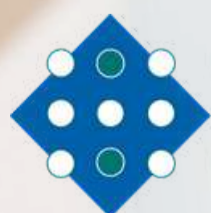


# VII Jornades IdISBa

**PÒSTERS DE L'ÀREA:**

**Malalties Respiratòries**



Institut  
d'Investigació Sanitària  
Illes Balears

**IdISBa**

# USO DE LOS MIRNAS COMO PREDICTORES DE CÁNCER DE PULMÓN EN PACIENTES CON EPOC

Amanda Iglesias Coma<sup>1</sup>, Noemi Cerón<sup>2</sup>, Francisco Javier Verdú Rivera<sup>3</sup>, Josep Muncunill Farreny<sup>4</sup>, Jaume Sauleda Roig<sup>3</sup>

1. CIBERES- IdISBa, Palma, Islas Baleares, España 2. UIB, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España 3. Hospital Universitario Son Espases-IdISBa, Palma, Islas Baleares, España 4. IdISBa, Palma, Islas Baleares, España

## INTRODUCCIÓN

Los mecanismos de la asociación entre EPOC y cáncer de pulmón (CP) son poco conocidos. Los microRNAs (miRNAs) son moléculas reguladoras de la expresión génica a nivel epigenético habiéndose descrito alteraciones en los miRNAs en la EPOC y en el cáncer de pulmón que podrían favorecer el crecimiento neoplásico.

**Hipótesis:** las alteraciones de los miRNAs, pueden ser un mecanismo de cáncer de pulmón en pacientes con EPOC en fase estable. Por ello dichas alteraciones podrían ser biomarcadores, siendo más evidentes en el grupo de pacientes con EPOC y cáncer de pulmón, respecto al resto de grupos que se incluyen en el estudio.

**Objetivos:** desarrollar un panel de miRNAs en lavado broncoalveolar (BAL) que nos permita detectar y diferenciar pacientes con EPOC y CP de pacientes con EPOC sin CP y fumadores con función pulmonar normal con y sin CP.

## MATERIALES Y MÉTODOS

20 sujetos con indicación asistencial de broncoscopia (hemoptisis, nódulo/masa pulmonar) repartidos en 4 grupos en función de la presencia o no de EPOC y CP. A todos ellos se les realizó anamnesis, espirometría forzada, extracción de sangre y lavado bronquioalveolar (BAL). A los pacientes con CP se les realizaron además las pruebas diagnósticas correspondientes (broncoscopia, TAC, PET). A partir de las muestras de BAL se extrajeron los miRNAs ( miRNeasy Serum/Plasma Advanced) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras fueron hibridadas en el chip GeneChip miRNA 4.0 de Affymetrix el cual detecta 2500miRNAs de humano. Los miRNAs diferencialmente expresados entre grupos se validaron en la misma cohorte de pacientes.

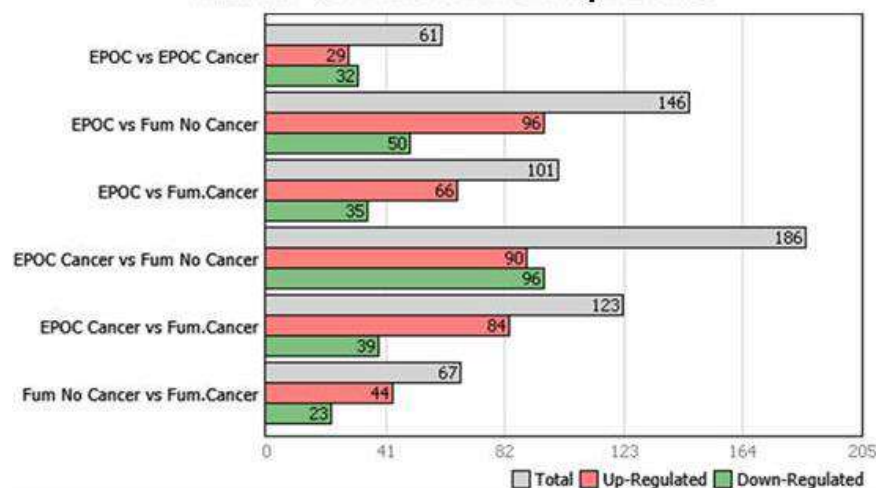
## RESULTADOS

	EPOC con cáncer	EPOC sin cáncer	Fumador con cáncer	Fumador sin cáncer
Grupo	1 (n=5)	2 (n=5)	3 (n=5)	4 (n=5)
Edad (años)	64,4±7,70	54,6±9,12	60,2±9,65	48±12,14
Sexo (H/M%)	80/20	20/80	40/60	60/40
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,8±2,17	26,4±6,27	26,4±6,27	26,4±3,43
DTA(paq-a)	55,9±30,75	32,8±14,72	54,4±23,86	23±14,1
FEV1/FVC (%)	55,4±10,6*†	51,2±11,3*†	74,3±3,9	80,7±5,1
FEV1 (% Ref)	70,8±21,73†	49,4±12,32*†	91,75±7,27	103,6±4,04

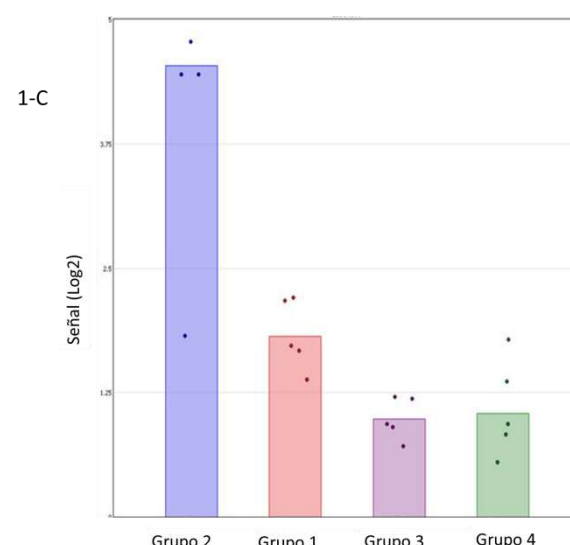
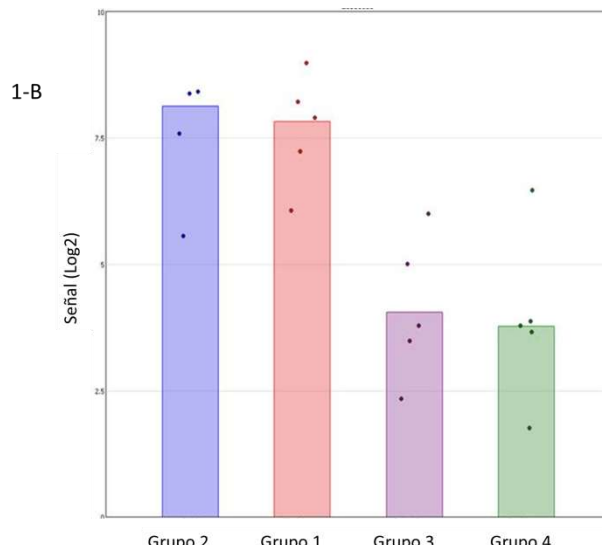
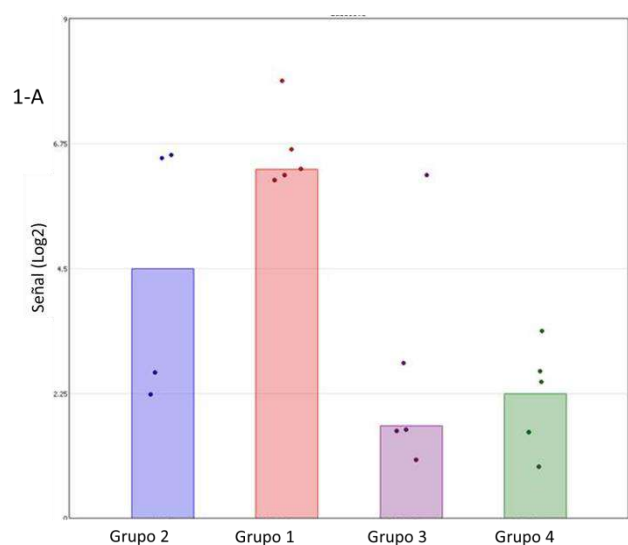
Los datos representan la media y la DE.

\* p<0,05 comparado con Fumador con cáncer. † p<0,05 comparado con Fumador sin cáncer

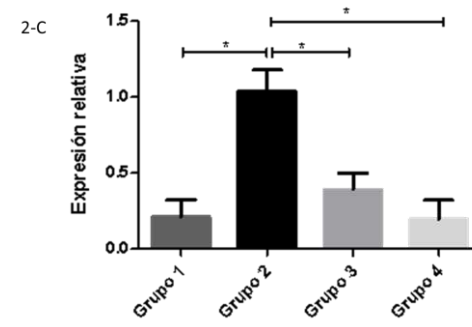
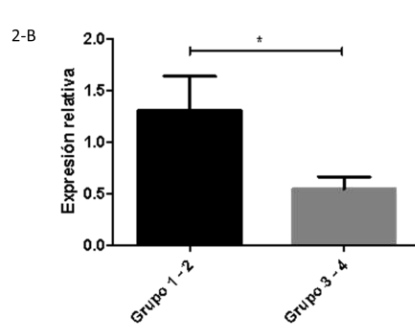
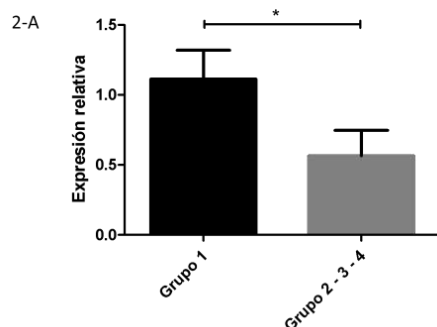
### miRNAs diferencialmente expresados



Comparación de los miRNA diferencialmente expresados entre los diferentes grupos



Niveles de expresión detectados en los arrays para los miRNA hsa-miR-34c-5p (figura 1-A), hsa-miR-200c-5p (figura 1-B) y hsa-miR-449c-5p (figura 1-C). Grupo 1: EPOC con cáncer; Grupo 2: EPOC sin cáncer; Grupo 3: Fumador con cáncer; Grupo 4: Fumador sin cáncer



Validación de los arrays mediante RT-PCR de los miRNA hsa-miR-34c-5p (figura 2-A), hsa-miR-200c-5p (figura 2-B) y hsa-miR-449c-5p (figura 2-C). Grupo 1: EPOC con cáncer; Grupo 2: EPOC sin cáncer; Grupo 3: Fumador con cáncer; Grupo 4: Fumador sin cáncer. \* p<0,05. Anova Bonferroni

## CONCLUSIONES

Existe un comportamiento diferencial de algunos miRNAs en estos grupos de pacientes que serían candidatos a ser biomarcadores de EPOC con y sin cáncer.

# VITAMIN D LEVELS IN SNORING CHILDREN

Daniel Morell García (1,2), José Antonio Peña-Zarza (2,3), Oleksandr Serednytsky (2), Mónica de la Peña (2,4), Paloma Giménez (2), Caterina Ribot (2), Javier Piérola (2), Alberto Alonso-Fernández (2,4), Antònia Barceló (1,2)

(1) Servicio de Análisis Clínicos. (2) Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa).

(3) Servicio de Pediatría. (4) Servicio de Neumología.

Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca, Islas Baleares.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN: SÍNDROME DE APNEAS E HIPOPNEAS DEL SUEÑO (SAHS)

## INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Hypovitaminosis D is a common health problem. The purpose of this study was to investigate the interrelationship between vitamin D serum levels and: 1) metabolic profiles, 2) sleep parameters, and 3) paternal and maternal vitamin D status in a sample of snoring children referred to a sleep unit.

## METHODS

A prospective observational study where we selected children and their parents for whom serum Vitamin 25(OH) D had been measured. All children underwent overnight polysomnography evaluation. Measurement of serum 25(OH) D vitamin was performed by an standardized chemiluminescence immunoassay. Serum glucose, lipids, liver enzymes, PTH (parathyroid hormone), insulin and glycated hemoglobin (HbA1C) levels were also measured. Glucose and insulin levels were used to estimate insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR).

## RESULTS

A total of 137 families were included, vitamin D insufficiency (< 30 ng/mL) and deficiency (< 20 ng/mL) were found in 40.9 % and 17.5% of the children (Table 1). We found significant associations between serum 25(OH) D levels in parents and in their children (paternal 25(OH) D  $r=0.441$ ,  $p<0.001$ ; maternal 25(OH) D  $r=0.482$ ,  $p<0.001$ ). After adjustments for age, BMI z-score and seasonality the odds ratio for the risk of vitamin D insufficiency according to the vitamin D status of parents were: OR(95% CI): paternal insufficiency 15.1 (2.7-35.7),  $p=0.002$ ; maternal insufficiency 7.2 (2.4-22.0)  $p=0.001$  (Table 2).

An inverse correlation was observed between 25(OH) D levels and HOMA-IR ( $r=-0.144$ ,  $p=0.043$ ) and GGT levels ( $r=-0.139$ ,  $p=0.048$ ) in the total sample of children. However, in stepwise linear multivariate regression, these associations did not remain significant after adjusting for covariates. When the children with vitamin D deficiency were analyzed separately, serum 25(OH) D concentration was found to be associated with apnea-hypopnea index (AHI) ( $r=-0.647$ ,  $p=0.009$ ) and arousal respiratory index ( $r=-0.669$ ,  $p=0.034$ ) (Table 3).

## CONCLUSIONS

Hypovitaminosis D is common among snoring children. Family patterns of vitamin D could be helpful for the early identification of children at risk of metabolic and sleep disturbances, also when considering strategies to improve vitamin D status.

e-mail: daniel.morell@ssib.es

Table 1. Distribution of variables by categories of 25(OH)D

	Sufficient ( $\geq 30$ ng/mL) (n=57)	Insufficient (20-29ng/mL) (n=56)	Deficient ( $< 20$ ng/mL) (n=24)
Age (years)	7.6 $\pm$ 3.9	7.8 $\pm$ 3.2	8.9 $\pm$ 3.6
Female, n %	26 (45.6)	23 (41.1)	11 (45.8)
BMI	20.4 $\pm$ 7.6	20.5 $\pm$ 6.6	23.9 $\pm$ 7.7
BMI z score	0.87(0.34-1.39)	0.99 (0.42-1.55)	1.23 (0.75-2.15)
AHI, h <sup>-1</sup>	5.1 (1.9-8.3)	3.5 (2.2-4.7)	5.5 (1.6-9.5)
Mean SaO <sub>2</sub> , %	97 $\pm$ 2	97 $\pm$ 1	97 $\pm$ 1
Minimum SaO <sub>2</sub> , %	87 $\pm$ 8	86 $\pm$ 8	89 $\pm$ 5
ODI, h <sup>-1</sup>	1.5 (0.8-2.9)	1.5 (0.5-2.4)	3 (1.1-4.2)
Arousal index, h <sup>-1</sup>	10.2 $\pm$ 6.2	9.6 $\pm$ 4.4	14.7 $\pm$ 9.6 *
Respiratory arousal index, h <sup>-1</sup>	2 (1-3.1)	1.6 (0.8-2.3)	3.7 (0.4-7.2)
TST, min	427 $\pm$ 69	425 $\pm$ 62	451 $\pm$ 71
N1, %TST	1.6 $\pm$ 1	1.6 $\pm$ 0.7	1.5 $\pm$ 0.9
N2, %TST	26.5 $\pm$ 9.9	26.3 $\pm$ 8.1	25.9 $\pm$ 6.7
N3, %TST	52.3 $\pm$ 10.7	51.6 $\pm$ 8.4	51.7 $\pm$ 7.7
REM, %TST	20.7 $\pm$ 4.5	20.7 $\pm$ 5.4	23.5 $\pm$ 3.7
Sleep efficiency, %	90 $\pm$ 7	88 $\pm$ 7	91 $\pm$ 4
Sleep latency, min	21 $\pm$ 10	19 $\pm$ 17	21 $\pm$ 15
Glucose (mg/dL)	85 $\pm$ 7	85 $\pm$ 8	86 $\pm$ 7
Insulin ( $\mu$ U/mL)	9.3 (6.5-12)	9.9 (7.2 -12.5)	17.5 (10.8-24.1) * I
HOMA-IR	1.7 (1.2-2.3)	2.1 (1.5-2.7)	3.4 (2.4-9) * I
Total cholesterol (mg/dL)	155 $\pm$ 25	155 $\pm$ 27	162 $\pm$ 22
Triglycerides (mg/dL)	60 $\pm$ 27	58 $\pm$ 27	77 $\pm$ 37 *
HDL (mg/dL)	51 $\pm$ 12	50 $\pm$ 10	49 $\pm$ 11
LDL (mg/dL)	92 $\pm$ 21	93 $\pm$ 24	97 $\pm$ 21
ALT (U/L)	17 $\pm$ 7	15 $\pm$ 6	18 $\pm$ 5
AST (U/L)	26 $\pm$ 7	25 $\pm$ 7	25 $\pm$ 5
GGT (U/L)	13 $\pm$ 5	12 $\pm$ 3	16 $\pm$ 5 * I
PTH (pg/mL)	29 $\pm$ 10	32 $\pm$ 12	39 $\pm$ 13 I

$p < 0.05$  \* deficient vs insufficient, I deficient vs sufficient  
BMI: body mass index, AHI: apnea-hypopnea index, ODI: O<sub>2</sub> desaturation index (<3%), TST: total sleep time, N1: sleep stage 1, N2: sleep stage 2, N3: sleep stage 3. Data are presented as n (percentage) for categorical data or as mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile range) for continuous data. HOMA: homeostasis model assessment, HDL: high-density lipoprotein cholesterol, LDL: low-density lipoprotein cholesterol, ALT: alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, GGT: gamma glutamyl transferase, PTH: parathyroid hormone. Data are presented as mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile range).

Table 2. Odds ratio for the risk of vitamin D insufficiency in children according to the vitamin D status of parents

	OR (95% CI)	p value	adjusted OR* (95% CI)	p value
Paternal insufficiency	16.1 (3.1-33.4)	<0.001	15.1(2.7-35.7)	0.002
Maternal insufficiency	8.4 (2.4-28.9)	0.001	7.2 (2.4-22)	0.001
Paternal and Maternal insufficiency	27.8 (4.7-64.9)	<0.001	14.5 (3.1-38.6)	0.001

\*Adjusted for age, BMI z-score, and seasonality. CI: confidence intervals.

Table 3. Correlation coefficients for serum 25(OH)D levels by Spearman's rank correlation.

Variables	Total sample		Deficient (25(OH)D < 20 ng/mL)	
	r value	p value	r value	p value
Age	-0.063	0.226	0.149	0.238
BMI	-0.105	0.205	0.064	0.381
BMI z score	-0.150	0.071	0.104	0.310
Triglycerides	-0.109	0.095	-0.061	0.386
Insulin	-0.176	0.017	0.228	0.142
HOMA-IR	-0.144	0.043	0.226	0.144
GGT	-0.139	0.048	-0.163	0.223
PTH	-0.225	0.004	-0.439	0.014
AHI	-0.046	0.291	-0.647	0.009
Respiratory arousal index	-0.079	0.235	-0.669	0.034

BMI: body mass index, HOMA: homeostasis model assessment, GGT: gamma glutamyl transferase, PTH: parathyroid hormone, AHI: apnea-hypopnea index.

# Impact of blood eosinophil variability in asthma: a real-life population study

Nuria Toledo-Pons, Job FM van Boven, Josep Muncunill, Aina Millán, Miguel Román-Rodríguez, Bernardo López-Andrade, Carlos Almonacid, Diurbis Velasco, Janwillem W.H. Kocks, Borja G Cosío.

<sup>1</sup>Son Espases University Hospital, Palma, Spain; <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Palma; <sup>3</sup>Groningen Research Institute for Asthma and COPD (GRIAC), University Medical Center Groningen, The Netherlands; <sup>4</sup>Son Piza Primary Care Center, Palma; <sup>5</sup>General Practitioners Research Institute, Groningen, The Netherlands; <sup>6</sup>Ciber de enfermedades respiratorias (Ciberes), Instituto de Salud Carlos III, Madrid; <sup>7</sup>Department of Respiratory Medicine, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

## Introduction

Blood eosinophil count is a biomarker in asthma:

- ✓ To predict response to inhaled corticosteroids.
- ✓ To target new specific treatments in severe asthma.

Despite this important role, fundamental aspects of the eosinophil in asthma have not been studied.

## Methods

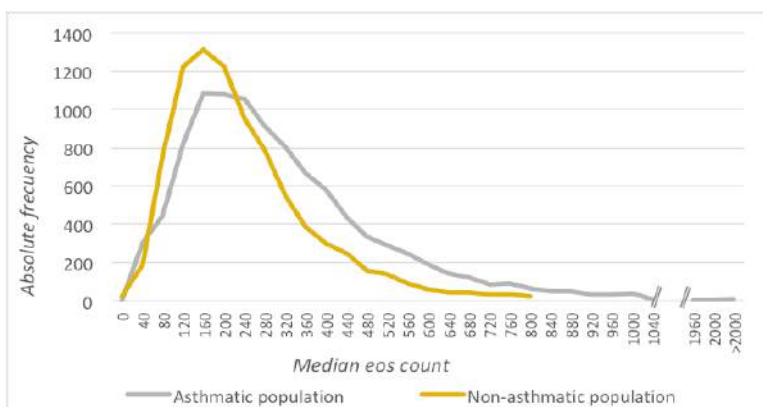
- Different approaches studied the intra-individual variability of 35,703 eosinophil stable determinations in 10,059 asthma patients.
- The **eosinophil distribution** in the asthma population was compared with a reference population of 8,557 individuals.
- The **eosinophil variability** and **hospital frequentation** were analyzed using correlations, ROC curves and multiple regression analysis.

The findings of the asthma population were validated in an asthma cohort better defined.

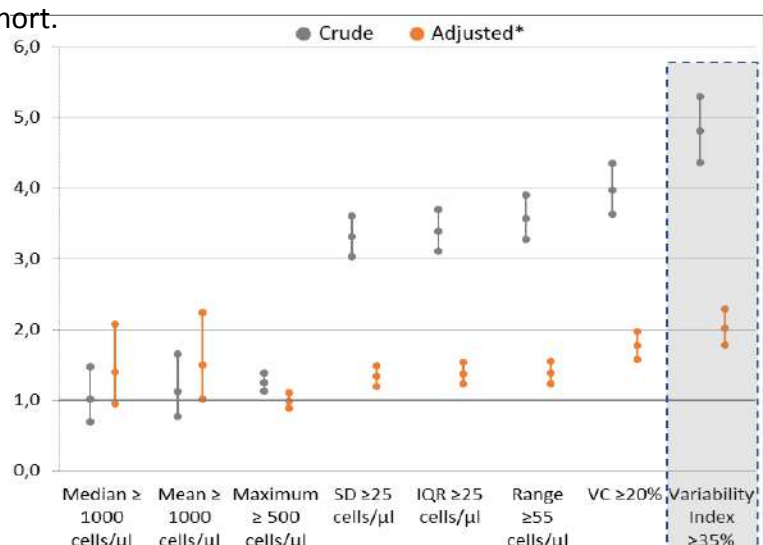
## Results

1. The eosinophil count and variability were higher in the asthma population than in the reference population, p-value<0.001.

	Asthma population	General population	P-value
<b>Population</b>	<b>10059</b>	<b>8557</b>	
Age (years), mean ± SD	51.2 ± 17.6	51.5 ± 18.0	0.423
Males, N (%)	3186 (31.7%)	3609 (41.9%)	<0.001
<b>Eosinophil count, median (IQR)</b>			
Eosinophils (cells/μL)	217 (115 - 357)	190 (120 - 280)	<0.001



3. Variability index showed the best predictive value for hospital frequentation both in the first analysis and in the validation cohort.



Variability index:

Adjusted OR asthma population: 2.02, CI 95% (1.78-2.29)  
Adjusted OR validation cohort: 2.51, CI 95% (1.07-5.86).

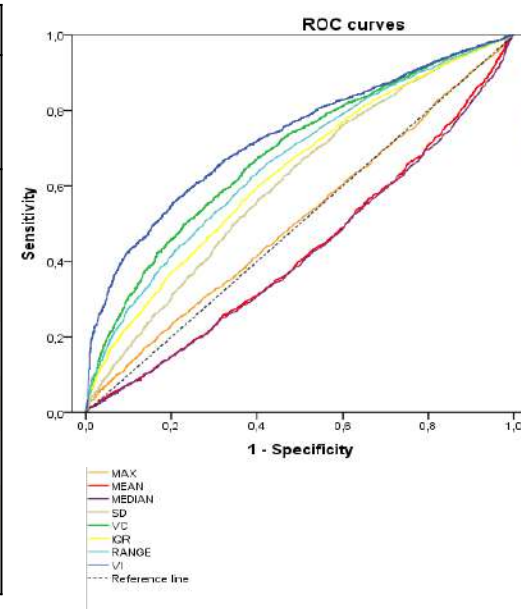
The **aims** of this study were:

1. To compare the blood eosinophil distribution between a real-life asthma population and a non-selected population.
2. To study the eosinophil variability over time and its implication with hospital frequentation (emergency department visits and hospitalizations) compared to eosinophil count variables.

2. Variability data showed better association with hospital frequentation than the counting variables.

Eosinophil variables	Asthma population		
	Correlation		AUC (CI 95%)
	rho	p-value	
Maximum	0.038	<0.001	0.511 (0.495 – 0.527)
Mean	-0.147	<0.001	0.429 (0.414 – 0.445)
Median	-0.163	<0.001	0.423 (0.408 – 0.439)
SD	0.203	<0.001	0.609 (0.593 – 0.624)
VC	0.364	<0.001	0.684 (0.670 – 0.698)
IQR	0.262	<0.001	0.635 (0.620 – 0.650)
Range	0.331	<0.001	0.661 (0.647 – 0.676)
VI	0.471	<0.001	0.728 (0.715 – 0.741)

Eosinophil variables	Validation cohort		
	Correlation		AUC (CI 95%)
	rho	p-value	
Maximum	0.163	0.039	0.594 (0.497 – 0.691)
Mean	0.032	0.685	0.545 (0.448 – 0.643)
Median	0.010	0.896	0.535 (0.439 – 0.631)
SD	0.185	0.019	0.607 (0.504 – 0.709)
VC	0.257	0.001	0.612 (0.516 – 0.709)
IQR	0.215	0.006	0.622 (0.522 – 0.721)
Range	0.275	<0.001	0.653 (0.558 – 0.749)
VI	0.388	<0.001	0.690 (0.601 – 0.778)



## Conclusions

- ❖ The eosinophil distribution in an asthma population presents higher values and more dispersion than the general population.
- ❖ The eosinophil variability in asthma patients better identifies the risk of hospital frequentation than the count values currently used to target specific treatments.

# Asociación entre la adherencia al tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS) para el tratamiento del asma y las hospitalizaciones por asma en una cohorte poblacional

Miguel Román Rodríguez, Gràcia Julià Noguera, Laura Bueno López, Marc Carrera Arenas, Magdalena Esteva Cantó, María Ángeles Llorente Sanmartín, Alfonso Leiva Rus, [Sara Contreras Martos](#).

## Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea y variable caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias y obstrucción al flujo aéreo (1). En España, unos 3 millones de personas padecen asma, con un coste global estimado de 1.480 millones € (estudio AsmaCost, 2009) (2). Aunque existen tratamientos efectivos, los niveles de adherencia al tratamiento de fondo con ICS en adultos están por debajo de niveles óptimos (adherencia >80%) suponiendo un grave riesgo para la salud.

## Objetivo

Estudiar las diferencias en las tasas de hospitalizaciones por asma en una cohorte poblacional de pacientes adultos con asma de Baleares en función de la adherencia al tratamiento con ICS

## Métodos

Diseño descriptivo longitudinal con datos de la cohorte MAJORICA. Se incluyeron pacientes con asma mayores de 18 años, con al menos una prescripción de ICS por un mínimo de 30 días durante del período de 01-1-2018 al 31-6-2018 (6 meses). Se excluyeron a pacientes con EPOC o sin ICS prescritos al inicio del estudio (fecha 1-1-2018). Se obtuvo el registro de hospitalizaciones por asma durante del período de 01-7-2018 al 31-12-2019 (18 meses).



## Resultados

### 5.179 pacientes

Edad media: 55,4 ± 16,8 años  
 66% mujeres  
 50% fumadores o exfumadores  
 17% presentaba alguna comorbilidad (*I. Charlson*)  
 25% retiró algún envase SABA  
 Media de fármacos para el asma prescritos: 1,5 ± 0,7  
 Escalón terapéutico:  
 41% escalón 5  
 58% en el escalón 3 y 4  
 1% en el escalón 2.

### Asociación entre la hospitalización y adherencia a los ICS

Modelo regresión logística ajustada por edad, sexo, hábito tabáquico, índice de Charlson, escalón terapéutico y retirada anual de envases SABA y número de fármacos prescritos.

### Mayor riesgo de hospitalizar en pacientes adherentes a los ICS (OR 2,1; IC95% 1,4 – 3,1)

Mayor riesgo de hospitalización en pacientes:



### 33,7% pacientes adherentes a los ICS



136 hospitalizaciones (2,6% pacientes)  
 88 (64,7%) se produjeron en pacientes adherentes

	OR (IC95%)	p-valor
<b>Edad</b>	1,041 (1,027 – 1,055)	<0,001
<b>Sexo</b>		
Hombre	1	
Mujer	1,315 (0,869 - 1,990)	0,196
<b>Hábito tabáquico</b>		
No fumador	1	
Exfumador	1,310 (0,780 - 2,200)	0,308
Fumador	2,651 (1,560 - 4,505)	<0,001
<b>Índice de Charlson</b>	1,372 (1,106 – 1,703)	0,004
<b>Escalón terapéutico GINA</b>		
Escalón 2 y 3	1	
Escalón 4	1,403 (0,899 – 2,191)	0,136
Escalón 5	1,164 (0,744 - 1,822)	0,507
<b>Retirada envases SABA semestral</b>		
Entre 0	1	
Entre 1	1,071 (0,627 - 1,831)	0,802
Entre 2 o más	1,291 (0,819 – 2,034)	0,271
<b>Número de fármacos prescritos</b>	1,729 (1,406 - 2,126)	<0,001
<b>Adherencia ICS, n/N (%)</b>		
No adherentes (≤ 80%)	1	
Adherentes (> 80%)	2,128 (1,450 - 3,123)	<0,001

## Conclusión

La adherencia al tratamiento con ICS se asocia a una mayor tasa de hospitalización por asma. Este hallazgo podría relacionarse con el hecho de que sintomatología más grave o un asma de difícil manejo, se asocian con un mayor consumo de medicación de fondo para el asma.

(1) Global initiative for Asthma. The Global strategy for asthma management and prevention. GINA 2018 (2) Martínez-Moragón E, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). Arch Bronconeumol. 2009;45(10):481–6.