

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO.

EFICACIA DEL BROMURO DE ACLIDINIO COMPARADA CON EL BROMURO DE TIOTROPIO EN PACIENTES CON ASMA EN TRATAMIENTO CON ESTEROIDE INHALADO Y AGONISTA BETA 2 DE LARGA ACCIÓN EN DESCONTROL

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. DAVID JOSÉ HEREDIA VÁZQUEZ

ASESORES:

DRA. MARÍA ISABEL ROJO GUTIÉRREZ

DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO

México, D. F. [Fecha: 25, Julio, 2016]



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.

FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA
Dr. Carlos Viveros Contreras

TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
Dr. José Manuel Conde Mercado

ASESORA DE TESIS
Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez.

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS HJM 0064/15-R

« El viaje no termina jamás. Sólo los viajeros terminan. Y también ellos pueden subsistir en memoria, en recuerdo, en narración... El objetivo de un viaje es sólo el inicio de otro viaje »

José Saramago. El viaje del Elefante.

AGRADECIMIENTOS

Después de haber trazado un camino es ya tradición consumarlo a través de una representación física. La tesis, como elemento que nos introduce al mundo de la investigación muestra solo una diminuta parte del proceso que nos ha llevado hasta este momento, representa un conjunto de esfuerzos acumulados en muchos años.

Es justo que comience agradeciendo a quienes se han encargado de darme todos los elementos para que esto sea posible el día de hoy.

A mi padre José Luis Heredia Sapién, quien siempre ha sido el pilar de la familia para que cada uno ahora, este cumpliendo y siga cumpliendo sus sueños.

A mi madre Elvia Leticia Vázquez Cázares, de quien herede el ímpetu por descubrir, por leer, por estudiar por no quedarme callado y qué hasta la fecha, vela en sus oraciones por su hijo que nunca dejará de ser niño.

A mi hermano Luis Abraham Heredia Vázquez, con quien desde niños hemos recorrido una vida junta para irnos levantando, acompañando en cada momento bueno y malo y ahora ver como nuestra vida profesional nos llena de satisfacción.

A mi Abuela Leticia Cazares Pavia, quien hizo la actividad que más cuesta: tenerme paciencia, sobre todo al momento de aprender cada lección nueva y sus enseñanzas prevalecen en mi vida académica y me permiten siempre crecer.

A mi Novia Iveth Eunice García Cañas, que sobre todo me ha tenido paciencia en esta etapa de mi vida tan acelerada, esa Oaxaqueña que me ha mostrado el mundo desde el aspecto cálido, sencillo y sensible, desde la belleza que implica su figura hasta su dulce voz que resuena en sus melodías, quien apoya mis sueños e impulsa mis metas para que todo logre cumplirse.

A todos los grandes amigos, quienes saben quiénes son y nunca me han abandonado, pero en especial al Otto Pavel González Guzmán, porque hay cosas que son a veces difíciles de alcanzar y las ideas revolucionarias son una, en un momento nos atrevimos a intentar cambiar nuestra situación y vimos reflejado nuestro trabajo en equipo, los resultados se hicieron ver.

Y a mis mentores:

El Dr. José Manuel Conde Mercado quien además de permitirnos y confiar en nosotros en esta travesía, siempre ha sido la imagen de la integridad en una persona, de un maestro incansable, de un maestro comprometido con sus alumnos, quienes recordamos con gratitud cada enseñanza otorgada.

A la Dra. María Isabel Rojo, por proponerme trabajar en este trabajo y confiar en mí, a una gran asesora que siempre está actualizándose y compartiendo su conocimiento a cada uno de nosotros

Y por último a todos aquellos que están ahí a mi lado, que han estado en mi camino, y a quienes lean este trabajo que fue hecho pensando en cada paciente que necesita de nosotros, nuestra razón de ser.

<i>AGRADECIMIENTOS</i>	IV
<i>RESUMEN</i>	VII
<i>INTRODUCCIÓN</i>	1
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	1
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	16
<i>OBJETIVOS</i>	17
OBJETIVO PRINCIPAL	17
OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
<i>HIPÓTESIS</i>	18
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	19
TIPO DE ESTUDIO	19
POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	19
TIPO DE MUESTRA	19
UNIVERSO O POBLACIÓN	19
<i>PERIODO DE ESTUDIO</i>	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	20
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	20
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	21
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	21
VARIABLE INDEPENDIENTE (X):	21
VARIABLE DEPENDIENTE (Y):	21
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	23
METODOLOGÍA	24
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	25
<i>RESULTADOS</i>	26
<i>DISCUSIÓN</i>	31
<i>CONCLUSIONES</i>	35
<i>REFERENCIAS</i>	36
<i>ABREVIATURAS</i>	40
<i>ANEXOS</i>	41
<i>OTROS ANEXOS</i>	44
1.-EQUIVALENCIAS DE DOSIS DE EI	44
2.- CUESTIONARIO DE CONTROL	44
3.- CUESTIONARIO RESPIRATORIO DE SAINT GEORGE (SGRQ)	45

RESUMEN

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea usualmente caracterizada por una inflamación crónica de la vía aérea. Está se define por la historia de los síntomas respiratorios y una limitación del flujo aéreo espiratorio variable.

El manejo aprobado del asma dependerá de la severidad de los síntomas y las pruebas de función pulmonar, la guía GINA propone un tratamiento escalonado y en los casos con síntomas moderados a graves se basa en una EI/LABA a dosis medias o altas (Paso 4) sin embargo no todos los pacientes logran un nivel de control satisfactorio, por lo que se y algunos autores consideran agregar antimuscarínicos de acción larga con mejoría en la calidad de vida y de las pruebas de función pulmonar.

Objetivo

Evaluar la Eficacia del bromuro de Aclidinio comparada bromuro de Tiotropio en pacientes mayores de 18 años con asma moderada a severa no controlada.

Material y Métodos.

Se estudió a 18 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de asma descontrolada. Los candidatos al estudio recibieron inicialmente tratamiento con terapia doble con EI/LABA en dosis durante 4 semanas, se revaloraron para persistencia de descontrol (síntomas y evidencia de obstrucción por FVC/FEV1 menos de 70% y FEV1 menos de 80%) se incluyeron los pacientes que ya se encontraban previamente tratados con LABA y Esteroides inhalados en dosis medias por lo menos durante 4 semanas previas y que cumplieran con estos mismos criterios. Los pacientes candidatos se aleatorizaron para recibir Bromuro de Tiotropio a dosis 5 mcg cada 24 horas o Bromuro de Aclidinio 322

microgramos cada 12 horas, los pacientes fueron entrecruzados en 2 periodos de 4 semanas con un total de 8 semanas Como objetivo primario se evaluaron los cambios del FEV1 valle al finalizar cada periodo de tratamiento, como objetivos secundarios el cambio del PEF matutino, FVC valle, control del asma y mejoría en la calidad de vida al finalizar cada periodo de tratamiento Se comparó la Efectividad de Aclidinio contra LABA/EI, Tiotropio contra LABA/EI y Aclidinio contra Tiotropio.

Resultados.

La FEV1 valle fue significativamente mayor al final de cada periodo de tratamiento, tanto para Aclidinio como Tiotropio comparada con la inicial. Se encontró una diferencia de 321.111 ml (IC 95% 164.430- 477.792) para el caso de Aclidinio, $p=0.001$ y una diferencia de 252.778ml (IC 95% 64.427-441.129) para el Tiotropio, $p=0.012$. Cuando se comparó la terapia con Aclidinio contra el Tiotropio se encontró una diferencia de 68.333 ml (IC 95% -139.461- 276.128) la cual no fue estadísticamente significativa, $p= 0.497$. En el control de asma tanto el Aclidinio como el Tiotropio fueron igual de efectivos. De los 18 pacientes al inicio del estudio, se logró el Control en 7 pacientes para el caso del Aclidinio y 7 pacientes para el Tiotropio. El Tiotropio y Aclidinio fueron igual de efectivos para la mejoría de la función pulmonar y el control de asma respecto a la terapia con EI/LABA. El Aclidinio fue igual de efectivo que el Tiotropio para los objetivos del estudio.

INTRODUCCIÓN

Marco de referencia y antecedentes

El asma es una enfermedad heterogénea usualmente caracterizada por una inflamación crónica de la vía aérea. Está se define por la historia de los síntomas respiratorios tales como sibilancias, disnea, opresión torácica y tos las cuales varían en tiempo e intensidad, además de presentar una limitación del flujo aéreo espiratorio variable. ¹

Fisiopatología del Asma.

El flujo de aire en el asma es recurrente y causado por una variedad de cambios en la vía aérea. Éstas incluyen:

Broncoconstricción. En el asma, el evento fisiológico dominante que conduce a los síntomas clínicos es el estrechamiento de las vías respiratorias e interferencia con el flujo de aire. En las exacerbaciones agudas de asma, la contracción del músculo liso bronquial (broncoconstricción) se produce rápidamente para reducir las vías respiratorias en respuesta a la exposición de una variedad de estímulos incluyendo alérgenos o irritantes. La broncoconstricción aguda puede ser inducida por alérgenos o mecanismos de liberación dependiente de IgE, mediadores derivados de los mastocitos que incluye la histamina, triptasa, leucotrienos, prostaglandinas y que contraen directamente el músculo liso bronquial. La aspirina y otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos también pueden causar obstrucción del flujo aéreo aguda en algunos pacientes en una manera independiente de IgE también que también implica la liberación de mediadores a partir de células de las vías respiratorias.

Además, existen otros estímulos como el ejercicio, aire frío, y los irritantes, que pueden provocar limitación al flujo de aire. Los mecanismos que regulan la respuesta de las vías respiratorias a estos factores están bien definidos, pero la intensidad de la respuesta parece estar relacionado con la inflamación de las vías respiratorias subyacente. El estrés

también puede jugar un papel en la precipitación de las exacerbaciones del asma. Los mecanismos involucrados aún no se han establecido y puede incluir una mayor generación de citocinas pro-inflamatorias.

Edema de las vías respiratorias. A medida que la enfermedad se vuelve más persistente y la inflamación más progresiva, existen otros factores que limitan más el flujo de aire, estos incluyen edema, inflamación, hipersecreción de moco y la formación de tapones de moco, así como los cambios estructurales que incluyen la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias. Estos últimos cambios pueden no responder al tratamiento habitual.

Hiperreactividad de las vías respiratoria. Es una respuesta broncoconstrictora exagerada a una amplia variedad de estímulos y es una característica del asma. Los mecanismos que influyen en la hiperreactividad bronquial son múltiples e incluyen inflamación, neuroregulación disfuncional, y los cambios estructurales; la inflamación parece ser un factor importante en la determinación del grado de hiperrespuesta de las vías respiratorias. El tratamiento dirigido hacia la reducción de la inflamación puede reducir la hiperreactividad bronquial y mejorar el control del asma.

Remodelación de las vías respiratorias. En algunas personas que tienen asma, la limitación al flujo aéreo puede ser sólo parcialmente reversible, ya que pueden ocurrir cambios estructurales permanentes en la vía aérea que no son reversibles con el tratamiento. La remodelación de la vía aérea implica una activación de las células estructurales, con cambios permanentes en la vía aérea que aumentan la obstrucción del flujo de aire). Estos cambios estructurales pueden incluir engrosamiento de la membrana sub-basal, fibrosis subepitelial, de las vías respiratorias hipertrofia del músculo liso e hiperplasia, proliferación de vasos sanguíneos y dilatación, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción.²

La contracción del músculo liso bronquial es la primera causa de limitación al flujo aéreo reversible en el asma y el nivel basal de contracción es predominantemente establecido por el “tono colinérgico”. Los pacientes con asma tienen un incremento en el tono del músculo bronquial e hipersecreción de moco como resultado de actividad colinérgica elevada que pueden ser reducidos por los antimuscarínicos.³ sin embargo el uso de anticolinérgico de corta acción para el tratamiento no ha sido más efectivo que el salbutamol, sin embargo, los efectos a este nivel por el Tiotropio son los que se estudian actualmente.⁴

Los pacientes con asma tienen incremento en el tono del músculo liso bronquial posiblemente como resultado de un incremento en la actividad colinérgica. La red parasimpática en la vía aérea regula la broncoconstricción y la secreción de moco, la acetilcolina ejerce un efecto inflamatorio induciendo la atracción y la supervivencia de las células inflamatorias, con la liberación de citocinas.

La distribución de los Receptores muscarínicos a través del árbol bronquial incluye los receptores muscarínicos M1, M2, y M3. Los receptores muscarínicos M1 se expresan por las células epiteliales, donde juegan un papel en la regulación de secreción de agua y electrólitos y en los ganglios donde facilitan la neurotransmisión parasimpática.

Los receptores M2 se expresan por las neuronas, donde funcionan como autorreceptores para inhibir la liberación de acetilcolina de ambos nervios preganglionares y del nervio parasimpático terminal. Estos receptores M2 se encuentran disfuncionales en asma debido a la liberación de proteína básica derivada de eosinófilos que actúa como un antagonista alostérico del receptor M2, aumentando de este modo la liberación de acetilcolina. Los receptores M2 además se expresan ampliamente en las células mesenquimales como los fibroblastos y células del músculo liso de la vía aérea.

Los receptores muscarínicos M3 son probablemente el subtipo mejor caracterizado y el subtipo de receptor dominante en la regulación de la secreción de moco de las glándulas submucosas y de la contracción del músculo liso de las vías respiratorias como resultado, los receptores M3 son el objetivo principal de los LAMA.

El Acilidinio, Glicopirronio, y el Tiotropio se unen a los receptores M1 a M5 de una manera dependiente de la concentración. Todos tienen mayor selectividad por los receptores M3 que para los receptores M2 y disociar más lentamente de los receptores M3 que la de M2.

Los LAMA que se utilizan para el tratamiento de la EPOC, así como el Tiotropio para el asma, tienen una mayor selectividad para los receptores M3 receptores que para los receptores M2 y disocian más lentamente de los M3 que de los receptores M2. Además, los anticolinérgicos también pueden tener efectos antiinflamatorios Algunos LAMAs muestran efectos antiinflamatorios, por ejemplo la inhibición de la actividad quimiotáctica de neutrófilos, la migración de neutrófilos alveolares, disminución de los niveles de citocinas (IL-6, TNF- α) y el leucotrieno B4 en el lavado broncoalveolar, así como los efectos de remodelamiento, tales como la inhibición de la mucosidad y la hipertrofia de la glándulas secretoras.⁵

Diagnóstico de Asma.

Para realizar el diagnostico se requiere una historia de síntomas respiratorios que incluyen sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. Los síntomas no se presentan aislados, estos ocurren de manera variable en el tiempo de evolución de la enfermedad y varían en intensidad. Generalmente son mayores en la noche o al despertar y pueden ser inducidos por el ejercicio, alérgenos y estímulos físicos como el frío. Los síntomas pueden empeorar con las infecciones virales.

La presencia de síntomas no es por si misma suficiente para un diagnóstico de asma, ante la sospecha, el diagnóstico se debe confirmar objetivando la función pulmonar.⁶

En el asma existe limitación al flujo aéreo espiratorio variable con reversibilidad al broncodilatador demostrado en la espirometría, la limitación se sugiere ante la presencia de una relación FVC/FEV1 menor a 70%, y mientras menor sea indica mayor grado de obstrucción. La reversibilidad habla de una mejoría del FEV1 en 200 ml y 12% del valor predicho después de la administración de 200mcg de Salbutamol Inhalado. En caso de que el paciente ya se encuentre en tratamiento el diagnóstico también se sospecha cuando exista mejoría de la función pulmonar después de tratamiento antiinflamatorio durante 4 semanas. Otras pruebas diagnósticas consisten en una prueba de provocación bronquial positivas.^{1,6}

Previamente, el Asma se clasificaba en 4 categorías (Cuadro 1) y de acuerdo a esta clasificación se seleccionaba el tratamiento inicial.⁷

Cuadro 1. Clasificación del asma.		
Clasificación	Frecuencia de los síntomas	Función pulmonar
Asma intermitente	Síntomas < 1 vez por semana Exacerbaciones breves Síntomas nocturnos no más de 2 veces por mes	VEF1 o FEM >80% del predicho Variabilidad del VEF1 o FEM <20%
Asma Leve persistente	Síntomas >1 vez por semana, pero < 1 vez al día Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño Síntomas Nocturnos >2 veces al mes	VEF1 o FEM >80% del predicho Variabilidad del VEF1 o FEM 20% - 30%
Asma moderada persistente	Síntomas diariamente Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño Síntomas nocturnos >1 vez por semana Uso diario de Agonista B2 inhalado de acción rápida	VEF1 o FEM 60 - 80% del predicho Variabilidad del VEF1 o FEM 20% - 30%
Asma grave persistente	Síntomas diarios Exacerbaciones frecuentes Síntomas nocturnos frecuentes Limitación de actividades físicas	VEF1 o FEM <60% del predicho Variabilidad del VEF1 o FEM >30%

Tratamiento del Asma.

Los objetivos del tratamiento a largo plazo son el lograr el control adecuado de los síntomas y mantener niveles adecuados de actividades, minimizar el riesgo de exacerbaciones futuras, así como la progresión a limitación fija al flujo de aire por remodelación de la vía aérea y sus consecuencias.^{1,2}

Cuadro 2. Modificada de GINA 2016.	
Opciones recomendadas para el manejo inicial para adultos y adolescentes	
Síntomas	Control preferido
Síntomas de asma o necesidad de SABA menos de 2 veces por mes, no despertares debido al asma en el último mes, sin factores de riesgo para exacerbación, sin exacerbaciones en el último año	Sin control
Síntomas de asma frecuentes, pero el paciente tiene uno o más riesgos para exacerbaciones, función pulmonar baja o exacerbación que requirió EI vía oral en el último año o ha estado en cuidados intensivos por el asma	EI en dosis baja (Evidencia D)
Síntomas de asma o necesidad de SABA entre 2 al mes y 2 por semana o el paciente se despierta debido al asma una vez o más por mes	EI en dosis baja (Evidencia B)
Síntomas de asma o necesidad de SABA mas de 2 veces por semana	EI en dosis baja (Evidencia a) Inhibidores de leucotrienos o teofilina (Menos efectivos)
Síntomas problemáticos de asma la mayoría de los días, despertar debido al asma una vez por semana o más, especialmente si existen factores de riesgo	EI dosis medias/altas (Evidencia A) EI dosis bajas/LABA (Evidencia A)
Asma con presentación como asma gravemente descontrolada o exacerbación aguda	Curso corto de esteroide orales y: EI dosis altas (Evidencia A) EI dosis moderada /LABA (Evidencia D)

El tratamiento inicial dependerá de la intensidad de los síntomas. La versión más reciente de la Guía GINA como en sus versiones previas, sugiere un tratamiento escalonado (Figura 1), sin embargo ya no determina el tratamiento de acuerdo a la clasificación previamente mencionada, los autores ahora hacen recomendaciones del tratamiento inicial de acuerdo a síntomas, por ejemplo recomiendan el paso 3 en los casos en los que los pacientes presenten síntomas que son problemáticos casi todos los días, así como la presencia de algún despertar nocturno por el asma y la presencia de algún factor de riesgo como los son un FEV1 <60% del predicho, y Comorbilidades como obesidad, eosinofilia en expectoración o sangre, así como la historia de una exacerbación previa en

los últimos doce meses. El paso 4 de la GINA se recomienda en un asma gravemente descontrolado con síntomas que limitan de manera importante las actividades del paciente y con gran deterioro en su calidad de vida y considera el uso de Tiotropio en los pacientes con exacerbaciones previas (Evidencia A) (Cuadro 2) Hay algunos pacientes que a pesar de este paso persisten sintomáticos por lo que existe un paso 5. En los casos de difícil control, existen varias opciones para los pacientes quienes persisten sintomáticos a pesar del tratamiento estándar (Cuadro 3)

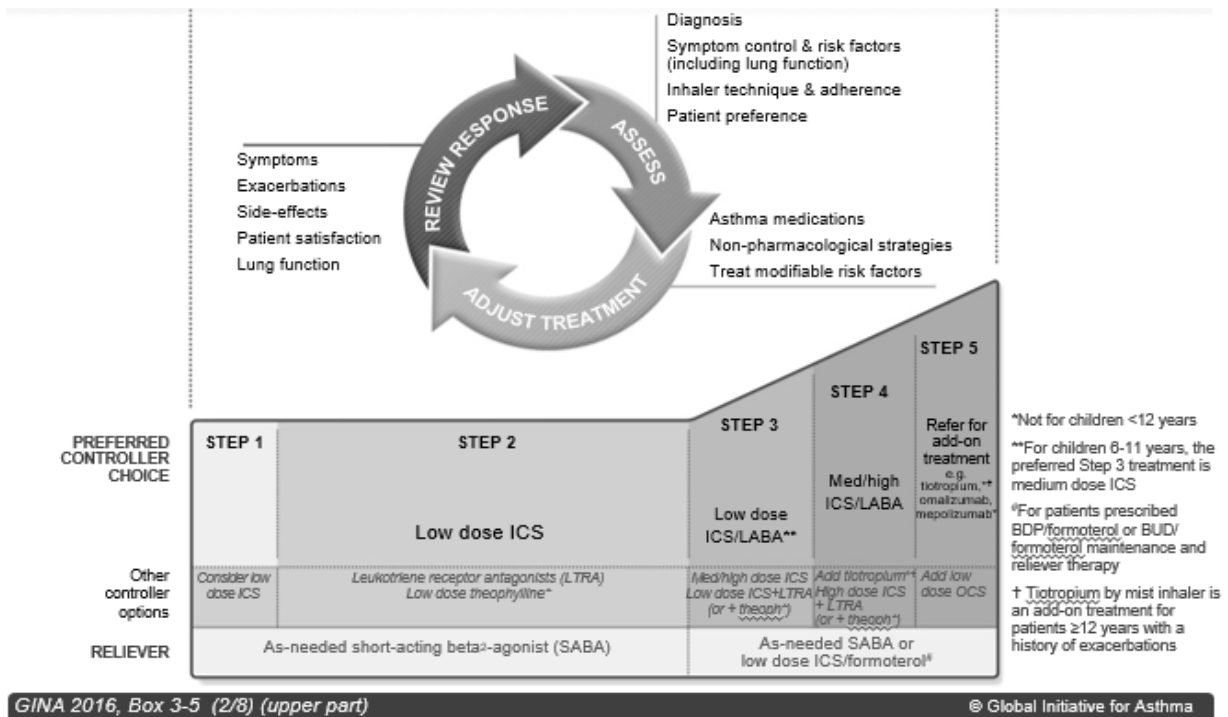


Figura 1 Tratamiento Escalonado Por Pasos (Obtenido Directamente de la Guía GINA 2016)

Cuadro 3. Modificado de GINA 2016.
Investigación y manejo del asma severo

Muy pocos pacientes son completamente resistentes a EI, por lo que los EI permanecen como la terapia estándar en pacientes con asma difícil de tratar, otras Opciones terapéuticas incluyen:

Optimización de la Dosis de EI/LABA: algunos pacientes pueden responder a dosis más altas de EI que las que se recomiendan de uso rutinario (Evidencia B), aunque esto conlleva mayor riesgo de efectos adversos sistémicos.

EI orales: Algunos pacientes con asma severa se pueden beneficiar de mantenimiento con dosis baja de tratamiento con EI orales (evidencia D) pero deben considerarse los efectos adversos a largo plazo.

Tratamiento agregado sin fenotipificar: Los medicamentos agregados como la teofilina y los antagonistas de los receptores de leucotrienos a pesar de estar recomendados, aparecen en un pequeño número de estudios disponibles como de beneficio limitado. En pacientes seleccionados para síntomas no controlados y limitación al flujo aéreo persistente a pesar de dosis moderadas o altas de EI, el tratamiento agregado con Tiotropio, demostró mejoría en la función pulmonar y disminución del uso de medicación de rescate.

Tratamiento guiado por esputo, en centros con experiencia en inducir y analizar el esputo, el ajuste de tratamiento de asma severo se basado en los eosinófilos en el esputo puede permitir la disminución de las dosis de EI.

Tratamientos agregados con fenotipo en pacientes con asma severa se pueden beneficiar del fenotipificar en categorías como asma alérgica, asma exacerbada por aspirina o asma eosinofilia. Los pacientes con asma severa y niveles elevados de IgE pueden beneficiarse de terapias anti IgE (Evidencia A) y los antagonistas de los receptores de leucotrienos pueden ser útiles en aquellos pacientes sensibles a aspirina (Evidencia B)

El control del asma después de instalado el tratamiento se evalúa mediante los cuestionarios propuestos dentro de la guía GINA, que se basan en la frecuencia de los síntomas, despertares nocturnos del asma, limitación de las actividades diarias y uso de medicación de rescate. Existen otros cuestionarios como el ACQ que también evalúan el control y lo divide en tres categorías de acuerdo a buen control, parcialmente controlado y descontrolada (Anexo).

Los cuestionarios de calidad de vida como el AQLQ o su versión breve, Mini AQLQ, son utilizados para evaluar la repercusión de la enfermedad en las actividades diarias del paciente. Se han utilizado otros cuestionarios como el Saint George, el cual inicialmente fue descrito en EPOC, pero que está validado en asma con buen rendimiento y correlación con el nivel de control de asma ⁸

Antimuscarínicos en Asma.

Algunos broncodilatadores antimuscarínicos de acción larga se encuentran en estudio o están disponibles para el tratamiento de enfermedades respiratorias, pero solo el Tiotropio se encuentra dentro de las recomendaciones de tratamiento de la GINA 2016

A pesar de la adición de agentes como los LABA y los ICS algunos pacientes con asma persisten sintomáticos y con obstrucción. Existe una clara necesidad de medicamentos broncodilatadores en el manejo del asma. Una opción para los pacientes con asma que no responden a los ICS son los anticolinérgicos, que además disminuyen los riesgos de efectos adversos de las dosis altas de los LABA. ⁵ Estos actúan sobre los receptores muscarínicos reduciendo la secreción de moco y el remodelado de la vía aérea. De estos solo se han estudiado el Tiotropio y el Acilidinio para el Asma⁵

El bromuro de Tiotropio es un antagonista muscarínico inhalado de acción prolongada (LAMA). Tiene una alta potencia como un antagonista selectivo en los receptores muscarínicos de acetilcolina. El Tiotropio se disocia rápidamente de los receptores M2,

pero se disocia lentamente de los receptores M3. En consecuencia, el Tiotropio proporciona una broncodilatación de 24 horas como terapia de mantenimiento en la enfermedad de moderada a severa pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha demostrado también que el Tiotropio reduce la metaplasia de células de las vías respiratorias y la masa de músculo liso en ratones.

Las primeras evidencias de beneficio clínico con el tratamiento en el asma con los LAMA se identificaron en pacientes con EPOC con hiperreactividad del tracto respiratorio y asma.^{5,9}

El bromuro de aclidinio es un antagonista muscarínico que tiene una afinidad alta por el receptor M3. A pesar de que tiene una duración de larga de acción y un perfil de seguridad preliminar, la cuaternización de su anillo le provee una baja biodisponibilidad oral y una baja permeabilidad en la barrera hematoencefálica con disminución de exposición sistémica especialmente por la ruta inhalada y la ha convertido en un fármaco de elección con bajos efectos adversos comparado a otros antagonistas muscarínicos como Tiotropio. Tiene una selectividad cinética M3 en preferencia a otros tipos de receptores muscarínicos y está recomendado como terapia dos veces al día en la práctica clínica. Comparado con Tiotropio el aclidinio tiene una vida media extremadamente baja en el plasma humano (2 min). Esta depuración tan rápida del aclidinio sugiere menor perfil de efectos adversos sistémicos y de SNC comparado con otros LAMA.¹⁰

Los antimuscarínicos pueden ofrecer beneficios para el mantenimiento en el control del asma en aquellos que se encuentran descontrolados o aquellos con exacerbaciones frecuente a pesar del tratamiento habitual.¹¹

LAMAS en Asma moderado persistente

En el 2010 se realizó un estudio¹² para evaluar los efectos del Bromuro de Tiotropio en pacientes con asma descontrolado a pesar del tratamiento con dosis bajas de EI comparado con las opciones de tratamiento recomendadas. Los autores realizaron un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de entrecruzamiento, doble ciego donde estudiaron a 210 pacientes con diagnóstico de asma quienes fueron aleatorizados a recibir Dosis medias de EI, Salmeterol o Tiotropio por un tiempo de 14 semanas en 3 periodo, con un periodo de lavado 2 semanas de lavado entre cada periodo de tratamiento. El uso de Tiotropio resulto en un desenlace primario superior comparado con duplicar las dosis de los glucocorticoides medido con el PEF matutino, con una media de diferencia de 25.8 l/min, y superioridad en la mayoría de los desenlaces secundarios incluyendo el PEF nocturno con una diferencia de 35.2 l/min, la proporción de días de control del asma, el FEV1 antes de la broncodilatación con una diferencia de 0.10 l (p= 0.004) y las evaluaciones de síntomas diarios con una diferencia de -0.11 puntos. El agregar Tiotropio también fue no inferior en agregar salmeterol para todos los desenlaces medidos e incremento el FEV1 prebroncodilatador más que el salmeterol con una diferencia de 0.11 (p= 0.003).

En otro Estudio doble ciego¹³ controlado por placebo de pacientes con asma tratados con dosis de 50 mcg dos veces al día de Salmeterol en un periodo de 4 semanas, fueron aleatorizados 388 para recibir tratamiento con Tiotropio 5 mcg con dispositivo Respimat, salmeterol o placebo. El objetivo primario fue el cambio en el PEF semanal del periodo de inicio a la última semana de tratamiento con un cambio de -3.9 + 4.87 l/min para el Tiotropio y -3.2 + 4.64 L/min para el salmeterol, estos fueron superiores al placebo.

Un estudio ¹⁴realizado con pacientes con edades entre 18-75 años con asma sintomática y un FEV1 del 60-90% del valor esperado a pesar del uso de EI dosis media, Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1: 1), para recibir Tiotropio una vez al día 5 mg o 2.5 mg, dos veces al día salmeterol 50 mg, o placebo, mientras se mantenían los EI. Los pacientes

y los investigadores del estudio fueron cegados a la asignación al tratamiento. Los objetivos co-primarios, evaluados en la semana 24 en el grupo completo de análisis, fueron la respuesta FEV1 pico, medida dentro de los primeros 3 h después de la administración por la noche; el FEV1 valle; y la tasa de respuesta evaluada de acuerdo con el ACQ-7. El FEV1 Pico y valle fueron significativamente mayores con Tiotropio y salmeterol que con placebo y fueron similares en ambos estudios. La diferencia frente a placebo en el FEV1 pico fue de 185 ml (IC 95% 146-223) en el grupo de 5 mcg de Tiotropio, 223 ml (185-262) en el de 2.5mg, y 196 ml (158 -234) en el grupo de salmeterol (todos $p < 0.0001$).

LAMAS en Asma severo persistente

Existe un ensayo aleatorizado,¹⁵ doble ciego, entrecruzado la seguridad y la eficacia de dos dosis diferentes de bromuro de Tiotropio contra placebo en pacientes con descontrol a pesar de EI/LABA a dosis altas, el objetivo primario fue el FEV1 pico, el Tiotropio mejoro la función pulmonar con una media de 139 ml para la dosis de 5 mcg comparado contra placebo, no hubo diferencia en las escalas de síntomas.

El mismo autor el siguiente año realizo un estudio replicado¹⁶, multicéntrico, doble ciego, paralelo de 48 semanas de duración donde comparo Tiotropio 5 mcg una vez al día contra placebo como terapia agregada a los EI/ LABA y evaluó el FEV1 pico y valle, así como el tiempo a la primera exacerbación severa, en este estudio el Tiotropio redujo las exacerbaciones y mejoro la función pulmonar con una diferencia de 42 (-21 to 104) a las 48 semanas en el estudio 1 y de 92 (32 to 151) en el estudio 2 (IC: 95%) en el FEV1 valle, al agregarse a los EI/ LABA

Existe un estudio similar a los previos¹⁷ donde se documentan dos estudios aleatorizados idénticos, doble ciegos, controlados por placebo de 48 semanas de grupos paralelos los cuales recibieron Tiotropio 5mcg contra placebo. Se incluyeron pacientes con FEV1 $\leq 80\%$, EI [1]/ LABA por ≥ 4 de 4 semanas y las dosis de EI ≥ 800 μg de Budesonida o equivalentes.

Algunos otros autores han demostrado efectos similares del Tiotropio en pacientes con dosis altas de EI.¹⁸ La diferencia en el FEV1 valle fue de 146 ml (IC del 95%: 105-188), 180 ml (138-221), y 114 ml (73-155; todos p <0.0001), respectivamente. Había más respondedores en los grupos de Tiotropio de 5 mcg y 2.5 mcg y el grupo de salmeterol, que en el grupo placebo. 48 (2%) de 2100 pacientes tuvieron eventos adversos serios (Tiotropio 5mcg n = 11, Tiotropio 2.5mcg n = 12, salmeterol n = 11, placebo n = 14).

En este estudio se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la respuesta del AUC del FEV1 en 24 horas del Tiotropio contra placebo en ambos ensayos. En el primer ensayo participaron 176 pacientes, la diferencia contra placebo del AUC0-24h FEV1, fue de 122±56 ml, con una p=0.031. Esta y otras revisiones también concluyen que el Tiotropio es un broncodilatador efectivo para los pacientes sintomáticos que tienen asma severa persistente a pesar de tratamiento con EI inhalados.¹⁹ También se ha demostrado la efectividad del Tiotropio cuando se agrega a dosis medias de esteroides ²⁰

Meta análisis.

Un meta análisis ²¹que incluyó 5 Ensayos clínicos entre ellos los mencionados previamente demostró que el Tiotropio puede mejorar la función pulmonar, así como la calidad de vida y reducir el número de exacerbaciones graves sin incrementar los efectos adversos en un seguimiento a corto plazo (<48 semanas) en pacientes relativamente jóvenes con asma descontrolada a pesar de EI o EI/LABA. El Tiotropio mejoró la función pulmonar al incrementar la FEV1, FVC y PEF respectivamente en 97-103 ml, 112 -125 ml y 19.2 – 23 l/min, efecto visto aún en presencia de LABA. Además, el Tiotropio mostró una tendencia a incrementar los días libres de asma y reducir la frecuencia de uso de medicamentos de rescate sin embargo esto no fue estadísticamente significativo.

Un meta análisis reciente ²²evaluó el efecto del Tiotropio agregado a la terapia de EI/LABA, en este estudio la triple terapia incremento el FEV1 pico y valle significativamente en 120 y 80 ml respectivamente, comparado con la terapia EI/ LABA, a

pesar de que la combinación de los tres fármacos resultó en incrementos significativos del AQLC y valores de ACQ-7, estos no alcanzaron la diferencia clínica importante mínima (0.5 Unidades de los cuestionarios), a pesar de esto el Tiotropio mostró una mayor probabilidad de lograr la diferencia clínica importante mínima en la escala de ACQ-7 (58.1 contra 45.1) con un número necesario a tratar de 8. La triple terapia mostro una reducción de los pacientes que experimentaron exacerbación de asma (18.2% vs 24%). En otro meta análisis también se demostró esta tendencia a la mejoría del ACQ-7 por disminución del puntaje, sin llegar a ser clínicamente significativo, en calidad de vida no se encontraron cambios respecto al AQLQ comparado con placebo²³

El aclidinio nunca ha sido evaluado en un ensayo aleatorizado en pacientes con asma severa descontrolada, pero sus efectos en EPOC son similares a los del Aclidinio, ²⁴ solamente se ha estudiado en modelos experimentales de asma agudo, donde redujo la inflamación eosinofílica.²⁵

JUSTIFICACIÓN

El manejo aprobado del asma moderada a grave incluye el manejo con EI/LABA en dosis moderada a alta (Pasos 3 y 4 de la Guía GINA). Sin embargo, existen algunos pacientes que no logran un nivel de control satisfactorio, por lo que una de las opciones es agregar otro tratamiento como el Tiotropio, logrando mejoría en la calidad de vida del paciente, la función pulmonar y disminuyendo las exacerbaciones como se ha demostrado en algunos estudios. En este estudio se pretende demostrar la eficacia de dicha terapia y compararlo con de un fármaco de la misma familia previamente no estudiado en asma, el Bromuro de Aclidinio, en pacientes con asma grave sintomática a pesar del tratamiento convencional para poder ofrecer una alternativa terapéutica que favorezca la calidad de vida del paciente y su capacidad pulmonar, a la vez que se evalúa seguridad de dichos fármacos en el manejo del asma.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

- Determinar la eficacia del Bromuro de Aclidinio y compararla con la del Bromuro de Tiotropio en pacientes con asma persistente severo en tratamiento con EI/LABA que persisten en descontrol para el control de síntomas de asma evaluado a través de la mejoría de la función pulmonar con el FEV1 valle medido al final del intervalo de dosis (24 horas después de administrado el fármaco) 10 min antes de la administración de la siguiente dosis y del nivel de control de Asma, considerando respondedores a los paciente que tengan control total del asma

Objetivos Secundarios

- Evaluar la mejoría de la función pulmonar a través de la diferencia de la FVC y el PEF matutino.
- Evaluar la calidad de vida antes y después de cada fase de tratamiento con el cuestionario de enfermedades respiratorias de Saint George.
- Determinar la seguridad de la combinación de EI/LABA y LAMA en pacientes con asma descontrolada.
- Evaluar la obstrucción de vía aérea en las diferentes áreas de la misma: vía áreas medianas y pequeñas antes y después del tratamiento.

Hipótesis

El Bromuro de Aclidinio tiene una eficacia similar al del Bromuro de Tiotropio para mejoría de la función pulmonar en los parámetros del FEV1 y FVC, así como para el control de síntomas y mejoría en calidad de vida en pacientes con asma descontrolada y ambos fármacos son superiores para los mismos objetivos comparados con el tratamiento con EI/LABA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- a. Ensayo clínico Controlado Aleatorizado.
- b. Ciego
- c. Longitudinal
- d. De Entrecruzamiento
- e. No inferioridad

Población en estudio y tamaño de la muestra

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot \sigma^2}{(N - 1) \cdot e^2 + Z^2 \cdot \sigma^2}$$

N= 84.

Z= 1.96

$\sigma = 80$

e= 10%

n= 63

Tipo de muestra

Aleatoria simple

Universo o población

Pacientes que presenten Asma descontrolada, de acuerdo a cuestionario de control de GINA y ACQ que acudan al servicio de alergia del HJM.

Periodo de estudio

Agosto 2015 – abril 2016.

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de asma confirmado por espirometría, clasificada en severa persistente, en tratamiento con agonista beta 2 de acción larga y EI a dosis medias o altas por lo menos 4 semanas.
- Presencia de síntomas de asma demostrada por el cuestionario de control de asma o evidencia de obstrucción de vía aérea demostrada por un FEV1 menos de 80%.
- Se podrán incluir pacientes con otro manejo para el Asma (Montelukast, Teofilina, corticosteroides vía oral) si las dosis de estos medicamentos han permanecido estables durante por lo menos 4 semanas, y el paciente persiste descontrolado.
- El uso de salbutamol es permitido como terapia de rescate por razón necesaria, sin exceder las dosis recomendadas.
- Que firmen consentimiento informado para ingresar a protocolo.

Criterios de no Inclusión

- Embarazo
- Lactancia
- Inmunosupresión
- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que no comprendan las instrucciones de uso del medicamento o tengan dificultad para el uso correcto de los dispositivos y dificultades para la realización de la espirometría de manera adecuada
- Pacientes con Exacerbación de asma (4 semanas previas al ingreso)
- Otras patologías pulmonares que incluyen derrame pleural, cáncer, Tuberculosis, EPOC, etc.

Criterios de Exclusión

Pacientes que no hayan aceptado participar en el protocolo y/o que durante el mismo surjan los siguientes eventos:

- Embarazo
 - Perdida del seguimiento.
 - No se realicen los estudios solicitados
- Presenten efectos secundarios por los fármacos

Variables y escalas de medición

Variable independiente (x):

	Definición	Tipo de Variable
Bromuro de Aclidinio:	Antagonista muscarínico inhalado de larga acción con gran afinidad por el receptor M3	Cualitativa
Bromuro de Tiotropio	Antagonista muscarínico inhalado de larga acción, se disocia rápido de los receptores M2, pero lento de los M3	Cualitativa

Variable dependiente (y):

Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de Medición
Control de Asma.	Sintomatología presente o ausente posterior al tratamiento de la enfermedad evaluado como controlado si no hay síntomas, parcialmente si existen algunos síntomas que no limitan las actividades de manera importante y no controlado si no hay mejoría de los síntomas o síntomas condiciona importante limitación	Cualitativa nominal	Cuestionarios de control de acuerdo a número de síntoma: Se divide en: Controlada. Parcialmente controlada. Mal Controlada. (Anexo)

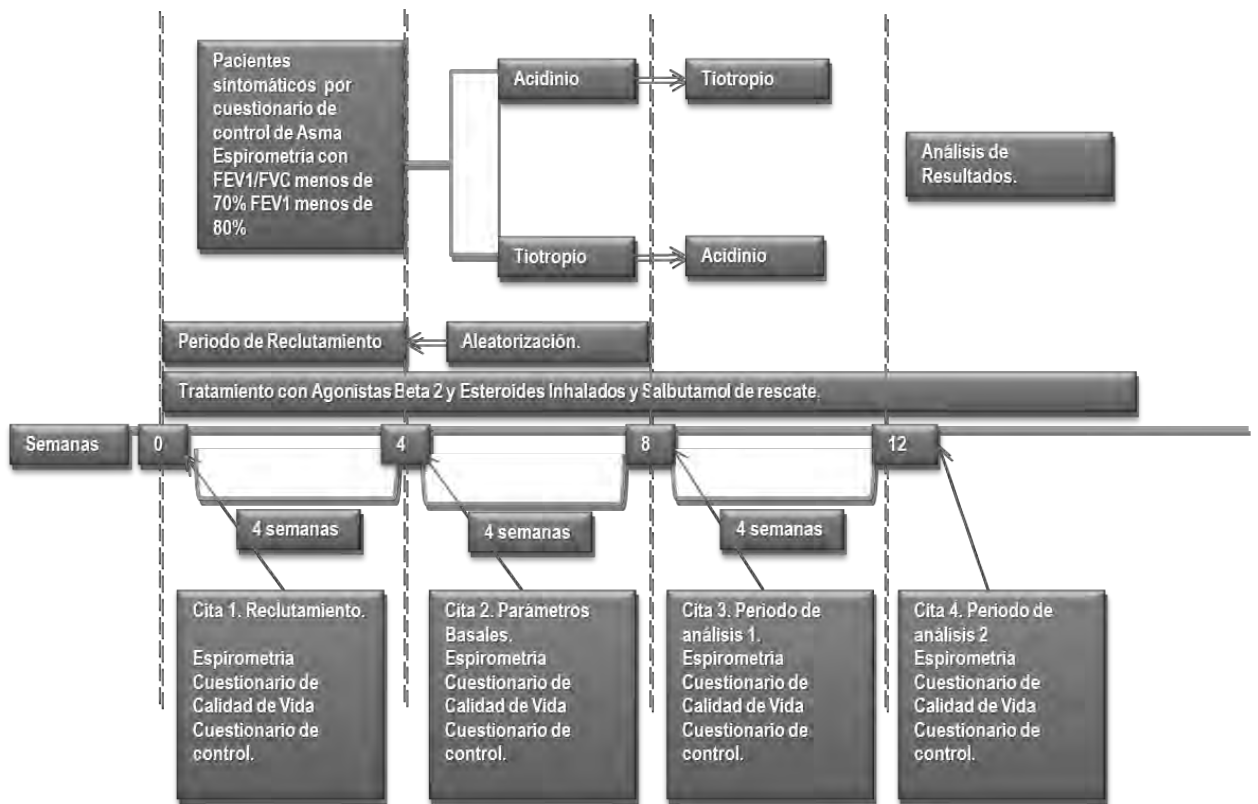
FEV1 (Volumen espiratorio forzado al primer segundo.)	Volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la FVC expresado en litros. FEV1/FVC: Cociente FEV1/FVC es la relación de FEV1 dividido entre la FVC y expresada como porcentaje. Esta relación es la variable más comúnmente utilizada para definir obstrucción al flujo aéreo.	Cuantitativa continua	Mililitros/ litros
FVC (Capacidad vital forzada)	Es el máximo volumen de aire exhalado después de una inspiración máxima expresado en litros	Cuantitativa continua	Mililitros/ litros
PEF (Flujo Espiratorio pico)	Flujo máximo de aire alcanzado con un máximo esfuerzo, partiendo de una posición de inspiración máxima, expresado en L/s.	Cuantitativa continua	L/s
Calidad de vida		Cualitativa	Cuestionario de Síntomas respiratorios y Calidad de vida de Saint George (Anexo) Puntuación. Escala de 0 a 100, a menor puntuación, mejor calidad de vida.

Recolección de datos y análisis de los resultados

- I. Diseño de la investigación
 - a. Se tomarán datos basales de los pacientes (Cuestionario de síntomas, cuestionario de calidad de vida) y se realizará una primer espirometría a los pacientes que son candidatos al estudio (Pacientes con asma severa persistente descontrolada)
 - b. Los pacientes recibirán con terapia doble con EI/ LABA en dosis medias de acuerdo a tablas de equivalencia para estos fármacos (Anexo 1) durante 4 semanas, se citara al finalizar este primer periodo y se revalorará, en caso de que el paciente aun persista descontrolado (persistencia de síntomas en cuestionarios de control y espirometría con evidencia de obstrucción por FEV1 menos de 80%) se ingresará al estudio, se incluirán pacientes que ya se encontraban previamente tratados con EI/LABA en dosis medias por lo menos durante 4 semanas y que cumplan con estos mismos criterios.
 - c. Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y ninguno de no inclusión, se aleatorizarán a dos grupos: El primero grupo recibirá Bromuro de Tiotropio a dosis establecida de 5mcg con dispositivo Respimat cada 24 horas mientras que el segundo grupo recibirá Bromuro de Aclidinio una inhalación de 322 microgramos cada 12 horas con dispositivo Genuair.
 - d. Se evaluará la función respiratoria, el control del asma y calidad de vida a las 4 semanas de tratamiento en dos periodos que suman 8 semanas en total.
 - e. La efectividad del tratamiento (objetivo primario) se realizará través del cambio en el FEV1 valle, medido al final del intervalo de dosis (24 horas después de administrado el fármaco) 10 min antes de la administración de la siguiente dosis y cuestionarios de control del asma considerándose respondedor si presenta un control adecuado del asma.
 - f. Para los objetivos secundarios se usarán los cuestionarios de calidad de vida de Saint George, el cambio en el CVF valle y el PEF matutino.

- g. Se registrará cualquiera efecto secundario de los medicamentos. En todos los casos se realizará EKG de control previo al inicio de tratamiento (basal) y al finalizar el periodo de tratamiento con cada antimuscarínico. Cualquier efecto presentado deberá ser inmediatamente reportado y en caso de ser severo se suspenderá el medicamento involucrado.
- h. Las diferencias en la mejoría de la función pulmonar (FEV1 y CFV) evaluarán a través de la diferencia de medias.

Metodología



Implicaciones Éticas del Estudio

El estudio contó con la aprobación del Comité de ética y fue aceptado por el Comité Científico del Hospital Juárez de México.

Se trata de un estudio Con riesgo mínimo. Por hacer uso de fármacos de cuales ya se conocen sus dosis terapéuticas, vías de administración, aprobados para su uso y de los cuales se conocen sus efectos adversos

Todos los pacientes fueron informados ampliamente de los objetivos del estudio y los efectos adversos de los fármacos, los que estuvieron de acuerdo firmaron un consentimiento informado el cual se encuentra dentro de los Anexos.

RESULTADOS

Se analizaron 18 pacientes quienes se encontraban en tratamiento con EI/LABA a dosis medias y persistían en descontrol y con evidencia de obstrucción de la vía aérea.

Las características basales de los pacientes se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio	
Total	18
Mujeres, número total (%)	13 (72.2)
Edad promedio (Rango)	45.67 (21- 80)
SQQR basal (Rango)	55.22 (15-93)
Cuestionario de control	
Mal controlado	7
Parcialmente controlado.	11
FEV1 predicho (%)	
Prebroncodilatador	45.67 (21-80)
Por categoría (%)	
<35%	1(5.6)
35 – 50	6 (33.3)
50 – 60	3 (16.7)
>60%	8 (44.4)
Postbroncodilatador	69.11(29-116)
Reversibilidad % (Rango)	12.44(0-31)
FEV1/FVC	
Prebroncodilatador	66 (37-85)

Las diferencias respecto al objetivo primario se encuentran en la Tabla 2. Se encontró lo siguiente. Los pacientes al inicio del estudio tuvieron una FEV1 valle media de 1610.00 ml (DE 645.181).

En el caso del objetivo primario, la FEV1 valle (medida al final de la dosis del medicamento, 10 min antes de la siguiente dosis) fue significativamente mayor al final de cada periodo de tratamiento, tanto para Acclidinio como Tiotropio comparada con la

inicial. Se encontró una diferencia de 321.111 ml (IC 95% 164.430- 477.792) para Acilidinio con una p=0.001 y una diferencia de 252.778ml (IC 95% 64.427-441.129) para el Tiotropio la cual también fue estadísticamente significativa con una p=0.012.

Cuando se comparó la terapia con Acilidinio contra el Tiotropio se encontró una diferencia de 68.333 ml (IC 95% -139.461- 276.128) la cual no fue estadísticamente significativa con una p= 0.497.

Tabla 2. Diferencias de FEV1 Valle								
	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
FEV1 valle Tiotropio - FEV1 valle basal	252.778	378.757	89.274	64.427	441.129	2.831	17	.012
FEV1 valle Acilidinio - FEV1 valle basal	321.111	315.070	74.263	164.430	477.792	4.324	17	.000
FEV1 valle Acilidinio - FEV1 valle Tiotropio	68.333	417.855	98.489	-139.461	276.128	.694	17	.497

En el control de asma tanto el Acilidinio como el Tiotropio fueron igual de efectivos. De los 18 pacientes al inicio del estudio, se logró el Control en 7 pacientes con Acilidinio y 7 pacientes con Tiotropio. (Tabla 3)

Tabla 3. Control de asma basal					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Basal	Parcialmente controlado	7	38.9	38.9	38.9
	Mal controlado	11	61.1	61.1	100.0
	Total	18	100.0	100.0	
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Acidinio	Bien controlado	7	38.9	38.9	38.9
	Parcialmente controlado	5	27.8	27.8	66.7
	Mal controlado	6	33.3	33.3	100.0
	Total	18	100.0	100.0	
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Tiotropio	Bien controlado	7	38.9	38.9	38.9
	Parcialmente controlado	7	38.9	38.9	77.8
	Mal controlado	4	22.2	22.2	100.0
	Total	18	100.0	100.0	

En los objetivos secundarios se encontró lo siguiente. (Tabla 4.) Los pacientes al inicio del estudio tuvieron una FVC valle media de 2560.00 ml (DE 820.4). Para el acidinio la FVC valle tuvo una diferencia de 115.944 ml (IC 95% -116.995- 348.884) respecto a la inicial, con una $p=0.308$.

En el caso del Tiotropio se encontró una diferencia de 168.056 ml (IC 95% -322.100- 658.211) $p=0.479$. El Tiotropio fue más efectivo que el Tiotropio con una diferencia de 52.11 ml (IC 95% -611.67- 507.45) $p= 0.847$. Ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo.

Tabla 4. Diferencias de FVC valle								
	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
FVC valle Acidinio - FVC valle basal	115.944	468.420	110.408	-116.995	348.884	1.050	17	.308
FVC valle Tiotropio - FVC valle basal	168.056	985.657	232.322	-322.100	658.211	.723	17	.479
FVC valle Acidinio - FVC valle Tiotropio	-52.111	1125.237	265.221	-611.678	507.456	-1.196	17	.847

Para el PEF matutino se encontró una media basal de 331.17 L/s. Respecto a la diferencia entre el PEF inicial y al finalizar el tratamiento con Acclidinio, se encontró una diferencia de 27.389 (IC 95% -40.2 – 94.98) con una $p=0.405$, para el Tiotropio fue de 11.83(IC 95% - 42.24 – 65.9) $p= 0.65$ y al comparar Acclidinio contra el Tiotropio fue de 15.56 a favor de acclidinio (IC -58.85-89.96) ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo ($p=0.66$) (Tabla 5)

Tabla 5. Diferencias en PEF matutino.								
	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
PEF matutino Acclidinio - PEF matutino basal	27.389	135.934	32.040	-40.209	94.987	.855	17	.405
PEF matutino Tiotropio - PEF matutino basal	11.833	108.741	25.630	-42.242	65.909	.462	17	.650
PEF matutino Acclidinio - PEF matutino Tiotropio	15.556	149.627	35.268	-58.852	89.964	.441	17	.665

Se observó una mejoría en el puntaje total de calidad de Vida en el Cuestionario de Saint George tanto para el Acclidinio como el Tiotropio, con una mejoría de 8.88 puntos (IC95% -0.96-18.74) para el Acclidinio ($p=0.074$) y de 12.27 puntos ((IC95% 1.23-23.32) para el Tiotropio, siendo solo el Tiotropio estadísticamente significativo ($p=0.031$). La diferencia entre el Acclidinio contra el Tiotropio fue mínima, siendo de 3.38 (IC -8.92-2.15) puntos a favor del Tiotropio sin ser estadísticamente significativa ($p=0.21$)

Tabla 6. Diferencias en calidad de vida.								
	Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Calidad de vida Aclidinio - Calidad de vida basal	8.889	19.822	4.672	-9.69	18.746	1.903	17	.074
Calidad de vida Tiotropio - Calidad de vida basal	12.278	22.215	5.236	1.231	23.325	2.345	17	.031
Calidad de vida Aclidinio - Calidad de vida Tiotropio	-3.389	11.142	2.626	-8.929	2.152	- 1.290	17	.214

Se reportaron efectos adversos en 38.8% (7 pacientes) con aclidinio y 33.3% (6 pacientes) con Tiotropio. El mayor de los efectos adversos reportado fue sequedad de boca en ambos fármacos (22.2 y 16.6% para aclidinio y Tiotropio Respectivamente). Solo una paciente presentó exacerbación de asma, siendo además una paciente que tenía el antecedente de un control difícil y exacerbaciones frecuentes. El resto de los efectos adversos se reportan en la Tabla 6, se incluyen los que han sido más frecuentemente reportados en pacientes tratados con estos fármacos para EPOC.

Tabla 6. Efectos Adversos.		
Efectos adversos	Aclidinio	Tiotropio
Total (%)	7 (38.8)	6 (33.3)
Sequedad de boca	4 (22.2)	3 (16.6)
Cefalea	1 (5.5)	1 (5.5)
Dolor lumbar	0	1 (5.5)
Deterioro de Asma	1 (5.5)	0
Tos	0	0
Disnea	0	0
Nasofaringitis	0	0
Diarrea	0	0
Sinusitis	0	0
Hipertensión	0	0
Vomito	0	0
Disfonía	0	0

DISCUSIÓN

Tanto el Acclidinio como el Tiotropio demostraron mejoría de la función pulmonar y broncodilatación evidenciado por el FEV1 valle en pacientes con Asma que no estaban controlados con el tratamiento convencional con EI/LABA.

La mayoría de los pacientes con Asma logran un buen control en el paso 3 o 4, sin embargo, existe un grupo de pacientes que no logran el control adecuado, los LAMA, específicamente el Tiotropio se han estudiado como opción terapéutica para estos pacientes ya que además de presentar empeoramiento en calidad de vida, presentan mayor número de exacerbaciones.

Algunos estudios han demostrado que el Tiotropio puede ser una opción de Tratamiento en pacientes con asma severa descontrolada y también como opción de tratamiento en pacientes que no logran control con dosis medias de esteroides con eficacia similar a agregar un LABA y mejor que aumentar las dosis del EI,¹⁶ por ello el Tiotropio ya forma parte de las guías como opción en los pasos 4 y 5 de la GINA 2016¹, incluso sin necesidad de fenotipificar a los pacientes, con buenos resultados para mejoría de la broncodilatación, control de síntomas, con mayor tendencia al control del asma y disminución de las exacerbaciones, por periodos más prolongados libres de exacerbación, además de ser tener buen costo beneficio.²⁶

Este estudio se realizó para corroborar estos hallazgos y aplicarlos a nuestra población, así como demostrar la efectividad que podría tener otro LAMA, el Acclidinio, para los mismos objetivos. La mayoría de los estudios toma como objetivos el FEV1 pico o el PEF demostrando una mejoría significativa comparada con placebo, además se estudian otros objetivos como lo son el FEV1 valle que se mide al final de la dosis del medicamento, 10 min previos a la nueva dosis, así como el FVC valle.

En nuestro estudio utilizamos el FEV1 valle para demostrar la mejoría en la función pulmonar y encontramos que el Tiotropio es efectivo como lo han demostrado los estudios previos similares. Nuestra hipótesis fue que el Aclidinio mostraría una eficacia similar y esto también fue demostrado, ya que se observó una mejoría de FEV1 valle con el tratamiento con Aclidinio.

La efectividad entre ambos fármacos fue similar, demostrando la no inferioridad en el uso de Aclidinio comparado con el Tiotropio, su seguridad fue buena ya que el porcentaje de Efectos adversos para ambos fármacos fue similar.

Nuestro estudio a pesar del pequeño número de muestra fue capaz de identificar una diferencia significativa en el FEV1 con cada uno de los medicamentos estudiados, lo que podría justificar el uso en asma, esto no fue así en el caso del FVC valle en el cual no se encontró una diferencia significativa, que pudo ser debido a ambos indujeron mejoría en forma similar y a que la diferencia encontrada fue menor entre grupos, además de la limitante del tamaño de muestra, para demostrar una diferencia hace falta una muestra mayor, nuestro cálculo nos dio una n de 63 con la cual quizás se podría encontrar esta diferencia en este parámetro.

Tal fue el caso del PEF matutino donde también se observan pequeñas diferencias entre los periodos de tratamiento, aunque solo se realizaron mediciones en los momentos que el paciente acudió a consulta y tendría mayor utilidad reportar el PEF durante varias horas del día y de manera más regular. A pesar de estas limitaciones, se documentó mejoría en todos los parámetros espirométricos que se correlacionaron con la mejoría clínica.

Para el control del asma se hizo uso del cuestionario de cuatro preguntas de la GINA si el paciente respondió negativamente a todas las preguntas consideramos que el fármaco fue eficaz.

Recientemente se ha hecho uso del ACQ-7 para evaluar el control²⁷, en nuestro caso no se pudo realizar en la totalidad de los pacientes por lo que no fue incluido en los objetivos del estudio , sin embargo los estudios más recientes que han usado el ACQ-7 para este objetivo han considerado a los pacientes como respondedores cuando presentan una disminución de 0.5 puntos y no respondedores si no cumplen con este objetivo, se ha observado que el Tiotropio tiene una tendencia mayor a presentar esta disminución comparado con placebo, dato que nosotros reportamos de manera indirecta al encontrar que en cada grupo 7 de 18 pacientes previamente descontrolados lograron un buen control del Asma, a estos pacientes nosotros los consideramos como respondedores y podrían entrar en esta categoría de pacientes que tienen respuesta clínica con el tratamiento con LAMA. ^{21,14}

En el caso de la calidad de vida decidimos utilizar el cuestionario de Saint George, se ha utilizado frecuentemente para este fin el AQLQ y el Tiotropio ha demostrado mejoría en la calidad de vida, sin embargo, ha sido de manera discreta y no demostrada en un meta análisis. ^{15 23}

En nuestro estudio encontramos una mejoría de la calidad de vida para ambos fármacos que fue significativa en el caso del Tiotropio, sin embargo, existe un grupo de pacientes que presentan asma de difícil control con el tratamiento estándar y en los cuales observamos mejoría en la función pulmonar sin embargo discreta mejoría en calidad de vida. Al categorizar a los pacientes encontramos que algunos pacientes logran una mejor calidad de vida.

De las limitantes de nuestro estudio es el periodo corto de estudio y para algunos resultados, el formato de entrecruzamiento, la mayoría de los estudios tienen seguimientos de 24 a 48 semanas, sin embargo para el caso de los LAMA este seguimiento quizás no sea tan significativo ya que el mayor efecto broncodilatador de estos fármacos se observa en el primer mes de tratamiento, no así los EI en los cuales

existe la necesidad de esperar hasta 3 meses para valorar su efecto máximo, en nuestro estudio no fue necesario realizar un lavado porque el efecto de estos fármacos finaliza rápidamente al suspender el fármaco. Otras de las cosas que ha sido demostrado en el Tiotropio son sus propiedades antiinflamatorias en modelos animales al disminuir los parámetros inflamatorios como la eosinofilia en el esputo y los niveles de óxido nítrico exhalado,²⁸ y la prevención para la remodelación de la vía aérea ²⁹, efecto que también se ha estudiado en el aclidinio ³⁰ esto no ha sido evaluado en todos los ensayos, por lo que también es algo para que requiere su evaluación posterior. Otro efecto no valorado en nuestro estudio es el efecto de la reversibilidad en la respuesta a tratamiento lo cual no ha sido estudiado de manera más clara¹⁴ además de existir otros predictores que pueden guiar la terapia con Tiotropio.³¹ Una de las características del Aclidinio es el efecto sinérgico con el Formoterol que podría ser beneficio y requiere mayor estudio.³²

Nuestro estudio demostró los cambios en el FEV1 como el resto de los estudios y además prueba nuestra hipótesis de que el Aclidinio también presenta resultados similares para los objetivos estudiados con Tiotropio, del cual se posee más información, sin embargo, del Aclidinio no se cuenta con la misma cantidad de información en Asma.

El perfil de seguridad de ambos fármacos es similar, con efectos adversos bien tolerados, lo que convierten al Aclidinio como una opción que merece la pena estudiarse en nuevos ensayos en la población de pacientes con asma descontrolada, y realizar estudios con un número de muestra mayor, con un seguimiento más prolongado y tomando en cuenta algunos parámetros que nosotros no evaluamos: como el FEV1 pico, el ACQ para evaluar a los respondedores al tratamiento y hacer uso de los otros cuestionarios ya validados.

CONCLUSIONES

En conclusión, el Bromuro de Aclidinio es un fármaco efectivo para el tratamiento de los pacientes asma descontrolada a pesar del tratamiento recomendado con EI/LABA, tanto para la mejoría de la función pulmonar como para el control y la calidad de vida en menor grado. Se corrobora la seguridad del fármaco en este tipo de pacientes.

En nuestro estudio también se corrobora lo demostrado en ensayos previos sobre la efectividad del Tiotropio en estos pacientes y se confirma su perfil de seguridad.

Demostramos además que el Aclidinio fue no inferior para la mayoría de los objetivos comparado con el Tiotropio, considerando adecuado continuar el estudio de este fármaco para los pacientes con asma y poder establecer un papel dentro de la terapéutica.

REFERENCIAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy For Asthma Management and Prevention. *www.ginasthma.org*. 2016:1-147.
2. V P Moral, F J Á Gutiérrez, P C Clarà, N C Barroso, A L Vi Na, M A L Rosselló, J A Q Jiménez EA. *Guías Española Para El Manejo Del Asma.*; 2009.
3. Prevention NAE and. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1300. doi:10.1016/j.jaci.2007.09.043.
4. Novelli F, Malagrino L, Dente FL, Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(3):309-319. doi:10.1586/ers.12.27.
5. Quirce S, Domínguez-Ortega J, Barranco P. Anticholinergics for Treatment of Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(252):84-93.
6. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations - Standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-99. doi:10.1164/rccm.200801-060ST.
7. Bousquet J. Global initiative for asthma (GINA) and its objectives. *Clin Exp Allergy*. 2000;30 Suppl 1:2-5. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00088.x.
8. Bae YJ, Kim YS, Park CS, et al. Reliability and validity of the St George's Respiratory Questionnaire for asthma. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(7):966-971. doi:10.5588/ijtld.10.0603.
9. Befekadu E, Onofrei C, Colice GL. Tiotropium in asthma: a systematic review. *J Asthma Allergy*. 2014;7:11-21. doi:10.2147/JAA.S38841.
10. Moitra S, Bhome AB, Brashier BB. Acclidinium bromide/formoterol fixed-dose combination therapy for COPD: The evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1989-1999. doi:10.2147/DDDT.S53150.

11. Price D, Fromer L, Kaplan A, van der Molen T, Román-Rodríguez M. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim care Respir Med*. 2014;24(February):14023. doi:10.1038/npjpcrm.2014.23.
12. Stephen P. Peters, M.D., Ph.D. SJK. Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2010;368(18):1715-1726. doi:10.1056/NEJMoa1008770.Tiotropium.
13. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):315-322. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.004.
14. Kerstjens HAM, Casale TB, Bleecker ER, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: Two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):367-376. doi:10.1016/S2213-2600(15)00031-4.
15. Kerstjens HAM, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):308-314. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.039.
16. Kerstjens H a M, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198-1207. doi:10.1056/NEJMoa1208606.
17. Corren J. Tiotropium as Add-On Therapy to ICS+LABA in Patients With Symptomatic Severe Asthma: Spirometric Assessment Over 24 Hours. *CHEST J*. 2013;144(4):91A. doi:10.1378/chest.1702134.
18. Abadoglu O, Berk S. Tiotropium may improve asthma symptoms and lung function in asthmatic patients with irreversible airway obstruction: the real-life data. *Clin Respir J*. 2014:1-18. doi:10.1111/crj.12230.
19. McKeage K. Tiotropium respimat®: A review of its use in asthma poorly controlled with inhaled corticosteroids and long-acting β_2 adrenergic agonists. *Drugs*.

- 2015;75(7):809-816. doi:10.1007/s40265-015-0393-y.
20. Timmer W, Moroni-Zentgraf P, Cornelissen P, Unseld A, Pizzichini E, Buhl R. Once-daily tiotropium Respimat® 5 µg is an efficacious 24-hour bronchodilator in adults with symptomatic asthma. *Respir Med*. 2015;109(3):329-338. doi:10.1016/j.rmed.2014.12.005.
 21. Lee SW, Kim HJ, Yoo KH, et al. Long-acting anticholinergic agents in patients with uncontrolled asthma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(12):1421-1430. doi:10.5588/ijtld.14.0275.
 22. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: A systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2015;147(2):388-396. doi:10.1378/chest.14-1698.
 23. Tian J, Chen J, Chen R, Chen X. Tiotropium Versus Placebo for Inadequately Controlled Asthma: A Meta-Analysis. *Respir Care*. 2014;59(5):654-666. doi:10.4187/respcare.02703.
 24. Fuhr R, Magnussen H, Sarem K, et al. Efficacy of aclidinium bromide 400 µg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest*. 2012;141(3):745-752. doi:10.1378/chest.11-0406.
 25. Antoniu SA. Key Paper Evaluation Aclidinium bromide in experimental asthma. *Drugs*. 2011;20(6):871-873.
 26. Willson J, Bateman ED, Pavord I, Lloyd A, Krivasi T, Esser D. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β-agonists. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(4):447-459. doi:10.1007/s40258-014-0107-8.
 27. Barnes PJ, Casale TB, Dahl R, Pavord ID, Wechsler ME. The Asthma Control Questionnaire as a clinical trial endpoint: Past experience and recommendations for future use. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(9):1119-1140. doi:10.1111/all.12415.
 28. Bos IST, Gosens R, Zuidhof AB, et al. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: A comparison. *Eur Respir J*.

- 2007;30(4):653-661. doi:10.1183/09031936.00004907.
29. Gosens R, Bos IST, Zaagsma J, Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1096-1102. doi:10.1164/rccm.200409-1249OC.
 30. Milara J, Serrano a., Peiro T, et al. Acclidinium inhibits human lung fibroblast to myofibroblast transition. *Thorax*. 2012;67(3):229-237. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200376.
 31. Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, et al. Predictors of Response To Tiotropium Versus Salmeterol in Adults with Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1-15. doi:10.1016/j.jaci.2013.08.003.Predictors.
 32. Cazzola M, Calzetta L, Ora J, Puxeddu E, Rogliani P, Gabriella M. Searching for the synergistic effect between acclidinium and formoterol : From bench to bedside. *Respir Med*. 2015:1-7. doi:10.1016/j.rmed.2015.08.005.

ABREVIATURAS

EI: Esteroides Inhalados, *EO*: Esteroides Orales, *LABA*. (Long Acting Beta 2 Agonist) Agonista Beta 2 de larga acción *LAMA*: (Long Acting Muscarinic Antagonist) Antimuscarínico inhalado de larga acción *GINA*: Global Initiative for Asthma, *FEV1 (VEF1)* Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, *FVC. (CVF)* Capacidad vital forzada, *PEF. (PEF)* Flujo espiratorio pico, *SGRQ*: (Saint George Respiratory Questionnaire) Cuestionario respiratorio de Saint George

Anexos

I. Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

EFICACIA DEL BROMURO DE ACLIDINIO COMPARADA CON EL BROMURO DE TIOTROPIO EN PACIENTES CON ASMA EN TRATAMIENTO CON ESTEROIDE INHALADO Y AGONISTA BETA 2 DE LARGA ACCIÓN EN DESCONTROL

Investigador principal: María Isabel Rojo Gutiérrez

Teléfono: 55 14 74 88 42 Dirección: Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas Del. Gustavo A. Madero, Distrito Federal CP. 07760

Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México, servicio de Alergia

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El manejo aprobado del asma de difícil control es a base de una doble terapia inhalada que consta de Esteroides inhalados y broncodilatadores de acción larga sin embargo no todos los pacientes logran un nivel de control satisfactorio, por lo que se sugiere una triple terapia inhalada a base de Esteroides inhalados, agonistas β_2 de acción larga y **antimuscarínico** de acción prolongada logrando mejoría en la calidad de vida del paciente.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar la Eficacia y seguridad del bromuro de aclidinio comparada con el bromuro de Tiotropio en pacientes con asma no controlada, a través de cuestionarios, pruebas de función pulmonar y cuestionarios de control y calidad de vida en pacientes mayores de 18 años

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Con este estudio se conocerá de manera clara cuál de los diferentes antimuscarínicos tiene mayor eficacia y seguridad en pacientes no controlados de asma. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido ya que tendremos clara en nuestra población que producto es el que brinda mejores ventajas para este grupo de pacientes.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y para esto usted tendrá que realizar varias espirometrías (sin costo), contestar los cuestionarios de calidad de vida y control, usar adecuadamente los medicamentos que se le indiquen y asistir a sus citas de vigilancia.

El estudio consta de varias visitas en las cuales tendrá que usar la terapia convencional para el asma persistente que es a base de una combinación de esteroide inhalado con formoterol y posteriormente se incluirá en forma al azar en cualquiera de los dos grupos con un medicamento conocido como antimuscarínico asociado a su terapia previa, evaluando la función respiratoria, el control y calidad de vida, etc. Así mismo se registrará cualquiera efecto secundario de los medicamentos. En forma preventiva realizaremos electrocardiogramas para reportar cualquier cambio. Los riesgos asociados a estos medicamentos son bajos, pero pueden incluir sinusitis, nasofaringitis, dolor de cabeza, tos, náuseas y diarrea. Cualquier efecto presentado deberá ser inmediatamente reportado.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera fase implica una terapia doble a base de un corticoesteroide inhalado y un agonista β_2 de larga acción, la opción de "Innovair" formoterol más beclometasona presenta los siguientes riesgos que se han reportado en un porcentaje muy bajo de pacientes dolor de cabeza, palpitaciones, tos y micosis oral o faríngea, y menor proporción alteraciones del ritmo cardiaco y baja de potasio. La opción de "Symbicort" formoterol mas budesonida presenta los siguientes riesgos: nasofaringitis, dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, influenza, congestión nasal, malestar estomacal, vómito y candidiasis oral. Se pueden presentar los efectos antes mencionados con una frecuencia entre 1-3% de la población. En la segunda parte del estudio se añadirá un antimuscarínico de acción prolongada; el bromuro de Tiotropio presenta los siguientes riesgos: hipersensibilidad, broncoespasmo paradójico, empeorar los síntomas del glaucoma de ángulo estrecho y la hiperplasia prostática, además de xerostomía, estreñimiento, candidiasis, sinusitis, faringitis y taquicardia. El bromuro de Aclidinio presenta los siguientes riesgos: sinusitis, nasofaringitis, cefalea, tos, diarrea y náuseas. Puede haber efectos secundarios que desconozcamos, sin embargo, la frecuencia de presentación es muy baja y no hay reportes de muertes en estudios anteriores.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en este hospital.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que pagar estudios relacionados a la eficacia de los medicamentos, pero el reto de investigaciones relacionadas a su enfermedad dependerá de lo indicado por su medico

No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dra. Sonia Chávez Ocaña presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con

finés científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

**Yo Dra. María Isabel Rojo Gutiérrez y/o Dr. David José Heredia Vázquez
Encargados del Protocolo.**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

Otros Anexos

1.-Equivalencias de dosis de EI

Dosis diarias bajas, medias y altas de corticosteroides inhalados (mcg)						
Corticosteroide inhalado	Adultos y Adolescentes			Niños de 6 a 11 años		
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta
Dipropionato de beclometasona (CFC) *	200-500	>500-1000	>1000	100-200	>200-400	>400
Dipropionato de beclometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400	50-100	>100-200	>200
Budesónida (DPI)	200-400	>400-800	>800	100-200	>200-400	>400
Budesónida (solución para inhalación por nebulizador)				250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	>320	80	>80-160	>160
Propionato de Fluticasona (DPI)	100-250	>250-500	>500	100-200	>200-400	>400
Propionato de Fluticasona (HFA)	100-250	>250-500	>500	100-200	>200-500	>500
Furoato de mometasona	110-220	>220-440	>440	110	>220-440	>440
Acetónido de Triamcinolona	400-1000	>1000-2000	>2000	400-800	>800-1200	>1200

CFC: propelente de clorofluorocarbono; DPI: inhalador de polvo seco; HFA: propelente de hidrofluoroalcano
 * Incluido para la comparación con la literatura más antigua

2.- Cuestionario de Control

En las últimas 4 semanas, usted ha sentido:	Si	No
¿Síntomas asmáticos diurnos más de dos veces/semana?		
¿Algún despertar nocturno debido al asma?		
¿Necesidad de uso de medicación para los síntomas más de dos veces/semana?		
¿Alguna limitación de la actividad debida al asma?		
Total		

3.- Cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ)

Instrucciones:

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber mucho más sobre sus problemas respiratorios y cómo le afectan a su vida. Usamos el cuestionario para saber qué aspectos de su enfermedad son los que le causan más problemas. Por favor, lea atentamente las instrucciones y pregunte lo que no entienda. No use demasiado tiempo para decidir las respuestas. Recuerde que necesitamos que responda a las frases solamente cuando este seguro (a) que lo (a) describen y que se deba a su estado de salud.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

FECHA: _____ EXPEDIENTE: _____ EDAD: _____ SEXO: M () F ()

Parte 1

A continuación, alguna pregunta para saber cuántos problemas respiratorios ha tenido durante el último año. **Por favor, marque una sola respuesta en cada pregunta.**

1. Durante el último año, he tenido tos

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

2. Durante el último año, he sacado flemas (sacar gargajos)

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

3. Durante el último año, he tenido falta de aire

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

4. Durante el último año, he tenido ataques de silbidos (ruidos en el pecho).

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

5. Durante el último año ¿cuántos ataques por problemas respiratorios tuvo que fueran graves o muy desagradables?

- Más de tres ataques
- Tres ataques
- Dos ataques
- Un ataque
- Ningún ataque

6. ¿Cuánto le duró el peor de los ataques que tuvo por problemas respiratorios? (si no tuvo ningún ataque serio vaya directamente a la pregunta No. 7)

- Una semana o más
- De tres a seis días
- Uno o dos días
- Menos de un día

7. Durante el último año ¿cuántos días a la semana fueron buenos? (con pocos problemas respiratorios)

- Ningún día fue bueno
- De tres a seis días
- Uno o dos días fueron buenos
- Casi todos los días
- Todos los días han sido buenos

8. Si tiene silbidos en el pecho (bronquios), ¿son peores por la mañana? (si no tiene silbidos en los pulmones vaya directamente a la pregunta No. 9)

- No
- Sí

Parte 2

Sección 1

9. ¿Cómo describiría usted su condición de los pulmones? Por favor, marque una sola de las siguientes frases:

- Es el problema más importante que tengo
- Me causa bastantes problemas
- Me causa pocos problemas
- No me causa ningún problema

10. Si ha tenido un trabajo con sueldo. Por favor marque una sola de las siguientes frases: (si no ha tenido un trabajo con sueldo vaya directamente a la pregunta No. 11)

- Mis problemas respiratorios me obligaron a dejar de trabajar
- Mis problemas respiratorios me dificultan mi trabajo o me obligaron a cambiar de trabajo
- Mis problemas respiratorios no afectan (o no afectaron) mi trabajo

Sección 2 11. A continuación, algunas preguntas sobre otras actividades que normalmente le pueden hacer sentir que le falta la respiración. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo usted está actualmente:**

- Me falta la respiración estando sentado o incluso descansando
- Me falta la respiración cuando me lavo o me visto
- Me falta la respiración al caminar dentro de la casa.
- Me falta la respiración al caminar alrededor de la casa, sobre un terreno plano
- Me falta la respiración al subir un tramo de escaleras
- Me falta la respiración al caminar de subida.
- Me falta la respiración al hacer deportes o jugar

CIERTO	FALSO

Sección 3

12. Algunas preguntas más sobre la tos y la falta de respiración. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a como está usted actualmente:**

- Me duele al toser
- Me canso cuando toso
- Me falta la respiración cuando hablo
- Me falta la respiración cuando me agacho
- La tos o la respiración interrumpen mi sueño
- Fácilmente me agoto

CIERTO	FALSO

Sección 4

CIERTO	FALSO

13. A continuación, algunas preguntas sobre otras consecuencias que sus problemas respiratorios le pueden causar. **Por favor, marque todas las respuestas a cómo está usted en estos días:**

La tos o la respiración me apenan en público

Mis problemas respiratorios son una molestia para mi familia, mis amigos o mis vecinos.

Me asusto o me alarmo cuando no puedo respirar.

Siento que no puedo controlar mis problemas respiratorios

No espero que mis problemas respiratorios mejoren

Por causa de mis problemas respiratorios me he convertido en una persona insegura o inválida

Hacer ejercicio no es seguro para mí

Cualquier cosa que hago me parece que es un esfuerzo excesivo

Sección 5

14. A continuación, algunas preguntas sobre su medicación. (Si no está tomando ningún medicamento, vaya directamente a la pregunta No. 15)

Mis medicamentos no me ayudan mucho

Me apena usar mis medicamentos en público

Mis medicamentos me producen efectos desagradables

Mis medicamentos afectan mucho mi vida

CIERTO	FALSO

Sección 6

CIERTO	FALSO

15. Estas preguntas se refieren a cómo sus problemas respiratorios pueden afectar sus actividades. **Por favor, marque cierto si usted cree que una o más partes de cada frase le describen si no, marque falso:**

Me tardo mucho tiempo para lavarme o vestirme

No me puedo bañar o, me tardo mucho tiempo

Camino más despacio que los demás o, tengo que parar a descansar

Tardo mucho para hacer trabajos como las tareas domésticas o, tengo que parar a descansar

Para subir un tramo de escaleras, tengo que ir más despacio o parar

Si corro o camino rápido, tengo que parar o ir más despacio.

Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, caminar de subida, cargar cosas subiendo escaleras, caminar durante un buen rato, arreglar un poco el jardín, bailar o jugar boliche

Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, llevar cosas pesadas, caminar a unos 7 kilómetros por hora, trotar, nadar, jugar tenis, escarbar en el jardín o en el campo.

Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, un trabajo manual muy pesado, correr, ir en bicicleta, nadar rápido o practicar deportes de competencia

Sección 7

16. Nos gustaría saber ahora cómo sus problemas respiratorios afectan normalmente su vida diaria. **Por favor, marque cierto si aplica la frase a usted debido a sus problemas respiratorios:**

No puedo hacer deportes o jugar

No puedo salir a distraerme o divertirme

No puedo salir de casa para ir de compras

No puedo hacer el trabajo de la casa

No puedo alejarme mucho de la cama o la silla

CIERTO	FALSO

A continuación, hay una lista de otras actividades que sus problemas respiratorios pueden impedirle hacer (no tiene que marcarlas, sólo son para recordarle la manera cómo sus problemas respiratorios pueden afectarle)

Ir a pasear o sacar al perro

Hacer cosas en la casa o en el jardín

Tener relaciones sexuales Ir a la iglesia o a un lugar de distracción

Salir cuando hace mal tiempo o estar en habitaciones llenas de humo, visitar a la familia o a los amigos, o jugar con los niños.

POR FAVOR, ESCRIBA AQUÍ CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD IMPORTANTE QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS LE IMPIDAN HACER:

A continuación ¿Podría marcar sólo una frase que usted crea que describe mejor cómo le afectan sus problemas respiratorios?

- No me impiden hacer nada de lo que me gustaría hacer
- Me impiden hacer una o dos cosas de las que me gustaría hacer
- Me impiden hacer la mayoría de las cosas que me gustaría hacer
- Me impiden hacer todo lo que me gustaría hacer

Gracias por contestar el cuestionario