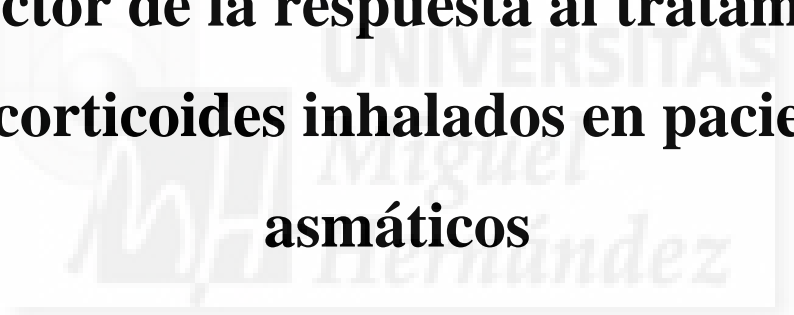


MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA CLÍNICA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ. ELCHE

**Utilidad de la periostina sérica como
predictor de la respuesta al tratamiento
con corticoides inhalados en pacientes
asmáticos**



Alumna: Belén Gómez Rodríguez

Tutor: Luis Manuel Hernández Blasco

Curso 2017-2018

Resumen

El asma es una enfermedad crónica de la vía aérea inferior secundaria a una inflamación persistente de la misma y que se caracteriza por una clínica de disnea, tos y sibilancias.

Se trata de un problema creciente debido al aumento sostenido de su prevalencia y a las múltiples complicaciones asociadas a esta patología. Las investigaciones realizadas en los últimos años han sido de utilidad para comprender mejor los mecanismos biológicos responsables de esta enfermedad y han abierto otros caminos de tratamiento al señalar nuevas dianas terapéuticas y desarrollar fármacos dirigidos hacia ellas.

Uno de estos hallazgos recientes ha sido la periostina, que se ha relacionado con la inflamación de la vía aérea mediada por eosinófilos y que en diferentes estudios ha permitido identificar a un grupo de pacientes que presenta una buena respuesta al tratamiento con corticoides inhalados.

Con este estudio nuestra intención es demostrar la utilidad de la periostina sérica para caracterizar mejor a este grupo de pacientes; orientar a los clínicos hacia el tratamiento ante el que van a tener una respuesta más adecuada; e identificar a aquellos pacientes subsidiarios de tratamiento con anticuerpos monoclonales contra los mediadores de la inflamación eosinofílica.

Palabras clave: Asma. POSTN proteína humana (periostina). Corticoesteroides. Administración inhalada. Inflamación. Eosinófilos

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disease of the lower airway secondary to a persistent inflammation and is characterized by a clinical of dyspnea, coughing and wheezing.

It is a growing problem due to the sustained increase in its prevalence and the multiple complications associated with this pathology. The research carried out in recent years has been useful to better understand the biological mechanisms responsible for this disease and have opened new treatment paths by identifying new therapeutic targets and developing drugs aimed at them.

One of these recent findings has been the periostin that has been correlated with airway inflammation mediated by eosinophils and that in different studies has allowed the identification of a group of patients that presents a good response to treatment with inhaled corticosteroids.

With this study, our intention is to demonstrate the usefulness of periostin to better characterize this group of patients, guide clinicians towards the most appropriate treatment to which they will have a better response and also identify those patients that are subsidiary of treatment with monoclonal antibodies against the mediators of eosinophilic inflammation.

Keywords: Asthma. POSTN protein human (periostin). Adrenal cortex hormones. Administration, Inhalation. Inflammation. Eosinophils.

ÍNDICE

Aspectos preliminares	
Resumen/palabras claves	2
Abstract/Keywords	3
Cuerpo del trabajo de fin de Máster	
INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	5
HIPÓTESIS	7
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	9
Diseño	9
Lugar y población de estudio.....	9
Criterios de inclusión.....	9
Criterios de exclusión	10
Variables a estudio y protocolo de seguimiento.....	10
Análisis de datos.....	12
Dificultades y limitaciones	13
PLAN DE TRABAJO	14
ASPECTOS ÉTICOS.....	17
APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS	18
PRESUPUESTO	19
RESULTADOS PRELIMINARES.....	22
Bibliografía.....	25
Anexos.....	26

INTRODUCCIÓN: ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

El asma se define como una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por la presencia de disnea, tos y sibilancias, junto con una limitación obstructiva variable del flujo aéreo ⁽¹⁾. La inflamación bronquial es la base subyacente del asma. Disminuir la inflamación es un objetivo a largo plazo que debemos perseguir con el tratamiento de mantenimiento. De este hecho derivan los continuos esfuerzos que se dirigen a la identificación de distintos parámetros, denominados *biomarcadores*, que permitan cuantificar de forma objetiva el tipo y el grado de inflamación. Actualmente se considera prioritario para la investigación clínica del asma la identificación y validación de varios biomarcadores de inflamación de la vía aérea, que idealmente deben ser sencillos, baratos, reproducibles y no invasivos. Los biomarcadores (signos físicos o mediciones de laboratorio que sirven como indicadores de la fisiopatología subyacente) se usan para el diagnóstico, la monitorización, la predicción de riesgo futuro y la selección de los tratamientos más efectivos.

Las guías actuales recomiendan determinar el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas predominantes en cada paciente para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso. El enfoque actual y futuro para el manejo del asma debe incluir la estratificación de los pacientes según los fenotipos (clínicos, inflamatorios, funcionales, moleculares) y los endotipos descritos (asma alérgica, asma con hipersensibilidad a aspirina, asma hipereosinofílica de inicio tardío, asma no eosinofílica), con el fin de ayudar a personalizar la respuesta a los diferentes tratamientos para el asma. El fenotipo eosinofílico es el más frecuente, detectándose en más del 50% de los asmáticos con independencia de la gravedad de la enfermedad. Se puede encontrar indistintamente tanto en asma leve, moderada o grave. En el asma grave este tipo de inflamación se suele asociar con el comienzo tardío de la enfermedad, poliposis y sensibilidad al ácido acetilsalicílico. En los casos leves o moderados se asocia con atopia y sensibilización a alérgenos.

Los pacientes con inflamación eosinofílica mantenida pese a un tratamiento adecuado son más sintomáticos, tienen un peor control de la enfermedad y un mayor riesgo de exacerbaciones.

Una importante cantidad de pacientes asmáticos presentan un fenotipo de respuesta inflamatoria mediada por linfocitos Th2 helper, que da lugar a una inflamación eosinofílica y suele asociar respuesta al tratamiento de corticoides inhalados ².

Entre los nuevos biomarcadores estudiados destaca la periostina, una proteína de la matriz extracelular codificada por el gen POSTN, que se detectó inicialmente en los osteoblastos pero que también se encuentra en células mesenquimales de otros órganos ³⁻⁴ como las células epiteliales de las vías respiratorias. Su expresión está regulada por IL-4 e IL-13 y se encuentra aumentada en los pacientes asmáticos ⁵.

Las investigaciones realizadas hasta el momento han demostrado que la expresión de la POSTN está asociada a una buena respuesta clínica a los corticosteroides. Un grupo de investigadores de San Francisco utilizaron la expresión del gen de la periostina para identificar los fenotipos asmáticos Th2- alto y TH2-bajo. Demostraron que los pacientes Th2-alto tratados con corticoides inhalados presentaban una mejoría significativa en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), que no se producía en el grupo Th2-bajo ⁶.

A similares conclusiones ha llegado el estudio de Kanemitsu y cols⁷ donde se observó que los pacientes con niveles de periostina elevados ayudaban a identificar a los pacientes con inflamación de la vía aérea Th2 mediada, siendo este grupo el que respondía mejor al tratamiento con corticoides inhalados en el seguimiento a 4 años.

Además, la periostina sérica parece ser un buen predictor de la eosinofilia en tejido y en esputo, incluso superior a la determinación sanguínea de eosinofilia, la IgE y la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), como demostraron en un estudio Jia et al ⁸.

El **asma no controlada** se define como la ausencia de control sintomático: ACT [Asthma Control Test] < 20 puntos, o ACQ [Asthma Control Questionnaire] > 1,5 puntos, dos o más exacerbaciones graves en el año previo o una exacerbación que haya precisado ingreso hospitalario, o evidencia de obstrucción bronquial permanente (FEV1 < 80%).

El objetivo de nuestro estudio consiste en valorar si la determinación de periostina sérica podría ser útil para identificar a los pacientes de perfil eosinofílico y por tanto a los que podrían tener una buena respuesta a los corticoides inhalados.

HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo se basaría en que la determinación de periostina en sangre se correlacionaría con los fenotipos inflamatorios y podría ser útil para identificar a los pacientes de perfil eosinofílico y por tanto a aquellos que podrían tener una buena respuesta a los corticoides inhalados. Esta determinación facilitaría por tanto la estrategia terapéutica de los profesionales médicos encargados de tratar esta patología.



OBJETIVOS

Objetivo principal:

Comprobar la utilidad de la periostina sérica como biomarcador para predecir la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados.

Objetivos secundarios:

Estudiar la periostina sérica como biomarcador de la inflamación eosinofílica Th2.

Analizar la correlación de la periostina sérica con parámetros clínicos (Control del asma), inflamatorios (número de eosinófilos en sangre, FENO), de función pulmonar (FEV1) y entre los distintos fenotipos-endotipos (asma eosinofílica/no eosinofílica).



METODOLOGÍA

Diseño

Se trataría de un estudio de cohortes prospectivo de un año de seguimiento.

Lugar y población de estudio

Los pacientes serían reclutados en las consultas externas de asma del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla, España), entre aquellos que fueran derivados por primera vez a las mismas. Idealmente no debían estar recibiendo tratamiento previo, pero de no ser así se admitiría la medicación concomitante especificada en los criterios de inclusión.

El estudio debería ser aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Los pacientes, previamente a la inclusión en el mismo, deberían firmar el consentimiento informado, aceptando la realización de pruebas complementarias y la extracción analítica para la determinación de periostina entre otros parámetros, junto a la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y la realización de las pruebas funcionales respiratorias.

Criterios de inclusión

Se incluirían a pacientes mayores de 18 años diagnosticados de asma, con gravedad de leve a severa siguiendo los criterios de las guías GINA (Global Initiative for Asthma).

Para poder ser incluido en el estudio los pacientes no tendrían que haber presentado una exacerbación en el momento del ingreso ni durante las cuatro semanas previas, de manera que debían haber mantenido la misma dosis de corticoides inhalados.

Se permitiría como medicación concomitante para el tratamiento del asma el tratamiento con Beta 2 agonistas, antagonistas de los receptores de leucotrienos, anticolinérgicos y la administración de ciclos de corticoides orales en caso de reagudización.

Criterios de exclusión

Entre los criterios de exclusión se encontrarían que el paciente fuese fumador activo durante el año previo al inicio del estudio o tuviese una historia tabáquica mayor a 10 paquetes-año. También el hecho de tener otras patologías pulmonares concomitantes como bronquiectasias, fibrosis pulmonar, síndrome de apnea del sueño, ... cuya evolución pudiese actuar como factor de confusión a la hora de evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento y ante las que no hay estudios suficientes que nos indiquen si afectan o no a los niveles de periostina.

Variables a estudio y protocolo de seguimiento

En cuanto al seguimiento de los pacientes se realizaría una visita inicial, otra a los seis meses y la última al finalizar el año.

En la primera y última consulta a los pacientes se les extraería una muestra de sangre en la que se realizaría la medición de periostina y se determinarían los niveles de eosinófilos e IgE. Esto permitiría valorar la evolución de ambos parámetros a lo largo del año de tratamiento.

También se realizaría una prueba funcional respiratoria en cada una de las consultas, consistente en una espirometría con medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), capacidad vital forzada (FVC) y el coeficiente entre ambas (FEV1/FVC) y la repetición de la misma media hora después de la administración de un broncodilatador de acción corta, bromuro de ipratropio, para valorar el grado de reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea.

De la misma manera se realizaría la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) mediante un equipo portátil sensor de quimioluminiscencia N-6008 SIR para documentar el grado de inflamación de la vía aérea.

Para establecer las definiciones de los fenotipos se utilizaron las diferentes variables (6, 9,10):

- **Edad de inicio del asma:** < o bien > 12 años respectivamente
- **Obesidad:** índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/ m².

- **Fenotipo Th2 alto:** definido como IgE total >100 UI/ml (CAP KU/L, ThermoFisher, Uppsala, Sweden) y eosinofilia periférica >140 eosinófilos/mm³; Th2 bajo: si cumple uno o ninguno de estos dos criterios.

- **Asma eosinofílica:** definida como eosinofilia en esputo inducido >2%; no eosinofílica: eosinófilos en esputo <2%.

Utilizaremos las siguientes definiciones preestablecidas:

- Control del asma: ACT \geq 20 y ausencia de agudizaciones.

- Agudización/ exacerbación asmática: eventos caracterizados por un cambio sobre el estado previo del paciente. Estos eventos se identifican clínicamente por sobrepasar la variación habitual día-a-día que puede notar el enfermo.

- Exacerbación grave: Deterioro clínico acompañado de descenso del FEV1 >20% o bien suficiente para motivar un tratamiento con esteroides sistémicos mínimo 3 días o la hospitalización del paciente.

Para los cambios en el tratamiento del asma, se seguirán los 6 escalones terapéuticos propuestos en la guía GEMA 2015 para alcanzar el control del asma.

A nivel clínico se recogerían las siguientes variables en cada una de las revisiones:

- Medicación actual: tipo de tratamiento inhalador y dosis
- Utilización de la medicación de rescate.
- Número de exacerbaciones y la gravedad de las mismas, clasificándolas en leves, moderadas y graves, según sus características.
- Número de ciclos de corticoides orales.
- Cantidad de consultas en el área de urgencias.
- Ingresos hospitalarios.

Además, se les realizaría el cuestionario Asthma control test (ACT) para detectar cambios en el grado de control de la enfermedad. Con el fin de asegurar una correcta administración del tratamiento se comprobaría la realización adecuada de la técnica inhalatoria en cada una de las consultas de revisión.

En el estudio también se incluirán variables demográficas como edad, sexo, IMC y variables clínicas en relación con las diferentes comorbilidades del paciente: dermatitis atópica, rinitis atópica, poliposis nasal, esofagitis eosinofílicas, historia de reflujo y exposición ambiental.

Las personas analizadas dispondrán de un número de teléfono para contactar con el grupo de estudio en el caso de que presentaran alguna incidencia en el periodo entre revisiones, registrándose en la base de datos las modificaciones en el tratamiento que precisaran.

La determinación de los niveles de periostina se realizaría utilizando el kit comercial DuoSet ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN. La especificidad de este test es del 100% y el límite que se debe superar para la determinación de la misma es de 180 pg/ml. Todas las muestras se congelarían con intención de realizar las mediciones en conjunto en el mismo sistema para intentar evitar la variación entre los diferentes kits de medición.

Por otro lado, las espirometrías se llevarían a cabo en las instalaciones de nuestro centro, cumpliendo los criterios de aceptabilidad y reproductibilidad establecidos por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Los espirómetros en los que se efectuarían las pruebas son del modelo MasterscreenPneumo ®.

Análisis de datos

Para la realización del análisis estadístico se emplearía el programa SPSS para Windows versión 13. Los resultados cuantitativos serían expresados como media y desviación estándar cuando sigan una distribución normal (y como mediana y rangos si no la sigue) y los cualitativos mediante valores absolutos y frecuencias.

En la comparación de variables cuantitativas entre los diferentes grupos clínicos se emplearía el test T student para datos apareados.

Igualmente, se buscarán asociaciones entre parámetros del análisis de los niveles de periostina, eosinófilos e IgE en sangre, FENO, con las variables clínicas y los parámetros funcionales mediante regresión logística.

Dificultades y limitaciones del estudio

Entre las dificultades que podemos encontrar a la hora de realizar el estudio tendríamos la falta del cumplimiento del tratamiento, así como una mala técnica de inhalación que haría que el fármaco no llegase a la vía aérea distal y que el mismo fuera poco efectivo.

También habría que tener en cuenta la dificultad para realizar correctamente una espirometría, lo que podría alterar la medición de los volúmenes pulmonares y la capacidad respiratoria del paciente.

Por otro lado, estaría el hecho de que las muestras de sangre extraídas deben trasladarse desde consultas externas hasta el centro hospitalario y hacerse en unas condiciones de temperatura para evitar su deterioro, lo que conllevaría una pérdida de las mismas si no se realiza correctamente.

A esto habría que añadir que varios estudios demuestran que la periostina está elevada en varias enfermedades no Th2-relacionadas, al ser producida por otros tipos celulares además del epitelio de la vía aérea. Son ejemplos al respecto enfermedades crónicas (cardíacas, renales o hepáticas); neoplasias; enfermedades infecciosas crónicas o agudas, incluyendo procesos odontoestomatológicos tales como periodontitis o extracciones dentales; enfermedades autoinmunes; endometriosis y otras patologías ginecológicas u obstétricas; lesiones traumáticas recientes, fractura ósea o cirugía reciente. Todos estos factores se deben tener en cuenta a la hora de interpretar los niveles de periostina en un momento dado.

PLAN DE TRABAJO

Etapas del desarrollo del proyecto

La distribución de tareas se realizaría entre los médicos del equipo investigador, los cuales, en las consultas habituales, teniendo en cuenta los criterios de inclusión detectarían a aquellos pacientes subsidiarios de incorporarse al estudio. Asimismo, informarían de las características del estudio y se encargarían de la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes. Posteriormente, deberían realizar las revisiones recogiendo en la historia clínica la evolución de los pacientes, la medicación administrada y el grado de control de la enfermedad según el cuestionario Asthma control test (ACT). También serán los encargados de comprobar en cada una de las revisiones la correcta realización de la técnica inhalatoria.

El personal de enfermería del centro sería responsable de la realización de las pruebas funcionales respiratorias mediante espirometrías, teniendo que indicar a los pacientes de qué manera se efectúa la técnica correctamente, los guiarían en cada etapa de la prueba y los animarían para conseguir un esfuerzo máximo para poder registrar toda su capacidad pulmonar. De la misma forma, se encargarían de las extracciones de las muestras de sangre para el análisis de las mismas.

Todos los miembros del grupo de investigación encargados de la inclusión de los pacientes, serían responsables de registrar sus variables en la base de datos y actualizarlas a medida que se realizaran las siguientes revisiones.

El análisis estadístico se ejecutaría por el equipo investigador con ayuda del estadístico del Hospital Universitario.

El investigador principal sería responsable de la supervisión de todos los procedimientos del estudio, así como de la redacción de la memoria final en la que se recogería pormenorizadamente todas las etapas de desarrollo del proyecto de investigación y los resultados obtenidos para reflejarlos en una posterior comunicación.

Cronograma de actividades

Septiembre 2017

Establecimiento del protocolo e instrucción a todos los profesionales médicos y enfermería implicados en la realización del estudio:

Criterios de inclusión y exclusión, datos a incluir en las visitas, extracción de muestras y realización de pruebas funcionales.

Octubre 2017 - octubre 2018

Inclusión de pacientes. Recogida de variables.

Octubre 2018 - octubre 2019

Seguimiento de pacientes. Recogida de variables.

Noviembre 2019 - marzo 2020.

Análisis datos. Publicación de resultados.

Experiencia del equipo investigador

El equipo de investigación de la unidad de Asma del Hospital Universitario Virgen del Rocío está formado por un grupo de facultativos, enfermeros y biólogos, que cuentan con una amplia experiencia en la investigación clínica del asma. Durante los últimos años han participado en una gran variedad de estudios, tanto de forma autónoma como en colaboración con otros centros y que han dado lugar a una amplia producción científica donde destacan:

Miravittles M, Alvarez-Gutierrez FJ, Calle M, et al. Algorithm for identification of asthma–COPD overlap: consensus between the Spanish COPD and asthma guidelines. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700068. doi:10.1183/13993003.00068-2017

Perpiñá Tordera M, García Ríó F, Álvarez Gutierrez FJ, et al. Normativa sobre el estudio de la hiperrespuesta bronquial inespecífica en el asma. Arch Bronconeumol. 2013;49(10):432-446. doi: 10.1016/j.arbres.2013.05.001

Pereira Vega A, Sanchez Ramos JL, Maldonado Perez JA, et al. Variability in the prevalence of premenstrual asthma. Eur Respir J. 2010;35(5):980-986. doi:10.1183/09031936.00045109

Medios disponibles para la realización del proyecto

En cuanto a los medios técnicos disponibles para la realización del proyecto tendríamos los espirómetros con los que se realizarían las pruebas funcionales respiratorias, el aparato portátil para la medición del FeNO y los materiales necesarios para la extracción de analíticas sanguíneas del servicio en sus consultas externas.



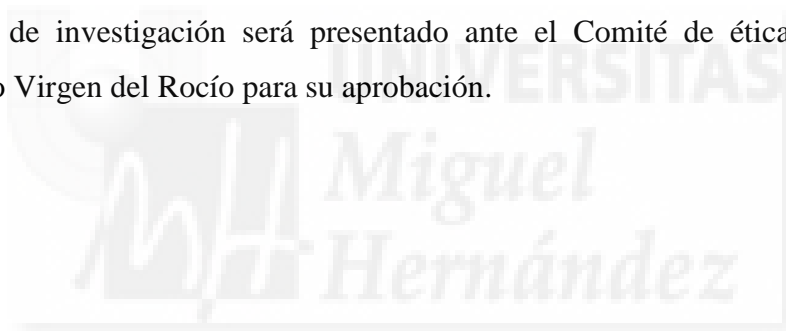
ASPECTOS ÉTICOS

Previamente a su inclusión en el estudio se les solicitará a todos los pacientes candidatos el consentimiento informado, para ello se procederá a una explicación lo más sencilla y clara posible sobre las características del mismo, los procedimientos a realizar, los riesgos que pudiera suponer para su persona y la voluntariedad del mismo, de manera que podrían abandonar el estudio en cualquier momento.

En general, las pruebas a realizar no entrañan un riesgo excesivo ya que la espirometría es una prueba muy segura que rara vez da complicaciones y que se utiliza de forma habitual en el seguimiento de pacientes asmáticos.

Por otro lado, la realización de una analítica sanguínea no conlleva un gran riesgo para el paciente, aunque sí una molestia y daño físico, pero también se incluye dentro de la práctica habitual (excepto la medición de la perioxina sérica).

El proyecto de investigación será presentado ante el Comité de ética del Hospital Universitario Virgen del Rocío para su aprobación.



APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Respecto a la aplicabilidad de este estudio, consideramos que el hecho de relacionar la periorrinitis con aquellos pacientes que presentan una inflamación mediada por eosinófilos y con mejor respuesta a corticoides va a permitir identificar a este subgrupo de pacientes y proporcionarles el tratamiento más adecuado. Por otro lado, hay que destacar el amplio campo de investigación que corresponde a los nuevos anticuerpos monoclonales, y que algunos de ellos intervienen inactivando diferentes partes de la cascada de la inflamación mediada por eosinófilos, por lo que se podría identificar a pacientes con asma grave que se beneficiarían de estos tratamientos.



PRESUPUESTO

Gastos de personal

Las visitas de inclusión y seguimiento de los pacientes se realizarían en consultas externas de Neumología donde se dispone además de consultas para la realización de espirometrías, así como la medición del FeNO. También se cuentan con consultas de enfermería para la realización de la extracción analítica. El hospital dispone de personal encargado del traslado de las muestras.

La contratación a tiempo parcial de un investigador durante un año para la inclusión de pacientes ascendería a 6.000 euros.

Gastos de ejecución

El coste de la determinación de periostina en los doscientos pacientes esperados, ascendería a 2.000 euros, incluido transporte, procesamiento y material para la realización de la técnica ELISA.

Los gastos de la asistencia a congresos del equipo investigador, para la presentación de los resultados del proyecto investigador a la sociedad científica nacional, ascenderían a 2.400 euros.

Gastos de viaje

El desplazamiento a los congresos para la presentación de los resultados del mismo incluyendo viaje, estancia y dietas ascendería a 2.000 euros.

Resumen presupuesto y gastos totales

GASTOS DE PERSONAL

Concepto	Número	Coste por unidad	Total
Investigador	12 meses	500,00€	3.000,00€

GASTOS DE EJECUCIÓN

Concepto	Número	Coste por unidad	Total
Determinación periostina	200 pacientes	10,00€	2.000,00€
Asistencia a congresos	4	600,00€	2.400,00€
Memoria USB 16 GB	3 unidades	9,00€	27,00€
Papel Din A4	500 unidades	0,01€	5,00€
Tóner de impresora	2	50,00€	100,00€
Archivadores	2	12,00€	24,00€
Fundas de plástico transparentes	200	0,06€	12,00€

GASTOS DE VIAJE

Concepto	Número	Coste por unidad	Total
Viaje, estancia y dietas	4	500,00€	2.000,00€

TOTAL: 9.568,00€

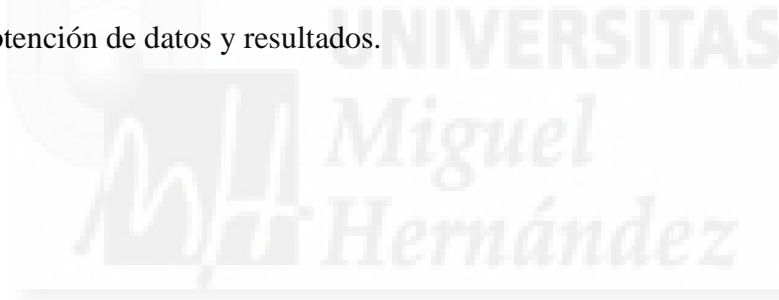
Contribución del alumno

Mi aportación durante el desarrollo de este proyecto de investigación se centraría básicamente en la parte clínica y en la elaboración de base de datos.

Inicialmente consistiría en que una vez los compañeros de consultas externas de asma detectaran a aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, me encargaría de informar a los mismos sobre el estudio, la firma del consentimiento informado y la recogida de los datos y variables de la visita de inclusión en la historia clínica.

De la misma forma incluiría la colaboración en la realización de las revisiones de los pacientes a los 6 ó 12 meses, recogiendo todos los datos correspondientes a dichas visitas en la historia clínica.

Posteriormente tendría que actualizar las variables recogidas en la base de datos correspondiente tanto a mis pacientes como a los incluidos por otros compañeros para agilizar la obtención de datos y resultados.



Resultados preliminares

En el momento actual hemos empezado la etapa de inclusión de pacientes en el estudio, llegando a un número total de cincuenta y seis. Podemos ofrecer algunos resultados preliminares en cuanto a las características demográficas de los mismos

Características clínicas y demográficas de la población asmática incluida	
	PACIENTES (N:56)
Edad (media±DS)	45,6 ± 17,7
Género (femenino)	42 (75%)
Tabaquismo	
<i>Nunca fumador</i>	37 (66 %)
<i>Exfumador</i>	17 (30,4 %)
<i>Tabaquismo pasivo</i>	2 (3,6%)
Antecedentes personales	
<i>Alergia AINES</i>	1 (1,8 %)
<i>Rinitis</i>	29 (51,8 %)
<i>Dermatitis atópica</i>	2 (3,6 %)
<i>ERGE</i>	5 (8,9 %)
<i>Inmunodeficiencia</i>	7 (12,5%)
<i>Cáncer</i>	1 (1,8 %)
Gravedad del asma	
<i>Intermitente</i>	5 (8,9 %)
<i>Leve</i>	20 (35,7 %)
<i>Moderada</i>	14 (25 %)
<i>Severa</i>	8 (14,3 %)
Rango de edad inicio Asma	
<i>< 30 años</i>	25 (44,7%)
<i>30-50</i>	12 (21,4 %)
<i>>50</i>	14 (25 %)

Hipersensibilidad; n, %	
- No	14 (25 %)
- No realizado	8 (14,3 %)
- Si:	34 (60,7 %)
Alérgeno perenne	26 (46,4 %)
Alérgeno estacional	8 (14,3 %)
Función pulmonar (%/litros); media \pm DS	
FVC basal	99 % (3,38 L)
FEV1 basal	86 % (2,36)
Reversibilidad	13 %
FENO	34,95 \pm 30,39
Grado del control médico	
<i>Controlado</i>	25 (44,6 %)
<i>Parcialmente controlado</i>	11 (19,6 %)
<i>No controlado</i>	9 (16,1 %)
ACT	
< 20 puntos	33 (58,9 %)
20-24 puntos	13 (23,2 %)
25 puntos	10 (17,9 %)
Tratamiento:	
Solo tratamiento a demanda:	
Tratamiento continuado:	
<i>B2-larga + CI 8h</i>	42 (75 %)
<i>B2-larga + CI 12h</i>	5 (8,9 %)
<i>B2-larga + CI 24 h</i>	4 (7,1 %)
<i>Anticolinérgico</i>	8 (14,3 %)
<i>Esteroides orales</i>	21 (37,5 %)
<i>Montelukast</i>	7 (12,5%)
<i>Omalizumab</i>	2 (3,6 %)

Nº agudizaciones en el año previo:	
Graves (>3 días tto esteroides)	7



BIBLIOGRAFÍA

1. Martin JG, Panariti A. Asthma phenotypes: Do they matter? *Arch Bronconeumol* (English Ed [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2018 Apr 5];53(4):177–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1579212917300101>
2. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* [Internet]. 2006 Aug 26 [cited 2018 Apr 5];368(9537):804–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935691>
3. Inai K, Norris RA, Hoffman S, Markwald RR, Sugi Y. BMP-2 induces cell migration and periostin expression during atrioventricular valvulogenesis. *Dev Biol* [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2018 Apr 5];315(2):383–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18261719>
4. Snider P, Hinton RB, Moreno-Rodriguez RA, Wang J, Rogers R, Lindsley A, et al. Periostin Is Required for Maturation and Extracellular Matrix Stabilization of Noncardiomyocyte Lineages of the Heart. *Circ Res* [Internet]. 2008 Apr 11 [cited 2018 Apr 5];102(7):752–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296617>
5. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2007 Oct 2 [cited 2018 Apr 5];104(40):15858–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17898169>
6. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2009 Sep 20 [cited 2018 Apr 5];180(5):388–95. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200903-0392OC>
7. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2018 Apr 5];132(2):305–312.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791506>
8. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Apr 5];130(3):647–654.e10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22857879>.
9. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18: 716-25.
10. Wang F, He XY, Baines KJ, Gunawardhana LP, Simpson JL, Li F, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J* 2011; 38(3):567-74.

Anexo 1. Consentimiento informado.

El siguiente documento expresa su consentimiento para la realización de las intervenciones incluidas en el estudio consistente en extracción de analítica sanguínea y realización de espirometría.

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento, el rechazo del mismo no repercutirá de ninguna forma en la atención médica recibida.

Antes de firmar es importante que lea correcta y detenidamente la información que aportamos a continuación.

La espirometría es una prueba no invasiva que se utiliza de forma habitual para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades respiratorias. Permite una medición de los volúmenes pulmonares, de la capacidad para una correcta ventilación y la existencia de obstrucción a la salida de aire.

Esta prueba se realiza por un enfermero cualificado con experiencia y bajo vigilancia médica. Durante la misma deberá tomar todo el aire que le sea posible y a continuación expulsar tanto como pueda de forma seguida. Se debe repetir la maniobra al menos en otras dos ocasiones para considerar que es una prueba correctamente realizada.

Al ser una prueba de esfuerzo hay determinadas situaciones en la que está contraindicada la realización de la misma:

- Inestabilidad hemodinámica
- Embolismo pulmonar (hasta estar correctamente anticoagulado)
- Neumotórax reciente (2 semanas tras reexpansión)
- Sangrado activo
- Infecciones respiratorias activas
- Infarto de miocardio reciente (7 días)
- Angina inestable
- Aneurisma de aorta torácica
- Hipertensión intracraneal
- Desprendimiento agudo de retina

Debe indicarnos si ha presentado alguna de estas patologías antes de la realización de la prueba.

Cualquier actuación médica tiene riesgos, en la mayoría de las ocasiones estos riesgos no se materializan y se realiza la prueba sin que produzca efectos adversos indeseados. Sin embargo, hay ocasiones en las que estos se producen y por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en esta intervención.

De forma habitual las alteraciones son leves y transitorias con una fácil recuperación.

Los efectos adversos habituales más frecuentes son: tos, dificultad para respirar, sudoración, mareos o visión borrosa.

Los efectos adversos más graves: en algunos casos se han llegado a producir síncope debido al esfuerzo respiratorio en la realización de la prueba.

La doctora Belén Gómez Rodríguez, con DNI 26817651L, me ha explicado correctamente y de forma satisfactoria cómo se realizan y para qué sirven las pruebas a llevar a cabo en el estudio. También me ha explicado los riesgos asociados a la realización de la misma.

Una vez comprendida toda la información anteriormente recibida, doy mi consentimiento para la realización de la prueba.

Don/Doña ,
con DNI , doy mi consentimiento para la realización de la prueba y para el empleo de los resultados de la misma con fines de investigación.

Sevilla, a de de 2018

Firma del paciente

Firma del médico