



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**VALORACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA Y ESPIROMÉTRICA
DE DOS COMBINACIONES DE FÁRMACOS
ANTICOLINÉRGICO/AGONISTA β_2 ADRENÉRGICO DE ACCIÓN
PROLONGADA EN EL SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN
ASMA/ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

P R E S E N T A

Dr. Gumaro Alejandro Eliosa Alvarado.

TUTOR DE TESIS

Dr. Guillermo Velázquez Samano.
Servicio de Alergia e Inmunología Clínica HGM

Ciudad de México, 07 de Agosto del 2017



DR. EDUARDO LICEAGA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA

A mis padres quienes sin ellos todo esto sería imposible.

CONTENIDO

Dedicatoria.....	2
Resumen.....	3-5
Antecedentes Científicos.....	6-17
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Hipótesis.....	20
Objetivos.....	21
Metodología.....	22-26
Resultados.....	29-34
Discusión.....	35-37
Conclusiones.....	38
Referencias.....	39-41
Anexos.....	42-52

RESUMEN

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA Y ESPIROMÉTRICA DE DOS COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICO/AGONISTA β 2 ADRENÉRGICO DE ACCIÓN PROLONGADA EN EL SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN ASMA/ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

INTRODUCCIÓN: El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) figuran entre las condiciones más comunes que afectan las vías respiratorias de manera crónica. La OMS cuenta con un registro de 300 millones de personas que padecen asma a nivel mundial. Al ser ambas enfermedades con un alto índice de prevalencia, es posible que un individuo tenga ambas enfermedades y por lo tanto, que requieran del mejor manejo disponible.

Objetivo general. Evaluar la respuesta clínica y espirométrica de dos combinaciones de fármacos, anticolinérgico/agonista β adrenérgico de acción prolongada en el síndrome de sobreposición asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Material y métodos. Se realizó un estudio de ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego en pacientes que acudieron a consulta al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México. Tras el diagnóstico inicial de síndrome de sobreposición (ACOS) con los criterios GINA/GOLD, se les aplicó un cuestionario de St. George's para evaluar calidad de vida y severidad de la enfermedad, posteriormente se aleatorizaron los pacientes a uno de 2 grupos para recibir tratamiento con una combinación de anticolinérgico/agonista β adrenérgico: i) Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto); ii) Umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg (Anoro). Posteriormente, se evaluó la respuesta clínica y espirométrica, comparándose los parámetros cuantitativos basales intragrupo e intergrupo al tiempo basal, al mes y a los 2 meses utilizando como pruebas inferenciales U de Mann-Whitney, McNemar, Wilcoxon y t de medidas repetidas, considerándose significativa una $p < 0.05$.

Resultados. Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales 11 fueron asignados a recibir Anoro (Grupo A) y 9 a recibir Spiolto (Grupo S). La edad promedio en los grupos A y S fue 58.4 ± 9.9 y 57.6 ± 9.5 años ($p=1.000$). Al tiempo basal la administración de broncodilatador (BD) indujo incrementos significativos en FEV1, %FEV1, el FEV1/FVC y PEF en ambos grupos. A los dos meses de

tratamiento, el porcentaje de cambio de FEV1% tras la broncodilatación fue mayor en el grupo S (10.6%) que en el grupo A (5.2%), $p=0.031$. Los pacientes tratados con Spiolto mejoraron su %FEV1 un $22.6 \pm 6.7\%$, y los pacientes del grupo Anoro mejoraron el %FEV1 un 15.4% ($p=0.012$). También, los tratados con Spiolto mejoraron su %PEF un $11.3 \pm 5.9\%$ los tratados con Anoro solo un 2.7% ($p=0.000$). Los pacientes que utilizaron Spiolto tuvieron reducción del puntaje de síntomas pasando de 72.4 ± 14.0 antes del tratamiento a 58.0 ± 13.4 a los dos meses de tratamiento ($p=0.042$, Wilcoxon). Mientras, que los pacientes que recibieron Anoro no tuvieron una reducción significativa en el puntaje de síntomas. Quienes recibieron Spiolto tuvieron una reducción significativa del puntaje Impacto a los dos meses de tratamiento ($p=0.010$), pero no hubo una reducción significativa en el grupo Anoro ($p=0.203$). No hubo diferencias en el dominio actividad ni en el puntaje global de cuestionario de St. George a los 2 meses de tratamiento.

Conclusiones. La combinación de tiotropio mas olodaterol (Spiolto) fue más efectiva que la combinación umeclidinio mas vilanterol (Anoro) para el manejo del síndrome de sobreposición Asma-EPOC (ACOS).

Palabras clave: Respuesta clínica y espirométrica de fármacos, Reacción, Asma, Enfermedad, EPOC

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Origen e importancia del concepto: síndrome de sobreposición Asma/Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) figuran entre las condiciones más comunes que afectan a las vías respiratorias de manera crónica con un impacto variable dependiendo de la población estudiada [1,2]. La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 300 millones de personas padecen asma y ésta es la enfermedad crónica más común en la población pediátrica [3]. Por su parte la EPOC afecta preferencialmente a la población adulta, particularmente a aquellos mayores de 40 años, debido al componente ambiental que esta enfermedad requiere para su desarrollo [4]. Según estimados de la OMS 65 millones de personas padecen de EPOC moderada a severa a nivel mundial y dicha enfermedad es responsable de hasta el 5.6% de las muertes anuales según datos obtenidos en el 2012 [5,6]. Al ser enfermedades crónicas con alta prevalencia, la simple posibilidad de encontrarse ambas presentes en un mismo individuo es una realidad factible, sin embargo, también hay que tomar en cuenta que asma y EPOC comparten factores de riesgo como patrones genéticos y exposición a humo de tabaco lo que pudiera favorecer el desarrollo de ambas condiciones de manera simultánea [7,8]. Por otra parte, existe la posibilidad de que una persona que inicialmente padecía asma de manera aislada, desarrolle EPOC en un futuro y viceversa lo que da como resultado una sobreposición de síntomas y características histopatológicas que requerirán un manejo diferente [4]. Estas interacciones complejas entre ambos padecimientos son las que fundamentan el estudio de un Síndrome de Sobreposición Asma/EPOC (ACOS).

Actualmente no existe una definición universal de ACOS y la obtención de dicho concepto no es tarea fácil debido a la heterogeneidad clínica de dicho grupo y las múltiples propuestas que han surgido [9]. Al ser un síndrome de sobreposición es necesario considerar los conceptos de las enfermedades cuyas características dan lugar al mismo. Actualmente asma se define como una enfermedad heterogénea caracterizada usualmente por inflamación crónica de la vía aérea. Clínicamente se define por una historia de síntomas

respiratorios tales como sibilancias, dificultad respiratoria, sensación de opresión torácica y tos que varían en tiempo e intensidad con limitación variable en el flujo espiratorio [1]. Por otra parte, EPOC se define como una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por una limitación en el flujo de aire la cual es usualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria crónica aumentada de las vías aéreas y pulmones a partículas o gases nocivos donde las exacerbaciones y comorbilidades contribuyen a la severidad general en cada paciente [2]. Ambas definiciones fueron producto de consensos de expertos y de la misma manera los comités científicos de las Iniciativas Globales para Asma y EPOC (GINA y GOLD por sus siglas en inglés, respectivamente) generaron una descripción de ACOS para uso clínico en el año 2015 la cual dicta: ACOS está caracterizado por una limitación persistente en el flujo de aire con múltiples características asociadas a asma y múltiples características asociadas a EPOC por lo que ACOS es identificado en la práctica clínica por las características que comparte con asma y EPOC [4]. A su vez este consenso estipuló que no es posible desarrollar una definición específica de ACOS hasta que no exista más evidencia disponible acerca de sus fenotipos clínicos y mecanismos subyacentes [4].

La existencia de ACOS se fundamenta en estudios epidemiológicos de población con enfermedad obstructiva de vías aéreas reportando prevalencias que varían entre 15 – 45% dependiendo de sexo y edad (siendo ACOS más prevalente en adultos mayores) mientras que en cohortes de pacientes con EPOC, estas varían entre 3.9 – 21.2% dependiendo de la definición que se utilizada [8,9].

La importancia de establecer la existencia de ACOS, a pesar de todas las incertidumbres que rodean a este concepto, radica en la noción que cuando se observan características de asma y EPOC en el mismo paciente, éste tendrá peor calidad de vida, mayor mortalidad, progresión más rápida de la enfermedad y uso de los servicios de salud desproporcionadamente mayor que si tuviera asma o EPOC de manera aislada [4]. A su vez, al tener ambas condiciones dichos pacientes son excluidos de estudios observacionales y ensayos clínicos lo que limita obtener información detallada de este grupo los cuales pueden tener una mayor o menor respuesta a los fármacos que normalmente se utilizan en asma o EPOC. Un excelente ejemplo de lo anterior

son los estudios sobre uso de corticosteroides inhalados (CI) en asma donde se excluyen a pacientes fumadores los cuales pueden constituir hasta un 30% de la población asmática dependiendo del grupo etario generando así un enorme sesgo de selección [7]. Esto termina en recomendaciones terapéuticas que son imprácticas en pacientes con ACOS y disminuye la generación de información que ayude a caracterizar los mecanismos que dan origen a asma, EPOC y su sobreposición [7].

Factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos relevantes a ACOS

Existen un gran número de factores de riesgo para desarrollar asma y EPOC los cuales no parecen tener relación clara entre ellos (Tabla 1). De igual manera al inicio de ambas enfermedades las poblaciones y sus manifestaciones clínicas son lo suficientemente distintas para hacer un diagnóstico claro y aislado de ya sea asma o EPOC. Sin embargo, debido a la cronicidad de ambas enfermedades, conforme pasa el tiempo y se acumulan los riesgos ambientales así como la edad de los pacientes, la presentación clínica de cada vez se asemeja más hasta el punto en que es imposible diferenciar asma de EPOC en determinado paciente. A pesar de esto existen mecanismos que dan origen a manifestaciones clínicas que pueden ayudarnos a determinar un fenotipo predominante como hiperreactividad bronquial, reversibilidad de la obstrucción en respuesta a broncodilatador, inflamación de la vía aérea y atopia [8].

Tabla 1. Factores de riesgo para asma y EPOC

Asma	EPOC
Patrones genéticos	Patrones genéticos
Tabaquismo materno	Tabaquismo materno
Alergia	Envejecimiento
Concentraciones de IgE	Exposición a humo de tabaco o producto de combustión de biomasa
Eosinofilia	Exposiciones ambientales/ocupacionales
Óxido nítrico exhalado	Nutrición pobre
Hiperreactividad bronquial	Hiperreactividad bronquial
Respuesta inflamatoria tipo Th2	Enfisema
Rinitis	Displasia broncopulmonar

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IgE: Inmunoglobulina E, Th2: Células T helper 2. Modificado de: Drazen J, Postma D, Rabe K. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1241-1249.

La hiperreactividad bronquial es una respuesta de broncoconstricción la cual puede ser específica a ciertos alérgenos o inespecífica como se observa con el frío, aire seco o agentes broncoactivos como histamina y metacolina. Esta respuesta de la vía aérea se ha considerado como una característica cardinal de asma, no obstante no figura como criterio diagnóstico ya que esta no es exclusiva de dicha enfermedad. En el caso de EPOC, la hiperreactividad bronquial es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad así como un marcador del mal pronóstico cuando se encuentra presente como se observa en el 60-90% de los casos dependiendo de la población estudiada. A su vez la hiperreactividad bronquial se asocia a inflamación de la vía aérea en ambas condiciones con diferentes patrones celulares siendo predominantemente eosinofílico en asma y rico en neutrófilos, linfocitos y macrófagos en EPOC. La relevancia de esto radica en la respuesta a corticoides inhalados los cuales parecen revertir la hiperreactividad bronquial en asma más no en EPOC [8].

La reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea en respuesta al broncodilatador se considera otro de los pilares que conforma la presentación clínica de asma y es utilizado para distinguirlo de EPOC, pero conforme pasa el tiempo el paciente con asma puede disminuir la respuesta al broncodilatador por lo que en casos de larga evolución la ausencia de reversibilidad de obstrucción completa no descarta la presencia de asma. En el caso de EPOC, hasta un 50% de los pacientes pueden mostrar reversibilidad por lo que dicha característica puede dar lugar a sobreposición con asma. La relevancia de este rasgo es dudosa ya que no se correlaciona con aumento en exacerbaciones, disminución de la función pulmonar o mortalidad [8].

La inflamación de la vía aérea en EPOC ha sido históricamente caracterizada por tener un predominio neutrofílico mientras que en asma ésta parece ser mediada por eosinófilos y un patrón de citocinas tipo T helper 2 (Th2) (IL-4, IL-5, IL-13) [10]. Sin embargo esta aseveración no siempre se cumple ya que conforme avanza la edad existe una mayor cantidad de neutrófilos en la vía

aérea por lo que en pacientes asmáticos en la edad adulta es posible encontrar un infiltrado mixto. De igual manera se ha reportado que hasta en 40% de los pacientes con EPOC es posible encontrar eosinófilos en esputo, lavado broncoalveolar y tejido pulmonar, incluso después de haber descartado una historia de asma. También existen casos de EPOC donde la inflamación predominante es tipo Th2 con eosinofilia consecuente. Esto nos indica que el tipo de inflamación no es exclusivo de ambas enfermedades [8].

Finalmente la atopia es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de asma, característica que se demuestra a la perfección al haber una respuesta favorable a CI en estos pacientes los que a su vez tienden a presentar otros tipos de atopia como rinitis alérgica o dermatitis atópica. Sin embargo, según datos de una cohorte europea de EPOC, hasta el 18% de dichos pacientes presenta atopia y esta parece prevalecer en un subgrupo de pacientes los cuales tienden a ser hombres, relativamente jóvenes, con un mayor índice de masa corporal (IMC) [8]. A su vez, los pacientes con EPOC y atopia demostraron mayor mejoría que aquellos sin atopia al tratamiento con CI [11]. Lo anterior refleja una vez más las interacciones complejas de los mecanismos responsables de generar estas enfermedades y la importancia de estudiar su sobreposición.

Particularidades clínicas de ACOS

El primer paso para identificar un paciente con posible ACOS es valorar la presencia de síntomas sugestivos de enfermedad crónica de la vía aérea y distinguirla de otras posibles entidades mediante una adecuada historia clínica. Los datos que nos pueden sugerir esto son: (i) Historia de tos recurrente, producción de esputo, disnea, sibilancias o historia de infecciones de vías respiratorias bajas recurrentes. (ii) Notas médicas de otros tratantes que estipulen diagnóstico de asma o EPOC. (iii) Historia de uso previo de medicamentos inhalados. (iv) Historia de uso de tabaco o exposición a biomasa y (v) exposición ocupacional y/o doméstica a contaminantes aéreos [4].

Una vez tamizada la posibilidad de enfermedad crónica de vías aéreas es necesario delimitar si esta es asma, EPOC o ACOS para lo que es posible

utilizar ciertos parámetros de la presentación clínica los cuales se observan en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas de asma, EPOC y ACOS

Característica	Asma	EPOC	ACOS
Edad de inicio	Usualmente en la infancia	Usualmente >40 años	Usualmente ≥ 40 años pero puede haber síntomas en infancia y adultez temprana
Patrón de síntomas	Variable con el tiempo relacionado con exposición a ciertos estímulos	Síntomas crónicos con días mejores que otros	Síntomas crónicos persistente con variabilidad prominente
Función pulmonar	Limitación de flujo variable (reversibilidad a broncodilatador)	La FEV1 puede mejorar con fármaco pero FEV1/FVC se mantiene <0.7 después de broncodilatador	Limitación del flujo usualmente no reversible completamente pero con una historia de variabilidad
Función pulmonar entre síntomas	Puede ser normal entre síntomas	Limitación de flujo persistente	Limitación de flujo persistente
Historia previa o familiar	Historia de alergias y asma en familiares	Historia de exposición a partículas y gases nocivos (tabaquismo biomasa)	Frecuente diagnóstico previo de asma, alergias y/o exposición a partículas y gases nocivos.
Evolución	Tiende a mejorar espontáneamente o con tratamiento	Generalmente progresiva a pesar del tratamiento	Síntomas mejoran parcialmente con tratamiento pero progresa a pesar del mismo
PA de tórax	Usualmente normal	Hiperinflación severa, bulas, aumento	Como en EPOC

		broncovascular, etc.	
Exacerbaciones	Ocurren, pero disminuye el riesgo de presentarlas con tratamiento	Disminuyen con el tratamiento y las comorbilidades contribuyen.	Más frecuentes que en EPOC pero disminuyen con tratamiento
Inflamación de vía aérea	Eosinófilos y/o Neutrófilos	Neutrófilos y/o eosinófilos con linfocitos en vía aérea	Eosinófilos y/o Neutrófilos en esputo

FEV1: Volumen espirado forzado en 1 segundo , FVC: Capacidad vital forzada. Modificado de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis of Asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2015.

Tabla 3. Variables espirométricas en asma, EPOC y ACOS

Variable	Asma	EPOC	ACOS
FEV1/FVC Normal antes o después de broncodilatador	Compatible con diagnóstico	Incompatible con diagnóstico	Incompatible con diagnóstico
FEV1/FVC < 0.7 después de broncodilatador	Indica limitación de flujo, pero puede mejorar	Necesario para el diagnóstico (GOLD)	Usualmente presente
FEV1 ≥ 80% de lo predicho	Compatible con diagnóstico. Indica buen control	Compatible con GOLD leve si FEV1/FVC < 0.7 después de broncodilatador	Compatible con diagnóstico de ACOS leve
FEV1 < 80% de lo predicho	Compatible con diagnóstico. Factor de riesgo para exacerbaciones	Indicador de severidad y factor de riesgo para exacerbaciones y mortalidad	Indicador de severidad y factor de riesgo para exacerbaciones y mortalidad
Historia previa o familiar	Historia de alergias y asma en familiares	Historia de exposición a partículas y gases nocivos (tabaquismo biomasa)	Frecuente historia de diagnóstico previo de asma, alergias y/o exposición a partículas y gases nocivos.
Limitación de flujo reversible (aumento de FEV1 ≥ 12% y 200 ml de la basal post broncodilatador)	Usual en la evolución pero suele estar ausente en paciente controlados	Común, especialmente con FEV1 bajas	Común, especialmente con FEV1 bajas
Reversibilidad marcada (aumento de FEV1 ≥ 12% y 400 ml de la basal post broncodilatador)	Alta probabilidad de asma	Inusual en EPOC. Considerar ACOS	Compatible con diagnóstico de ACOS

FEV1: Volumen espirado forzado en 1 segundo, FVC: Capacidad vital forzada. Modificado de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis of Asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2015.

Una vez determinadas las características clínicas que predominan del paciente se pasa a la valoración de la función pulmonar mediante espirometría cuyas variables serán de gran utilidad para el diagnóstico (Tabla 3).

Ya con los resultados espirométricos disponibles se realizará el diagnóstico de asma, EPOC o ACOS en caso de coexistir síntomas de ambas enfermedades sin que una tenga obvio predominio sobre la otra. Posteriormente se instaurará el tratamiento farmacológico dependiendo de la predominancia de variables y se harán valoraciones periódicas para poder definir adecuadamente la enfermedad ya que una vez tratado, tanto las manifestaciones clínicas como espirométricas pueden inclinarse hacia asma o EPOC y ayudar a modificar el tratamiento [4]. En la sección siguiente se tratan las generalidades del tratamiento farmacológico de ACOS.

Tratamiento de ACOS

Según las recomendaciones de GINA/GOLD, cuando el diagnóstico diferencial oscila entre asma y EPOC (ACOS), se recomienda iniciar arbitrariamente con la terapia recomendada para asma que se basa en CI con la posibilidad de añadir un agonista β de acción prolongada (LABA) y/o un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA). Al igual que en asma no se recomienda usar LABA como monoterapia. La razón de tomar esta postura terapéutica es la utilidad que tiene el uso de CI en pacientes asmáticos para prevenir exacerbaciones e incluso muerte cuando no hay un control adecuado de la enfermedad [4]. A su vez se debe de hacer énfasis en medidas no farmacológicas como dejar de fumar, tratar comorbilidades, realizar actividad física, rehabilitación pulmonar y vacuna como influenza y antineumocócica [4,12].

El presente trabajo hace énfasis en el uso de 2 combinaciones de LAMA/LABA en pacientes con ACOS. A continuación se tratan las generalidades farmacológicas de cada una de ellas:

La primera combinación es Tiotropio 2.5 μ g y Olodaterol 2.5 μ g cuya presentación es una solución para administrarse de manera inhalada (Spiolto

Respimat®). La dosis habitual es de 5 µg de ambos compuestos cada 24 horas lo que corresponde a 2 inhalaciones seguidas. El tiotropio es un LAMA con acción específica en los receptores muscarínicos tipo 3 (M3) y es metabolizado vía renal principalmente [13]. El olodaterol es un LABA con acción específica en receptores β2 adrenérgicos pulmonares que comienza a actuar de 20-30 minutos de su inhalación; su metabolismo es principalmente hepático y tiene la gran ventaja de una vida media larga (hasta 45 horas por vía inhalada) que permite su administración cada 24 horas [14].

Otra combinación a estudiar es la de Umeclidinio 55 µg y Vilanterol 22 µg la cual se presenta en forma de blisters predosificados contenidos en un inhalador (Anoro Ellipta®). La dosis habitual es de 55 µg de umeclidinio y 22 µg de vilanterol una vez al día (1 inhalación). El umeclidinio es un LAMA con afinidad similar por múltiples receptores muscarínicos (M1-M5) sin embargo su acción terapéutica pulmonar es mediada por los receptores M3, tiene una vida media de 11 horas y es metabolizado por el hígado [15]. Por otra parte, el vilanterol es un agonista β2 selectivo con duración terapéutica de 24 horas el cual tiene un metabolismo dependiente del citocromo CYP3A4 con una eliminación del 70% de sus metabolitos en orina y 30% en heces. Su vida media es de 21.3 h y comienza a actuar en los primeros 10 minutos de su inhalación [16].

Estudios previos sobre combinaciones de fármacos anticolinérgico/agonista β2 adrenérgico de acción prolongada

A pesar de la gran prevalencia de ACOS en la población de pacientes con enfermedad obstructiva de vías aéreas, no existen ensayos clínicos que incluyan a este fenotipo respiratorio por lo que la evidencia para su tratamiento es limitada y deriva principalmente de estudios sobre EPOC [19]. En esta sección discutiremos algunos de los estudios que discuten la utilidad de las combinaciones fijas LAMA/LABA en el manejo de pacientes con EPOC.

Para estudiar la eficacia y seguridad de la combinación tiotropio/olodaterol 5/5 µg en pacientes con EPOC moderada a muy severa, Buhl et al. realizaron dos ensayos clínicos controlados, aleatorizados y cegado de grupos paralelos (TONADO® 1 y 2) los cuales tuvieron 1 año de duración. Los desenlaces

determinados fueron la respuesta a los fármacos como la mejora en el volumen espirado forzado en 1 segundo (FEV1) así como la mejora en el estado de salud y sintomatología respiratoria valorado por la puntuación respiratoria de St George's. La combinación tiotropio/olodaterol se comparó con sus componentes como monoterapia. El total de pacientes incluidos en el análisis fue 5,162 reclutados en múltiples centros de 25 países diferentes. El grupo concluyó que la combinación ofrece una mejora significativa en FEV1 en comparación a tiotropio u olodaterol como monoterapia. A su vez se reportó una mejoría en los síntomas respiratorios superior usando la combinación en comparación a las monoterapias. Por anterior se concluye que esta combinación de fármacos es eficaz en el manejo de EPOC moderada a muy severa [20].

Por otra parte, en el ensayo clínico de fase III VIVACITO® precedido por Aalbers et al. Se comparó la efectividad de tiotropio/olodaterol al aleatorizar 223 pacientes con EPOC moderada a severa en 6 grupos: (1) tiotropio/olodaterol 5/5 µg, tiotropio/olodaterol 2.5/5 µg, tiotropio 2.5 µg, tiotropio 5 µg, olodaterol 5 µg y placebo. Se observó una mejora significativa en FEV1 usando la combinación en la dosis 5/5 µg y 2.5/5 µg al compáralo con placebo (0.280L, $P<0.0001$), olodaterol solo (0.127, $P<0.0001$), y tiotropio solo (0.110 L, $P<0.0001$) después de 6 semanas de tratamiento [21].

En el ensayo clínico realizado por Celli et al. se comparó la efectividad de umeclidinio/vilanterol 125/25 µg contra sus componentes como monoterapia y placebo en pacientes con EPOC durante 24 semanas. Se estudiaron 1,493 pacientes reclutados en 153 centros de 14 países diferentes. Los desenlaces determinados fueron la mejora en FEV1 así como otras variables relacionadas a síntomas respiratorios, función pulmonar y calidad de vida. La mejora en la FEV1 fue notoriamente mayor con el uso de la combinación en comparación a umeclidinio (0.079 L, $P<0.001$) o vilanterol como monoterapia (0.114 L, $P<0.001$). De igual manera la combinación demostró una mejor respuesta clínica valorado con la Puntuación de Disnea Transitoria así como una disminución en el uso de salbutamol de rescate y la calidad de vida relacionada a estad de salud ($P<0.001$) [22].

Por su parte Decramer et al. Reportaron los hallazgos de dos ensayos clínicos muticéntricos, aleatorizados y cegados manejando grupos paralelos para evaluar las diferencias en eficacia de la combinación umeclidinio/vilanterol en el manejo de pacientes con EPOC. 843 pacientes fueron divididos en cuatro grupos, el primero fue umeclidinio/vilanterol 125/25 µg, el segundo fue umeclidinio/vilanterol 62.5/25 µg, el tercero fue tiotropio como monoterapia y el cuarto vilanterol como monoterapia. La combinación umeclidinio/vilanterol en sus 2 dosificaciones demostró ser más útil en la mejora de la FEV1 en comparación a tiotropio. Los cuatro grupos tuvieron mejorías significativas en disnea y calidad de vida, sin embargo no se notó una diferencia en síntomas, estado de salud general o riesgo de exacerbación al comparar la combinación con tiotropio [23].

Miravittles et al. Hicieron un análisis anidado de los datos obtenidos de 2 ensayos clínicos fase III (ACLIFORM® y AUGMENT®) que estudian la eficacia de la combinación aclidinio/formoterol 400/12 µg en EPOC moderado a severo. El análisis incluyó a 3,394 pacientes con una media de edad de 63.5 años y una ligera preponderancia masculina (60.5%). El equipo dividió a los pacientes en 2 grupos según su grado de sintomatología valorado mediante múltiples escalas en menormente sintomáticos y mayormente sintomáticos. La combinación mejoró la FEV1 en ambos grupos al compararse con formoterol como monoterapia ($P < 0.05$) y placebo ($P < 0.05$), sin embargo se percibió un mayor beneficio en los mayormente sintomáticos. De igual manera la combinación mejoró la disnea, la severidad de los síntomas matutinos y la limitación en actividades diarias al compararse con placebo ($P < 0.001$) en ambos grupos. El número de exacerbaciones sólo fue estadísticamente disminuido por la combinación en el grupo mayormente sintomático al compararse con placebo [24].

En la revisión sistemática realizada por Schlueter et al. se analizaron 27 ensayos clínicos referentes a combinaciones fijas LAMA/LABA con la finalidad de determinar si existen alguna combinación superior. Las combinaciones estudiadas fueron (i.e. aclidinio/formoterol 400/12 µg, glicopirronio/indacaterol 110/50 µg, tiotropio/ olodaterol 5/5 µg y umeclidinio/vilanterol 62.5/25 µg. Las variables a determinar estaban relacionadas a seguridad, eficacia y calidad de vida (ej. número total de exacerbaciones, discontinuación por efectos

adversos, mejora de la FEV1 con respecto a la basal, etc.). La conclusión obtenida por este análisis fue que todas las combinaciones parecen tener una eficacia y seguridad similar, sin embargo la determinación específica de una combinación sobre la otra sólo puede ser determinada mediante ensayos clínicos que hagan una comparación directa [25].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el síndrome de sobreposición (ACOS) representan un serio problema de salud pública en México y en el mundo. La importancia de establecer la presencia de ACOS, radica en que su no reconocimiento conlleva a un mal control y en consecuencia empeora la calidad de vida del paciente, se incrementa la mortalidad y se favorece el desarrollo de otros problemas de salud.¹⁻⁶

Estudios previos han encontrado que los pacientes que tienen ambas condiciones (asma y EPOC) son excluidos de estudios observacionales y ensayos clínicos, lo que limita obtener información detallada de este grupo y por lo tanto desconocer con precisión la respuesta clínica y espirométrica de los diferentes fármacos disponibles para el manejo de esta condición.⁷

Además, dado que son pocos los estudios a nivel mundial que evalúan la efectividad de fármacos anticolinérgico/agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada para el manejo del Síndrome de Sobreposición: Asma/Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (ACOS: asma-EPOC)¹⁹⁻²⁵ y en el Hospital General de México, no se ha realizado una valoración de la respuesta clínica y espirométrica a las combinaciones: tiotropio/olodaterol, umeclidinio/vilanterol, es de interés en el presente trabajo responder la siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los efectos terapéuticos clínicos y espirométricos en pacientes con ACOS utilizando dos diferentes combinaciones de fármacos (anticolinérgico/agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada)?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e impacto. La OMS estima que a nivel mundial alrededor de 300 millones de personas padecen de asma, mientras que el EPOC es la enfermedad responsable del 5.6% de las muertes anuales a nivel mundial. Si bien el asma es más común en niños, en adultos es más común el EPOC. Aunque no existen cifras exactas del síndrome de sobreposición, dada la alta frecuencia de asma y EPOC, se estima que su prevalencia es alta.

Trascendencia. La realización del presente estudio permitirá conocer cuál de las 2 combinaciones de fármacos disponibles en el mercado farmacéutico mexicano es la mejor opción de tratamiento para el manejo del Síndrome de Sobreposición Asma/Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Máximo que, se asume que podrían ser igual de efectivos y que las tendencias en la práctica clínica actual exige indicar a los pacientes la mejor opción.

Factibilidad. El presente trabajo es factible porque se cuenta con el acceso a los pacientes que presentan ACOS: asma-EPOC que son atendidos en el Servicio Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México. Además, se cuenta con la capacidad técnica para llevarlo a cabo, utilizando anticolinérgicos/agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada.

Vulnerabilidad: Es posible aplicar comparar la eficacia clínica y espirométrica de las 2 combinaciones de fármacos para el manejo del ACOS: asma-EPOC existen cuestionarios validados para evaluar la respuesta clínica y se cuenta con espirómetro para evaluar la respuesta espirométrica entre los pacientes

HIPÓTESIS

Si la combinación de anticolinérgicos/B2 agonista de acción prolongada controla los signos y síntomas de los pacientes con ACOS, y es el tratamiento actualmente utilizado, entonces tiotropio 2.5 mcg/olodaterol 2.5 mcg, Umeclidinio 55 mcg/ vilanterol 22 mcg, tendrán efectos terapéuticos clínicos y espirométricos similares.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar cuáles son los efectos terapéuticos clínicos y espirométricos de dos diferentes combinaciones de fármacos anticolinérgico/agonista β_2 adrenérgico de acción prolongada en pacientes con ACOS.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes.
2. Conocer las características espirométricas basales de los pacientes de los 2 grupos (FEV1, FVC, FEF25-75%, PEF).
3. Evaluar los cambios en los parámetros espirométricos y clínicos a los dos meses de tratamiento con cada combinación.
4. Comparar los cambios en la severidad y calidad de vida del ACOS tras la intervención.

MATERIAL Y METODOS

Sede de estudio

Consulta Externa del Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México.

Periodo de estudio

Febrero a Diciembre del 2017.

Tipo de estudio

Estudio de ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego.

Universo del estudio

Pacientes del Servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México durante el periodo de Febrero a Junio del 2017.

Grupos de estudio

1. Spiolto inhalado (tiotropio 2.5 mcg/olodaterol 2.5 mcg). Recibirán dos pulsaciones (inhalaciones) diarias por las mañanas en una sola administración.

2. Anoro inhalado (Umeclidinio 55 mcg/ vilanterol 22 mcg). Recibirán una pulsación (inhalación) diaria por las mañanas.

Aleatorización

Previo consentimiento informado se realizó asignación secuencial de los pacientes a uno de los 2 grupos de estudio. Fueron asignados al grupo correspondiente y el fármaco que recibieron; así como una hoja para recolección de datos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 40 a 65 años.
- Que presenten: clínica de asma, bronquitis crónica o enfisema: sibilancias, disnea, tos, opresión de pecho, roncus, expectoración.
- Con trastorno obstructivo respiratorio (FEV1/FVC bajo: <70%)
- Que tenga reversibilidad en la espirometría; es decir que revierta más de 12% y 200 ml.

Criterios de exclusión

- Pacientes con arritmias cardíacas.
- Pacientes alérgicos a cualquiera de los componentes de la fórmula y/o excipiente.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes.
- Pacientes con neoplasias.

Criterios de eliminación

- Pacientes que contestaron de forma incompleta el cuestionario

Muestreo y tamaño de la muestra.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con la siguiente fórmula, con un error alfa de 0.05, un error beta de 0.20, una, utilizando la siguiente fórmula:&

$$n=AB/C$$

donde,

$$A = 1.000$$

$$B = (Z\alpha + Z\beta)^2 = 7.849$$

$$C = (E/S(\Delta))^2 = 0.563$$

$$\alpha \text{ (a dos colas)} = 0.050; Z\alpha = 1.960$$

$$\beta = 0.200; Z\beta = 0.842$$

$E = 0.300$ (tamaño del efecto esperado en FEV1)=

$S(\Delta) = 0.400$ (desviación estándar del cambio en el FEV1)

$AB/C = 13.95$

Tamaño de muestra= 10 pacientes por grupo

&Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 4th ed. Duxbury Press; 1995. p. 221.

Variables

Se presentan a continuación las variables del estudio, y su definición operacional.

Nombre	Categoría ó escala	Definición operacional	Unidad de medición
Género	Cualitativa nominal	Grupo de características sexuales que distinguen un hombre de una mujer	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad
IMC	Cuantitativa continua	Indicador de la densidad corporal determinado por la relación del peso y la talla.	Kg/m ²
Antecedentes de problemas respiratorios	Cualitativa nominal	Familiares cercanos con problemas de respiración	Si No
Alergias	Cualitativa nominal	Tiene reacción de polvo, o algún otro.	Si No Cuál
Uso de fármacos	Cualitativa nominal		Si No
FEV1	Cuantitativa continua	Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo	Se medirá al tiempo basal, al mes a los dos meses y al final del tratamiento
FVC	Cuantitativa continua	Capacidad Vital Forzada	Se medirá al tiempo basal, al mes a los dos meses y al final del tratamiento
FEF25-75	Cuantitativa continua	flujos espiratorios instantáneos	Se medirá al tiempo basal, al mes a los dos

			meses y al final del tratamiento
PEF	Cuantitativa continua	Flujo Máximo	Respiratorio
			Se medirá al tiempo basal, al mes a los dos meses y al final del tratamiento

Descripción general del estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 20 pacientes, divididos en 2 grupos de 10 pacientes cada uno. Estos pacientes debieron cumplir con los criterios de selección y aceptar participar en el estudio previa firma de consentimiento bajo información. La asignación a los grupos fue secuencial y de forma ciega para el investigador asignado de forma secuencial.

Al tiempo basal, se obtuvo la siguiente información de los participantes:

- Características sociodemográficas (edad, sexo) y antropométricas (IMC).
- Antecedentes de patologías respiratorias, alérgicas y uso de fármacos de los pacientes.
- Valoración clínica con cuestionarios validado St. George´s.
- Características espirométricas basales (FEV1, FVC, FEF25-75%, PEF).

Posteriormente, se asignaron los pacientes al grupo correspondiente y se inicio el tratamiento, con monitoreo semanal de la adherencia de los pacientes. Se registraron los efectos adversos de los pacientes cada semana.

La evaluación espirométrica se realizó al tiempo basal y a dos meses al final del tratamiento (FEV1, FVC, FEF25-75%, PEF). También se compararon los cambios en la severidad y la calidad de vida del ACOS tras la intervención con el cuestionario St. George´s

Finalmente, se llevó a cabo el análisis de la información.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación, se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades																
	Septiembre 2016			Octubre – Noviemb20 16			Diciembre Enero 2016			Febrero- Junio 2017			Julio-Agosto 2017			
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R													
2.- Diseño del protocolo				R	R	R										
3.-Aprobación del protocolo							P	P	P							
4.- Desarrollo del protocolo y recolección de datos										P	P	P				
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis												P	P	P	P	P

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, en el cual se realizó estadística descriptiva e inferencial según corresponda.

La estadística descriptiva consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se empleó la media, la desviación estándar, el mínimo y el máximo.

La comparación de las características basales (edad, % femeninos y masculinos, FEV1, FVC, FEF25-75%, PEF) y a los 3 meses entre grupos se realizó con la prueba U de Mann-Whitney². Para evaluar los cambios intragrupos y el antes y después se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó autorización al Comité Local de Investigación, para llevar a cabo el proyecto.

El presente estudio se apegó a los principios éticos para investigación en seres humanos de la Asamblea Médica Mundial establecidos en la Declaración de Helsinki, Finlandia en 1964 y a las modificaciones hechas por la misma asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se incluyó la investigación médica. Estas recomendaciones y principios fueron ratificados en Río de Janeiro 2014.

También el presente estudio se apegó al reglamento a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, el cual establece en su artículo 17, que de acuerdo a la naturaleza del estudio es clasificado como: **con riesgo mayor al mínimo.**

Se solicitó una carta de consentimiento informado de las pacientes para poder participar.

RESULTADOS

Comparación de características demográficas entre grupos

En el presente estudio se incluyeron un total de 20 pacientes, de los cuales 11 fueron asignados a recibir Anoro (Grupo A) y 9 a recibir Spiolto (Grupo S). La edad promedio en los grupos A y S fue 58.4 ± 9.9 y 57.6 ± 9.5 años ($p=1.000$, U de Mann-Whitney). No hubo diferencias en el porcentaje de pacientes femeninos y masculinos entre grupos (Tabla 1).

Característica	Grupo S	Grupo A	Valor de p
Edad (años)	58.4 ± 9.9	57.6 ± 9.5	1.000
%Femeninos	54.5	55.6	
%Masculinos	45.5	44.4	1.000

Características espirométricas basales y a dos meses pos-tratamiento

Se compararon las características espirométricas basales en ambos grupos; la FEV1, %FEV1, el FEV1/FVC y el PEF fueron similares en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2). La administración de broncodilatador (BD) indujo incrementos significativos en FEV1, %FEV1, el FEV1/FVC y PEF en ambos grupos. El porcentaje de cambio de FEV1% tras la administración de BD fue similar en ambos grupos. Por lo que, es evidente que las características espirométricas fueron similares entre grupos antes del tratamiento.

Característica	Grupo S	Grupo A	Valor de p [§]
FEV1 pre-BD	1.6 ± 0.5	1.5 ± 0.9	0.370
FEV1 post-BD	$1.9 \pm 0.5^*$	$1.8 \pm 1.0^*$	0.331
%FEV1 pre-BD	67.1 ± 12.5	60.6 ± 23.5	0.710

%FEV1 post-BD	83.4 ± 11.4*	73.1 ± 22.8*	0.370
% Cambio de FEV1% tras BD	17.3 ± 7.8	11.1 ± 7.9	0.331
FEV1/FVC pre-BD	59.8 ± 8.2	60.2 ± 14.9	0.412
FEV1/FVC post-BD	66.5 ± 8.5*	65.3 ± 16.4*	0.941
PEF pre-BD	291.3 ± 135.9	272.2 ± 170.1	0.552
PEF post-BD	351.8 ± 138.3 *	313.2 ± 179.3*	0.542

BD= Broncodilatador; S=Spiolto; A=Anoro. FEV1= Volumen espiratoria máximo al minuto; FVC= Capacidad vital forzada; PEF= Flujo espiratorio máximo. &Prueba U de Mann-Whitney. * $p < 0.05$ prueba de Wilcoxon (comparación después versus antes de BD).

Características espirométricas dos meses pos-tratamiento

A los dos meses del tratamiento el grupo S mostró mejoras tras la administración del broncodilatados en FEV1, %FEV1, relación FEV1/FVC, PEF y %PEF. Mientras que el grupo Anoro solo mostró mejoras en FEV1, FEV1/FVC y %PEF (Tabla 3). El porcentaje de cambio de FEV1% tras la brondodilatación fue mayor en el grupo S que en el grupo A (Tabla 3).

Característica	Grupo S	Grupo A	Valor de p
FEV1 pre-BD	1.8 ± 0.5	1.6 ± 0.9	0.295
FEV1 post-BD	2.1 ± 0.5*	1.8 ± 1.0*	0.261
%FEV1 pre-BD	78.7 ± 9.8	66.1 ± 25.9	0.175
%FEV1 post-BD	89.7 ± 9.4*	72.8 ± 31.9	0.175
% Cambio de FEV1% tras BD	10.6 ± 5.9	5.2 ± 7.0	0.031
FEV1/FVC pre-BD	62.7 ± 21.8	63.9 ± 15.6	0.824
FEV1/FVC post-BD	71.9 ± 9.8*	67.1 ± 16.7	0.603
PEF pre-BD	333.8 ± 135.3	292.0 ± 173.4	0.230
PEF post-BD	375.2 ± 134.8*	324.8 ± 184.8	0.331
%PEF pre-BD	78.0 ± 27.8	65.2 ± 30.8	0.456

%PEF post-BD	89.5 ± 27.0*	67.9 ± 32.0 *	0.201
--------------	--------------	---------------	-------

BD= Broncodilatador; S=Spolto; A=Anoro. FEV1= Volumen espiratoria máximo al minuto; FVC= Capacidad vital forzada; PEF= Flujo espiratorio máximo. * Prueba de Wilcoxon (antes versus despues $p < 0.05$). [&]Prueba U de Mann-Whitney.

Tras dos meses de tratamiento con Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spolto); los pacientes mejoraron su %FEV1 un $22.6 \pm 6.7\%$, y los pacientes del grupo Umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg (Anoro) mejoraron un 15.4% (Figura 1). También, tras dos meses de tratamiento con Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spolto) los pacientes mejoraron su %PEF un $11.3 \pm 5.9\%$, y los pacientes del grupo Umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg (Anoro) solo un 2.7% (Figura 2).

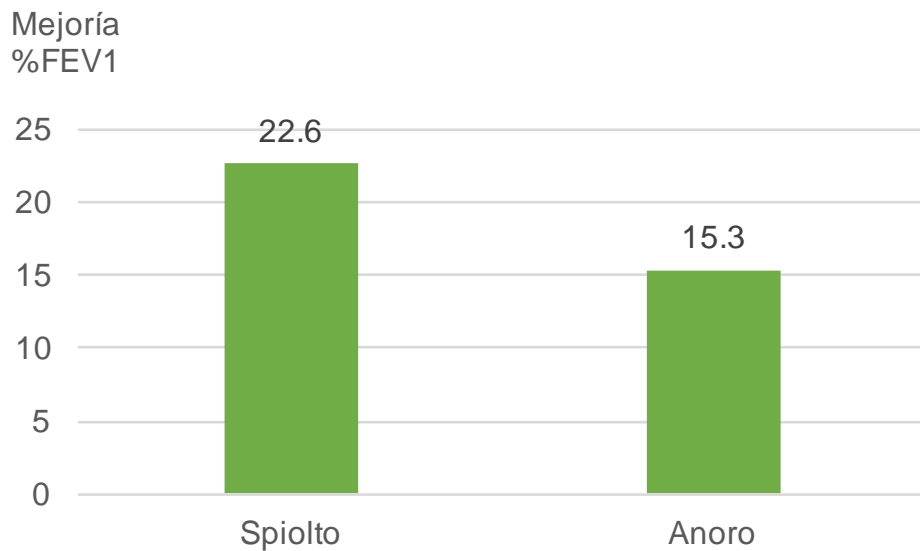


Figura 1. Porcentaje de mejora de %FEV1 tras 2 meses de tratamiento (p=0.012).

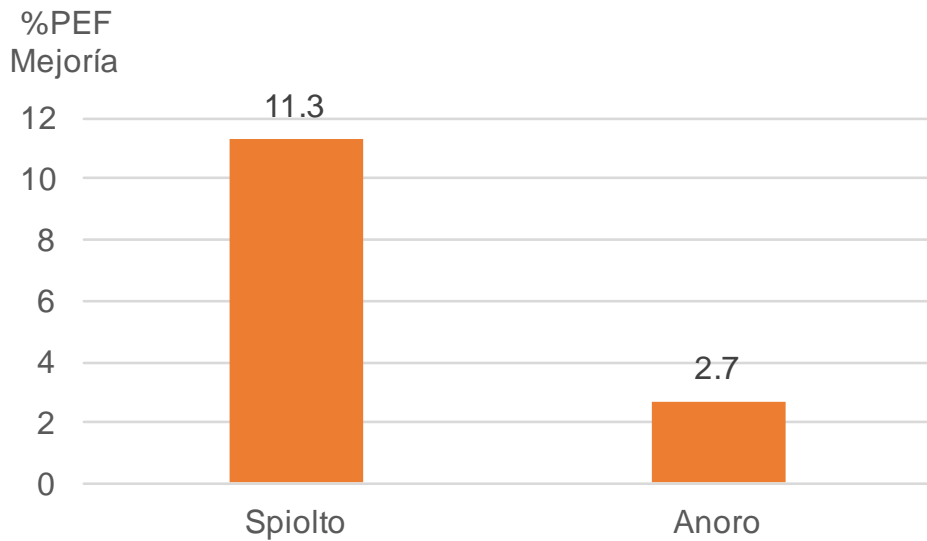


Figura 2. Porcentaje de mejora de %PEF tras 2 meses de tratamiento (p=0.000).

Severidad y calidad de vida antes y después del tratamiento

Con el St. George's Respiratory Questionnaire se evaluó la severidad del síndrome sobreposición asma/EPOC (ACOS) y la calidad de vida, mediante 3 dominios y un puntaje global.

En el Dominio Síntomas, solo los pacientes que utilizaron Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) tuvieron reducción del puntaje de síntomas pasando de 72.4 ± 14.0 antes del tratamiento a 58.0 ± 13.4 a los dos meses de tratamiento (p=0.042, Wilcoxon). Mientras, que los pacientes que recibieron Anoro no tuvieron una reducción significativa en el puntaje de síntomas (70.5 ± 19.2 antes y 65.7 ± 23.5 a los dos meses, p=0.156, Wilcoxon), Figura 3.

En el Dominio Actividad, que mide las alteraciones causadas por la enfermedad en la actividad física diaria del paciente. En ambos grupos no hubo cambio significativo en el puntaje Actividad tras el tratamiento (Figura 4).

En el Dominio Impacto, que evalúa de forma global las alteraciones que la enfermedad causa a los pacientes, quienes recibieron Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) tuvieron una reducción significativa del puntaje

Impacto a los dos meses de tratamiento ($p=0.010$, Wilcoxon), pero no hubo una reducción significativa en el grupo umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg (Anoro) ($p=0.203$, Wilcoxon; Figura 5).

Al obtener el puntaje global, aunque hubo una tendencia a la reducción en el grupo Spiolto, no fue estadísticamente significativa, mientras que en el grupo Anoro no hubo una tendencia a la reducción del puntaje global del St. George's Respiratory Questionnaire (Figura 6).

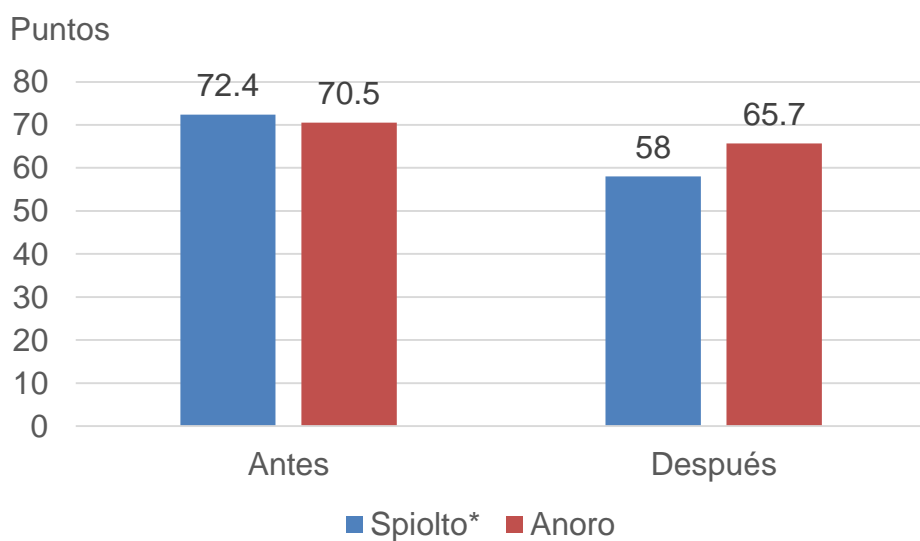


Figura 3. Cambios en la severidad de síntomas tras la intervención.

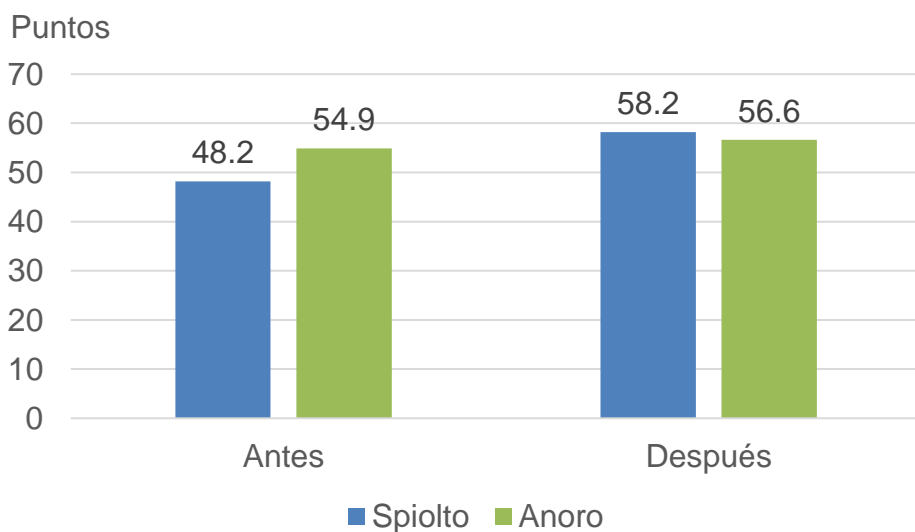


Figura 4. Afectación de la actividad física del paciente por la enfermedad antes y tras 2 meses de tratamiento.

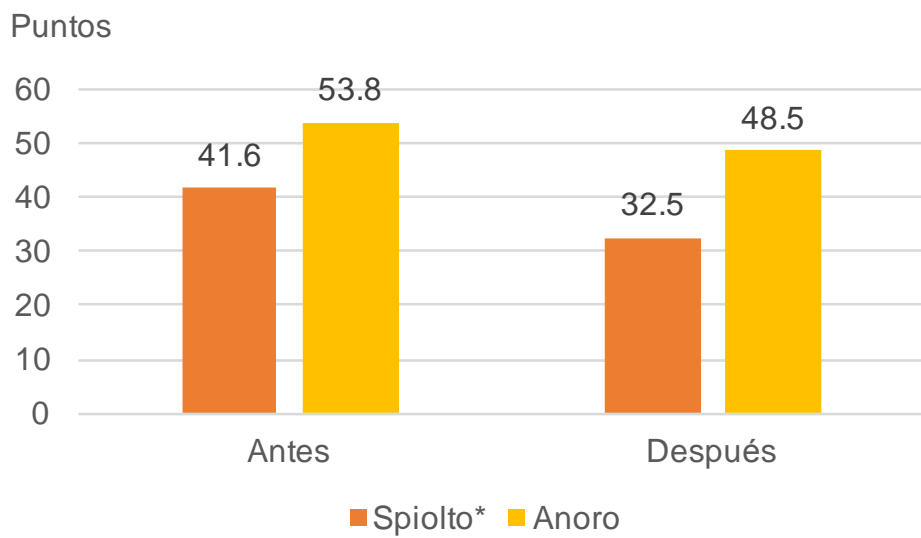


Figura 5. Impacto de la enfermedad sobre la vida del paciente.

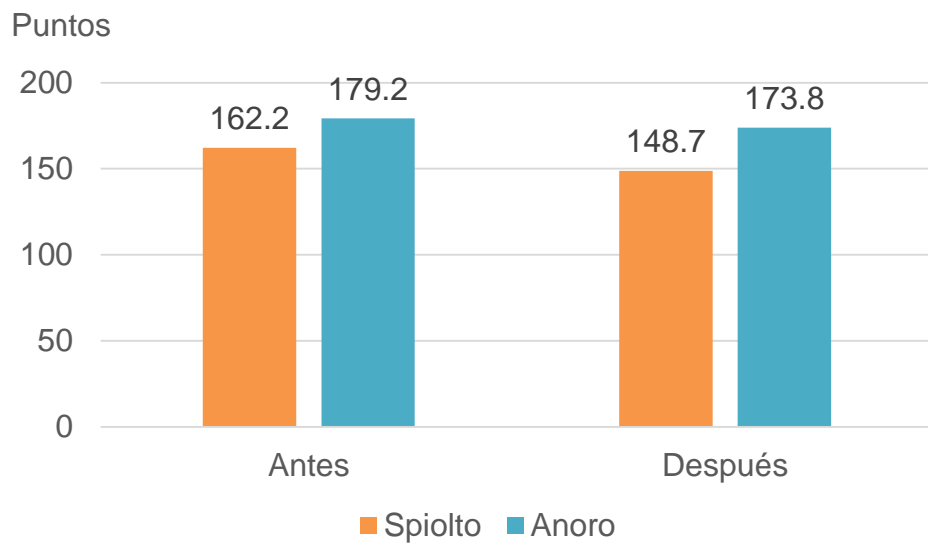


Figura 6. Puntaje total del cuestionario respiratorio de St. George's.

DISCUSION

En el presente estudio, la combinación de tiotropio mas olodaterol (Spiolto) fue más efectiva que la combinación umeclidinio mas vilanterol (Anoro) para el manejo del síndrome de sobreposición Asma-EPOC (ACOS) como se demuestra por el mayor porcentaje de mejoría del %FEV1y el mayor incremento del %PEF. Esto demuestra que el tratamiento con Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) y Umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg (Anoro) mejoró de forma significativa la funcionalidad pulmonar tanto en términos de flujo aéreo como en términos de volumen espiratorio forzado al minuto, indicando mejoría del asma y el EPOC.

Los pacientes que recibieron Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) percibieron que sus síntomas mejoraron o disminuyeron y que el impacto de la enfermedad sobre la vida diaria se redujo significativamente a los dos meses del tratamiento. En contraste, aunque quienes recibieron Umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg (Anoro) presentaron mejoría en síntomas, impacto y actividad física, esta mejoría no alcanzó significancia estadística.

El ACOS se caracteriza por compartir características tanto de asma como de EPOC. Típicamente, los pacientes con características de asma deben recibir corticosteroides inhalados, pero no broncodilatadores solos de acción prolongada ya que se ha demostrado incremento de mortalidad con estos últimos. Mientras que, los pacientes con EPOC deben recibir tratamiento sintomático apropiado con broncodilatadores o terapia combinada, pero no corticosteroides inhalados como monoterapia. En este tenor, en los pacientes con ACOS es fundamental probar combinaciones de fácil administración y efectividad, que no incrementan innecesariamente el riesgo de mortalidad y las

complicaciones de los pacientes, como Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) y Umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg (Anoro).²⁶

- El Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) fue aprobado por la FDA en el 2015 para su uso en pacientes con EPOC. Umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg Anoro por su parte, fue aprobado desde el 2013 para tratamiento de mantenimiento en la EPOC. Sin embargo, su efectividad para el manejo de asma aún no ha sido demostrada y no aprobado por la FDA e incluso se ha asociado el uso de β 2-agonistas de acción prolongada como el salmeterol con mayor mortalidad en pacientes con asma.^{27,28}

El Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto); ha demostrado en estudios previos ser superior a la administración en monoterapia del tiotropio y olodaterol. No obstante, aunque el Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) ha demostrado ser efectivo y seguro para el manejo de EPOC en pacientes japoneses, italianos, holandeses, norteamericanos y alemanes, en pacientes mexicanos no existen aún reportes sobre su eficacia en EPOC. Aún más, no existen reportes en la literatura sobre su eficacia en pacientes con ACOS, por lo que el presente estudio es pionero en probar la eficacia del El Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) en pacientes con ACOS.²⁹⁻³¹

También el Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) ha demostrado ser en cuanto a costo-efectividad para el sistema de salud en estudios realizados en el Sistema Italiano de Salud y en Holanda. Así mismo, su uso a largo plazo ha demostrado ser seguro en pacientes con EPOC moderado a muy severo, incluso en pacientes con comorbilidad cardiovascular significativa.³²

Si bien la combinación tiotropio más olodaterol (Spiolto) ha demostrado ser superior a salmeterol-fluticasona en pacientes con EPOC, falta por comparar la

efectividad de Spiolto con diferentes combinaciones de antagonistas muscarínicos y β 2-agonistas de acción prolongada no solo en pacientes con EPOC sino con ACOS. En este sentido, este estudio permite aportar nueva información sobre la mayor eficacia de Spiolto frente a Anoro en pacientes con ACOS.³³

CONCLUSIONES

La combinación de tiotropio mas olodaterol fue más efectiva que la combinación umeclidinio mas vilanterol para el manejo del síndrome de sobreposición Asma-EPOC (ACOS).

El Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto)mejoró en mayor magnitud el %FEV1y el %PEF, redujo la severidad de los síntomas y el impacto de la enfermedad en la vida cotidiana.

Por lo tanto, se sugiere el uso de Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) para manejo de ACOS de acuerdo al presente estudio.

Esto demuestra que el tratamiento con Tiotropio 2.5mcg /Olodaterol 2.5 mcg (Spiolto) y Umeclidinio 55 mcg/vilanterol 22 mcg (Anoro) mejoró de forma significativa la funcionalidad pulmonar tanto en términos de flujo aéreo como en términos de volumen espiratorio forzado al minuto, indicando mejoría del asma y el EPOC en la población estudiada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. Disponible en: www.ginasthma.org
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2016. Disponible en: www.goldcopd.com
3. WHO | Scope: asthma [Internet]. Who.int. 2016 [citado el 22 octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/en/>
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis of Asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2015. Disponible en: www.ginasthma.org
5. WHO | Burden of COPD [Internet]. Who.int. 2016 [citado el 22 octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
6. The top 10 causes of death [Internet]. World Health Organization. 2016 [citado el 22 octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
7. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?. *Thorax*. 2009;64(8):728-735.
8. Drazen J, Postma D, Rabe K. The Asthma–COPD Overlap Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1241-1249.
9. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-COPD overlap syndrome: a new entity?. *COPD Res Pract*. 2015;1(1).
10. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. 2012;18(5):716-725.
11. Fattahi F, ten Hacken NH, Löfdahl CG, et al. Atopy is a risk factor for respiratory symptoms in COPD patients: results from the EUROSCOP study. *Respir Res* 2013; 14: 10.
12. Gillissen A, Haidl P, Kohlhäufel M, Kroegel K, Voshaar T, Gessner C. The pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 311–6.
13. DrugBank: Tiotropium [Internet]. Drugbank.ca. 2016 [citado el 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01409>
14. DrugBank: Olodaterol [Internet]. Drugbank.ca. 2016 [citado el 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB09080>
15. DrugBank: Umeclidinium [Internet]. Drugbank.ca. 2016 [citado el 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB09076>

16. DrugBank: Vilanterol [Internet]. Drugbank.ca. 2016 [citado el 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB09082>
17. DrugBank: Acclidinium [Internet]. Drugbank.ca. 2016 [citado el 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB08897>
18. DrugBank: Formoterol [Internet]. Drugbank.ca. 2016 [citado el 23 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00983>
19. Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto J, Katajisto M et al. Diagnosis and Pharmacotherapy of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Finnish Guidelines. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2015;116(4):291-307.
20. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *EurRespir J* 2015;45:969-79
21. Aalbers R, Maleki-Yazdi MR, Hamilton A, et al. Randomized, double-blind, dose-finding study for tiotropium when added to olodaterol, administered via the Respimat inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *AdvTher*2015;32:809-22
22. Celli BR, Crater G, Kilbride S, et al. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:A2435.
23. Decramer M, Anzueto A, Kerwin E, et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):472–486.
24. Miravittles M, Chapman K, Chuecos F, Ribera A, García-Gil E. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;Volume 11:2041-2053.
25. Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting B2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2016;10(2):89-104.

26. van den Berge M, Aalbers R. The asthma-COPD overlap syndrome: how is it defined and what are its clinical implications? *J Asthma Allergy*. 2016;9:27-35.
27. FDA. Summary review of regulatory action for StioltoRespimat (Tiotropium and olodaterol).
28. GlaxoSmithKline. ANORO: Highlights of prescribing information. GlaxoSmithKline group of companies. Research Triangle Park, NC, USA: 2013.
29. Ichinose M, Taniguchi H, Takizawa A, et al. The efficacy and safety of combined tiotropium and olodaterol via the Respimat® inhaler in patients with COPD: results from the Japanese sub-population of the Tornado® studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:2017-27.
30. van Boven JF, Kocks JW, Postma MJ. Cost-effectiveness and budget impact of the fixed-dose dual bronchodilator combination tiotropium-olodaterol for patients with COPD in the Netherlands. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 19;11:2191-2201.
31. Ferguson GT, Karpel JP, Clerisme-Beaty E, et al. Efficacy and safety of tiotropium + olodaterol maintenance treatment in patients with COPD in the TONADO® and OTEMTO® studies: a subgroup analysis by age. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2701-2710.
32. Selya-Hammer C, Gonzalez-Rojas Guix N, Baldwin M, et al. Development of an enhanced health-economic model and cost-effectiveness analysis of tiotropium + olodaterol Respimat® fixed-dose combination for chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy. *TherAdvRespirDis*. 2016;10(5):391-401.
33. Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3163-3177.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos

También se compararán los cambios en la severidad y la calidad de vida del ACOS tras la intervención con los cuestionarios St. George's.

ST. GEORGE'S RESPIRATORY C CUESTIONARIO PARA EVALUAR CALIDAD DE VIDA EN EPOC Y ASMA

(SGRQ-C)

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

NOMBRE: _____ ECU: _____
EDAD: _____ COMORBILIDADES: _____
FECHA: ____/____/____ GENERO: _____
IMC: _____ TABAQUISMO: _____
INDICE TABAQUICO: _____
GRUPO ESTUDIO: _____
ANTECEDENTE FAMILIAR ASMA: _____ PARENTESCO: _____
COMORBILIDADES RESPIRATORIAS: _____
ALERGIAS: _____ ALERGENO IDENTIFICADO: _____
FARMACOTERAPIA PREVIA: _____
FARMACOTERAPIA ESTEROIDEA: _____

PARAMETROS ESPIROMETRICOS BASE:

VEF1/CVF1: _____ VEF1: _____ PEF: _____
FEV25/75: _____

PARAMETROS ESPIROMETRICOS 1 MES TRATAMIENTO:

VEF1/CVF1: _____ VEF1: _____ PEF: _____
FEV25/75: _____

PARAMETROS ESPIROMETRICOS 2 MESES TRATAMIENTO:

VEF1/CVF1: _____ VEF1: _____ PEF: _____
FEV25/75: _____

PUNTAJE TOTAL SAINT GEORGE: _____
CALIDAD DE VIDA: _____

ANTES DE COMPLETAR EL RESTO DEL CUESTIONARIO:

POR FAVOR SELECCIONES UNA DE LAS CASILLAS PARA DESCRIBIR SU ESTADO DE SALUD ACTUAL.:

MUY
BUENO

BUENO

NORMAL

POBRE

MUY
POBRE

St. George's Respiratory Questionnaire

PARTE 1

PREGUNTAS ACERCA QUE TANTO PROBLEMA EN EL PECHO TU TIENES.

POR FAVOR SELECCIONA UNA CASILLA A CADA PREGUNTA:

PREGUNTA 1. YO TOSO:

La mayoría de días a la semana..... a

Varios días a la semana..... b

Solo con la presencia de infecciones respiratorias..... c

De ningún modo..... d

PREGUNTA 2. TIENE FLEMA (ESPUTO)

Mayoría días a la semana..... a

Varios días a la semana..... b

Solo con la presencia de infecciones respiratorias..... c

De ningún modo..... d

PREGUNTA 3. TENGO FALTA DE AIRE:

Mayoría días a la semana..... a

Varios días a la semana..... b

De ningún modo..... c

PREGUNTA 4. TENGO SIBLBIDO EN EL PECHO (SIBILANCIAS):

Mayoría días a la semana..... a

Varios días a la semana..... b

Pocos días en un mes..... c

Solo con la presencia de infecciones respiratorias..... d

De ningún modo..... e

PREGUNTA 7. ¿SI PRESENTAS SILBIDOS (SIBILANCIAS) SON
PEORES EN LAMAÑANA?

No.....

Si.....

CUESTIONARIO RESPIRATORIO ST's GEORGE C PARTE 2

PREGUNTA 8. ¿Cómo describirías tu función respiratoria?

Por favor selecciona una:

Me causa muchos problemas o es el problema más importante que tengo... a

Me causa pocos problemas..... b

No me causa ningún problema..... c

PREGUNTA 9. Preguntas acerca de que actividades usualmente hacen que tenga falta de aire

Para cada apartado por favor selecciona una casilla que se aplica a los últimos días:

Verdadero Falso

Bañarte o vestirte..... a

Caminar dentro de la casa..... b

Caminar afuera en la cuadra..... c

Caminar subiendo escaleras..... d

Caminar colina arriba..... e

PART 2

10. Algunas otras preguntas sobre la tos y la falta de aire.

Para cada apartado selecciona una casilla que se aplique a los últimos días:

	Verdadero	Falso	
Mi tos duele.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	a
Mi tos me hace sentir cansado.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	b
Me falta el aire al hablar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	c
Me falta el aire cuando me inclino.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	d
Mi falta de aire o la tos perjudica mi sueño.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	e
Me cansaba fácilmente.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	f

11. Preguntas acerca de otros efectos que los problemas respiratorios tienen en ti:

Para cada apartado selecciona una casilla que se aplique a los últimos días:

	Verdadero	Falso	
Mi tos o mi falta de aire es embarazoso en público.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	a
Mis problema respiratorios son una molestia para mi familia, amigos o vecinos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	b
Tengo miedo o pánico cuando no puedo respirar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	c
Siento que no tengo control sobre mis problemas respiratorios.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	d
Me he vuelto frágil o invalido por mis problemas respiratorios.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	e
El ejercicio no es seguro para mí.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	f
Todo me parece necesitar mucho esfuerzo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

CUESTIONARIO SAINT GEORGE C PARTE 2

12. Estas son preguntas sobre como sus actividades pueden afectar su respiración.

Para cada apartado selecciona una casilla que se aplique a los últimos días:

	Verdadero	Falso	
Me toma un tiempo para poder vestirme o bañarme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	a
No puedo tomar un baño o una ducha, o me toma mucho tiempo realizarlo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	b
Camino más lento que la demás gente o debo detenerme a descansar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	c
Trabajos como las áreas del hogar me toman tiempo realizarlo o debo detenerme a descansar...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	d
Si subo un trayecto de escaleras debo detenerme o ir más lento.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	e
Si me apresuro o camino rápido tengo que detenerme o ir más despacio.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	f
Mi respiración hace difícil realizar cosas como subir Colinas, cargar cosas subiendo escaleras, ejercicios ligeros como bailar, jugar boliche, jugar golf o jardinería como sembrar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	g
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	h
Mi respiración hace difícil que realice actividades como cargar objetos pesados, cavar en el jardín, trotar o caminar arriba de 5 kilómetros en una hora, jugar tenis o nadar.....			

13. Nos gustaría saber si tus problemas respiratorios usualmente afectan tu vida diaria..

Para cada apartado selecciona una casilla que se aplique a los últimos días:

	Verdadero	Falso	
No puedo practicar deportes o juegos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	a
No puedo salir a divertirme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	b
No puedo salir de la casa a hacer las compras.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	c
No puedo hacer las tareas del hogar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	d
No puedo moverme lejos de mi silla o de mi cama.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	e

**CUESTIONARIO SAINT GEORGE
PARTE 2**

14. Como te afectan los problemas respiratorios

Por favor selecciones una:

No me detiene de hacer nada que me gustaría hacer..... a

Me detiene de hacer una o dos cosas que me
gustaría hacer... b

Me detiene de hacer la mayoría de cosas que me
gustaría hacer..... c

Me detiene de hacer todo lo que me gustaría hacer..... d

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo: “**VALORACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA Y ESPIROMÉTRICA DE DOS COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICO/AGONISTA β 2 ADRENÉRGICO DE ACCIÓN PROLONGADA EN EL SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN ASMA/ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**”

Investigador principal: Guillermo Velázquez Sámano.

Sede donde se realizará el estudio: Servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital General de México.

- El proyecto de investigación corresponde a: Investigación con riesgo mínimo; en virtud de que la investigación es de riesgo mínimo y los fármacos del estudio son anticolinérgicos y β 2 adrenérgicos estandarizados y supervisados por la FDA sin eventos adversos serios.

Iniciales 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.

I. **Justificación y objetivos del estudio**

Poder evaluar la respuesta clínica y espirométrica de dos combinaciones distintas de fármacos anticolinérgico/agonista β 2 adrenérgico de acción prolongada en el síndrome de sobreposición asma/enfermedad pulmonar

II. **Procedimiento**

En caso de que acepte participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre sus antecedentes médicos, se realizara exploración física, En una ficha de recolección de datos se escribirá información sobre su historia clínica y los resultados de laboratorio que se le han practicado, así como otros datos que están en su expediente clínico. Se registrarán su información en una base de datos y posteriormente será analizada e interpretada. Suministrar un fármaco como tratamiento para ACOS.

Título del protocolo: “**VALORACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA Y ESPIROMÉTRICA DE DOS COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICO/AGONISTA β 2 ADRENÉRGICO DE ACCIÓN PROLONGADA EN EL SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN ASMA/ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**”

III. Molestias y riesgos esperados:

Se han reportado con estos medicamentos retortijón y ocasionalmente sarpullido o rash.

IV Beneficios que puedan obtenerse.

Ofrecer un mejor tratamiento y atender mejor las necesidades del paciente y sus síntomas

V. Procedimientos asociados alternativos.

El tratamiento otorgado se utiliza como tratamiento inicial para el padecimiento de estudio en ACOS (Síndrome de sobreposición asma-EPOC)

VI. Garantía de recibir respuestas y aclaraciones

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable. Todas sus preguntas e inquietudes serán contestadas en el momento en que usted las solicite.

VII. Libertad de retirar su consentimiento

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y usted puede retirarse del mismo en el momento que lo desee, respetando su decisión y sin que esto afecte su atención subsecuente en este servicio.

VIII. Privacidad

La identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Se utilizará un código alfanumérico para identificar a cada paciente, esta información será accesible únicamente por el equipo de investigación.

IX. Información actualizada

El equipo de investigadores se compromete a que en caso de obtener información actualizada con respecto al estudio, ésta se le proporcionará, aunque esta pudiera afectar su voluntad para continuar participando en el mismo.

X. Gastos adicionales

En caso de existir gastos adicionales, estos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación se le solicita, firmar la carta de consentimiento informado anexa a este documento.

Título del protocolo: **“VALORACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA Y ESPIROMÉTRICA DE DOS COMBINACIONES DE FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICO/AGONISTA β 2 ADRENÉRGICO DE ACCIÓN PROLONGADA EN EL SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN ASMA/ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA”**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Firma o huellas digitales del participante del participante

Teléfono

Dirección del participante

Fecha

Nombre y Firma del testigo con el participante

Relación

Dirección del testigo
Fecha

Nombre y Firma del testigo con el participante

Relación

Dirección del testigo

Fecha

Título del protocolo: **“VALORACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA Y ESPIROMÉTRICA DE DOS COMBINACIONES DE FÁRMACOS**

ANTICOLINÉRGICO/AGONISTA β 2 ADRENÉRGICO DE ACCIÓN PROLONGADA EN EL SÍNDROME DE SOBREPOSICIÓN ASMA/ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA”

Investigador: Esta parte debe ser completada por el investigador (o representante):

He explicado al paciente:

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 estudios con seres humanos y me apegó a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuesta, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador

Fecha

En caso de dudas o de requerir información adicional en relación con el proyecto de investigación, usted puede contactar a la Dr. Guillermo Velázquez Sámano (Investigador principal) del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica en el número de teléfono 5523810531; o bien a la Dra. María Georgina Andrade Morales Presidenta de la Comisión de Ética en Investigación en el Hospital General de México al teléfono 2789-2000 extensión 1330.