

11231
18



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ESTUDIO PILOTO PARA EVALUAR SI LA rhDNasa
DISMINUYE LA OBSTRUCCION "IRREVERSIBLE" QUE NO
RESPONDE A BRONCODILATADORES Y CORTICOSTEROIDES
EN PACIENTES ASMATICOS

INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
★ OCT 3 2003 ★
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

T E S I S
QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. LUIS TORRE BOUSCOULET

TUTORES: DR MARIO H. VARGAS BECERRA
DR. JORGE SALAS HERNANDEZ

INER

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OCTUBRE 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PAGINACION

DISCONTINUA

Journal of Management Studies is a peer-reviewed journal published by Taylor & Francis. The journal covers a wide range of topics in the field of management studies, including organizational behavior, strategic management, and human resources. The journal is known for its high-quality research and analysis, and is a leading source of information for researchers and practitioners alike. The journal is published quarterly, and each issue contains several articles. The journal is available online, and is also available in print. The journal is a member of the Association to Advance Collegiate Schools of Business International (AACSB) and the European Association of Management Journals (EAMJ). The journal is also indexed in several databases, including the Social Sciences Citation Index and the Social Sciences and Humanities Citation Index. The journal is a valuable resource for anyone interested in the field of management studies.

Dr. Jaime Villalba Caloca
Profesor Titular del Curso de Neumología

Dr. José de Jesús Villalpando Casas
Director de Enseñanza


Dr. Jorge Salas Hernández
Subdirector de Enseñanza Médica

Dra. Renata Báez Saldaña
Jefe del Departamento de Enseñanza de Posgrado


Dr. Mario Humberto Vargas Becerra
Asesor de Tesis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REGISTRACIÓN
ACADEMICA
UNIVERSIDAD DE GUATEMALA

A Isabel, Fer y Charly.

Sólo ustedes saben lo que nos costó esta aventura.

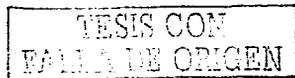
Gracias al Dr. Mario H. Vargas y al Dr. Jorge Salas Hernández por su paciencia y confianza.

CONTENIDO

	Pag. 1
RESUMEN	
INTRODUCCIÓN	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
JUSTIFICACIÓN	5
OBJETIVOS	6
HIPÓTESIS	6
MATERIAL Y MÉTODOS	6
Estructura del estudio	6
Grupos de estudio	7
Presentación del fármaco	7
Descripción del estudio	7
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión	9
Criterios de eliminación	9
Tamaño de la muestra	9
Variables	9
Espirometría	10
Cuestionario	11
Análisis estadístico	11
CONSIDERACIONES ETICAS	12
Efectos adversos	12
Consentimiento informado	12
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	20
REFERENCIAS	20
ANEXOS	24

RESUMEN

Antecedentes: En la mayoría de pacientes con asma la obstrucción bronquial suele ser reversible con un broncodilatador de acción rápida. Sin embargo, en una pequeña proporción de pacientes la obstrucción es "irreversible" incluso aunque se le añada un tratamiento intenso con corticosteroides. Estos pacientes suelen tener mayor mortalidad y generan una gran parte de los costos por asma. Se ha considerado que la irreversibilidad es debida a cambios estructurales de las vías aéreas. Sin embargo, un componente importante podría ser la impactación mucosa, que ya ha sido descrita desde hace tiempo en pacientes que fallecen por asma. Un medicamento que se ha usado para fluidificar el moco en otras enfermedades (fibrosis quística) ha sido la rhDNasa. **Objetivos:** Evaluar si la administración de rhDNasa es capaz de mejorar los flujos espiratorios y la calidad de vida en pacientes asmáticos con obstrucción irreversible a broncodilatadores y corticosteroides. **Pacientes y Métodos:** Se estudiaron pacientes adultos portadores de asma grave, con obstrucción crónica e irreversible de los flujos espiratorios y que en los últimos 3 meses requirieron del uso de corticosteroides inhalados a dosis altas o de corticosteroides orales. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos. El primer grupo recibió durante 14 ó 28 días una nebulización diaria de 2.5 mg de rhDNasa por las mañanas y el segundo grupo recibió nebulización diaria con solución salina. **Resultados:** En el grupo experimental se incluyeron 10 pacientes, quienes recibieron rhDNasa por 14 ó 28 días. En el grupo control sólo se incluyeron 2 pacientes que recibieron placebo (solución salina al 0.9%), ya que presentaron efectos adversos (exacerbación de los síntomas de asma) durante la nebulización. Las características basales, tanto demográficas como funcionales, de ambos grupos, fueron semejantes y no hubo diferencias estadísticamente significativas, excepto que más pacientes del grupo control eran fumadores ($p=0.04$). En relación a los valores de las pendientes de cada una de las variables espirométricas, no hubo diferencias significativas al comparar el grupo control y el experimental. Sin embargo, dos pacientes del grupo experimental (pacientes 12 y 13) tuvieron un incremento progresivo del FEV1 durante el estudio, que se reflejó en una pendiente ascendente estadísticamente significativa. Por el contrario, el paciente 6 presentó una disminución progresiva del FEV1. Estos tres pacientes también tuvieron cambios adicionales (en el mismo sentido de incremento o decremento) en algunas otras variables. El resto de los pacientes no modificó significativamente su FEV1, aunque algunos de ellos tuvieron cambios aislados en otras variables. En las respuestas obtenidas en los cuestionarios aplicados al inicio y al final del estudio, hubo una tendencia a la mejoría, tanto en el grupo experimental como en grupo control. En el grupo experimental dicha mejoría alcanzó significancia estadística en cuanto a respuesta a estímulos ambientales. **Conclusiones:** En este estudio piloto realizado en 10 pacientes que recibieron rhDNasa nebulizada encontramos dos sujetos que presentaron mejoría en los parámetros espirométricos. Por lo tanto, consideramos que los resultados de este estudio justifican la realización de un ensayo clínico controlado para determinar si existe algún subgrupo de pacientes con asma grave que mejore con el uso rhDNasa.



INTRODUCCIÓN

Una característica distintiva del asma es que presenta obstrucción de las vías aéreas que puede desaparecer en forma espontánea o después de un tratamiento con broncodilatadores (como el salbutamol) con o sin la ayuda de corticosteroides. Sin embargo, algunos pacientes asmáticos, tanto niños como adultos, tienen obstrucción residual que no puede ser revertida incluso cuando al tratamiento broncodilatador se le añade un tratamiento agresivo de corticosteroides inhalados (Cade y Pain, 1973; van-Essen-Zandvliet y col., 1994). Esta obstrucción irreversible puede detectarse en asmáticos asintomáticos incluso meses después de haber desaparecido los síntomas (Brown y col., 1984; Cade y Pain, 1973; Ferguson, 1988), y suele ocurrir entre pacientes con asma moderada o, más aún, en pacientes con asma grave (van-Essen-Zandvliet y col., 1994). Aunque la proporción de pacientes con obstrucción irreversible es relativamente pequeña, esta población reviste gran importancia porque tienen mayor mortalidad y generan costos de atención médica mucho más altos que el resto de los pacientes (Weiss y Sullivan, 1993).

La explicación común que se le ha dado a esta obstrucción irreversible es que en las vías aéreas del paciente asmático se han instalado cambios estructurales que son permanentes (Barnes y Liew, 1996; Elias, 2000). Estos cambios se refieren al engrosamiento de las paredes bronquiales, a la metaplasia mucosa, a la hiperplasia de miofibroblastos y a la hiperplasia e hipertrofia de miocitos, pero en especial a la "remodelación" de la región subepitelial, donde en vez de la típica colágena IV de membrana basal aparece depósito difuso de colágenas I, III y V, como si en esa región se instalara un proceso de "cicatrización" (Rennard, 1996). Sin embargo, aunque esta hipótesis es atractiva, hasta el momento no hay estudios que demuestren claramente que los cambios crónicos sean los responsables de la obstrucción bronquial irreversible, y al respecto permanecen aún muchas interrogantes sin resolver (Elias, 2000).

Desde hace mucho tiempo se sabe que una característica anatomopatológica de los pulmones de sujetos que fallecen con asma grave es la compactación del moco en el interior de la luz bronquial. En estos pacientes el taponamiento por moco es tan intenso que se le considera la causa de la muerte (Messer y col., 1960; Saetta y col., 1991). El aumento en la cantidad y viscosidad del moco es debido probablemente a la hiperplasia de las glándulas submucosas y células caliciformes, siendo esta última más intensa en vías aéreas periféricas (Aikawa y col., 1992). Además, también desde hace mucho tiempo se conoce que los pacientes con asma moderada o grave pueden expectorar ocasionalmente tiras ramificadas de moco solidificado, conocidas como espirales de Curschmann, que se forman cuando el moco respiratorio se compacta en el interior de los bronquiolos (Sakula, 1986). La expulsión de estos "moldes" bronquiales abre interesantes interrogantes. ¿Cuánto tiempo habían estado ahí, ocluyendo a los bronquios o bronquiolos? ¿El taponamiento que causaban originaba síntomas obstructivos o alteraciones funcionales en el paciente? ¿Aunque el paciente expectoró uno o varios tapones, cuántos más tendrá todavía en el interior de sus vías aéreas? ¿Qué tan común es que los pacientes tengan esas solidificaciones de moco?

Lo anterior nos lleva a sospechar que una causa posible de la obstrucción irreversible en el paciente con asma grave es la acumulación de secreciones, con taponamiento parcial de las vías aéreas, en especial las periféricas.

Por otro lado, la rDNasa I recombinante humana (rhDNasa) es un medicamento que ha sido utilizado extensamente para el manejo de pacientes con fibrosis quística. Esta molécula es virtualmente idéntica a la enzima humana natural que normalmente digiere el DNA extracelular, y se ha comprobado *in vitro* que es capaz de hidrolizar el DNA extracelular en el esputo, disminuyendo su viscoelasticidad y transformándolo, en cuestión de minutos, de un gel sin fluidez a un líquido fluidificado (Shak y col., 1990). Diversos estudios multicéntricos, aleatorios, controlados con placebo (revisados por Kearney y Wallis, 2000) han demostrado claramente la eficacia de la rhDNasa en pacientes clínicamente estables con fibrosis quística, administrada en forma de aerosol a dosis de 2.5 mg una vez al día. En estos pacientes la rhDNasa mejoró la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁). La mayoría de los estudios

han corroborado un efecto benéfico progresivo que se mantiene hasta el final del periodo estudiado, que habitualmente es de 3 meses (Furuya y col., 2001, Harms et al, 1998). Se ha observado, además, que la administración de rhDNasa es segura. La administración de rhDNasa no indujo alergia o anafilaxis y no aumentó la gravedad de las complicaciones serias de la fibrosis quística como son: hemoptisis, neumotórax o muerte. El principal efecto adverso de la rhDNasa es la alteración de la voz (generalmente descrito como ronquera), que se presenta con una frecuencia ligeramente mayor en pacientes tratados con rhDNasa, en comparación con aquellos tratados con placebo. La alteración en la voz es generalmente leve y autolimitada y no requiere la interrupción del tratamiento.

Considerando que el DNA en el moco de pacientes con fibrosis quística llega a alcanzar concentraciones de entre 4 y 14 mg/ml (Cherniack y Barbero, 1959), no es sorprendente el efecto benéfico de la rhDNasa. En cambio, en el asma el moco contiene alrededor de una milésima parte de esa concentración (7 μ g/ml) (Fahy y col., 1993). A pesar de esta gran diferencia en el contenido de DNA, en reportes de casos aislados se ha demostrado que la rhDNasa también es capaz de fluidificar el moco de pacientes con asma grave, en quienes la administración directa de rhDNasa produjo una rápida resolución del intenso taponamiento mucoso (Patel y col., 2000, Durward y col., 2000; Gershan y col., 1994; Puterman y Weinberg, 1997; Grealley, 1995). Por lo tanto, es probable que la rhDNasa posea algún otro mecanismo para fluidificar las secreciones, además de su efecto lítico sobre el DNA. En este último contexto, recientemente se ha encontrado que la rhDNasa modifica el patrón de fosfolípidos en el moco de pacientes con fibrosis quística, lo que mejora su transportabilidad por el aparato ciliar (Zahn y col., 1998), por lo que al parecer el patrón de lípidos presentes en el moco desempeña un papel importante en la viscosidad del mismo. Así, se ha encontrado que las mucinas de pacientes respiratorios, aisladas por métodos no reductores, contienen un 25 a 40% de lípidos, y que la deslipidización de las mismas desagrega la mayoría de las formas micelares de estas mucinas (Slayter y col., 1984). En asmáticos que fallecen en status asthmaticus la compactación del moco es en gran parte debida a lípidos (Bhaskar y col., 1988).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nuestra pregunta de investigación fue ¿podrá la nebulización diaria de rhDNasa a pacientes asmáticos con obstrucción bronquial "irreversible" causar aumento de los flujos espiratorios y/o mejoría clínica? Esta pregunta resulta relevante puesto que de demostrarse su veracidad sugeriría que el moco impactado en los bronquios y/o bronquiolos de pacientes con asma grave desempeña algún papel en la producción de la obstrucción irreversible observada comúnmente en estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

El asma es una enfermedad sumamente frecuente en todo el mundo, calculándose que alrededor del 10% de la población mundial la padece. De estos pacientes, alrededor del 5% presentan asma grave (Vargas y col., 1994) que requiere el uso diario de corticosteroides inhalados y/u orales, entre otros medicamentos, a pesar de lo cual siguen con obstrucción de las vías aéreas permanentemente. Este componente "irreversible" ha sido atribuido a cambios estructurales de las paredes de las vías aéreas, y como actualmente no se cuenta con fármacos capaces de revertir este tipo de cambios, el médico queda sin recursos terapéuticos y sólo se mantiene a la expectativa, con la esperanza de que los corticosteroides puedan evitar mayor deterioro. Sin embargo, no se ha demostrado de manera definitiva que estos cambios estructurales sean la causa de la obstrucción irreversible, por lo que es muy importante investigar otros posibles mecanismos, para entonces dirigir la terapéutica apropiada.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Demostrar que la rhDNasa es capaz de mejorar significativamente los flujos espiratorios en pacientes con asma grave portadores de obstrucción bronquial que no revierte con broncodilatadores y corticosteroides.

Objetivos secundarios

Demostrar que la rhDNasa produce una mejoría clínica significativa de los síntomas de asma en pacientes con asma grave portadores de obstrucción bronquial que no revierte con broncodilatadores y corticosteroides.

HIPÓTESIS

La nebulización diaria de rhDNasa durante 14 días produce una mejoría significativa de los valores espirométricos y de flujometría, así como del estado clínico, en pacientes asmáticos con obstrucción "irreversible" de las vías aéreas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estructura del estudio

Análítico, experimental, longitudinal, prospectivo, cegado para el paciente y para el médico que evalúa cambios en el tratamiento antiasmático.

Grupos de estudio

Grupo control: que recibirá 2.5 ml de solución salina diarios por 14 días

Grupo experimental: que recibirá 2.5 mg de rhDNasa diarios. Aunque la duración inicial de este tratamiento era de 14 días (igual que el grupo control), después de un análisis parcial de los primeros 4 pacientes, se decidió ampliar la duración del tratamiento a 28 días.

Presentación del fármaco

La rhDNasa (Pulmozyme®, Laboratorios Roche) se presenta como líquido en ampollitas de 2.5 ml conteniendo 2.5 mg de rhDNasa (1.0 mg/ml) en solución amortiguadora (8.77 mg/ml cloruro de sodio, 0.15 mg/ml de cloruro de calcio, pH 6.3 ± 0.7). Debe almacenarse en refrigeración (-2°C a 8°C) y no exponerse a luz intensa. La rhDNasa será comprada en farmacias públicas. Los laboratorios Roche no están involucrados en este estudio.

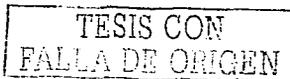
Aplicación de medicamentos antiasmáticos durante el estudio

A todos los pacientes, tanto del grupo experimental como control, se les pidió que durante el estudio no modificaran el tratamiento con corticosteroides (inhalados u orales) o con agonistas β_2 de acción prolongada, en caso de estarlos recibiendo. Sin embargo, sí se permitió el uso de β_2 de acción corta hasta 4 h antes de la espirometría.

Descripción del estudio

De la Clínica de Asma del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se reclutaron pacientes que aceptaron participar en el estudio, que eran portadores de asma grave y que mantenían un patrón obstructivo en la espirometría a pesar del uso frecuente de un broncodilatador inhalado y de corticosteroides. Inicialmente los pacientes se asignaron de forma secuencial al grupo experimental o al grupo control, pero con la segunda mitad de pacientes se decidió únicamente continuar con la rama experimental (véanse Resultados).

Una vez seleccionado un posible candidato, se le explicaba la naturaleza del estudio y, de aceptar participar, firmaba la hoja de consentimiento informado (**anexo 1**). Ese día se le aplicaba el cuestionario denominado *Asthma Quality of Life Questionnaire*



(Juniper y col., 1992), validado en su versión al español por Sanjuas y col. (1995) (anexo 3), dándosele cita algunos días después para el inicio del tratamiento. Un grupo de pacientes fueron nebulizados diariamente en el INER por uno de los investigadores (L.T.B.); sin embargo, por razones prácticas, y para poder incrementar el número de pacientes, otros más se nebulizaron ellos mismos en sus domicilios. Todas las nebulizaciones se hicieron por las mañanas (antes de las 10:00 am) usando un micronebulizador (Hudson Updraft II, Temecula, CA, EUA). El grupo experimental recibió nebulizaciones con 2.5 mg de rhDNasa, mientras que el grupo control recibió solución salina al 0.9%. Como medida de seguridad ante una posible reacción adversa a la nebulización, la primera nebulización de los pacientes se hizo siempre en el INER y los pacientes se mantuvieron en observación una hora después. Se instruyó al paciente a que cualquier efecto adverso que ocurriera fuera del INER se reportara inmediatamente (anexo 2). Las espirometrías se repitieron con frecuencia variable (en algunos pacientes diariamente y en otros aproximadamente cada semana). La aplicación del cuestionario se repitió al final del periodo programado de tratamiento (14 ó 28 días)

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes que cubrieron la totalidad de los criterios siguientes:

- Pacientes con el diagnóstico establecido de asma, clasificada como grave, de acuerdo a los estándares de la *Global Initiative for Asthma* (GINA, 1996).
- Uso de corticosteroides inhalados a dosis altas (1 mg o más de beclometasona o su equivalente) o de corticosteroides orales en los últimos 3 meses.
- Presencia de patrón obstructivo en la espirometría, a pesar del uso adecuado de broncodilatadores y corticosteroides, considerando como patrón obstructivo la presencia de una relación FEV1/FVC menor del 80% del predicho.
- Edad entre 30 y 70 años.
- Cualquier sexo.

Criterios de exclusión

- Presencia de otra neumopatía crónica además del asma.
- Insuficiencia respiratoria aguda grave.
- Participación previa en otro estudio clínico de rDNasa.
- Mujeres en lactancia o embarazadas

Criterios de eliminación

- Presencia de eventos adversos moderados o graves

Tamaño de la muestra

Por ser un estudio piloto, y por el muy alto costo de la rDNasa (alrededor de \$500 cada dosis de 2.5 mg), se determinó probar inicialmente su efecto en 4 pacientes. Más adelante, se decidió extender el estudio a 10 pacientes.

Variables

Variables independientes

Tratamiento con rDNasa

Definición conceptual: Nebulización diaria de 2.5 mg de rDNasa (Pulmozyme®) por 14 días.

Definición operacional: La misma.

Tipo: Cualitativa

Escala de medición: Cualitativa

Indicador: Presente, ausente

Variables dependientes

Espirometría

Definición conceptual: Estudio por medio del cual se miden diversos parámetros de la ventilación pulmonar, como son los volúmenes, capacidades y flujos, todos ellos medidos mediante una maniobra de espiración forzada iniciada a partir de capacidad pulmonar total.

Definición operacional: La misma. Los parámetros analizados en la espirometría serán: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV1), relación FEV1/FVC, flujo espiratorio forzado medido al 25% (FEF25), 50% (FEF50) ó 75% (FEF75) de la FVC, flujo espiratorio forzado medido entre el 25 y 75% de la FVC (FEF25-75), flujo espiratorio máximo (PEF).

Tipo: Cuantitativa

Escala: Continua, de proporción.

Indicador: Porcentaje del predicho de cada una de las variables de la espirometría.

Síntomas de asma

Definición conceptual: Manifestaciones morbosas originadas por el asma, en las que el paciente refiere la presencia de sibilancias, tos, expectoración, disnea u opresión torácica.

Definición operacional: Presencia e intensidad de sibilancias, tos, expectoración, disnea u opresión torácica que el paciente anota en el diario.

Tipo: Cuantitativa

Escala: Ordinal

Categoría: Ejemplo, Muchísimo, mucho, regular, poco, muy poco, nada

Espirometría

Las espirometrías se realizaron con un espirómetro portátil marca Pony (Cosmed SRL, Italia). Todas ellas se hicieron antes de las 10:00 am estando el paciente sentado, sin usar pinzas nasales. Se realizaron un máximo de 8 maniobras espiratorias forzadas, hasta que se lograran reunir los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad recomendados

internacionalmente (American Thoracic Society, 1994).

Cuestionario

Al inicio y al final del estudio se autoaplicó el cuestionario denominado *Asthma Quality of Life Questionnaire* (Juniper y col., 1992), que ha sido validado previamente en su versión al español. Este cuestionario incluye 32 preguntas, cada una de ellas con 7 posibles respuestas (escala ordinal: mucho, regular, un poco, etc.). A cada una de las posibles respuestas se les asigna un valor del 1 al 7, de forma que a mayor gravedad del asma, más pequeño es el valor asignado a la respuesta. Las preguntas exploran cuatro dominios:

- Limitación en las actividades (preguntas 1-5, 11, 19, 25, 28)
- Síntomas (preguntas 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22)
- Función emocional (preguntas 7, 13, 15, 21, 27)
- Exposición a estímulos ambientales (preguntas 9, 17, 23, 26)

En cada paciente los dominios se evaluaron por separado promediando los valores numéricos de las respuestas correspondientes. Así, se obtuvo una calificación para cada dominio antes y después de las nebulizaciones.

Análisis estadístico

Debido a que el grupo control tuvo una muestra muy pequeña, las comparaciones con el grupo experimental se hicieron con una prueba no paramétrica (prueba U de Mann-Whitney) en el caso de variables cuantitativas. Para la evaluación de frecuencias se usó prueba exacta de Fisher. Las respuestas al cuestionario aplicado al inicio y al final del estudio se analizaron mediante prueba de rangos pareados de Wilcoxon. **Sin embargo, por la misma razón de la muestra pequeña en el grupo control, el principal análisis del estudio se basa en la descripción de lo ocurrido en el grupo de pacientes que recibió rhDNasa.** Con el fin de homogeneizar los resultados de las espirometrías entre los pacientes, todos los resultados de este estudio se expresaron y analizaron como porcentaje del predicho. Además, debido a que el FEV1 es el parámetro más empleado

para evaluar la reversibilidad de la obstrucción bronquial (American Thoracic Society, 1994), éste se tomó como el indicador global de respuesta al tratamiento. Se consideró significancia estadística a una $p < 0.05$ bimarginal.

CONSIDERACIONES ETICAS

Efectos adversos

La rhDNasa ha sido utilizada en miles de pacientes con fibrosis quística en todo el mundo, por lo que su seguridad ha sido bien establecida. Además, se ha usado esporádicamente en algunos pacientes asmáticos con crisis graves (ver Introducción). Los efectos secundarios observados han sido mínimos y reversibles. De todos modos, como medida de seguridad se les pidió a los pacientes que permanecieran una hora en el INER después de la primera nebulización terapéutica con el fin de vigilar la aparición de efectos negativos.

Consentimiento informado

Cada paciente firmó una carta de consentimiento informado (**anexo 1**) después de haber recibido una explicación amplia de los objetivos y beneficios esperados del tratamiento, así como posibles complicaciones.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 12 pacientes, de los cuales 10 estuvieron en el grupo experimental que recibió rhDNasa, y 2 en el grupo control que recibió placebo (solución salina al 0.9%). Aunque el número de pacientes programados para el grupo control iba a ser similar al del grupo experimental, se decidió suspender la inclusión de pacientes en este grupo debido a que los primeros 3 pacientes que recibieron placebo

presentaron tos, sensación de opresión torácica y/o sibilancias. Aunque los dos primeros pacientes lograron completar los 14 días consecutivos de nebulización, en el tercero los síntomas fueron más intensos, por lo que sólo se le pudieron realizar nebulizaciones los dos primeros días, motivo por el cual se eliminó del estudio y del análisis estadístico. Por el contrario, ninguno de los pacientes del grupo experimental presentó estos síntomas.

Las características de la población estudiada, incluyendo a la paciente eliminada del estudio, se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Paciente	Grupo	Días de tratamiento	Edad	Sexo	Tabaquismo	Exposición a humo leña	Evolución del asma	Remisís	Internamientos en el último año	
									Hospital	UCI
1	Control	2*	43	F	SI	NO	15	SI	2	1
2	Control	14	25	F	NO	NO	17	NO	2	0
3	Control	14	60	F	SI	NO	20	NO	1	0
4	rhDNasa	14	48	F	NO	NO	27	SI	1	0
5	rhDNasa	28	57	M	NO	NO	52	NO	1	0
6	rhDNasa	28	57	M	NO	NO	40	NO	1	0
7	rhDNasa	28	37	F	NO	SI	30	SI	2	1
8	rhDNasa	14	34	F	NO	NO	17	NO	0	0
9	rhDNasa	14	66	F	NO	NO	27	NO	1	0
10	rhDNasa	28	61	F	NO	NO	7	SI	1	0
11	rhDNasa	28	47	M	NO	NO	20	SI	0	0
12	rhDNasa	28	63	M	NO	SI	25	NO	0	0
13	rhDNasa	14	56	F	NO	NO	31	NO	0	0
<i>p</i>	-		<i>0,37</i>	<i>0,50</i>	<i>0,04</i>	<i>1,0</i>	<i>0,11</i>	<i>1,0</i>	<i>0,08</i>	<i>0,57</i>

* Esta paciente se eliminó por la presencia de efectos indeseables (ver texto). F = femenino, M =masculino. UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

Como se puede observar, hubo un claro predominio del sexo femenino en la población estudiada, ya que el grupo control tuvo sus tres integrantes de este sexo, mientras que el grupo experimental tuvo 6 de 10 (60%, $p=0.50$). Las medianas (extremos) de las edades fueron 43 (25-64) en el grupo control, y de 56.5 (34-66) en el grupo

experimental, sin que hubiera significancia estadística. Dos de las tres pacientes controles fumaban, mientras que ninguno del grupo experimental dijo tener ese hábito. Esta diferente proporción de fumadores alcanzó significancia estadística ($p=0.04$). No hubo diferencias en cuanto a la evolución del asma, ya que el grupo control tenía 17 (15-20) años de padecerla, mientras el experimental tenía 27 (7-52) años. Tampoco hubo diferencias en cuanto a exposición a humo de leña, presencia de rinitis o internamientos tanto en hospital como en UCI en el último año.

Los valores basales de las variables espirométricas se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Resultados basales de las espirometrías*								
Paciente	FVC	FEV1	FEV1/FVC	PEF	FEF25-75	FEF25	FEF50	FEF75
1	72	60	84	50	33	39	34	41
2	38	26	69	20	11	12	12	11
3	75	63	83	45	34	37	34	38
4	72	44	61	35	13	19	14	14
5	65	45	69	26	27	20	26	36
6	74	58	79	58	26	35	29	27
7	75	57	76	55	23	32	29	18
8	73	59	80	92	26	51	29	21
9	64	29	45	13	7	9	7	13
10	89	72	81	96	33	63	34	26
11	116	69	60	77	32	33	35	36
12	84	66	79	60	27	48	34	27
13	47	40	85	35	16	23	18	18
<i>p</i>	0.47	0.94	0.29	0.37	0.37	1.0	0.81	0.47

* Todos los valores se refieren a porcentaje del predicho

Al comparar las espirometrías basales entre el grupo control y el experimental no encontramos diferencias.

En la **Tabla 3** se muestran los valores de las pendientes de cada una de las variables espirométricas. No hubo diferencias significativas en ninguna de estas variables al comparar el grupo control y el experimental. Sin embargo, en dicha tabla destaca que dos pacientes del grupo experimental (pacientes 12 y 13) tuvieron un **incremento**

progresivo del FEV1 durante el estudio, que se reflejó en una pendiente ascendente estadísticamente significativa. Por el contrario, el paciente 6 presentó una **disminución** progresiva del FEV1. Estos tres pacientes también tuvieron cambios adicionales (en el mismo sentido de incremento o decremento) en algunas otras variables. El resto de los pacientes no modificó significativamente su FEV1, aunque algunos de ellos tuvieron cambios aislados en otras variables.

Tabla 3. Pendientes de la recta de regresión que mejor une a los resultados de las espirometrías durante el estudio, desglosado para cada variable y sujeto

Paciente	FVC	FEV1	FEV/FVC	PEF	FEF2575	FEF25	FEF50	FEF75
2	-0.02	-0.01	-0.14	-0.56*	0.04	-0.03	0.03	-0.08
3	0.35	0.29	0.05	0.5	0.08	0.23	0.09	-0.05
4	-0.97	-0.85	-0.5	-0.55	-0.33*	-0.59	-0.41*	-0.24*
5	-0.16	-0.33	-0.33*	-0.32	0.01	-0.11	-0.29*	-0.2
6	-0.69**	-0.56**	-0.08	-0.81**	-0.19*	-0.34*	-0.23*	-0.1
7	0.34	0.66	0.09	0.46	0.19	0.72*	0.27	0.12
8	0	0.2	0.18	0.2	0.29*	1.01*	0.53*	0.27*
9	1.1	0.7	0.21	0.71	0.19	0.1	0.23	0.22
10	-0.12	-0.17	-0.1	-0.95**	-0.24	-0.64*	-0.24	-0.15
11	-0.18	-0.45	-0.31	-0.59	-0.34	-0.33	-0.36	-0.29
12	-0.03	0.20*	0.27**	0.02	0.36*	0.27**	0.40**	0.50**
13	0.76**	0.88**	0.59*	0.78*	0.45**	0.73**	0.50**	0.28
P †	0.91	0.76	0.36	0.76	0.61	0.76	0.61	0.36

p < 0.05 y ** p < 0.01 para rechazar la hipótesis nula de que la pendiente es igual a cero.
† Valor de p al comparar el grupo control con el experimental mediante U de Mann-Whitney

En relación a las respuestas obtenidas en los cuestionarios aplicados al inicio y al final del estudio, en términos generales hubo una tendencia a la mejora en los cuatro dominios, tanto en los 10 pacientes del grupo experimental como en las 2 pacientes del grupo control (**figura 1**). En el análisis pareado, se alcanzó significancia estadística en el dominio de la exposición a estímulos ambientales. En la **figura 2**, se muestran estos mismos resultados pero a nivel individual.

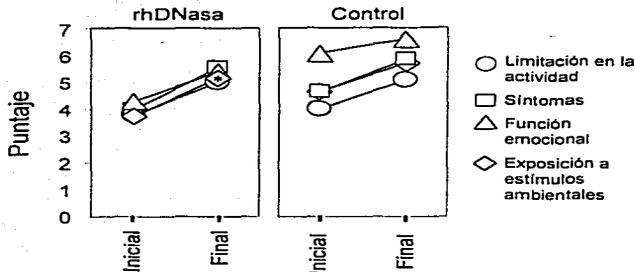


Figura 1. Respuestas a los cuestionarios inicial y final en el grupo experimental (rhDNase) y control en cada uno de los dominios. Para claridad de la figura, sólo se muestra las medianas. * $p=0.028$ (Wilcoxon).

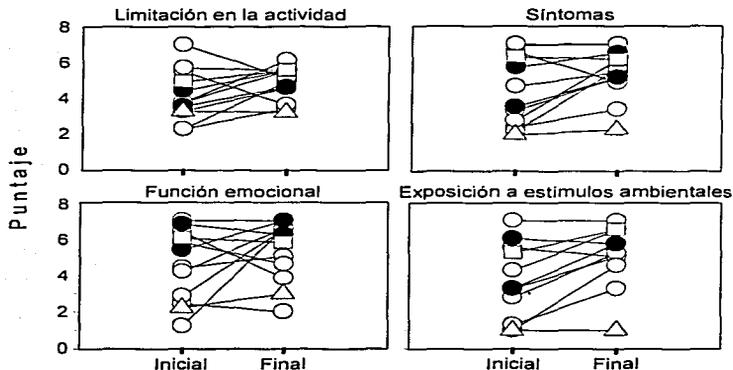


Figura 2. Respuestas individuales a los cuestionarios inicial y final en el grupo experimental (símbolos vacíos) y control (símbolos oscuros) en cada uno de los dominios. Los cuadrados corresponden al paciente 12 y los triángulos a la paciente 13.

Como se comentó anteriormente, dos de los pacientes que recibieron rDNasa tuvieron un incremento progresivo del FEV₁ (de acuerdo a una pendiente positiva estadísticamente diferente de cero), así como de diversas variables espirométricas. En la **figura 3** se muestran los cambios en la FVC, el FEV₁ y los flujos 25, 50 y 75% de estos pacientes.

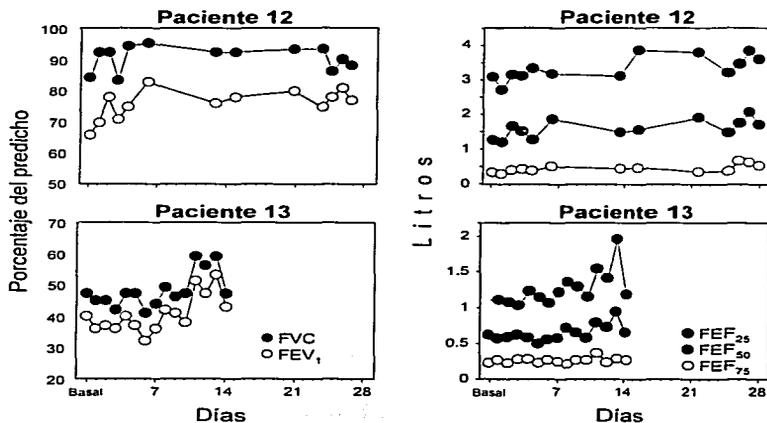


Figura 3. Valores espirométricos en dos pacientes cuya pendiente del FEV₁ fue en ascenso progresivo.

DISCUSION

En un pequeño porcentaje de pacientes asmáticos la obstrucción de la vía aérea no revierte incluso con el uso de corticosteroides, y en los últimos años esta falta de respuesta se ha atribuido al fenómeno de remodelación de la vía aérea. En este estudio se pretendió evaluar la posible participación de un mecanismo adicional, la obstrucción bronquial por taponamientos mucosos. El hecho de que las pendientes del FEV1 no se hayan modificado en la mayoría de los pacientes que recibieron nebulización diaria con rhDNasa (ya sea por 14 ó 28 días), sugiere que el taponamiento mucoso no es un mecanismo importante asociado a la obstrucción irreversible del paciente asmático. No obstante, entre la población estudiada hubo dos pacientes que aparentemente tuvieron una mejoría progresiva en diversos parámetros espirométricos durante el tratamiento con rhDNasa. Esta mejoría no pudo deberse a cambios en el tratamiento antiasmático, ya que éste no fue modificado durante el estudio. Por lo tanto, una posibilidad es que el taponamiento mucoso susceptible de ser disminuido por rhDNasa sólo sea importante en algunos pacientes asmáticos graves, aunque no en la mayoría. Si esto fuera así, sería interesante tratar de identificar alguna característica que permita distinguir qué pacientes con asma grave podrían beneficiarse con el uso de rhDNasa. Desafortunadamente, debido a lo pequeño de la muestra en este estudio piloto no hubo posibilidad de analizar si estos dos pacientes tenían alguna característica que los distinguiera del resto de los pacientes. Por otro lado, un paciente aparentemente disminuyó de forma progresiva su FEV1 durante la aplicación de rhDNasa. Esta respuesta inconstante a la rhDNasa se ha observado incluso en pacientes que sufren fibrosis quística, enfermedad que es la principal indicación de este agente. En un estudio reciente, Furuya y col. (2001) encontraron que en una cohorte de 21 niños mexicanos con fibrosis quística sólo el 62% de ellos tuvo un incremento significativo del FEV1 al término de los 3 meses de tratamiento con rhDNasa, mientras que el resto no tuvo cambios espirométricos aparentes.

Otra posible explicación para la falta de respuesta global a la rhDNasa es que la

composición del moco en el paciente asmático con obstrucción irreversible no sea susceptible a la degradación por esta enzima, como lo es el moco de pacientes con fibrosis quística. En este sentido, a pesar de que se ha demostrado un efecto benéfico de la rDNasa en algunos pacientes con crisis de asma grave (Patel y col., 2000; Durward y col., 2000; Gershan y col., 1994; Puterman y Weinberg, 1997; Greally, 1995) pudiera ser que la composición del moco en estos casos agudos sea diferente a la del moco que existe en las vías aéreas del paciente con obstrucción irreversible. Algunos datos que apoyan a esta posibilidad es que los pacientes que sufren una crisis de asma suelen tener incremento notable de la cantidad de células inflamatorias recuperadas en el esputo, en comparación con fases estables de la enfermedad (Di Franco y col., 2003), además de que si la crisis es grave suele haber un predominio de neutrófilos en la expectoración, en lugar de los eosinófilos observados en el asma crónica (Ordóñez y col., 2000; Tonnel y col., 2001).

Finalmente, cabe destacar que en pacientes con fibrosis quística la nebulización diaria con rDNasa produjo una mejora progresiva de la FVC y del FEV1 durante tres meses continuos de tratamiento, pero la significancia estadística se alcanzó hasta el final del tercer mes (Furuya y col., 2001). Por lo tanto, nuestro estudio pudiera no haber alcanzado un tiempo óptimo de tratamiento y tal vez se requieran estudios más prolongados para definitivamente descartar o corroborar un efecto benéfico de la rDNasa en los pacientes con asma grave.

Nuestros resultados muestran que al comparar el grupo experimental contra el grupo control, no hubo diferencias significativas en los parámetros espirométricos. Sin embargo, debido a que el grupo control fue conformado sólo por dos pacientes, era difícil esperar diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos. No fue posible aumentar el número de pacientes en el grupo control ya que se presentaron efectos adversos relevantes con la nebulización de solución salina al 0.9%.

Con respecto a los resultados del cuestionario que evaluó la calidad de vida, fue posible identificar que la mayoría de los pacientes tuvieron algún grado de mejora, a pesar de que el 70% de ellos no tuvo cambios en los valores espirométricos. Lo anterior sugiere que la percepción que tiene el paciente en cuanto a su enfermedad no guarda una

relación estrecha con los valores de la espirometría, como ha sido ampliamente descrito en la literatura (Nguyen y col., 1996; Nosedá 2003; Weiner y col., 2000). Al comparar los resultados de calidad de vida entre ambos grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

CONCLUSIONES

En este estudio piloto realizado en 10 pacientes que diariamente recibieron rDNasa nebulizada encontramos dos sujetos que presentaron mejoría en los parámetros espirométricos. Por lo tanto, consideramos que los resultados de este estudio justifican la realización de un ensayo clínico controlado para determinar la posible utilidad de la nebulización con rDNasa en pacientes asmáticos con obstrucción que no revierte con corticosteroides. Aunque la identificación de un posible subgrupo de pacientes que se beneficie de recibir rDNasa sería de importancia terapéutica, si se logra corroborar que el taponamiento mucoso es un factor relevante en dicha obstrucción irreversible daría lugar a la búsqueda intencionada de tratamientos más eficaces y baratos para fluidificar el moco en estos pacientes.

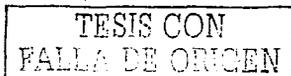
REFERENCIAS

- Aikawa T, Shimura S, Sasaki H, Ebina M, Takishima T. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 101:916-921.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
- Barnes PJ, Liew FW. Why does asthma become persistent? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 supl.):S23-S25.

- Bhaskar KR, O'Sullivan DD, Coles SJ, Kozakewich H, Vawter GP, Reid LM. Characterization of airway mucus from a fatal case of status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol* 1988; 5:176-182.
- Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39:131-6.
- Cade J, Pain M. Pulmonary function during clinical remission of asthma. How reversible is asthma? *Aust NZ J Med* 1973; 3:545-51.
- Cherniack WS, Barbero GJ. Composition of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas and bronchiectasis. *Ped* 1959; 24:739-45.
- Di Franco A, Bartoli ML, Carnevali S, Cianchetti S, Bacci E, Dente FL, Giannini D, Taccola M, Vagaggini B, Paggiaro PL. Analysis of sputum cell counts during spontaneous moderate exacerbations of asthma in comparison to the stable phase. *J Asthma* 2003; 40:155-62.
- Durward A, Forte V, Shemie SD. Resolution of mucus plugging and atelectasis after intratracheal rDNase therapy in mechanically ventilated child with refractory status asthmaticus. *Crit Care Med* 2000; 28:560-562.
- Elias JA. Airway remodeling in asthma: Unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 suppl.):S168-S171.
- Fahy JV, Steiger DJ, Liu J, Basbaum CB, Finkbeiner WE, Boushey HA. Markers of mucus secretion and DNA levels in induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; n147:1132-1137.
- Ferguson AC. Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:19-22.
- Furuya MEY, Lezana-Fernández JL, Vargas MH, Hernández-Sierra JF, Ramírez-Figueroa JL. Efficacy of recombinant human DNase in pediatric patients with cystic fibrosis. *Arch Med Res* 2001; 32:30-4.
- Gershon WM, Rusakow LS, Chetty A, Splaingard ML. Resolution of chronic atelectasis in a child with asthma after aerosolized recombinant human Dnase. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18:266-269.
- GINA. Global initiative for asthma. National Institutes of Health, Publication No. 95-3659,

1996.

- Greally P. Human recombinant Dnase for mucus plugging in status asthmaticus. *Lancet* 1995; 346:1423-1424.
- Harms Hk, Matouk E, Tournier G, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human Dnase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. Dnase International Study Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:155.
- Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992; 47:76-83.
- Kearney CE, Wallis CE. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD001127.
- Messer J, Peters G, Bennett W. Causes of deaths and pathological findings in 304 cases of bronchial asthma. *Brit J Dis Chest* 1960; 38:616-24.
- Nguyen BP, Wilson SR, German DF. Patients' perceptions compared with objective ratings of asthma severity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:209-15.
- Noseda A. [Dyspnoea and perception of airway obstruction]. *Rev Mal Respir* 2003; 20:364-72.
- Ordonez CL, Shaughnessy TE, Matthay MA, Fahy JV. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: Clinical and biologic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1185-90.
- Patel A, Harrison E, Durward A, Murdoch IA. Intratracheal recombinant human deoxyribonuclease in acute life-threatening asthma refractory to conventional treatment. *Br J Anaesth* 2000; 84:505-7.
- Puterman AS, Weinberg EG. RhdNase in acute asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23:316-317.
- Rennard SI. Extracellular matrix. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 supl.):S14-S15.
- Saetta M, Di-Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabbri LM. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:138-43.
- Sakula A. Charcot-Leyden crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum. *Thorax*.



1986; 41:503-507.

- Sanjuas C, Alonso J, Sanchis J, Casan P, Broquetas JM, Ferrie PJ, Juniper EF, Anto JM. Cuestionario de calidad de vida en pacientes con asma: la version española del Asthma Quality of Life Questionnaire. Arch Bronconeumol. 1995; 31:219-26.
- Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 7:9188-92.
- Slayter HS, Lamblin G, Le Truet A, Galabert C, Houdret N, Degand P, Roussel P. Complex structure of human bronchial mucus glycoprotein. Eur J Biochem 1984; 142:209-218.
- Tonnel AB, Gosset P, Tillie-Leblond I. Characteristics of the inflammatory response in bronchial lavage fluids from patients with status asthmaticus. Int Arch Allergy Immunol 2001; 124:267-71.
- van-Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Kerrebijn KF. Remission of childhood asthma after long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide): Can it be achieved? Dutch CNLSD Study Group. Eur Respir J 1994; 7:63-8
- Vargas MH, Sienna-Monge JJ, Salas J. Diagnóstico y tratamiento del asma. Rev Inst Nac Enf Respir (Méx) 1994; 7:53-66.
- Weiner P, Berar-Yanay N, Davidovich A, Magadle R, Weiner M. The perception of dyspnoea in patients with asthma, before and following treatment with inhaled glucocorticosteroids. Respir Med 2000; 94:161-5.
- Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. Pharmacoeconomics 1993; 4:14-30.
- Zahm JM, Galabert C, Chaffin A, Chazalette JP, Grosskopf C, Puchelle E. Improvement of cystic fibrosis airway mucus transportability by recombinant human Dnase is related to changes in phospholipid profile. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1779-1784.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DENOMINADO " Estudio piloto para evaluar si la rhDNasa disminuye la obstrucción "irreversible" que no responde a broncodilatadores y corticosteroides en pacientes asmáticos "

México DF, a _____ de _____ de 200__.

Por medio de la presente **acepto** participar en el proyecto de investigación titulado "Estudio piloto para evaluar si la rhDNasa disminuye la obstrucción 'irreversible' que no responde a broncodilatadores y corticosteroides en pacientes asmáticos".

He sido enterado(a) que el objetivo del estudio es hacer una evaluación preliminar de la eficacia del medicamento llamado rhDNasa (Pulmozyme®) para disminuir o quitar la obstrucción crónica que algunos pacientes asmáticos, como yo, tenemos en las vías aéreas. Se me ha explicado que este medicamento se administrará mediante la respiración de aerosoles durante no más de media hora, una vez al día por 14 días seguidos. Se me comentó que este medicamento se usa desde hace más de 10 años para la enfermedad llamada fibrosis quística, en la que ayuda a que el moco espeso sea más fluido y pueda salir de los pulmones con más facilidad, por lo que se investigará si también en el asma crónica y de difícil control como la mía tiene este efecto benéfico. Sé que para dar mayor credibilidad al estudio habrá dos grupos de pacientes: un grupo que recibirá este medicamento con los aerosoles, y otro grupo que sólo recibirá los aerosoles sin el medicamento, pero que los pacientes (e incluso algunos de los médicos) no sabremos en qué grupo estamos. Se me ha explicado que en muy pocos pacientes pueden aparecer efectos indeseables que suelen ser mínimos, principalmente ronquera pasajera, pero que, sin embargo, como con cualquier medicamento, no se descarta que pueda haber reacciones adversas más graves.

Los investigadores principales se han comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que les plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica o de cualquier otra índole que recibo del Instituto.

Los investigadores principales me han dado seguridades de que mi identidad quedará en el anonimato en las presentaciones o publicaciones científicas que deriven de este estudio, y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Testigo

Dr. Mario H. Vargas
Investigador

Dr. Jorge Salas
Investigador

Dr. Luis Torre Bouscoulet
Investigador

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

Eventos Adversos

Todos los eventos adversos que ocurran durante la realización de este estudio serán registrados.

En cada visita para nebulización el investigador determinará si ha ocurrido algún evento adverso clínico. Un evento adverso clínico se define como cualquier signo o sintoma diferentes a los del asma que aparece durante el período del estudio, relacionados o no con el fármaco en estudio; esto incluye cualquier efecto secundario, lesión, toxicidad o reacción de hipersensibilidad, así como cualquier enfermedad intercurrente. Los pacientes deberán ser cuestionados de manera general y no se les deberá describir ningún sintoma adverso específico. Los pacientes deberán ser instruidos acerca de la necesidad de reportar al investigador todos los eventos adversos.

Los síntomas deberán ser medidos de acuerdo a su intensidad como sigue:

- Leve:** El síntoma o signo es una molestia para el paciente pero no afectó el estado basal; no impidió el nivel normal de funcionamiento del paciente; pudo haber sido intermitente o continuo; pudo o no haber requerido medicamento.
- Moderado:** El síntoma o signo fue una incomodidad para el paciente, produjo algún grado de alteración en el funcionamiento normal; no fue dañino a la salud; resultó en un cambio importante de las condiciones basales; pudo haber requerido tratamiento.
- Grave:** El síntoma causó incomodidad grave; limitó severamente o inhibió el funcionamiento normal; fue un peligro definitivo a la salud; probablemente requirió tratamiento; requirió hospitalización o asistir a un servicio de Urgencias.
- Amenaza contra la vida** El síntoma, tal y como ocurrió, representó una amenaza para la vida. amenaza para su vida.

Cualquier evento adverso mayor a leve que ocurra cuando el paciente se encuentra fuera del hospital, relacionado o no al fármaco de investigación, debe ser reportado inmediatamente (24 horas al día) por el paciente a alguno de los siguientes médicos, quien le evaluará el caso y le dará instrucciones:

Dr. Jorge Salas, al teléfono 5629-9800 clave 17813

Dr. Luis Torre Bouscoulet, al teléfono 5666-4539 extensión residencia médica.

O bien, el paciente deberá acudir al servicio de Urgencias del INER.



INER

CLINICA DE ASMA

Final

El presente cuestionario tiene como finalidad conocer que tanto su enfermedad en este caso asma ha limitado sus actividades en su vida diaria.

Esto ayudará al grupo de la Clínica de Asma a conocer mejor su enfermedad , a controlarla mejor y a ofrecerle un mejor tratamiento.

Le pedimos contestar todas las preguntas sin dejar en blanco ninguna de ellas, tratando de ser lo más sincero posible.

LE AGRADECEMOS SU COLABORACIÓN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ACTIVIDADES

Nos gustaría que pensara en la forma en que el asma limita su vida. Piense en 5 actividades que escribirá en la siguiente página. Nos interesan específicamente las actividades que usted hace actualmente y que están limitadas por el asma. Usted podría estar limitado porque hace estas actividades con menos frecuencia, o no tan bien como antes, o porque las disfruta menos. Deben ser actividades que usted haga con frecuencia y que sean importantes en su vida diaria. También deben ser actividades que usted tenga intenciones de hacer regularmente durante el estudio.

A continuación aparece una lista de actividades en las cuales algunas personas con asma se ven limitadas. Esperamos que esta lista le ayude a identificar las 5 actividades más importantes en las que el asma lo ha limitado durante las últimas 2 semanas que terminan hoy.

Por favor escriba sus 5 actividades en forma completa en la siguiente página, estén o no en la lista.

- | | |
|--|---|
| 1.- ANDAR EN BICICLETA | 16.- CANTAR |
| 2.- LIMPIAR O LAVAR SU CARRO | 17.- REALIZAR ACTIVIDADES SOCIALES REGULARES |
| 3.- BAILAR | 18.- REALIZAR EL ACTO SEXUAL |
| 4.- HACER TRABAJOS DE MANTENIMIENTO EN LA CASA | 19.- DORMIR |
| 5.- HACER SUS QUEHACERES DOMÉSTICOS | 20.- HABLAR |
| 6.- HACER TRABAJOS DE JARDINERÍA | 21.- SUBIR LAS ESCALERAS O UNA CUESTA CORRIENDO |
| 7.- DARSE PRISA O APURARSE | 22.- PASAR LA ASPIRADORA |
| 8.- HACER EJERCICIOS O CORRER | 23.- VISITAR AMIGOS O PARIENTES |
| 9.- REÍRSE | 24.- DAR UN PASEO A PIE |
| 10.- TRAPEAR O LIMPIAR EL PISO | 25.- SUBIR LAS ESCALERAS O UNA CUESTA CAMINANDO |
| 11.- CORTAR EL PASTO | 26.- <u>TRABAJAR CON MADERA O CARPINTERÍA</u> |
| 12.- JUGAR CON SUS ANIMALES DOMÉSTICOS | 27.- REALIZAR SUS ACTIVIDADES EN EL TRABAJO |
| 13.- JUGAR CON SUS HIJOS O NIETOS | |
| 14.- PRACTICAR DEPORTES | |
| 15.- IR DE COMPRAS AL SUPERMERCADO Y CARGAR SUS BOLSAS | |

Por favor anote en palabras 5 actividades más importantes en las líneas a continuación y Luego díganos cuánta limitación ha causado el asma en cada una de las actividades durante las últimas 2 semanas que terminan hoy marcando con una x la casilla que tiene la categoría apropiada.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

¿CUÁNTO LO HA LIMITADO EL ASMA DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS EN ESTAS ACTIVIDADES?

	Total- mente	Muchi- simo	Mucho	Regular	Un poco	Casi nada	Nada	No he hecho la actividad
	1	2	3	4	5	6	7	8
1.- <u>Bailar</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.- <u>Acuninar</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.- <u>Sib. escalera</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.- <u>-----</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.- <u>-----</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

¿CUÁNTO MALESTAR FÍSICO O EMOCIONAL HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo	Mucho	Bastante	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
	1	2	3	4	5	6	7
6.- ¿Cuánto malestar físico o emocional ha sentido durante las últimas 2 semanas a causa de la opresión en el pecho?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EN GENERAL ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7
7.- se ha sentido preocupado porque tiene asma	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
8.- ha sentido falta de aire por el asma	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
9.- ha tenido síntomas de asma por exponerse al humo del cigarro	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
10.- ha sentido un silbido o chiflido en el pecho	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
11.- le ha parecido que tenía que evitar una situación o lugar por el humo del cigarro	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					

¿CUÁNTO MALESTAR FÍSICO O EMOCIONAL HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo	Mucho	Bastante	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
	1	2	3	4	5	6	7
12.- ¿Cuánto malestar físico o emocional ha sentido durante las últimas 2 semanas por la TOS?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	
13.- se ha sentido FRUSTRADO por el asma?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
14.- ha sentido PESANTEZ EN EL PECHO por el asma?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
15.- se ha sentido PREOCUPADO POR LA NECESIDAD DE USAR MEDICAMENTOS para el asma	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
16.- ha sentido la necesidad de GARRASPEAR O LIMPIARSE LA GARGANTA?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
17.- ha tenido síntomas de asma POR EXPONERSE AL POLVO?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
18.- ha tenido DIFICULTAD PARA INHALAR a causa del asma?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
19.- le ha parecido que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR POR EL POLVO?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7
20 SE HA DESPERTADO POR LA MAÑANA CON SÍNTOMAS DE ASMA?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
21.- ha tenido MIEDO DE NO TENER SU MEDICAMENTO PARA EL ASMA A LA MANO?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
22.-Le ha molestado la DIFICULTAD PARA RESPIRAR?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
23.- ha tenido síntomas de asma POR EL CLIMA O LA CONTAMINACIÓN?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
24.- lo ha DESPERTADO POR LA NOCHE el asma?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
25.- HA EVITADO SALIR O HA LIMITADO SUS SALIDAS POR EL CLIMA O LA CONTAMINACIÓN?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
26.- ha tenido síntomas de asma por EXPONERSE A OLORES O PERFUMES FUERTES?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
27.- Ha tenido MIEDO DE QUEDARSE SIN AIRE O RESPIRACIÓN?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input checked="" type="checkbox"/>
28.- le ha parecido que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR POR LOS OLORES O PERFUMES?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.- el asma le ha IMPEDIDO DORMIR BIEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
30.- ha tenido la sensación de ESTAR BATALLANDO PARA RESPIRAR?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

AHORA VAMOS A PREGUNTARLE DE TODAS LAS ACTIVIDADES (LAS QUE ELIGIÓ ANTES Y OTRAS) QUE HIZO O QUE HUBIERA QUERIDO HACER DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS.

¿CUÁNTO LO HA LIMITADO EL ASMA DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	La mayoría	Muchas	Varias	Algunas	Muy pocas	Casi ninguna	Ninguna (es decir he hecho todas las actividades que queria)
	1	2	3	4	5	6	7
31.- Piensa en la totalidad de las actividades que le hubiera gustado hacer durante las últimas 2 semanas. ¿Cuántas de estas actividades ha dejado de hacer a causa del asma	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					

	Totalmente	Muchísimo	Mucho	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
	1	2	3	4	5	6	7
32.- En general de TODAS LAS ACTIVIDADES que usted ha hecho durante las últimas 2 semanas ¿cuánto lo ha limitado el asma?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN