIO ROCA (REGISTRO OMALIZUMAB EN CÁCERES)

J.C. Serrano Rebollo, M.A. Sojo González, J. Corral Peñafiel, M. Díaz Jiménez, R. Gallego Domínguez, M. Serradilla Sánchez, I. Utrabo Delgado y G. Sevillano González

Hospital San Pedro de Alcántara: Neumología.

**Introducción:** El asma bronquial es una enfermedad respiratoria crónica en la que juega un papel importante la IgE. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, indicado en pacientes con asma persistente severo (nivel V de la GINA) con componente alérgico. Los objetivos son: 1. Describir el perfil de los pacientes tratados con Xolair® en nuestra sección. 2. Evaluar los cambios clínicos y grado de control de síntomas tras ser tratados con Xolair®. 3. Evaluar los cambios en la función pulmonar tras el tratamiento.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en el que se evalúan las características de los pacientes tratados con omalizumab. Mediante la revisión de las Historias clínicas, se recogen 80 ítems relacionados con aspectos epidemiológicos, clínicos, funcionales y terapéuticos, antes y después de iniciar el tratamiento con Xolair®.

**Resultados:** Incluimos 16 pacientes observando una proporción mayor de mujeres en la muestra, 10/6 varones. La edad media es de 47 años, con un IMC medio de 27,93 kg/m<sup>2</sup>. El tiempo medio de evolución del asma bronquial es de 16,56 años. Con respecto a los antecedentes personales de alergia, el 68,8% de los pacientes estudiados tenía antecedentes de rinitis, el 50% conjuntivitis y el 43,8% sinusitis. Sólo 1 paciente es fumador activo (6,3%). 14 de los 16 pacientes presenta test cutáneo+. El 71,5% de los casos había tenido más de 2 agudizaciones al año, con una media de 4. Todos los pacientes utilizaban el B2 de rescate todos los días, con una media de 2-3 inhalaciones/día y el 56,3% utilizaban corticoide oral antes de iniciar el tratamiento con Xolair®. Al analizar la función pulmonar de los pacientes previa a la iniciación del tratamiento con Xolair®, observamos un FEV<sub>1</sub> medio del 68,69% y un FEV<sub>1</sub>/FVC medio de 64,38. El 62,5% presenta síntomas diurnos y nocturnos antes de iniciar el tratamiento. La puntuación media del ACTTest es de 10,71 (asma no controlada). El tiempo medio transcurrido desde la prescripción del tratamiento con Xolair® fue de 409 días y la dosis media prescrita fue de 265 mg. Tras el tratamiento con Xolair®, el FEV<sub>1</sub> medio es de 81,5% y el FEV<sub>1</sub>/FVC medio de 72. El ACTTest medio post-tratamiento con Xolair® es de 18,71. El 94%(15/16) continúan con el tratamiento actualmente.

**Conclusiones:** Durante el tratamiento con omalizumab: 1. Se observa una reducción de los síntomas y un mejor del control del asma. 2. Mejoría en las pruebas de función pulmonar. 3. Disminución progresiva del uso de corticoides orales.

#### EVALUACIÓN ECONÓMICA DE INNOVACIONES TERAPÉUTICAS EN EL ASMA: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS RECOMENDACIONES METODOLÓGICAS EN LA LITERATURA

C. Villasante Fernández-Montes<sup>1</sup>, C. Polanco<sup>2</sup>, X. Badia<sup>3</sup> y C. Álvarez Sanz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital La Paz; <sup>2</sup>IMS Health: Economics & Outcomes Research;

<sup>3</sup>IMS Health: Health Economics & Outcomes Research;

<sup>4</sup>Astrazeneca: Dep. Farmacoeconomía.

**Introducción:** La creciente prevalencia del asma, así como el coste asociado a su manejo clínico y terapéutico, explican el prominente papel de los estudios de evaluación económica. Sin embargo, su calidad y validez es mejorable a partir del seguimiento de ciertas reco-



mendaciones metodológicas. Nuestro objetivo es recopilar las principales características y directrices para la evaluación económica de programas e innovaciones terapéuticas en el asma.

**Material y métodos:** Revisión sistemática de la literatura existente en las bases de datos bibliográficas a partir de los siguientes descriptores MeSH: "asthma" y "economics". Artículos publicados en los últimos 10 años en inglés o español, completada a partir de literatura gris y el análisis de las referencias secundarias. Dos revisores examinaron independientemente los títulos y abstracts para decidir su inclusión; en caso de discrepancia, se revisó el texto completo. Se seleccionaron y agruparon tanto las limitaciones encontradas en los análisis como las recomendaciones metodológicas.

**Resultados:** Se incluyen 43 estudios cuyo análisis generó las siguientes recomendaciones metodológicas: *Fuentes de información:* ensayos clínicos con un horizonte temporal de al menos un año, que basen su análisis en intention to treat; registros y bases de datos epidemiológicos. *Tipo de estudio:* a los análisis habituales se añade el coste-consecuencia; en cualquier caso, debe explicitarse la perspectiva del análisis, la elección del comparador más apropiado y el umbral de eficiencia asumido; se aconseja emplear cuestionarios genéricos pero también los específicos para asma. *Eficacia/efectividad:* son necesarias medidas de eficacia más exhaustivas, así como evitar la inapropiada traslación entre eficacia y efectividad. *Costes:* se detecta un excesivo énfasis en los costes farmacológicos y una omisión del coste de exacerbaciones, así como de los costes indirectos.

**Conclusiones:** Las evaluaciones económicas de innovaciones terapéuticas para el asma emplean medidas de efectividad que no consideran las distintas vertientes implicadas en el control de estos pacientes y suelen carecer de un horizonte temporal suficientemente largo para representar adecuadamente la cronicidad de esta enfermedad.

## IMPORTANCIA DE LA VARIABLE SEXO EN LA HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

A. Lloris Bayo, M. Perpiñá Tordera y V. Macián Gisbert

Hospital Universitari La Fe: Neumología.

**Introducción:** Es un hecho conocido que el sexo femenino es un factor directamente relacionado con una mayor morbi-mortalidad del asma y un mayor grado de gravedad. Sin embargo, los mecanismos patogénicos implicados en este hecho son todavía poco conocidos.

**Material y métodos:** Estudiamos a 147 pacientes asmáticos (88 mujeres; edad media  $35,4 \pm 14$  años; tiempo de evolución del asma  $3,6 \pm 4,2$  años), con grados de gravedad intermitente (80%) y persistente leve (20%), y que no llevaran tratamiento con esteroides inhalados con el fin de evitar un posible factor de confusión. Realizamos a todos ellos espirometría basal, determinación de óxido nítrico exhalado (ONE) y test de provocación bronquial siguiendo las recomendaciones de la European Respiratory Society. Calculamos PC20 (dosis de histamina capaz de provocar una caída del 20% en el FEV<sub>1</sub> respecto al basal) y deltaFVC (porcentaje de caída de FVC en el momento en el que el FEV<sub>1</sub> cae un 20% respecto al basal) por interpolación log-lineal. En el análisis estadístico además de los descriptivos se utilizó la correlación de Pearson para el análisis univariado y el análisis de regresión lineal para el multivariado.

**Resultados:** Los parámetros espirométricos basales estuvieron dentro del rango de normalidad en todos los pacientes (FEV<sub>1</sub>  $101 \pm 12\%$ ; FVC  $107 \pm 13\%$ ; FEV<sub>1</sub>/FVC  $79 \pm 6,8$ ). La media del valor de ONE fue de  $20,2 \pm 17,7$  ppb, y las medias de PC<sub>20</sub> y deltaFVC fueron de  $2,55 \pm 2,3$  mg/ml y  $8,6 \pm 6,3\%$ , respectivamente, sin que se encontraran diferencias significativas entre hombres y mujeres en ninguno de los parámetros. El índice de masa corporal (IMC) fue de  $25,67 \pm 5,1$ . Encontramos correlación significativa entre PC<sub>20</sub> y las variables ONE, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC y sexo ( $p < 0,05$ ), pero no con deltaFVC, IMC, tiempo de evolución del asma y hábito tabáquico. En el análisis de regresión

lineal para determinar el modelo de predicción de PC<sub>20</sub> (variable dependiente), resultaron incluidas las variables ONE, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC y también la variable sexo, siendo R<sup>2</sup> ajustada = 0,40 ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones:** El mayor grado de hiperrespuesta bronquial en las mujeres, aún con función pulmonar normal, puede ser, al menos en parte, responsable del riesgo aumentado de padecer asma y de su mayor morbimortalidad.

## IMPORTANCIA DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN EL PERFIL DEL PACIENTE CON ASMA NO ATÓPICA

A. Pacheco<sup>1</sup>, V. Faro<sup>2</sup>, J.L. Vallejo<sup>3</sup>, A. Royuela<sup>4</sup>, M. Cuevas<sup>5</sup> y A. Sueiro<sup>1</sup>

Hospital Ramón y Cajal: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Gastroenterología, <sup>3</sup>Radiología, <sup>4</sup>Unidad de Bioestadística Clínica, <sup>5</sup>Inmunología.

**Introducción:** El reflujo gastroesofágico (RGE) ha sido considerado recientemente como factor complicativo y/o etiopatogénico en el asma, y dado que existen escasos estudios analizando su incidencia en el asma con o sin base alérgica, evaluamos la frecuencia de RGE en dos grupos de asmáticos, extrínsecos (AE) e intrínsecos (AI), sobre una serie total de 109 asmáticos de difícil control enviados a una Unidad Hospitalaria de Asma de Difícil Manejo.

**Material y métodos:** Los 109 asmáticos fueron evaluados prospectivamente para clasificarlos en dos grupos, AE y AI, según la presencia de atopía, esto es, positividad en uno o más test de IgE específicos (RAST) y/o test cutáneos a aeroalérgenos habituales. En cada grupo, se analizaron: edad, nivel de IgE sérica (ELISA) y porcentaje de eosinófilos en sangre periférica así como la presencia de RGE, que se definió como: clínica compatible con RGE (acidez retroesternal, disfagia, disfonía, regurgitación o tos crónica) con respuesta positiva a inhibidores de la bomba de protones, respaldada por una exploración ORL sugerente de RGE, o la evidencia de RGE apreciado en el esofagograma de bario, o de un estudio de 24 horas de pH-metría y/o manometría compatibles con RGE.

**Resultados:** Ver tabla.

Variables	AE	AI	p
Edad*	51,0 (31,7; 59,0)	61,0 (47,0; 72,0)	0,001*
IgE suero total*	264,0 (112,0; 915,0)	46,0 (16,5; 125,0)	0,000*
Porcentaje eosinófilos sangre*	5,1 (3,5; 7,0)	7,0 (4,0; 10,0)	0,268
RGE**			0,015*
Sí	24 (43,6%)	33 (67,3%)	
No	31 (56,4%)	16 (32,7%)	

\*Datos como medias (P25; P75). Test de Mann Whitney. \*\*Datos como frecuencia (%). Test  $\chi^2$ . Significación  $p < 0,05$  o menor\*.

**Conclusiones:** Según nuestra experiencia, el perfil del paciente con asma sin atopía en comparación con el portador de asma extrínseco, se caracteriza por tener más edad, por un nivel menor de IgE sérica y por más presencia de reflujo gastroesofágico. La mayor prevalencia de éste último en asmáticos con ausencia de hipersensibilidad a aeroalérgenos habituales, podría significar la consideración del RGE como un factor complicativo y/o etiopatogénico, y consecuentemente el tratamiento del mismo podría suponer una repercusión favorable en el curso del asma.

## ÍNDICE DE MASA CORPORAL DEL ASMÁTICO: RELACIÓN CON LA GRAVEDAD Y EL NÚMERO DE CONSULTAS MÉDICAS

E. Martínez Moragon<sup>1</sup>, A. de Diego Damiá<sup>2</sup>, M. Palop Cervera<sup>3</sup>, J. Serra Batlles<sup>4</sup>, C. Pellicer Ciscar<sup>5</sup> y P. Casan Clarà<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Sagunto; <sup>2</sup>Consortio Hospital General Universitario: Neumología; <sup>3</sup>Hospital Universitario La Fe: Neumología; <sup>4</sup>Hospital General de Vic: Neumología; <sup>5</sup>Hospital Francesc de Borja (Gandía): Neumología; <sup>6</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau: Neumología.

**Introducción:** El objetivo del presente trabajo ha sido determinar en una muestra amplia de asmáticos españoles, si el índice de masa corporal (IMC) se relaciona con la gravedad del asma y el diferente manejo de la enfermedad.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico prospectivo observacional de 616 pacientes asmáticos (393 mujeres y 223 hombres) seguidos durante un año en las consultas de neumología de diferentes áreas geográficas españolas (estudio asma-cost). En todos ellos se recogieron variables socio-demográficas, clínicas y de resultados en salud (utilización de recursos sanitarios, fármacos utilizados, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios). Se han analizado las diferencias en función del IMC de los pacientes.

**Resultados:** 219 pacientes tenían asma intermitente, 153 asma persistente leve, 170 persistente moderada y 164 persistente grave. El IMC medio fue de  $27,4 \pm 4,8$  (mínimo 16,6 y máximo 45). Establecimos 3 grupos en función del IMC: normal (IMC < 25), sobrepeso (IMC: 25-29) y obeso (IMC > 30). Los asmáticos obesos eran predominantemente mujeres y tenían mayor gravedad de asma, mayor edad, más síntomas diurnos y nocturnos, llevaban una dosis diaria mayor de corticoides inhalados y de betamiméticos de acción larga, eran visitados con mayor frecuencia por el médico de atención primaria (no por el neumólogo) y acudían con más frecuencia a las urgencias hospitalarias (ANOVA,  $p < 0,05$ ) (tabla). Analizando por separado a los pacientes según el nivel de gravedad de su asma, se mantienen estas diferencias en función del IMC (ANOVA,  $p < 0,05$ ) para la edad y las visitas a atención primaria y urgencias.

	Edad	Visitas primaria	Urgencias hospital	Gravedad asma (I/L/M/G)	Sexo (H/M)
Normal (n = 188)	43 ± 19	6,16 ± 1,8	0,08 ± 0,2	43/58/50/37	59/129
Sobrepeso (n = 266)	56 ± 15	6,74 ± 1,7	0,12 ± 0,4	64/57/78/67	116/150
Obesidad (n = 162)	61 ± 15	9,38 ± 1,9	0,38 ± 0,5	22/38/42/60	48/114

Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en todos los parámetros de la tabla.

**Conclusiones:** El IMC del asmático se relaciona con su edad, sexo y la gravedad de su asma. Dentro del mismo nivel de gravedad de asma, los asmáticos obesos acuden con más frecuencia a los médicos de atención primaria y a los servicios de urgencia.

#### MECANISMOS DE REMODELACIÓN BRONQUIAL EN EL ASMA I: DESARROLLO DE UN COMPARTIMENTO DE NON-ORGANIZED AIRWAY CONTRACTILE ELEMENTS (NOACE)

D. Ramos Barbón<sup>1</sup>, R. Fraga Iriso<sup>1</sup>, N. Brienza<sup>1</sup>, C. Montero Martínez<sup>1</sup>, H. Vereá Hernando<sup>1</sup>, R. Olivenstein<sup>2</sup>, C. Lemiere<sup>3</sup>, P. Ernst<sup>2</sup>, Q.A. Hamid<sup>2</sup> y J.G. Martín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC): Unidad de Investigación Respiratoria; <sup>2</sup>McGill University: Meakins-Christie Laboratories, Montreal; <sup>3</sup>Hôpital Sacre Coeur: Division Respiratoire, Montreal.

**Introducción:** El incremento de la cantidad de músculo liso bronquial corregido por el tamaño de la vía respiratoria ("masa de músculo liso") es un componente prominente del remodelado bronquial en el asma y puede contribuir causalmente al mecanismo de la hiperreactividad bronquial. Estudios previos han sugerido que este crecimiento ocurre en parte mediante hiperplasia, pero han fallado en detectar marcadores de proliferación celular en el músculo. En este estudio hemos explorado el origen de la hiperplasia del músculo liso.

**Material y métodos:** En biopsias bronquiales de sujetos control (n = 7) y asmáticos moderados (n = 12) y graves (n = 10) se realizó colocalización inmunohistoquímica de alfa-actina de músculo liso

(alfa-SMA) y del marcador de proliferación celular PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), seguido de morfología cuantitativa.

**Resultados:** En los asmáticos se halló en la lamina propia un espectro de células alfa-SMA+ con criterio morfológico de variación fenotípica desde células madre subepiteliales en estadio incipiente de diferenciación, hasta miofibroblastos y finalmente células pre-músculo liso en cuasi-aposición a haces musculares. El análisis morfométrico de esta población celular resultó en un gradiente incremental de controles (trazas) a asmáticos moderados y graves respectivamente, de su masa ( $0,313 \pm 0,122$ ;  $6,087 \pm 2,025$ ;  $18,683 \pm 7,895$ ; media  $\pm$  error estándar,  $\times 10^{-3}$ , adimensional;  $p = 0,017$ ) y frecuencia de proliferación (células alfa-SMA+PCNA+;  $1,493 \pm 0,754$ ;  $2,604 \pm 0,845$ ;  $8,999 \pm 2,048$ ; células/mm<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ).

**Conclusiones:** En los asmáticos, se desarrolla entre el epitelio y el músculo liso bronquial un gradiente fenotípico celular alfa-SMA+ con masa y actividad proliferativa concomitantes con la gravedad del asma. Este compartimento celular puede contribuir al crecimiento hiperplásico del músculo liso bronquial al completar su maduración y migración, y aponerse a los haces musculares. Proponemos para este espectro celular el concepto y término de *non-organized airway contractile elements* (NOACE).

Financiado por: The Richard and Edith Strauss Canada Foundation y el Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (fondos CP04/00313 y PI05/2478).

#### MECANISMOS DE REMODELACIÓN BRONQUIAL EN EL ASMA II: CÉLULAS T CD3+ SE YUXTAPONEN A COMPARTIMENTOS PROLIFERATIVOS DE MÚSCULO LISO BRONQUIAL Y NON-ORGANIZED AIRWAY CONTRACTILE ELEMENTS (NOACE)

D. Ramos Barbón<sup>1</sup>, R. Fraga Iriso<sup>1</sup>, N. Brienza<sup>1</sup>, C. Montero Martínez<sup>1</sup>, H. Vereá Hernando<sup>1</sup>, R. Olivenstein<sup>2</sup>, C. Lemiere<sup>3</sup>, P. Ernst<sup>2</sup>, Q.A. Hamid<sup>2</sup> y J.G. Martín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC): Unidad de Investigación Respiratoria; <sup>2</sup>McGill University: Meakins-Christie Laboratories, Montreal; <sup>3</sup>Hôpital Sacre Coeur: Division Respiratoire, Montreal.

**Introducción:** Estudios en modelación experimental han sugerido que las células T dirigen la remodelación del músculo liso de las vías respiratorias mediante inducción de proliferación mediada por contacto intercelular directo entre células T y miocitos. El objetivo del presente estudio es buscar en el asma humana evidencia de contacto entre células T y células musculares lisas o sus precursores, en asociación con proliferación celular.

**Material y métodos:** En biopsias bronquiales de controles (n = 7) y asmáticos moderados (n = 16) y graves (n = 14), se realizó triple colocalización inmunohistoquímica para la detección de CD3, alfa-actina de músculo liso (alfa-SMA) y el marcador de proliferación celular PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*), seguida de morfología cuantitativa.

**Resultados:** Se encontró un gradiente, de controles a asmáticos moderados y graves respectivamente, de: (a) infiltración por células T ( $19,31 \pm 3,61$ ;  $46,21 \pm 7,18$ ;  $177,97 \pm 29,76$ ; media  $\pm$  error estándar, células CD3+/mm<sup>2</sup>;  $p = 0,001$ ); (b) masa de músculo liso ( $0,06 \pm 0,02$ ;  $0,19 \pm 0,02$ ;  $0,42 \pm 0,07$ ; adimensional;  $p < 0,001$ ); (c) masa de NOACE ( $0,31 \pm 0,12$ ;  $6,38 \pm 1,42$ ;  $17,46 \pm 5,23$ ;  $\times 10^{-3}$ , adimensional;  $p = 0,009$ ); y (d) eventos de yuxtaposición entre células CD3+ y células alfa-SMA+, en NOACE ( $1,79 \pm 0,87$ ;  $4,71 \pm 1,31$ ;  $12,49 \pm 3,27$ ; eventos/mm<sup>2</sup>;  $p = 0,014$ ). Un 17,2% ( $\pm 3,2\%$ ) de estos contactos se produjo entre células T y células alfa-SMA+ en proliferación (PCNA+), de forma prácticamente exclusiva en los asmáticos ( $p = 0,015$ ). La masa de músculo liso se correlacionó con la masa de NOACE ( $R = 0,440$ ,  $p = 0,012$ ) y la frecuencia de yuxtaposición celular CD3+/alfa-SMA+ en NOACE ( $R = 0,387$ ,  $p = 0,031$ ).

**Conclusiones:** En el asma se observan eventos de yuxtaposición sugerente de contacto intercelular directo, entre células T y células de NOACE en proliferación. La asociación de la frecuencia de estos eventos y la masa de NOACE con un gradiente de masa de músculo liso en proporción a la gravedad del asma, sobre la base de los antecedentes en asma experimental, sugiere que las células T pueden contribuir al crecimiento hiperplásico de la masa de músculo liso a través de la inducción de proliferación de células precursoras alfa-SMA+ en el compartimento NOACE, mediante un mecanismo de contacto directo.

Financiado por: Strauss Canada Foundation y FIS (ISCIII).

### NUESTRA EXPERIENCIA CON OMALIZUMAB EN UN GRUPO DE ASMÁTICOS TRAS SEIS MESES DE SEGUIMIENTO. RESULTADOS PRELIMINARES

E. Vera Solsona, E. Mincholé Lapuente, L. Martínez Romero, L. Pérez Giménez, J.Á. Carretero Gracia, E. Chacón Vallés y S. Bello Dronca

Hospital Universitario Miguel Servet: Neumología.

**Introducción:** En el asma grave no controlado, en pacientes con sensibilización a alérgenos perennes, omalizumab ha demostrado disminuir el número de exacerbaciones, la dosis de corticoides inhalados (CI) requerida y mejorar el grado de control del asma. Presentamos los resultados preliminares del seguimiento a seis meses de los 15 primeros pacientes tratados con omalizumab en nuestro medio.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo descriptivo de 15 pacientes (13M y 2V) de 17 a 63 años, tratados con omalizumab por presentar asma grave no controlado, de un mínimo de dos años de evolución, con sensibilización a alérgenos perennes. Se estudian variables espirométricas, número de exacerbaciones, dosis requeridas de corticoides, necesidad de medicación de rescate y cuestionario de control de asma (ACT), antes y a los 6 meses de iniciar tratamiento con omalizumab, así como los efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento.

**Resultados:** Un paciente abandonó tratamiento en la primera dosis por aparición de fiebre e infección respiratoria, el resto continuó al menos 6 meses. El FEV<sub>1%</sub> predicho mejoró en 4 pacientes, empeoró en 1 y no se modificó en 9. El n.º medio de exacerbaciones en los 6 meses previos y posteriores al tratamiento descendió de 5,8 a 2,2. La dosis de CI pudo reducirse en 3 pacientes, debió aumentarse en 1 y se mantuvo igual en 10. La necesidad de medicación de rescate se redujo de 4,1 a 1,9 dosis/día. La puntuación media en el cuestionario ACT mejoró de 15,4 a 20,7 puntos. Los EA relacionados con el tratamiento fueron: inflamación en el lugar de punción en 2 casos, rinitis en 1 y prurito pasajero generalizado en 1, en ningún caso estos EA impidieron proseguir tratamiento.

**Conclusiones:** La utilización de omalizumab en nuestra población consigue mejorar el control del asma, disminuir el n.º de exacerbaciones y utilización de la medicación de rescate sin mejoría de la función pulmonar y con escasos efectos secundarios.

### OMALIZUMAB (XOLAIR) EN ASMA GRAVE NO CONTROLADA: DOS AÑOS DE EXPERIENCIA CLÍNICA

M.C. Vennera<sup>1</sup>, R. Mora<sup>2</sup>, A. Valero<sup>1</sup>, J. Bartra<sup>1</sup>, R. Muñoz<sup>1</sup> y C. Picado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic: Neumología-Immunoalergia; <sup>2</sup>Novartis: Dpto. Médico.

**Introducción:** Omalizumab, anticuerpo monoclonal anti-IgE, está indicado como tratamiento adicional en asma alérgica grave persistente no controlada. Nuestro objetivo es describir los resultados observados en los 2 primeros años de experiencia clínica con omalizumab en nuestro servicio.

**Material y métodos:** De mayo de 2006 a octubre de 2008 se trató con omalizumab a 44 pacientes (28M y 16V), con una edad media de 48 años (18-68), trece con triada de Widal (asma, poliposis e intolerancia a la aspirina). Todos ellos estaban tratados con corticoides inhalados y broncodilatadores de larga acción, con una media de 5 exacerbaciones que requirieron tratamiento con corticoides orales en el año previo. La dosis de omalizumab se estableció según ficha técnica sin superar la dosis máxima autorizada. Tras la visita inicial, se inició el tratamiento y los controles periódicos y a los 4 meses se evaluó la eficacia y la conveniencia de proseguirlo según el número de exacerbaciones, espirometría, uso de corticoides inhalados y orales, impresión subjetiva del paciente, cuestionario ACQ y seguridad del tratamiento.

**Resultados:** De los 44 pacientes que iniciaron tratamiento, en 2 fue suspendido por falta de eficacia (4%) y 1 por efectos adversos (2%). Diecinueve pacientes llevan más de 1 año, 13 entre 16 semanas y 1 año, y 9 menos de 16 semanas. De los 32 pacientes que llevan más de 16 semanas de tratamiento, 21 alcanzaron un control completo y 11 presentaron marcada mejoría. La reducción media en el cuestionario ACQ fue de 1,5 puntos. Después del 1er. año, la dosis media de corticoides inhalados y corticoides orales pudo reducirse en 40 y 90%, respectivamente, (44 y 100% en los que tienen Triada de Widal). Los síntomas debidos a poliposis en los últimos, mejoraron significativamente en 11 de los 13 (85%). No hubo cambios significativos en la espirometría. El tratamiento fue bien tolerado y seguro.

**Conclusiones:** En nuestra serie de 44 pacientes asmáticos graves, incluyendo 13 con triada de Widal, omalizumab mostró datos muy favorables de control del asma, reducción de corticoides inhalados y orales, y muy buen perfil de seguridad en la práctica clínica real.

### PERFIL DE PACIENTES QUE CONTINÚAN EN TRATAMIENTO CON OMALIZUMAB

M.C. Vennera Trunzo<sup>1</sup>, C. Picado Vallés<sup>1</sup>, T. Chivato Pérez<sup>2</sup>, R. Mora Ripoll<sup>3</sup> y J. Casafont Torres<sup>3</sup>, en nombre del Grupo de Trabajo del estudio PAX-REC

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona: Neumología; <sup>2</sup>Hospital Central de Defensa: Neumología; <sup>3</sup>Novartis Farmacéutica S.A.: Departamento Médico.

**Introducción:** Omalizumab (Xolair®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE circulante, bloqueando el inicio de la respuesta alérgica. En los ensayos clínicos realizados en pacientes asmáticos graves no controlados, el tratamiento adicional con omalizumab ha demostrado que reduce las exacerbaciones, mejora la sintomatología, permite disminuir el uso de corticoides y de medicación de rescate, y aumenta la calidad de vida. Su rendimiento en práctica clínica habitual ha resultado similar al observado en los ensayos clínicos publicados. El objetivo es describir el perfil de los pacientes, en la práctica clínica habitual, que continúan con omalizumab tras las 16 semanas iniciales de tratamiento.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, multicéntrico, realizado en pacientes asmáticos graves no controlados a pesar de un tratamiento optimizado, de acuerdo con la indicación autorizada vigente para omalizumab, que como mínimo 16 semanas antes de la recogida de datos empezaron el tratamiento y continuaban con él en el momento de la última visita. Se registraron datos de la historia clínica previos al inicio del tratamiento y del momento de la última visita. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete SAS versión 9.1.3.

**Resultados:** Se incluyó a 150 pacientes valorables (75% mujeres). Sus características basales principales fueron las siguientes: edad media = 49,3 años (DT = 15,0); IgE total media = 327,6 UI/ml (DT = 248,6), con un 6% de pacientes con niveles séricos de IgE total > 700 UI/ml; peso medio = 71,6 kg (DT = 15,2); pruebas cutáneas positivas a aeroa-

lérgenes perennes = 96,9% de los pacientes; FEV<sub>1</sub> < 80% = 85,3% de los pacientes; dosis mensual media = 276,3 mg (DT = 64,7), recibiendo el tratamiento cada cuatro semanas en un 53,1%. En los pacientes respondedores, la respuesta terapéutica fue moderada (18%), buena (53,3%) o excelente (24,1%), según la valoración de GETE. El uso de corticoides sistémicos se pudo disminuir en un 54% de los pacientes ( $p < 0,05$ ). El uso de corticoides inhalados se pudo disminuir en el 9% de los pacientes ( $p < 0,05$ ). La función pulmonar (espirometría) permaneció estable o con ligera mejoría (incremento medio  $\geq 10\%$  en el FEV<sub>1</sub> ( $p < 0,05$ )).

**Conclusiones:** Tras al menos 16 semanas de tratamiento con omalizumab, el paciente asmático grave respondedor presenta en el 80% de los casos una buena o muy buena respuesta terapéutica, evidenciada por la notable mejoría sintomática y la reducción del consumo de corticoides.

### PH EN CONDENSADO DE AIRE EXHALADO (CAE) E HIPERRESPUESTA BRONQUIAL INESPECÍFICA (HRBI)

X. Muñoz Gall<sup>1</sup>, O. Roca Gas<sup>1</sup>, F. Torres Benítez<sup>2</sup>, P. Sabin<sup>3</sup>, A.C. Domínguez<sup>1</sup>, F. Morell Brota<sup>1</sup> y M.J. Cruz Carmona<sup>1</sup>

Hospital Vall d'Hebron: <sup>1</sup>Neumología, <sup>3</sup>Farmacía;

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Barcelona.

**Introducción:** La monitorización de la HRBI y del pH del CAE se han propuesto como métodos de control del asma bronquial. El objetivo del presente estudio ha sido averiguar por primera vez si existe relación entre ambas medidas.

**Material y métodos:** Se han estudiado 26 pacientes (edad  $43 \pm 13$ ; 17 mujeres, no fumadores) con asma bronquial leve o moderada persistente según la clasificación de la GINA, diagnosticados como mínimo un año previo a la realización del estudio y tratados únicamente con corticosteroides inhalados y B2 a demanda. En todos ellos se practicó en días sucesivos, determinación del pH en CAE, una prueba de metacolina, de manitol y de adenosina. Tanto en la prueba de metacolina como en las de la adenosina se calculó la PC20, considerándose la prueba negativa cuando la PC20 a la metacolina fue  $> 16$  mg/ml y PC20 a la adenosina  $> 400$  mg/ml. En el caso del manitol se calculó la PD15 y la prueba se consideró negativa cuando la PD15 fue  $> 160$  mg.

**Resultados:** Al realizar una regresión de Pearson entre la PC20 y el pH del CAE en los pacientes con positividad de las pruebas de HRBI no se halló ningún tipo de correlación (coeficiente correlación pH/metacolina 0,2; pH/manitol 0,2 y pH/adenosina 0,1).

		N	Media	DE	p
<b>Metacolina</b>					
pH predesgasificación	Negativa	7	6,72	0,275	0,996
	Positiva	19	6,72	0,581	
pH postdesgasificación	Negativa	7	8,1	0,578	
	Positiva	19	7,81	0,846	
<b>Adenosina</b>					
pH predesgasificación	Negativa	11	6,68	0,406	0,749
	Positiva	15	6,75	0,588	
pH postdesgasificación	Negativa	11	7,70	0,780	
	Positiva	15	8,02	0,783	
<b>Manitol</b>					
pH predesgasificación	Negativa	12	6,72	0,260	0,995
	Positiva	14	6,72	0,667	
pH postdesgasificación	Negativa	12	7,97	0,632	
	Positiva	14	7,81	0,910	

**Conclusiones:** No existe relación entre los valores del pH en el CAE y el grado de HRBI medida tanto por métodos directos como indirectos. Probablemente el pH en el CAE y la HRBI miden efectos distintos y,

por tanto, deberían ser usados independientemente en el control de pacientes con asma bronquial.

### PREVALENCIA DEL GRADO DE CONTROL DE ASMA SEGÚN EL GRADO DE SEVERIDAD DE UNA POBLACIÓN ASMÁTICA

S. Pascual Erquicia<sup>1</sup>, I. Urrutia<sup>1</sup>, A. Ballaz<sup>1</sup>, C. Esteban<sup>1</sup>, U. Aguirre<sup>2</sup>, I. Larrea<sup>3</sup>, I. Arrizubieta<sup>1</sup> y M.J. Fernández de Rivera<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Galdakao: Neumología, Unidad de Investigación.

<sup>2</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública; <sup>3</sup>Hospital de San Eloy: Neumología.

**Introducción:** La mayoría de los autores apuntan que los términos de severidad y control no deberían ser contemplados como sinónimos, ya que, los pacientes con asma severa pueden estar bien controlados con altas dosis de tratamiento y pacientes con asma leve pueden estar peor controlados. Los objetivos de este estudio han sido evaluar el grado de control de asma según el grado de severidad de una población asmática ajustado por la edad, la duración de la enfermedad, el índice de masa corporal (IMC), la ansiedad y el apoyo social.

**Material y métodos:** Estudio transversal multicéntrico en el que se ha estudiado a la población de asmáticos que acuden a las consultas jerarquizadas de Neumología de los hospitales de Galdakao y San Eloy en Vizcaya. Se han incluido pacientes con diagnóstico previo de asma y seguimiento por el neumólogo de al menos un año. Se ha elaborado un cuestionario para la recogida de síntomas, así como para la recogida del tratamiento. Para clasificar el grado de severidad hemos utilizado las recomendaciones de tratamiento establecidas por la guía GINA en cada escalón de gravedad. Para establecer el grado de control se han utilizado criterios establecidos en la guía GINA 2007 de niveles de control de asma. Se realizó espirometría basal a todos los pacientes, registrándose un valor basal preciso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), según la normativa SEPAR. Se desarrollaron modelos de regresión logística multicategorica para la determinación de la prevalencia de buen control de asma, asumiéndose significación estadística para valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se ha incluido a 354 sujetos, 164 hombres (46%) y 190 mujeres (54%). La edad media es de 44,2 años. De éstos, 187 (52%) son leves, 30 (8%) moderados y 137 (40%) severos. En las siguientes tablas se presentan, en primer lugar los resultados de la prevalencia del grado de control según el grado de severidad del asma, y en la siguiente la probabilidad (OR) de presentar buen control en cada grupo de severidad ajustado por la edad, IMC, duración de la enfermedad, ansiedad y apoyo social.

	Grado de severidad		
	Leve	Moderado	Grave
Bien controlados	82 (44%)	1 (3%)	0 (0%)
Parcialmente controlados	97 (52%)	22 (73%)	46 (34%)
Mal controlados	8 (4%)	7 (24%)	91 (66%)
Grado de severidad	OR (95%)		Valor p
Leve	1		
Moderado	0,11		< 0,001
Grave	0,017		< 0,001

\* $p < 0,01$  para todos los resultados.

**Conclusiones:** 1. La prevalencia de peor control del asma aumenta según el grado de severidad. 2. Los pacientes con asma moderada presentan un 89% de probabilidad de peor control de asma respecto a los leves, y los severos una probabilidad del 99%.

El estudio ha sido financiado mediante Beca SEPAR. Ayudas a la investigación. Junio 2005.

## RECLUTAMIENTO PULMONAR DE CÉLULAS T CD4+GFP+ ANTÍGENO-ESPECÍFICAS TRAS TRANSFERENCIA ADOPTIVA EN UN MODELO MURINO DE ASMA EXPERIMENTAL

L. Núñez Naveira, L.A. Mariñas Pardo, R. Fraga Iriso, Ó. Amor Carro, A. Centeno Cortés y D. Ramos Barbón

*Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC):  
Unidad de Investigación Respiratoria.*

**Introducción:** Estudios en asma experimental mostraron que las células T CD4+ activadas, coordinadoras de la inflamación crónica, inducen remodelación del músculo liso de las vías respiratorias mediante un mecanismo en el que participa un contacto intercelular directo entre estas células y las células musculares lisas, originando la hipótesis de una "sinapsis" intercelular mediada por receptores de superficie. En el presente trabajo presentamos datos preliminares de desarrollo de un modelo de asma experimental murina dependiente de transferencia adoptiva y seguimiento de células T CD4+ activadas, destinado a investigar en mayor profundidad los mecanismos de la "sinapsis" intercelular.

**Material y métodos:** Células T CD4+ obtenidas de ratones transgénicos DO11.10 que expresan receptor de células T (TCR) específico para ovoalbúmina (OVA) fueron activadas ex vivo y modificadas genéticamente mediante transducción retroviral para inducir expresión permanente de proteína verde fluorescente (GFP). Tras purificación mediante "sorting" citométrico, 100.000 células GFP+ fueron transferidas intravenosamente a ratones receptores (n = 2), subsecuentemente broncoprovocados con OVA (n = 4 controles recibieron células T CD4+ inespecíficas y broncoprovocación con OVA). Seguidamente se realizó medición de reactividad bronquial a metacolina, lavado broncoalveolar (BAL) y seguimiento de las células GFP+ en secciones pulmonares.

**Resultados:** La transferencia de células antígeno-específicas indujo: (a) hiperreactividad bronquial casi-fatal con incremento de resistencia al flujo de un 371% en la dosis inicial de metacolina (1,6 mg/kg); (b) incremento del 435% de leucocitos totales en BAL; y (c) infiltración inflamatoria de las vías respiratorias con presencia de células GFP+.

**Conclusiones:** Cantidades extremadamente pequeñas de células T CD4+ seleccionadas por especificidad antigénica migran a las vías respiratorias tras broncoprovocación específica e inducen asma experimental grave. Este modelo puede facilitar el futuro estudio de los mecanismos del asma dependientes de células T CD4+ efectoras específicas en ausencia de inmunoregulación adaptativa, y los mecanismos moleculares de interacción de estas células con células estructurales durante la remodelación de las vías respiratorias.

*Financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III (PI05/2478), SEPAR (P05/107) y Xunta de Galicia.*

## RELACIÓN ENTRE CRITERIOS SUBJETIVOS Y OBJETIVOS DE ASMA PREMENSTRUAL. CAMBIOS EN SU FRECUENCIA SEGÚN LA DEFINICIÓN UTILIZADA

J.M. Bravo Nieto<sup>1</sup>, A. Pereira Vega<sup>1</sup>, J.A. Maldonado Pérez<sup>1</sup>, F.L. Gil Muñoz<sup>1</sup>, R. Vázquez Oliva<sup>2</sup>, J.M. Ignacio García<sup>3</sup>, R. Ayerbe García<sup>1</sup> e I. Sánchez Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez: Neumología; <sup>2</sup>Hospital Infanta Elena de Huelva: Neumología; <sup>3</sup>Hospital General de la Serranía de Ronda: Neumología.

**Introducción:** No existe una definición estandarizada de Asma Premenstrual (AP). Algunos autores exigen la simple percepción subjetiva de empeoramiento clínico premenstrual (PM), otros exigen la comprobación objetiva del empeoramiento clínico y/o funcional en uno o dos ciclos menstruales consecutivos. Objetivo: analizar las diferencias

en la frecuencia de AP en función de la definición utilizada y la relación entre criterios objetivos y subjetivos de AP.

**Material y métodos:** Se ha realizado, a mujeres asmáticas en edad fértil, un cuestionario de síntomas respiratorios –SR– (tos, disnea, sibilancias y opresión torácica) de registro diario durante dos ciclos menstruales consecutivos. La respuesta afirmativa a la pregunta "empeora su asma en el período premenstrual" se consideró AP desde el punto de vista subjetivo mientras que para el diagnóstico objetivo se exigió el empeoramiento  $\geq 20\%$  en la puntuación diaria de síntomas respiratorios y/o peak flow (PF).

**Resultados:** Se han obtenido 221 cuestionarios de 116 pacientes, de las cuales 105 completaron los dos ciclos menstruales. La percepción subjetiva de empeoramiento premenstrual se dio en el 44% de las pacientes (IC95%: 34,9-53%). El empeoramiento objetivo de SR en el primer ciclo ocurrió en el 44,8% (IC95%: 35,8-53,8%). En alguno de los dos ciclos ocurrió en el 61,9% (IC95%: 52,6-71,2%). Al exigir el empeoramiento de SR en ambos ciclos la frecuencia disminuye al 21,9% (IC95%: 13,9-29,8%). El grupo que no cumplía criterios de AP presentó dos comportamientos diferenciados; un 30,2% de las pacientes no modificó significativamente los SR entre ambos períodos del ciclo (preovulatorio [PO] y PM), mientras el resto, 29 mujeres (25,08%; IC95%: 17,1-32,9%), al contrario que en el grupo de AP, mostró mejoría significativa de la sintomatología en el PM. Las mujeres con AP reconocían con mayor frecuencia (57,7% frente a 32,8%) el empeoramiento premenstrual de sus síntomas (p = 0,007).

**Conclusiones:** La prevalencia de asma premenstrual en nuestro medio es elevada, en el rango superior a lo descrito en la literatura, aunque varía de forma importante según la definición utilizada. Existe relación entre diagnóstico subjetivo y objetivo de AP. Existen dos grupos de mujeres asmáticas claramente diferentes, las que definimos como AP y otras, con comportamiento clínico inverso.

## RELACIÓN ENTRE EL FeNO Y LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN ADULTOS DIAGNOSTICADOS DE ASMA BRONQUIAL

A. Gómez-Bastero Fernández, V. Almadana Pacheco, H.D. García Ibarra, M.V. Compán Bueno, F. Márquez Varela y T. Montemayor Rubio

*Hospital Universitario Virgen Macarena: Neumología.*

**Introducción:** La hiperreactividad bronquial (HRB) y la inflamación de la vía aérea son hechos que acontecen en los pacientes diagnosticados de asma bronquial (AB). Objetivo: evaluar si la HRB es predecible por la medición del óxido nítrico exhalado (FeNO) en adultos con AB en distintos estadios clínicos.

**Material y métodos:** Estudio transversal de pacientes con asma ligera-moderada persistente de nuestras consultas (n: 48). Acuden en 2 días consecutivos: 1.º día cumplimentan el cuestionario de control del asma (ACQ), medición del FeNO basal, realización posterior de espirometría forzada basal y tras prueba broncodilatadora (PBD). 2.º día, se realiza prueba de hiperreactividad bronquial con metacolina (HRBm) con medición del FeNO basal, en obstrucción máxima y tras reversión de la misma. Se realizó una transformación logarítmica del FeNO y del PD20. La relación entre HRB (logPD20) y el potencial factor predictivo del FeNO eran examinados usando análisis univariante (coeficiente de correlación de Pearson) y de regresión lineal.

**Resultados:** Ver tabla. Existe una clara correlación negativa entre logPD20 y logFeNO,  $R = -0,436$ ,  $p < 0,005$ . No eran significativamente predictores el resto de los parámetros ( $FEV_1$ ,  $FEV_{1\%}$ ) cuando los incluimos separadamente en el modelo. Se diseñó una curva ROC. El área bajo la curva fue de 0,78 ( $p < 0,005$ ). Estableciendo valor de corte de 34 ppb encontramos una buena combinación de sensibilidad (80%) y especificidad (79%). Cuando analizamos separadamente los grupos que estaban o no en TCL, encontramos que no existe correlación entre lo-

gPD<sub>20</sub> y logFeNO en el grupo tratado, mientras que el grupo sin TCI mejoraba su correlación negativa entre ambas variables,  $R = -0,48$ ,  $p < 0,005$ . La PD<sub>20</sub> fue  $1,08 \pm 1,1 \mu\text{g}$ , al no tener una distribución normal, se hizo una transformación logarítmica. Encontramos 29 pacientes con HRB positiva (PD<sub>20</sub> < 1.065  $\mu\text{g}$ ) y 19 con HRB negativa (PD<sub>20</sub>  $\geq 1.065 \mu\text{g}$ ).

	Basal
FEV <sub>1</sub>	2,93 $\pm$ 0,8 l
Con TCI	84,37 $\pm$ 13,19%
Sin TCI	98,21 $\pm$ 16%
	40 $\pm$ 28 ppb
FeNO	
Con TCI	21,4 $\pm$ 10 ppb*
Sin TCI	50,2 $\pm$ 29 ppb*

Correspondiente al 92  $\pm$  16% del teórico. \*Diferencia significativa entre grupos de  $p < 0,001$ .

**Conclusiones:** 1. El FeNO está aumentado en los pacientes con asma, sobre todo en los que no están con TCI. 2. FeNO se correlaciona con la HRB a metacolina independientemente del calibre de la vía aérea. 3. Esta relación se pierde en los enfermos que al tener TCI disminuyen la inflamación bronquial, lo que sugiere que ésta es determinante, al menos en parte, de la HRB. 4. El hecho de persistir la HRB después del tratamiento (no existe diferencia en la PD<sub>20</sub> entre aquellos con TCI o no) sugiere que otros factores no inflamatorios o no sensibles a corticoides pueden también contribuir.

#### REPRODUCIBILIDAD DE LA MEDIDA DEL ÓXIDO NÍTRICO ALVEOLAR Y BRONQUIAL EN INDIVIDUOS SANOS

R. López Reyes<sup>1</sup>, M. Perpiñá Tordera<sup>2</sup>, V. Macián Gisbert<sup>2</sup>, E. Martínez Moragón<sup>3</sup> y L. Chacón Patiño<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Fe, <sup>2</sup>Neumología; <sup>3</sup>Hospital de Sagunto: Neumología.

**Introducción:** La medición del óxido nítrico en el aire exhalado (ONe) constituye una buena alternativa para valorar el grado de inflamación eosinófila presente en la vía aérea. De acuerdo con el modelo bicompartimental, resulta factible cuantificar el ON originado en el espacio alveolar (CaNO) y el ON procedente del propio árbol bronquial (JaNO). Sin embargo, está todavía por definir con exactitud si los valores de CaNO y JaNO obtenidos resultan reproducibles a lo largo del tiempo. El presente trabajo tiene como objetivo aportar información sobre este último aspecto.

**Material y métodos:** Se ha estudiado a 30 sujetos (18 mujeres y 12 hombres; edad media 35 años, rango 23-59 años), no fumadores, con espirometría normal y sin historia previa de patología pulmonar o rinosinusal. Las determinaciones de ONe se realizaron mediante un analizador Denox 88 (Eco Medics, Suiza) provisto de restrictores de flujo, durante 4 días consecutivos, entre las 11 y 12 de la mañana y habiendo transcurrido siempre más de 3 horas desde la toma de un desayuno ligero. Los cálculos de CaNO y JaNO se llevaron a cabo aplicando el método propuesto por Tsoukias (J Appl Physiol. 1998;85: 653-66) tras la medición del ONe a diferentes flujos (50, 100 y 150 ml/s). La reproducibilidad de las mediciones se estimó determinando los correspondientes coeficientes de correlación intraclase (CCI). De acuerdo con la clasificación de Fermanian, se consideró como aceptable un CCI > 0,75 (Rev Epidém Santé Publ. 1984;32: 408-13).

**Resultados:** La tabla muestra los valores de los diferentes CCI (entre paréntesis: intervalos de confianza al 95%) obtenidos para los valores de CaNO y JaNO entre los distintos días del estudio.

	Día 1	Día 2	Día 3
Día 2	CaNO: 0,91 (0,80-0,96) JaNO: 0,86 (0,79-0,94)		
Día 3	CaNO: 0,83 (0,78-0,92) JaNO: 0,84 (0,79-0,94)	CaNO: 0,82 (0,79-0,90) JaNO: 0,83 (0,79-0,90)	
Día 4	CaNO: 0,90 (0,80-0,95) JaNO: 0,86 (0,79-0,93)	CaNO: 0,83 (0,78-0,93) JaNO: 0,89 (0,80-0,93)	CaNO: 0,81 (0,79-0,92) JaNO: 0,92 (0,84-0,97)

**Conclusiones:** Los datos del presente estudio indican que, en población sana y no fumadora, los valores de CaNO y JaNO, aplicando el modelo de Tsoukias, son reproducibles y presentan una escasa variabilidad a lo largo de los días, todo lo cual debe facilitar el diseño de estudios dirigidos a establecer los correspondientes valores de referencia.

#### SÍNDROME DE HIPERVENTILACIÓN EN PACIENTES INGRESADOS POR AGUDIZACIÓN ASMÁTICA

C. Pinedo Sierra, C. Cisneros, R. Girón, P. Cano, C. Valenzuela, C. Martín y J. Ancochea

Hospital Universitario de La Princesa.

**Introducción:** El síndrome de hiperventilación (SH) es una entidad poco conocida, se cree que éste puede tener una importante influencia en los síntomas de los pacientes con asma. A pesar de ello existen escasos estudios sobre prevalencia de este síndrome en asmáticos y no existen datos en pacientes ingresados. Objetivos: valorar la existencia de síndrome de hiperventilación en los pacientes asmáticos que requirieron ingreso hospitalario.

**Material y métodos:** Se incluyeron 62 pacientes, de forma consecutiva, durante el período comprendido entre marzo de 2007 y abril 2008, de entre los pacientes ingresados por agudización asmática en el servicio de neumología un hospital de tercer nivel. Todos los pacientes contestaron el cuestionario Nijmegen para valorar la existencia de SH. Se recogieron las siguientes variables: años de diagnóstico de asma, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), número de exacerbaciones e ingresos en el último año, días de ingreso hospitalario y existencia de complicaciones durante el mismo. Se analizaron las variables clínicas y se relacionaron con los resultados obtenidos en los cuestionarios de hiperventilación.

**Resultados:** Los pacientes analizados tenían una edad media de 50,7 ( $\pm 20,5$ ) años, 20 varones (32,3%) y 42 mujeres (67,7%). La duración del asma era de 14,6 (rango 1-70) años. 11 (17,7%) eran fumadores, 13 (21,0%) exfumadores y 38 (61,3%) nunca habían fumado. El IMC fue de 27,9 ( $\pm 6,0$ ) kg/m<sup>2</sup>. 4 (6,5%) presentaban bajo peso, 18 (29%) estaban dentro de los límites de la normalidad, 18 (29%) presentaban sobrepeso y 22 (35,5%) eran obesos. El número de exacerbaciones en el último año fue de 1,52 (rango 0-7) y de ingresos hospitalarios 0,51 (rango 0-10). La media de días de ingreso fue de 7,8 ( $\pm 3,2$ ). Dos pacientes requirieron ingreso en UCI sin necesidad de ventilación mecánica. Al inicio del ingreso 28 (45,2%) pacientes presentaban síntomas de SH. Los pacientes que resultaron tener una puntuación mayor o igual a 23, y por tanto SH, se relacionaron con un mayor IMC ( $p = 0,034$ ), sexo femenino ( $p = 0,008$ ) y edad más avanzada ( $p = 0,05$ ).

**Conclusiones:** Existe una alta prevalencia de síndrome de hiperventilación en los asmáticos que requieren ingreso hospitalario. Los datos obtenidos son similares a los observados en pacientes ambulatorios en otros estudios. Creemos que es necesario valorar la presencia de éste síndrome en los pacientes asmáticos para un mejor manejo de la enfermedad. Así mismo, se observó una relación significativa del SH con el IMC, el sexo femenino y la edad más avanzada.

## VALIDEZ DEL ÓXIDO NÍTRICO EXHALADO (FeNO) EN EL DIAGNÓSTICO DE INFLAMACION EOSINÓFILA EN TOS CRÓNICA

A. Pacheco<sup>1</sup>, J. García-Leaniz<sup>1</sup>, M. Cuevas<sup>2</sup>, A. Royuela<sup>3</sup>, J.L. Vallejo<sup>4</sup> y V. Faro<sup>5</sup>

*Hospital Ramón y Cajal: <sup>1</sup>Neumología, <sup>2</sup>Inmunoalergia, <sup>3</sup>Unidad de Bioestadística Clínica, <sup>4</sup>Radiología, <sup>5</sup>Gastroenterología.*

**Introducción:** La tos crónica (más de 2 meses de duración) se maneja ahora en dos grupos según la presencia o no de inflamación eosinófila de vía aérea (IEVA), esto es, asma y bronquitis eosinófila (BEOS), en clara relación a la respuesta positiva o negativa a corticoides. El óxido nítrico exhalado (FeNO) es un buen marcador de IEVA con valores superiores a 30 ó 35 ppb (partes por millón de óxido nítrico) en competencia con el esputo inducido, una exploración más prolija y costosa.

**Material y métodos:** Evaluamos el valor de FeNO (equipo portátil NIOX-MINO) en la visita basal de 116 pacientes con tos crónica. Las causas de tos crónica fueron ligadas a la mejoría 3 (mejoría muy apreciable) o 4 (desaparición de la tos), tras 6 meses de tratamiento. El diagnóstico de asma se estableció por test de BD y/o test de metacolina positivo, y el de BEOS por eosinofilia en esputo y/o lavado broncoalveolar superior al 4% del conteo total celular y test de metacolina

negativo. Los factores agravantes de la tos no implicados en IEVA fueron: reflujo gastroesofágico, toma de IECA, aspiración directa, déficit de cierre de cuerdas vocales, trastorno psicosocial, bronquiectasias, enfermedad de vía aérea superior y tos post-catarro viral. Se aplicó estudio estadístico comparando variables dependientes de IEVA y de no IEVA, con valores de FeNO de 30 ppb y de 35 ppb, mediante tablas de contingencia y prueba de chi-cuadrado de Mantel-Haenszel ( $p \leq 0,05$ ), y adicionalmente, análisis de la validez de pruebas diagnósticas para ambos puntos de corte del FeNO.

**Resultados:** La presencia de IEVA (asma o BEOS) en el grupo de 116 tosedores crónicos se evidenció en 32% de casos. El análisis de valores de FeNO tanto 30 ppb como 35 ppb resultó significativo ( $p = 0,000$ ) a favor de valores superiores en el grupo con IEVA. La sensibilidad del FENO para diagnosticar IEVA con el punto de corte de 30 ppb fue de 60,53% y una especificidad de 79,4%. Con 35 ppb, la sensibilidad disminuyó al 57,8% pero la especificidad aumentó hasta el 86% con un valor predictivo positivo de 66,67% (IC 95%: 2,23-7,56) y un valor predictivo negativo de 80,72%.

**Conclusiones:** El valor inicial del FeNO en pacientes con tos crónica puede guiar al diagnóstico de inflamación eosinófila de vía aérea. El punto de corte de 35 ppb en la prueba del FeNO puede ser útil para decidir un tratamiento corticoideo ya desde la primera visita dada la alta especificidad y el alto valor predictivo negativo.