

RELACIÓN ENTRE LA VARIACIÓN DE LOS NIVELES DE ÓXIDO NÍTRICO EXHALADO Y LA PÉRDIDA DE CONTROL DEL ASMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, CON O SIN DESENCADENANTE ALÉRGICO

Rocío Sanz Serrano



TUTOR:

DR. MARIO FERRER VÁZQUEZ

SERVICIO: NEUMOLOGÍA

PEDIÁTRICA

INDICE

1. ABSTRACT	2
2. EXTENDED SUMMARY	3
3. INTRODUCCIÓN	5
3.1 ANTECEDENTES	7
3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y CONOCIMIENTOS ACTUALES	7
3.3 OBJETIVOS	7
3.4 HIPÓTESIS	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS	8
4.1 DISEÑO	8
4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES	10
4.3 VARIABLES A ESTUDIO.....	10
4.4 MEDICIÓN DE FENO	11
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	12
5. RESULTADOS	12
6. DISCUSIÓN.....	15
6.1 LIMITACIONES	16
7. AGRADECIMIENTOS.....	16
8. BIBLIOGRAFÍA.....	17
ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	19
ANEXO 2: VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES	23
ANEXO 3: CAN	24
ANEXO 4: VARIABLES RESPIRATORIAS	27
ANEXO 5: DICTÁMEN APROBACIÓN CEIM	29
ANEXO 6: CLASIFICACIÓN AEMPS	30

1. ABSTRACT

Objetivos: Establecer una relación entre la variabilidad interpersonal de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), y la pérdida de control del asma en la población pediátrica; sin utilizar un punto de corte general de valores de FeNO. Se presentan resultados preliminares tras la primera visita de revisión de una parte de los pacientes reclutados.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo de cohortes, con casos-contrroles anidados. Pacientes de 5-14 años diagnosticados de asma con o sin desencadenante alérgico o tratamiento de base. Dos visitas, espaciadas tres meses. Se obtienen dos grupos según control del asma (cuestionario CAN). Se estudia la variabilidad interpersonal de los valores de FeNO, con respecto a la visita previa, considerando positivo un aumento de 20% si >50 ppb, o de 10 ppb si era <50ppb y negativo a la inversa. Se recogen otras variables secundarias.

Resultados: Se estudiaron 29 pacientes: 41% niñas, 59% niños, rango 5-14 años. 7 pacientes en grupo de mal control (24%) y ninguno presenta variabilidad de FeNO positiva. 22 pacientes con buen control (76%), 9 (41%) presentan una variabilidad del FeNO menor a 10 o al 20%; incluso 1 (4,5%) presenta variabilidad positiva.

Conclusiones: Los resultados son sólo descriptivos de la fase preliminar. No hay variabilidad positiva en ninguno de los pacientes mal controlados, podría sugerir que no hay relación entre ésta y la pérdida de control del asma. Por el contrario, un 45% de pacientes con buen control presentan una variabilidad negativa. Deberá confirmarse con el estudio y muestra completos.

Palabras clave: asma, niños, variabilidad interpersonal de FeNO

English versión

Objectives: Establish a relation between the fractional exhaled nitric oxide (FeNO) interpersonal variability and asthma control in paediatric population, without using a cut-off value. Preliminary results of a small part of the recruited patients after the first visit are presented.

Material and Methods: Observational prospective cohort study with nested case-controls. Asthmatic patients between 5 and 14 years of age with or without allergic factor, or treatment. 2 visits, 3 months between them. 2 control groups depending on asthma control (CAN). FeNO interpersonal variability is studied with regard to the previous visit, considering positive a 20% increase if baseline FeNO >50 ppb, or >10 ppb if <50ppb; and negative in reverse. Other secondary variables are collected.

Results: 29 patients are studied: 41% girls, 59% boys, 5-14 years old. 7 patients in bad control group (24%) and none of them present a positive variability. 22 patients in well controlled group (76%), 9 (41%) present <10 ppb or <20% FeNO variability; even 1 (4.5%) present positive variability in this group.

Conclusions: Results are only descriptive of this sample in a preliminary phase. There is not positive variability in any of the bad controlled patients, therefore it could suggest that there is no relation between this positive variability and a loss of asthma control. On the other hand, 45% of well controlled asthma patients present negative variability. It will have to be confirmed with a larger study and sample.

Keywords: asthma, children, FeNO interpersonal variability

2. EXTENDED SUMMARY

Asthma is the most common paediatric chronic disease, which is characterized by an inflammation of the respiratory tract that produces as main symptoms: recurrent wheezing, dyspnoea, cough and chest tightness. For the diagnosis of this pathology, innocuous tests are used to measure lung function, such as spirometry to objectify bronchial obstruction.

Currently, more sensitive and specific tests are being sought. One of these possibilities is the measurement of the fractional exhaled nitric oxide (FeNO), which in a cheap, simple and non-invasive way allows us to objectify the eosinophilic bronchial inflammation degree, so it may be useful to monitor the inhaled glucocorticoid treatment response.

FeNo measures is usually used as a eosinophilic airway inflammation marker, therefore it could be used as a way to know if patients are well controlled if this value is low or if they have had an asthmatic crisis if FeNO measure is high (>50 ppb).

This study tries to establish a relation between the FeNO interpersonal variability and asthma control in paediatric population, without using a cut-off value. Our main hypothesis is that FeNO interpersonal variability may predict a future asthma crisis when it is higher than 20% (when FeNO is >50ppb) or higher than 10ppb compared to the previous (when FeNO is <50ppb). It also will try to find if other variables as inhaled glucocorticoid treatment or exposure to tobacco smoke are related to low variability and if aeroallergen sensitization is related to positive FeNO interpersonal variability.

In comparison with other studies published before, the main difference is that they used to compare FeNO and asthma control as a cut-off point, instead of the interpersonal variability. We present our first results after the first visit to control asthma in a small part of the patients who were included in this study.

It is an observational prospective cohort study with nested case-controls. 29 patients between 5 and 14 years of age with already a diagnosis of asthma with or without allergic factor who usually visit the paediatric pulmonologist to control their pathology in Hospital General Universitario de Castellón. They will have to attend 3 times in a period of 6 months, one visit every 3 months. Analysing the two first visits (initial and first control visit after 3 months), we will obtain preliminary results.

To be included in this study patients will have to be more than 5 years old, to be able to perform FeNO test and have to sign the informed consent and subject information sheet. On the other hand, they won't have to present an active airway infection the day of visit or any other chronic pulmonary disease.

Each visit we will measure FeNO values and perform a spirometry test, as doctors usually do in their regular medical practice. This FeNO measures we will consider as a loss of control will be >20% in the FeNO interpersonal variability in case it is 50 ppb or higher, or >10 ppb in case their regular FeNo value is <50 ppb. In addition, asthma control will be evaluated with international asthma control questionnaires for paediatric population, and we will divide in 2 groups: >8 points will be loss of control and <8 points in well controlled patients.

In this 29 patients sample we found male dominance: in total 17 boys and 12 girls with an average age of 8,41 years old and a median of 8 years old (kids between 5 and 14 years of age). 24,1% of this patients had a loss of asthma control in the first control visit and any of this group of patients presented a positive FeNO interpersonal variability (>20% or >10 ppb). Only one patient (3,4%) had a positive FeNO interpersonal variability, and didn't have an asthma crisis in this period of time.

When we compared positive FeNO interpersonal variability and aeroallergen sensitization, the only patient with positive FeNO interpersonal variability, also had aeroallergen sensitization. In case of exposure to tobacco smoke, there were no relation between this variable and a low FeNO interpersonal variability. We found the same results when we compare inhaled glucocorticoid treatment with low FeNO interpersonal variability, which means there is no relation between this two variables.

In conclusion, our results suggest that FeNO interpersonal variability is not related to asthma control, so it does not have the value expected to manage this disease. We should continue studying this hypothetical result, but as a final conclusion we may get that is only useful to help in diagnosis as an eosinophilic inflammation biomarker, but not as a new asthma crisis predictor.

Although this is not our main objective, we found that low FeNO interpersonal variability, in well controlled patients, may act as a protective factor, since almost half of the patients (41%) in this group present this reduction in their FeNO variability.

Concerning other variables, we found no relation between them and FeNO interpersonal variability. This is opposite to what we found in literature in exposure to tobacco smoke, due to it was believed that FeNO levels were decreased when the patient had this exposure; and we found the same results for inhaled glucocorticoid treatment, although it was supposed to produce a reduction in FeNO values.

In case of aeroallergen sensitization, we couldn't make a statistic study due to the lack of patients available to study, but analysing a bigger amount of patients we could affirm that there is a relation between aeroallergen sensitization and positive FENO interpersonal variability, because the only patient with high FeNO variability, also present aeroallergen sensitization.

This small sample meant a huge bias in this preliminary study, because we could not study properly our main hypothesis and objective due to the lack of patients in that group. In addition, we only had 4 months to obtain the data we analysed, so if we had had more time we could obtain more reliable results. For this reason, this results are only representative for our sample and it cannot be extrapolated to paediatric asthma population.

3. INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad pediátrica más prevalente del mundo(1), teniendo en la provincia de Castellón una incidencia de 8.2 casos por 1000 personas/año(2). Es una enfermedad crónica que se caracteriza por una inflamación de las vías respiratorias que produce como síntomas principales sibilancias recurrentes, disnea, tos y opresión torácica(3,4). Estos síntomas son variables y aparecen como respuesta a ciertos desencadenantes como pueden ser alérgenos, infecciones o exposición al humo del tabaco.

Para el diagnóstico de esta patología se emplean pruebas inocuas que permiten medir la función pulmonar, como la espirometría, que objetiva la obstrucción de flujo espiratorio. En los casos en los que se realiza la espirometría junto con un tratamiento broncodilatador y se demuestra que dicha obstrucción es reversible, apoyaría el diagnóstico de asma. Aunque en algunas ocasiones, si la prueba resulta normal, no descarta que pueda tratarse de esta patología, dándose esto con cierta frecuencia en la población asmática en pediatría. (2)

La sensibilización a aeroalérgenos es una de las principales causas de crisis asmáticas. El método de elección para su diagnóstico es la realización de un “prick test”, prueba cutánea de sensibilización a aeroalérgenos; y, en ocasiones, la medición en una muestra de sangre de IgE específica frente a alérgenos concretos (1,2) o la determinación de alérgenos recombinantes.

Actualmente, se están buscando otras pruebas con altas tasas de sensibilidad y especificidad, que a su vez sean inocuas y rápidas, para el seguimiento y control del asma. Una de estas posibilidades es la medición de la fracción de óxido nítrico exhalada (FeNO), que de una forma barata, sencilla y no invasiva nos permite objetivar el grado de inflamación bronquial eosinofílica (5), la adherencia al tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI) y algunos estudios de reciente publicación sugieren que podría ser útil para la monitorización del asma en función de los niveles basales interpersonales de FeNO (6,7).

El óxido nítrico es un marcador biológico de inflamación de las vías respiratorias (8) que se correlaciona con la cantidad de eosinófilos en esputo(2), encontrándose en las guías actuales como elemento diagnóstico de asma eosinofílico(9). Funciona como marcador de hiperreactividad bronquial en pacientes diagnosticados previamente de asma(10) y, por todo esto, se postula su empleo para la evaluación de la respuesta de la terapia antiinflamatoria(8).

De esta forma, la medición de FeNO podría ser un buen criterio de control de enfermedad, representando mal control de esta en los casos que se encuentre aumentado, a pesar de que existan estudios actuales en los que pacientes atópicos con niveles elevados, no presentaban síntomas(6,7). En la actualidad, el valor de FeNO no determina el manejo del asma, sino que es determinado fundamentalmente por la clínica, y se realiza en función de las guías clínicas actuales (11,12).

3.1 ANTECEDENTES

Previamente a la realización de este estudio, la misma unidad de Neumología Pediátrica del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) ya estudió este método diagnóstico y su relación con la pérdida de control de asma. La diferencia que presenta con el actual, es que en lugar de estudiar la variabilidad interpersonal, se estudió el valor de FeNO como punto de corte. Se concluyó que no había cambios en los niveles de FeNO a pesar del buen control del asma, ni en aquellos pacientes que sí tuvieron una pérdida de control de la enfermedad. Aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos debido a la escasa muestra estudiada(13), sí planteaba ciertas dudas sobre este método de seguimiento y valoración del asma.

3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y CONOCIMIENTOS ACTUALES

Actualmente no hay consenso sobre la interpretación de los resultados obtenidos en la medición de la FeNO en cuanto al seguimiento y valoración del control del asma, ya que, por el momento en la práctica clínica habitual, se evalúa en función de puntos de corte o intervalos. En este caso, cuando los valores son mayores de 35 ppb, se consideran elevados, por lo que indicaría una inflamación eosinofílica significativa, y niveles normales o por debajo de 25 ppb hacen poco probable que exista este tipo de inflamación (2,4).

Otros estudios afirman que es de mayor utilidad el estudio de variabilidad interpersonal de FeNO(5,7). En estos casos para considerar que hay un mayor grado de inflamación eosinofílica, se necesita objetivar un aumento mayor del 20% en caso de que presenten 50 ppb o más en la prueba anterior o un aumento mayor a 10 ppb en casos en los que la FeNO basal sea menor a 50 ppb (4,6).

3.3 OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio completo es establecer una relación entre la variabilidad interpersonal de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), y la pérdida de control del asma en la población pediátrica; sin utilizar un punto de corte general de valores de FeNO, como es habitual en la mayoría de trabajos publicados. De esta forma, la prueba de medición de la FeNO podría usarse tanto para la valoración de la inflamación bronquial en el diagnóstico, como para la predicción y manejo en caso de pérdida de control del asma, de una forma más fiable e individualizada.

Como objetivos secundarios se pretende analizar la influencia que puede haber entre la variabilidad interpersonal del valor de la FeNO y distintos factores como la sensibilización a aeroalérgenos, exposición al humo del tabaco y tratamiento con GCI, que puedan tener repercusión en el valor de FeNO tal y cómo se intuía en un anterior trabajo presentado por esta misma unidad de neumología infantil en la XXXIX reunión de la SENP en 2017(14).

3.4 HIPÓTESIS

La hipótesis principal de esta investigación es que la variación interpersonal de la FeNO tiene relación con una pérdida de control del asma, pudiendo ser utilizado como marcador de la misma.

Los valores que sugiere la American Thorax Society (ATS) como de utilidad, aunque con bajo nivel de evidencia, son: el aumento de >20% de su cifra basal cuando esta es de 50 ppb o superior, o bien aumentos de 10 ppb cuando la cifra previa era menor a 50 ppb (4,6).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Se trata, en su diseño completo, de un estudio prospectivo de cohortes con casos y controles anidados, no intervencionista, en condiciones de práctica clínica habitual.

En el estudio se analizará un grupo de pacientes entre 5 y 14 años que son atendidos de rutina en la consulta de Neumología Pediátrica del Hospital General Universitario de Castellón. En total se realizarán 3 visitas en un periodo de 6 meses, una visita cada 3 meses por paciente.

En cada visita se procederá a medir el valor de la FeNO y se realizará una espirometría forzada como es norma en cada visita rutinaria, pero además se recogerán datos de otras variables correspondientes a este estudio.

Los valores de FeNO que tendremos en cuenta como pérdida de control serán: un aumento de >20% de la FENO interpersonal en los casos que tengan 50 ppb o más, y un aumento mayor a 10 ppb en los casos que su FENO basal sea <50 ppb (4,6).

Al analizar la variabilidad de la FeNO y no sus valores absolutos, y controlando el diseño previo del estudio, se evitan la mayoría de sesgos habituales basados en los valores numéricos absolutos o por intervalos.

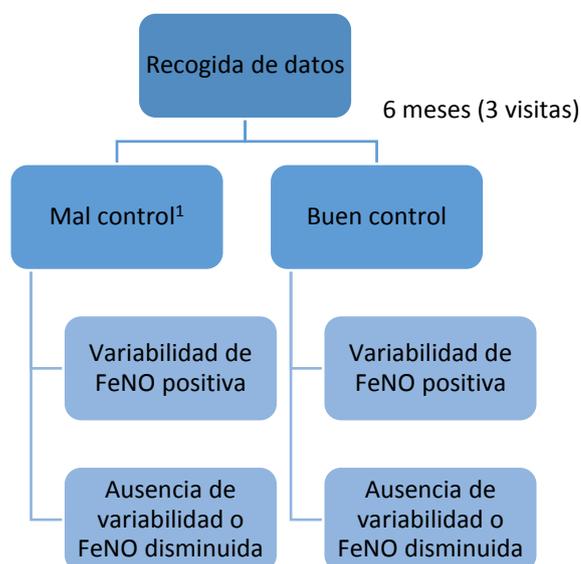
También se evalúa el control o pérdida del mismo en función del cuestionario de Control de Asma en Niños (CAN), cuestionario validado por las guías internacionales y nacionales de asma para evaluar el control de asma en niños (2,9,15,16)

Una vez pasado este periodo de 6 meses y 3 visitas (por cada paciente), los datos serán analizados y se dividirá el grupo en dos cohortes, un grupo control formado por los pacientes que no hayan tenido pérdida de control de asma en ninguna de las visitas y otro grupo con los pacientes que hayan tenido por lo menos una pérdida de control durante el seguimiento en la consulta (*Figura 1*). De esta forma, el diseño final del estudio será un estudio de cohortes prospectivo con casos-controles anidados.

Se extraen datos preliminares del trabajo para realizar un estudio piloto previo, con 29 pacientes y realizando dos visitas (inicial y primera visita de seguimiento), separadas por tres meses, analizando las mismas variables que en el diseño original. Estos datos se presentarán en la XLI Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, Madrid mayo 2019.

Con estos datos preliminares y el diseño completo del estudio, se realiza este trabajo fin de grado.

Figura 1. Organigrama explicativo del diseño de estudio completo



¹: Se clasificará en grupo de mal control si en cualquiera de las visitas presenta un CAN ≥ 8 .

4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la inclusión en el estudio, es necesario que cumplan con los siguientes criterios:

- 1) diagnóstico previo de asma y en seguimiento por parte de la Unidad de Neumología Pediátrica en el HGUCS
- 2) capacidad para realizar la técnica de medición de FeNO
- 3) firmar el consentimiento informado (CI) y la hoja de información al paciente (*Anexo 1*)

Como criterios de exclusión:

- 1) presencia de infección de vías respiratorias superiores, crisis de asma o rinitis activa en el momento de la visita
- 2) imposibilidad para realizar correctamente la técnica
- 3) menores de 5 años
- 4) presencia de otras enfermedades pulmonares crónicas (algunas de ellas como la displasia broncopulmonar se ha observado que tiene influencia sobre el valor de FeNO (17))
- 5) No haber firmado el CI ni hoja de información al paciente.

4.3 VARIABLES A ESTUDIO

(*Anexos 2, 3 y 4*)

La variable principal será la variación del 20% del valor de FeNO interpersonal cuando presenten 50 ppb o más en la visita previa o >10 ppb en caso de que el previo sea < 50 ppb.

La variable que define el grupo como caso, y que permite la subdivisión de las cohortes al final del seguimiento será la pérdida de control de asma, utilizando el CAN como cuestionario validado por las guías de práctica clínica actuales. Considerando pérdida de control cuando el resultado del CAN sea igual o mayor a 8.

Como variables secundarias se recogerán:

- Sensibilización a aeroalérgenos
- Edad
- Sexo
- IMC
- Tratamiento con GCI y su dosis (baja, media, alta)

- Antecedentes familiares de primer grado de atopia
- Alergias alimentarias
- Tabaquismo pasivo
- Función pulmonar basal: FEV1, FVC, FEV1/FVC, MEF50 y MEF25-75.
- Otros tratamientos: LABA, Montelukast, Antihistamínicos, Inmunoterapia específica alérgica.
- Otras patologías concomitantes

4.4 MEDICIÓN DE FENO

Para el cálculo del valor de FeNO en las visitas, se utilizará el aparato NIOX VERO®, que realiza el análisis a través de una reacción electroquímica con control de flujo mediante sensor lumínico y acústico. Esta prueba se puede realizar en pocos segundos, previa a la espirometría y es de gran utilidad en pacientes mayores de 5 años.

La técnica consiste en la realización de una espiración completa y posteriormente una inspiración a través del aparato, de forma que el aire inspirado carece de óxido nítrico. Tras esta inspiración, se mide la FeNO de este aire, manteniendo una exhalación a un flujo constante durante 6 segundos.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para obtener resultados estadísticamente significativos con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%, con un intervalo de confianza del 95%, y poder estadístico del 80%, se calcula un tamaño muestral de 157 pacientes. Tras ajustar a un 15% de posibles pérdidas, queda en un total de 184 pacientes.

En este estudio piloto que se presenta, el número de pacientes total fue de 29. Se realiza estadística descriptiva de la muestra con frecuencias y porcentajes, y además, medias y medianas en las variables cuantitativas.

En las variables cualitativas se realizará una prueba de chi-cuadrado con corrección de Yates y prueba exacta de Fisher, debido a que la muestra es pequeña y en algunos grupos podemos encontrar valores menores a 5, por lo que encontraremos valores más exactos que al realizar únicamente un test chi-cuadrado.

Los valores estadísticos se darán con intervalos de confianza del 95%, aceptando una significación estadística cuando $p < 0,05$.

Para el análisis de datos, se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 22.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Es un estudio no intervencionista, por lo que el manejo terapéutico de los pacientes estará determinado por la práctica habitual de la medicina y las guías clínicas. Para el análisis de los datos recogidos se emplearán métodos epidemiológicos y no se aplicará ninguna intervención a los pacientes, ya sea de diagnóstico o de seguimiento.

Todos los datos recogidos e información médica relacionada, será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación, que serán los únicos con acceso. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y se disociarán completamente de los datos que puedan identificar al paciente.

Tal y como contempla el Reglamento (UE) nº 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), el paciente podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar, cancelar u oponerse al tratamiento de sus datos contactando con el investigador principal de este estudio en el momento que desee, sin que esto tenga repercusión en la práctica clínica habitual de su enfermedad.

Se presenta la versión completa de este protocolo para su valoración al Comité de Ética e Investigación con Medicamentos del HGUCS, siendo aprobado (*Anexo 5*).

Así mismo se presenta el protocolo a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, por presentar en su diseño la recopilación de datos sobre fármacos, para su valoración. Obteniendo la clasificación del mismo como Estudio Observacional no Posautorización (No-EPA). (*Anexo 6*)

5. RESULTADOS

En este trabajo se analizan las variables previamente descritas de 29 pacientes diagnosticados de asma que acuden a consulta de Neumología Pediátrica para revisión en el Hospital General Universitario de Castellón, y que cumplen los requisitos necesarios para su participación. Realizando dos consultas cada uno de ellos, separadas por 3 meses.

Se encuentra una muestra en la que predomina el sexo masculino; un total de 17 niños y 12 niñas con una media de edad de 8,41 años y una mediana de 8 (rango de edad de 5 a 13 años).

En la *tabla 1* encontramos la descripción del resto de variables recogidas.

Tabla 1. Descripción de variables

Variables		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	17	58,6
	Mujer	12	41,4
Edad	5	2	6,9
	6	3	10,3
	7	7	24,1
	8	5	17,2
	9	2	6,9
	10	4	13,8
	11	4	13,8
	12	1	3,4
	13	1	3,4
Control de asma	Buen control	22	75,9
	Mal control	7	24,1
Variabilidad interpersonal de FeNO	Positiva	1	3,4
	Ausencia de variabilidad	15	51,7
	Negativa	13	44,8
Sensibilización a aeroalérgenos	Sí	22	75,9
	No	7	24,1
Atopia familiar de primer grado	Sí	21	72,4
	No	8	27,6
Exposición a humo de tabaco	Sí	19	65,5
	No	10	34,5
Tratamiento con GCI	GCI dosis baja	7	24,1
	GCI dosis media	15	51,7
	GCI dosis alta	1	3,4
	No	6	20,7

Con respecto a nuestra variable e hipótesis principal, ninguno de los pacientes que tuvieron una pérdida de control de su enfermedad, presentó una variabilidad de FeNO positiva (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis descriptivo de la variabilidad interpersonal de FeNO y control de asma

		Variabilidad interpersonal de FeNO		
		Ausencia de variabilidad	Disminuida	Positiva
Control de asma	No	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0
	Sí	12 (54,5%)	9 (40,9%)	1 (4,5%)

En cuanto a nuestros objetivos secundarios, al estudiar la relación entre sensibilización a alérgenos y la variabilidad interpersonal de FeNO positiva (*tabla 3*), se objetivó que el único paciente que presentaba variabilidad positiva, también presentaba alergia.

Tabla 3. Análisis descriptivo de la variabilidad interpersonal de FeNO positiva y sensibilización a aeroalérgenos

		Variabilidad interpersonal de FeNO positiva	
		No	Sí
Sensibilización a aeroalérgenos	No	7 (100%)	0
	Sí	21 (95,5%)	1 (4,5%)

Al analizar la relación entre los GCI y una variabilidad interpersonal de FeNO disminuida (*tabla 4*), encontramos en la prueba exacta de Fisher un p-valor de 0,663, por lo que se puede afirmar que en esta muestra no hay relación entre ambas variables.

Tabla 4. Análisis descriptivo de variabilidad interpersonal de FeNO disminuida y tratamiento con GCI

		Variabilidad interpersonal de FeNO disminuida	
		No	Sí
Tratamiento con GCI	No	4 (66,7%)	2 (33,3%)
	Sí	12 (52,2%)	11 (47,8%)

En el caso de la exposición de humo de tabaco, siendo estudiada su relación con la disminución de variabilidad interpersonal de FeNO (*tabla 5*), se obtuvo un p-valor en el test chi-cuadrado de 0,684. De esta forma, se puede afirmar que en esta muestra no presentan relación.

Tabla 5. Análisis descriptivo de variabilidad interpersonal de FeNO disminuida y exposición a humo de tabaco

		Variabilidad interpersonal de FeNO disminuida	
		No	Sí
Exposición a humo de tabaco	No	5 (50%)	5 (50%)
	Sí	11 (57,9%)	8 (42,1%)

6. DISCUSIÓN

Con respecto a nuestra hipótesis principal, los resultados sugieren que la variabilidad interpersonal de FeNO no está relacionada con el control del asma y, por lo tanto, no tendría el valor esperado en el manejo de esta patología. Otros estudios tampoco han conseguido demostrar que la FeNO se relacione con una pérdida de control de asma o como predictor de recaídas, aunque en todos ellos se utilizó el punto de corte en lugar de la variabilidad interpersonal(18–20). Por lo que, si se siguiera con esta línea de estudio, se podría llegar a una conclusión final en la que la FeNO tenga únicamente la utilidad de apoyo al diagnóstico como biomarcador de inflamación eosinofílica, pero no como factor predictor de nuevas crisis de asma o marcador de pérdida de control.

A pesar de que no ser el objetivo principal, se ha podido observar que en pacientes con buen control de asma, la disminución de FeNO podría ser un factor protector, ya que prácticamente la mitad de los pacientes de este grupo control presentan esta disminución. De esta forma, en muestras posteriores podría ser objeto de estudio con el fin de obtener otra manera de valorar el buen control de asma. En cuanto al resto de variables que han sido estudiadas, la bibliografía indica que la sensibilización a aeroalérgenos está fuertemente asociada a niveles altos de FeNO como punto de corte(3). En nuestro caso no ha podido realizarse el estudio estadístico por falta de muestra, pero el único paciente que presentaba variabilidad interpersonal de FeNO positiva, también presentaba esta sensibilización. Por lo que, ampliando la muestra, probablemente se afirme que esta relación es cierta, incluso para la variación interpersonal de niveles de FeNO.

En nuestra muestra no se objetivó relación entre la exposición a humo de tabaco y variabilidad interpersonal de FeNO disminuida. Estudios en los que esta relación era analizada en función de punto de corte, sí que demostraron que estaba relacionada con una disminución de la variabilidad interpersonal de FeNO (5). En cambio, en uno de los estudios que estudiaba la

variabilidad interpersonal, coincidía con nuestros resultados demostrando que no hay relación entre ambas(21).

Por último, el tratamiento con GCI había demostrado previamente que reducía los niveles de FeNO (5), en nuestro trabajo preliminar no hemos demostrado que exista relación entre el tratamiento con GCI y variabilidad interpersonal de FeNO disminuida o negativa.

6.1 LIMITACIONES

Los resultados y conclusiones que se han hallado en este estudio no son del todo significativos. Esto es debido a la escasa muestra de la que se han podido obtener datos, ya que sólo hemos podido disponer de 4 meses para la recogida de los mismos, por lo que encontramos una disminución en la potencia de este trabajo.

Además, a la hora de estudiar nuestra hipótesis principal, no tuvimos ningún paciente que se encontrara en el grupo de pérdida de control y que, además, hubiera tenido una variabilidad interpersonal de FeNO de más del 20% a la anterior visita. Por lo que también se vio limitado en este aspecto, ya que no se pudieron realizar los análisis estadísticos necesarios para obtener resultados significativos. De esta misma forma, cualquier variable que se quisiera estudiar con la variabilidad interpersonal de FeNO positiva sólo se podría realizar de forma descriptiva.

7. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecerle a mi tutor, el Dr. Mario Ferrer, todo el tiempo dedicado y apoyo para la realización de este trabajo de fin de grado, así como a la Dra. Mireia Ricart por toda la ayuda que me ha dado. También a todos los pacientes y sus familias que han hecho posible la realización de este estudio.

Gracias a mi familia, a mis padres y mi hermana, por apoyarme desde el primer día en que decidí embarcarme en esta aventura que es la carrera de Medicina, sobre todo estando lejos de casa. Nunca podré devolveros todo lo que me habéis dado, gracias por vuestra enorme generosidad y paciencia.

También quiero agradecerse y dedicárselo a mis amigos de la universidad, la familia que tengo en Castellón, por estos años inolvidables y los mejores días de la carrera. Solo tengo palabras bonitas para dedicaros, pero ojalá algún día sea tan buena médico como sé que lo seréis vosotros.

Por último, gracias a mis amigas del colegio, del barrio de Carabanchel y del gimnasio, que han estado constantemente apoyándome y entendiéndome en los días difíciles, animándome y creyendo en mí para poder superarme un poquito cada día.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Busquets Monge, R; Escribano Montaner, A; Fernández Benítez, M; García-Marcos, L; Garde Garde, J; Ibero Iborra M et al. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatría*. 2006;64(4):365–78.
2. GEMA 4.3. Guía española para el tratamiento del asma. 2018.
3. Rao DR, Phipatanakul W. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):521–30.
4. Aldasoro-Arias A, Callén-Blecua M, Elorz-Lamba-rri J, Etxeberria-Agirre A, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Galardi-Andonegui E, Ibarroyen-Roteta N, Rotaecche-del-Campo R, Irizar-Aramburu M.I, Lizarraga-Azparren M.A V-AM. Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Inf Evaluación Tecnol Sanit OSTEBA*. 2013;
5. Kim H Bin, Eckel SP, Kim JH, Gilliland FD. Exhaled NO: Determinants and clinical application in children with allergic airway disease. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2016;8(1):12–21.
6. Dweik R, Boggs P, Erzurum S, Irvin C. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for. *Yearb Pulm Dis [Internet]*. 2011;184(1):1–33. Available from: [http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:American+Thoracic+Society+Documents+An+Official+ATS+Clinical+Practice+Guideline+:+Interpretation+of+Exhaled+Nitric+Oxide+Levels+\(+F+E+NO+\)+for+Clinical+Applications#0](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:American+Thoracic+Society+Documents+An+Official+ATS+Clinical+Practice+Guideline+:+Interpretation+of+Exhaled+Nitric+Oxide+Levels+(+F+E+NO+)+for+Clinical+Applications#0)
7. Yang S, Park J, Lee YK, Kim H, Hahn YS. Association of longitudinal fractional exhaled nitric oxide measurements with asthma control in atopic children. *Respir Med [Internet]*. Elsevier Ltd; 2015;109(5):572–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.003>
8. Tenero L, Zaffanello M, Piazza M, Piacentini G. Measuring Airway Inflammation in Asthmatic Children. *Front Pediatr [Internet]*. 2018;6(July):1–7. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00196/full>
9. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA).2012.
10. Diego Damiá A de. Óxido Nítrico En El Asma ¿Para Qué Sirve? *Arch Bronconeumol*. 2010;46(4):157–9.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org.
12. Lu M, Wu B, Che D, Qiao R, Gu H. FeNO and Asthma Treatment in Children. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2015;94(4):e347. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201501040-00002>

13. Ferrer M, Jarque A, Tosca R, Michavila A. Is it necessary to treat all asthmatic children with raised levels of exhaled nitric oxide? Treating the patient or the data. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. SEICAP; 2011;39(5):280–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2010.09.005>
14. Díaz-Molina, G; Romagosa, B; Vila-Nistal, O; Ferrer-Vázquez M. Utilidad del óxido nítrico exhalado en neumología pediátrica. ¿Marcador de atopía o de control de asma? Un estudio preliminar. Present XXXIX Reun la SENP, Córdoba. 2017;
15. Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(1):54–63.
16. Garcinuño AC, Urueña IC, Vázquez CAD, Gandarillas IM, Rodas PMC De, Merino ÁG, et al. Control del asma en niños : validez del cuestionario CAN y su relación con la función pulmonar y el óxido nítrico exhalado. 2011;39–46.
17. Ricciardolo FLM, Silvestri M, Pistorio A, et al. Determinants of exhaled nitric oxide levels (FeNO) in childhood atopic asthma: evidence for neonatal respiratory distress as a factor associated with low FeNO levels. *J Asthma.* 2010; 47(7):810–816. [PubMed:
18. Fielding S, Pijnenburg M, de Jongste JC, Pike KC, Roberts G, Petsky H, et al. Change in FEV1 and Feno Measurements as Predictors of Future Asthma Outcomes in Children. *Chest* [Internet]. American College of Chest Physicians; 2018; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001236921832590X>
19. Van Vliet D, Alonso A, Rijkers G, Heynens J, Rosias P, Muris J, et al. Prediction of asthma exacerbations in children by innovative exhaled inflammatory markers: Results of a longitudinal study. *PLoS One.* 2015;10(3):1–15.
20. Visitsunthorn N, Prottasan P, Jirapongsananuruk O, Maneechotesuwan K. Is fractional exhaled nitric oxide (FeNO) associated with asthma control in children? *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2014;32(3):218–25.
21. Garcia-Marcos PW, Soriano-Pérez MJ, Perez-Fernández V, Valverde-Molina J. Exhaled nitric oxide in school children: Searching for the lost variability. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. SEICAP; 2016;44(3):206–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2015.06.002>

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: “Relación entre la variación de los niveles de óxido nítrico exhalado y la pérdida de control del asma en pacientes pediátricos diagnosticados de asma, con o sin desencadenante alérgico”

Investigador principal: Dr. Mario Ferrer Vázquez

Unidad de Neumología Pediátrica del Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón.

Yo, _____

En calidad de padre/madre/tutor _____, he sido informado/a por el Dr./Dra. _____, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la hoja de información que me ha sido entregada
- He realizado las preguntas que me han surgido acerca del estudio
- He recibido las respuestas necesarias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que la participación de mi hijo/a en este proyecto de investigación es completamente voluntaria y que puedo abandonarlo cuando quiera, sin tener que dar explicaciones sin que esto repercuta en mi asistencia sanitaria.

Comprendo que todos los datos serán confidenciales.

Firma del representante legal (padre/madre/tutor): Firma del Investigador:

Lugar y fecha:

Lugar y fecha:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de que su hijo/a participe en un proyecto de investigación titulado: “Relación entre la variación de los niveles de óxido nítrico exhalado y la pérdida de control del asma en pacientes pediátricos diagnosticados de asma, con o sin desencadenante alérgico”.

Este estudio se realiza por parte de la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital General de Castellón, y por el Dr. Mario Ferrer Vázquez como investigador principal.

La medición de la fracción de óxido nítrico exhalada (FENO) es una técnica inocua que aporta información de la inflamación bronquial, y que se utiliza de forma rutinaria para el diagnóstico y seguimiento del asma. Se quiere estudiar la variación de los niveles del mismo para valorar su utilidad de cara a la predicción de una nueva crisis de asma o pérdida de control del mismo.

Antes de decidir si quiere que su hijo/a participe o no, es importante que comprenda por qué se va a realizar este estudio y qué supondrá su participación en el mismo. Tómese el tiempo que necesite para leer la información, pensar y consultar si lo cree conveniente.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de asma y se le realiza en consulta, de forma rutinaria, la determinación de FENO y espirometría.

La medición del FENO se realiza exhalando aire a un flujo continuo durante 6-10 segundos. El aparato de medición es el Niox Vero®, popularmente “el de la nube”, que su hijo/a realiza siempre o casi siempre de forma rutinaria antes de la espirometría.

¿Qué datos se van a recoger en este estudio?

Los datos que se recogerán serán datos demográficos como sexo, edad o peso, antecedentes, sensibilización a alérgenos, tabaquismo pasivo, tratamiento actual así como valores de función respiratoria obtenidos mediante espirometría y la FENO. También se le realizará un cuestionario para evaluar el control del asma de su hijo/a.

¿Cuáles son los riesgos de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para su hijo/a, debido a las características del estudio y de la prueba rutinaria no invasiva que se realiza, que consiste, como bien sabe, en soplar en un aparato determinado.

Lo que conlleva la participación en este estudio es la recogida de los datos anteriormente citados, así como acudir al hospital en 3 ocasiones en el plazo de 6 meses a visita médica,

separadas entre sí aproximadamente de 3 meses, en las que se realizarán las pruebas de función pulmonar y la medición de la FENO; lo que permitiría en todo caso tener un control más estrecho de su enfermedad.

No dejan de ser las pruebas que le realizamos de forma habitual en esta consulta en cada una de sus visitas, independientemente de si participa o no en este estudio.

El manejo y tratamiento de base del asma se decide en función de la clínica y las determinaciones de función pulmonar y FENO, conforme a las guías actuales, no siendo objeto de este estudio y, por lo tanto, no suponiendo cambio alguno en el manejo habitual del asma de su hijo/a.

¿Qué pasaría si decido no participar en este estudio?

El hecho de participar en este estudio es completamente voluntario. Puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento informado en cualquier momento sin que se altere la relación con el personal sanitario ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

No existe compensación económica ni para los pacientes ni para los investigadores.

¿Qué puedo hacer si me surge alguna duda?

Si tiene alguna duda, coménteselo a cualquiera de los investigadores del proyecto antes de firmar el consentimiento para su participación. Si le surgen dudas durante el seguimiento acerca de la investigación y sus implicaciones, puede contactar con el Dr. Mario Ferrer en la consulta de Neumología Pediátrica del Hospital General Universitario de Castellón.

Teléfono: 964725271

Confidencialidad:

Todos sus datos e información médica relacionada con su enfermedad necesaria para el estudio, será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación, que serán los únicos con acceso a ellos. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y se disociarán completamente de los datos que puedan identificar a su hijo/a.

En ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes o datos que puedan dar la opción de identificar en forma alguna a su hijo/a, en caso de que el estudio fuera susceptible de publicación en revistas científicas.

En el tratamiento de los datos de los pacientes, que se generen en el desarrollo del citado proyecto de investigación, se cumple el Reglamento (UE) nº 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Se elabora una base de datos con la información de los pacientes, y se disocia los datos que identifican al paciente. Se preservan los datos de identificación personal del paciente, separándolos de los de carácter clínico-asistencial.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar, cancelar u oponerse al tratamiento de sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

El equipo de investigación de este estudio le agradece su participación.

ANEXO 2: VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES

Edad:

Sexo:

Talla:

Peso:

IMC:

1. Sensibilización a aeroalérgenos:

- Sí
 - Ácaros
 - Hongos
 - Pólenes
 - Epitelios

– No

2. ¿Tiene antecedentes familiares de primer grado (madre, padre, hermanos) de atopia?

– Sí

– No

3. ¿Convive con personas que fumen?

– Sí

– No

4. ¿Tiene alergias alimentarias conocidas?

– Sí

– No

5. ¿Tiene dermatitis atópica?

– Sí

– No

6. ¿Tiene rinitis alérgica?

– Sí

– No

8. ¿Padece reflujo gastroesofágico?

– Sí

– No

9. ¿Tiene apnea obstructiva del sueño?

– Sí

– No

ANEXO 3: CAN

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados?

4. Más de una vez al día

3. Una vez al día

2. De 3 a 6 veces por semana

1. Una o 2 veces por semana

0. Nunca

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados?

4. Más de una vez por noche

3. Una vez por noche

2. De 3 a 6 veces por semana

1. Una o 2 veces por semana

0. Nunca

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día?

4. Más de una vez al día

3. Una vez al día

2. De 3 a 6 veces por semana

1. Una o 2 veces por semana

0. Nunca

4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche?

4. Más de una vez por noche

3 Una vez por noche

2. De 3 a 6 veces por semana

1. Una o 2 veces por semana

0. Nunca

5. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante el día?

4. Más de una vez al día

3. Una vez al día

2. De 3 a 6 veces por semana

1. Una o 2 veces por semana

0. Nunca

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante la noche?

4. Más de una vez por noche

3. Una vez por noche

2. De 3 a 6 veces por semana

1. Una o 2 veces por semana

0. Nunca

7. Cuando el niño hace ejercicio (juega, corre, etc.) o ríe a carcajadas ¿tiene tos o pitos/ silbidos?

4. Siempre

3. Casi siempre

2. A veces

1. Casi nunca

0. Nunca

8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a Urgencias debido al asma?

4. Más de 3 veces

3. 3 veces

2. 2 veces

1. 1 vez

0. Ninguna

9. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital al niño debido al asma?

4. Más de 3 veces

3. 3 veces

2. 2 veces

1. 1 vez

0. Ninguna

ANEXO 4: VARIABLES RESPIRATORIAS

Tratamiento actual:

- Antihistamínicos VO
 - Sí
 - No
- ITE:
 - Sí
 - No
- Glucocorticoides inhalados:
 - No
 - Dosis baja
 - Dosis media
 - Dosis alta
- Antileucotrienos (Montelukast)
 - Sí
 - No
- LABA:
 - Sí
 - No

¿Buena cumplimentación del tratamiento?

- Sí
- No

¿Ha precisado algún ingreso por crisis asmática durante el seguimiento?

- Sí
- No

¿Ha ido a Urgencias por crisis asmática durante el seguimiento?

– Sí

– No

¿Ha tenido que subir o bajar de escalón terapéutico durante el seguimiento?

– Sí

– No

FENO:

ANEXO 5: DICTÁMEN APROBACIÓN CEIM

Elm



GENERALITAT
VALENCIANA



CASTELLÓ
DEPARTAMENT DE SAIG

INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ

Doña Amparo Barreda Aznar, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 17 de diciembre de 2018, acta 11/2018, tras la evaluación de la propuesta realizada por: Mario Ferrer Vázquez del Proyecto de investigación "Relación entre la variación de los niveles de óxido nítrico exhalado y pérdida de control del asma en pacientes pediátricos diagnosticados de asma, con o sin desencadenante alérgico". Protocolo versión v1-11.18. HIP/CI versión paciente mayor de 12 años. HIP/CI versión padres/tutores.

Servicio: Pediatría. H.G.U. Castellón
Investigador Principal: Mario Ferrer Vázquez

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE.

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidente	
Vicepresidente	D. Raimundo García Boyero Facultativo especialista Hematología
Secretaria	D^a Amparo Barreda Aznar Farmacéutica Atención Primaria
Vocales	D^a Amparo Andrés Pruñonosa Graduada en Enfermería D. José Vicente Castelló Carrascosa Facultativo Especialista Alergología D^a Berta Claramonte Clausell Facultativo Especialista Neurología D. Juan Vicente Esplugues Mota Farmacólogo Clínico D^a Ana Fernández Herrero Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho D^a Amparo Ferrandiz Selles Jefe de Servicio UCI

ANEXO 6: CLASIFICACIÓN AEMPS



am agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

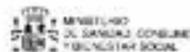
D. MARIO FERRER VÁZQUEZ
HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN
SERVICIO DE PEDIATRÍA
AVD. BENICASIM S/N
12004 - CASTELLÓN

Fecha: 10/12/2018

REFERENCIA: ESTUDIO OXNITRICO

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Relación entre la variación de los niveles de óxido nítrico exhalado y pérdida de control del asma en pacientes pediátricos diagnosticados de asma, con o sin desencadenante alérgico"



S 201801700003133

11/12/2018 15:44:53

El acuse de este registro se ha almacenado en el
MSCBS (<https://sede.mscbs.gob.es>)

CSV: SF3BB-4Y7D9-L5F7K-XDCCD



Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: TJB3FST7C7

Fecha de la firma: 10/12/2018

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. MARIO FERRER VÁZQUEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **4 de diciembre de 2018**, por **D. MARIO FERRER VÁZQUEZ**, para la clasificación del estudio titulado "**Relación entre la variación de los niveles de óxido nítrico exhalado y pérdida de control del asma en pacientes pediátricos diagnosticados de asma, con o sin desencadenante alérgico**", y cuyo promotor es **D. MARIO FERRER VÁZQUEZ**, se emite resolución.

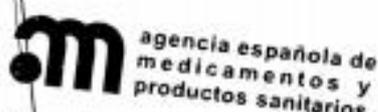
El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Observacional No Posautorización**" (abreviado como No-EPA).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 10 de diciembre de 2018
JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



Fdo. Cesar Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal 'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios' y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.