



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DE BAJA CALIFORNIA SUR
BENÉMERITO HOSPITAL GENERAL CON ESPECIALIDADES
"JUAN MARIA DE SALVATIERRA"

TRATAMIENTO COMBINADO BUDESONIDA- FORMOTEROL EN PACIENTES DE 2 A 4 AÑOS CON ASMA MODERADA

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA
DRA. IATZIRI TZIRAHUEN VAZQUEZ JAIMEZ

ASESORES DE TESIS
DR. CÉSAR FIRETH POZO BELTRÁN
DRA. MARÍA ANDREA MURILLO GALLO

La Paz BCS, 2019



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.

BENEMERITO HOSPITAL GENERAL CON ESPECIALIDADES
" JUAN MARÍA DE SALVATIERRA"
TESIS DE POSGRADO

**"TRATAMIENTO COMBINADO BUDESONIDA- FORMOTEROL EN PACIENTES DE 2
A 4 AÑOS CON ASMA MODERADA"**

PRESENTA

DRA. IATZIRI TZIRAHUEN VAZQUEZ JAIMEZ
RESIDENTE 3ER AÑO DE PEDIATRIA

DRA ZAZIL FLORES ALDAPE
JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRIA

DR SRUL SHCOLNIK NAVARRO
JEFE DE SERVICIO DE UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA
PROFESOR RESPONSABLE DEL CURSO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

DR CÉSAR FIRETH POZO BELTRÁN
ASESOR DE TESIS

DRA MARIA ANDREA MURILLO GALLO
ASESOR METOLÓGICO DE TESIS

DR CÉSAR FIRETH POZO BELTRÁN
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN, CALIDAD Y CAPACITACIÓN

DR HERNAN VEGA CALLEJAS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA Y CALIDAD DE LA SECRETARIA DE SALUD BCS.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme tantas bendiciones todos los días de mi vida.

A mi familia, en especial a mi padre y a mi madre por ser el pilar de mi vida, por confiar y creer en mí, por su apoyo incondicional y paciencia, por ser mi inspiración y motor en la vida, los amo.

Gracias.

ÍNDICE

Resumen.....	5
Marco teórico.....	10
Planteamiento del problema.....	22
Justificación.....	23
Pregunta de investigación.....	23
Objetivos.....	24
Hipótesis.....	25
Metodología.....	25
Plan de análisis de datos.....	32
Resultados.....	32
Discusión.....	40
Conclusiones.....	42
Limitaciones del estudio.....	43
Bibliografía.....	43
Anexos.....	46

Resumen

Introducción

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo. Es una enfermedad heterogénea, que se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias. En pacientes menores de 5 años, el diagnóstico de asma es complejo. Se debe sospechar asma en niños menores de 5 años, que presenten de forma periódica o recurrente 2 o más de los siguientes síntomas respiratorios: sibilancias, tos, dificultad respiratoria y/o opresión del pecho o sensación de pecho apretado.

Objetivo

Evaluar la eficacia del tratamiento combinado budesonida-formoterol en niños de 2 a 4 años con asma moderada en una población del Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra y en la consulta médica privada de inmunología y alergología pediátrica en la ciudad de la Paz, Baja California Sur.

Material y métodos

Se desarrolló un estudio descriptivo, transversal, observacional y prospectivo durante 14 meses. Noventa pacientes de 2 a 4 años de edad se incluyeron en el estudio. El estudio se dividió en 3 grupos de 30 pacientes cada uno, al primer grupo se le administró como tratamiento de mantenimiento budesonida 320 μg al día en combinación con formoterol 18 μg día y como tratamiento de rescate para crisis asmática budesonida con formoterol. Al segundo grupo se le administró como tratamiento de mantenimiento budesonida 400 μg al día y como tratamiento de rescate para crisis salbutamol 100 μg . Al tercer grupo se le administró como tratamiento de mantenimiento budesonida 200 μg al día con montelukast a dosis de 4 y 5 mg/día y como tratamiento de rescate para crisis salbutamol 100 μg . Se evaluó el número de crisis y hospitalizaciones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento y se comparó con el número de crisis por año con su tratamiento previo, se utilizó la prueba

control de asma infantil (C-ACT) y la evaluación de GINA del control de asma en niños menores de 5 años en cada visita.

Resultados

Fueron 47 pacientes masculinos y 43 pacientes femeninos, la edad más frecuente fue de 26 a 30 meses. De estos pacientes, 58 fueron atendidos en consulta privada de inmunología y alergología pediátrica y 32 de ellos fueron atendidos en el Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra, 69 pacientes habían recibido tratamiento previo y 21 de ellos no había recibido ningún tratamiento. Antes del inicio de estudio, los 90 pacientes se clasificaron como no controlados de acuerdo con la evaluación de GINA y la prueba ACT. Con el primer grupo del estudio hubo cambios significativos desde los primeros 3 meses de tratamiento, ya que el 90% de los pacientes logró un buen control de los síntomas de asma y un 10 % control total, a los 6 meses 83 % de los pacientes lograron un control total y 17% se quedaron en buen control, sin embargo a los 12 meses el 100% de los pacientes alcanzaron el control total de los síntomas de asma. Con el segundo grupo hubo mas pacientes en los que se observó control de los síntomas a los 6 y 12 meses respecto a los 3 meses de tratamiento, sin embargo solo el 80% de los pacientes logró el control total a los 12 meses de tratamiento. Con el tercer grupo se observó buen control del asma a los 3 y 6 meses de tratamiento representado por el 70% de los pacientes y alcanzó un control total del 86% a los 12 meses de tratamiento.

Conclusiones

El tratamiento de budesonida (dosis baja) con formoterol 320/18 µg al día, resulta estadística y clínicamente significativo en el mejor control del asma versus budesonide dosis media y budesonide dosis baja combinado con montelukast, sin diferencias importantes de seguridad, ya que no se reportó ningún efecto adverso.

Palabras clave: Asma, corticoide inhalado, Beta 2 agonista, antileucotrieno.

Abstract

Background:

Asthma is the most common chronic respiratory disease in the world. It is a heterogeneous disease, which is characterized by chronic inflammation of the airways. In patients younger than five years old, the diagnosis of asthma is complex. Asthma should be suspected in children younger than five years old with two or more respiratory symptoms such as wheezing, cough, shortness of breath and or chest tightness, or tight chest sensation; presented periodically, or recurrently.

Objective:

To evaluate the efficacy of the combined budesonide-formoterol treatment in children (2 to 4 years) with moderate asthma in a population of the Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra and in the private medical consultation of pediatric immunology and allergology in the city of La Paz, Baja California Sur.

Methods

A descriptive, cross-sectional, observational, and prospective study was developed over 14 months. Ninety patients (aged 2 to 4 years), were included in the study. The study was divided into three groups of 30 patients each; the first group was budesonide administrated (320 µg/day) in combination with formoterol (18 µg/day) and budesonide with formoterol as rescue treatment for asthmatic crisis. The second group was budesonide administered as maintenance treatment (400 µg/day) and salbutamol (100 µg) as rescue treatment for the crisis. The third group was administered as a maintenance treatment budesonide (200 µg/day) with montelukast (4 and 5 mg/day) and salbutamol (100 µg) as a rescue

treatment. The number of crises and hospitalizations was evaluated at 3, 6, and 12 months of treatment and compared with the number of crises per year with their previous treatment. The childhood asthma control test (C-ACT) and the evaluation of GINA of asthma control in children younger five years old, was used at each visit.

Results

There were 47 male patients, and 43 female patients, the most frequent age was 26 to 30 months. Of these patients, 58 were treated in a private medical consultation of pediatric immunology and allergology and 32 of them were treated at the Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra, 69 patients had received prior treatment and 21 of them had not received any treatment. Before the start of the study, the 90 patients were classified as uncontrolled according to the GINA evaluation and the ACT test. With the first group of the study there were significant changes from the first 3 months of treatment, since 90% of patients achieved well control of asthma symptoms, and 10% was completely controlled, at 6 months 83% of patients achieved complete control and 17% remained as well-controlled; at 12 months, 100% of patients achieved complete control of asthma symptoms. With the second group, there were more patients with symptom controlled at 6 and 12 months compared to 3 months of treatment; however, only 80% of patients achieved complete control at 12 months of treatment. With the third group, well-controlled asthma was observed at 3 and 6 months of treatment represented by 70% of patients and reached a complete control of 86% at 12 months of treatment.

Conclusions

The treatment of budesonide (low dose) with formoterol (320/18 µg/day) leads to a statistically and clinically best control of asthma versus budesonide (medium dose), and budesonide (low dose) combined with montelukast, without significant safety differences. No adverse effects were reported.

Key words: Asthma, inhaled corticosteroid, Beta 2 agonist, Antileukotriene.

Marco teórico

Antecedentes

El asma es una enfermedad que ha venido acompañando al ser humano desde sus orígenes, ha sido documentada desde el papiro de Ebers (3500 a.C.). El término asma viene del verbo griego *aazein*, el cual significa jadear, exhalar con la boca abierta, respirar fuerte. Hipócrates es considerado como el primero que usó esta palabra para describir un proceso patológico; en Grecia utilizaron la palabra asma tratando de describir un tipo de respiración dificultosa o jadeante. En ese entonces, se enlazaron teorías donde influían factores como un desbalance en el medio interno, hábitos alimentarios y cambios en el estilo de vida. Se utilizaba para su tratamiento desde remedios animales o vegetales, hasta rituales espirituales en busca de sanación (1). Los pueblos nativos de América emplearon diferentes prácticas de curación chamánica, mediante la combinación de remedios espirituales con fitoterapia y otras medicinas folclóricas. Se estableció una relación estrecha con factores climáticos como el tiempo húmedo y frío. En esta cultura aparece el tabaco como remedio para el asma; mientras que en culturas africanas se pensaba más en rituales hechiceros, hipnosis, métodos herbarios locales tradicionales en busca de la curación. En 1552 Gerolamo Cardano, fue llamado a tratar al arzobispo Hamilton en Escocia que padecía de ataques de asma. Cardano observó durante 75 días la actividad diaria del paciente y finalmente le ordenó dieta, montar a caballo, bañarse semanalmente y como parte de su terapéutica ordenó el retiro de las almohadas con plumas y el lino; con ello incluyó el origen alérgico del asma a consecuencia de los ácaros (1).

Definición

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en el mundo (2). Es una enfermedad heterogénea, que se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias. Se define por la historia de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos que varían con el tiempo y la intensidad, junto con una limitación variable del flujo de aire espiratorio (3). El asma es dada por una respuesta exagerada de las vías respiratorias a estímulos de muy diversos tipos que, por otra parte, son bien toleradas por personas sanas (4), por ejemplo: el ejercicio, exposición a alérgenos, cambios de clima o infecciones respiratorias virales (3). Los pacientes pueden experimentar episodios de exacerbación de asma que pueden poner en peligro su vida (3). Las exacerbaciones (ataques o crisis) de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de disminución de flujo espiratorio ya sea del flujo espiratorio pico (PEF) o del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) (5).

Incidencia

El estudio GBD 2015 (Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors) proporciona actualizaciones anuales epidemiológicas de más de 300 enfermedades y lesiones en 188 países desde 1990 hasta el 2015. En el mismo estudio, se observó que el asma fue la enfermedad respiratoria crónica más prevalente en todo el mundo en 2015; año en el cual 400 000 personas murieron en el mundo por asma; lo que representa una disminución del 26.7% respecto a 1990. Sin embargo, su prevalencia aumentó en un 12.6%. El asma causó un 1.1 % de los DALY (años de vida ajustados por discapacidad) globales (6).

La Organización Mundial de la Salud y el Foro Internacional de Sociedades Respiratorias estiman entre 300 y 235 millones de pacientes con asma en todo el mundo, respectivamente (2).

En Latinoamérica la prevalencia media de asma se estima en 17%, pero con fluctuaciones entre los países que van desde 5% en algunas ciudades de México a 30% en Costa Rica. La prevalencia media por grupo de edad es de 17.3% en el grupo de 6-7 años, con rango de 41-26.9%; en el grupo de 13-14 años, 15.8% con un rango de 5.5-28%. (7)

En México, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el 7% de la población padece asma, lo cual significa aproximadamente 8.5 millones de mexicanos. La población de 0-14 años es la más afectada (2).

Respecto a la prevalencia en diferentes ciudades de México, oscila entre 5 y 14%, en ubicaciones con condiciones geográficas muy diferentes (7).

Factores de riesgo

Deben diferenciarse los factores de riesgo para el desarrollo de asma de los factores desencadenantes de síntomas de asma. Los factores de riesgo de desarrollo de asma son aquellos que se relacionan con la aparición de la enfermedad asmática (6). En cambio los factores desencadenantes de síntomas de asma son aquellos cuya exposición origina la aparición de síntomas en pacientes con asma, pudiendo llegar a causar una exacerbación asmática. Existen factores de riesgo del huésped como atopia, menarquia precoz, obesidad, hiperrespuesta bronquial, rinitis y rinosinusitis crónica; factores de riesgo perinatales como prematuridad, ictericia neonatal, lactancia, cesárea, tabaco en gestación; factores de riesgo ambientales como aeroalérgenos, alérgenos laborales, infecciones respiratorias, tabaquismo y factores de riesgo por medicamentos como antibióticos. Algunos de los factores desencadenantes son el ozono, polen, cucaracha, epitelio de perro, *Aspergillus fumigatus*, rinovirus, entre otros (6).

Patogenia

Aunque el espectro clínico del asma es muy variable, la presencia de inflamación de la vía respiratoria es una característica patológica común, que está presente aun cuando los síntomas sean episódicos y afecta a toda la vía respiratoria, incluida la mucosa nasal. Sin embargo, la relación entre la gravedad del asma y la intensidad de la inflamación no se ha establecido de forma consistente. En la mayoría de los pacientes asmáticos, el patrón inflamatorio característico incluye un aumento del número de mastocitos, eosinófilos activados, células natural killer y linfocitos T helper tipo 2, que liberan mediadores inflamatorios que facilitan la persistencia de la inflamación por varios mecanismos (6).

Además del componente inflamatorio de asma, otro muy importante es la remodelación de las vías respiratorias. Esta remodelación implica un aumento en el músculo liso bronquial, engrosamiento de la lámina reticular subepitelial, deposición de la matriz a lo largo de la pared de las vías respiratorias, la angiogénesis, la proliferación neuronal y metaplasia mucosa epitelial, un proceso que implica la aparición de células mucosas en nuevas áreas de las vías respiratorias y aumento en la producción de moco (8).

Diagnóstico de asma en menores de 5 años

En pacientes menores de 5 años el diagnóstico de asma es complejo por que los síntomas respiratorios también son comunes durante las infecciones respiratorias virales. Se debe sospechar asma en niños menores de 5 años que presenten de forma periódica o recurrente 2 o más de los siguientes síntomas respiratorios: sibilancias, tos, dificultad respiratoria y/o opresión del pecho o sensación de pecho apretado. No se recomienda realizar espirometría en niños menores de 5 años ya que no coordinan bien su exhalación. Para niños de 2 a 5 años es recomendable la prueba terapéutica con esteroide inhalado a dosis media durante 6 semanas, el criterio será la mejora en los parámetros clínicos, dada la dificultad para obtener FEV1 (2).

Clasificación de asma

La clasificación inicial determina el tratamiento al principio; se toman en cuenta los siguientes parámetros:

- a) Control de síntomas: buen control, control parcial, fuera de control
- b) Riesgo futuro: depende del FEV1 y otros factores que incrementaran el riesgo de exacerbaciones, obstrucción irreversible o efectos adversos por medicamentos
- c) Gravedad: intermitente versus persistente
- d) Fenotipos del asma: el más importante es si es alérgica o no alérgica (2).

Métodos de medición del control de asma en niños menores de 5 años

El control del asma se refiere al grado en que se controlan las manifestaciones del asma con o sin tratamiento. Definir un control satisfactorio de los síntomas en niños menores de 5 años es problemático. Los proveedores de atención médica dependen casi por completo de los informes de familiares y cuidadores (3). No se han validado medidas objetivas para evaluar el control de los síntomas en niños menores de 4 años, aunque la prueba control del asma infantil (Childhood Asthma Control Test (ACT) se ha desarrollado para niños de 4 a 11 años (9).

También se puede utilizar la evaluación de GINA del control del asma en niños menores de 5 años (3):

Control de síntomas	Nivel de control de síntomas
<p>En las últimas 4 semanas, el niño ha tenido:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Los síntomas del asma durante el día duran mas de una vez a la semana? Si ___ No ___ ▪ ¿Hay alguna limitación de actividad por síntomas de asma (correr, jugar menos que otros niños, se cansa fácilmente durante las caminatas o jugando)? Si ___ No ___ ▪ ¿Necesita medicamento de rescate mas de una vez por semana? Si ___ No ___ ▪ ¿Se despierta en la noche por síntomas de asma? Si ___ No ___ 	<p>Bien controlada: Ninguno</p> <p>Parcialmente controlada: 1-2 Si</p> <p>Descontrolada: 3-4 Si</p>

Criterios de hospitalización

La decisión de ingreso debe realizarse en las primeras horas de inicio del tratamiento de la crisis porque, más allá de este periodo, no suele incrementar de manera significativa el nivel de broncodilatación ya conseguido. Los pacientes que tras haber recibido un tratamiento correcto para el nivel de gravedad de la crisis permanezcan sintomáticos, o requieran aporte de oxígeno para mantener una saturación superior al 92% o muestren reducción de la función pulmonar (FEV1 o PEF menores del 40% de su teórico), deben ser hospitalizados (6).

Fármacos utilizados en el tratamiento de asma

Corticoides:

Los corticoides inhalados son capaces de suprimir la inflamación crónica de las vías respiratorias y disminuir la hiperreactividad bronquial en la mayoría de los asmáticos, incluso a dosis bajas (4). Su mecanismo de acción determina la descompactación o compactación de la cromatina, con la consiguiente expresión de genes que producen sustancias antiinflamatorias y la supresión de genes proinflamatorios (10). Sin embargo, hay una variabilidad de respuesta a estos fármacos, se consiguen máximos efectos a dosis bajas y medias, las dosis más altas no añaden un gran beneficio antiinflamatorio, a costa de aumentar los efectos secundarios (4) entre ellos insuficiencia suprarrenal, candidiasis oral, hipertensión, hiperglicemia, cataratas (2).

Beta 2 agonistas

Los Beta 2 agonistas producen broncodilatación, inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos, la exudación de plasma y pueden reducir la activación de los nervios sensitivos(4). Los Beta 2 agonistas deben utilizarse juiciosamente ya que están asociados con efectos secundarios significativos dependientes de la dosis como náuseas, vómitos, cefalea y hipokalemia (8).

Antileucotrienos

Los antileucotrienos son fármacos antiinflamatorios que interfieren con la producción de leucotrienos (inhibidores de la 5-lipoxigenasa) o con receptores (antagonistas de los receptores de leucotrienos). Los antileucotrienos tiene el potencial de interferir con la fisiopatología del asma y mejorar en cierta medida las manifestaciones clínicas y funcionales del asma (11). Estos medicamentos se administran por vía oral y por lo tanto causan efectos anti-inflamatorios no solo en las vías respiratorias inferiores sino también

disminución de los síntomas de la coexistencia de rinitis alérgica y conjuntivitis. Además pueden usarse en pacientes incapaces de utilizar medicamento inhalado (8).

Tratamiento de asma en niños menores de 5 años

Los objetivos del manejo del asma en niños menores de 5 años son similares a los de los pacientes mayores:

- Lograr un buen control de los síntomas y mantener niveles normales de actividad.
- Minimizar riesgos futuros, como exacerbaciones, mantener el desarrollo y función pulmonar lo mas normal posible y minimizar los efectos secundarios de los medicamentos (3).

Los fármacos para el tratamiento del asma se clasifican como de control (o mantenimiento) y de alivio, también llamados “de rescate”. Los medicamentos de control o mantenimiento, que deben administrarse a diario durante periodos prolongados, incluyen glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción larga (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales anti- IgE (omalizumab). Las cromas y la teofilina de liberación retardada han caído en desuso por su menor eficacia. Los medicamentos de alivio se utilizan a demanda para tratar o prevenir la broncoconstricción de forma rápida y, entre ellos, se encuentran los agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados y los anticolinérgicos inhalados (bromuro de ipratropio)(6).

Según la Guía Mexicana de asma, existen varios pasos para el tratamiento de mantenimiento. Al iniciar el manejo, el médico debe seleccionar el paso más adecuado para cada paciente según la gravedad de su asma, para obtener a la brevedad un buen control de síntomas y mejoría en la función pulmonar. Antes de subir el manejo un escalón se debe revisar la buena técnica del uso del medicamento, cerciorarse de la adherencia al tratamiento y eliminar factores desencadenantes (especialmente infecciones y exposición a alérgenos) (2).

Paso 1 en niños <5 años: solo manejo de rescate

En todos los pasos del tratamiento farmacológico del asma se inicia un tratamiento de rescate cuando el asma se activa. En el paso 1 se dará únicamente este manejo. Para los otros pasos el tratamiento de rescate se agrega al tratamiento de control. Se recomienda como primera elección un agonista B2 de acción rápida inhalado por razón necesaria, se sugiere bromuro de ipatropio como alternativa en niños en los que el uso de agonista B2 está contraindicado (2).

Paso 2 en niños < 5 años: manejo de control simple, dosis baja.

Se sugiere iniciar paso 2 cuando presenten 2 o más episodios de síntomas por semana, despertares nocturnos durante el último mes por síntomas de asma o si tienen factores de riesgo para la crisis asmática. Se recomienda como primera elección corticoesteroides inhalados a dosis baja (100-200 µg de budesonida), se sugiere como alternativa un antileucotrieno vía oral (2)

Paso 3 en niños < 5 años: manejo de control con corticoesteroides a dosis media o combinado.

En el paso 3 existen dos opciones que dependen de la edad del paciente:

- 4 años o mas: corticoesteroide a dosis baja + beta agonista de acción prolongada en un mismo inhalador. Un medicamento alternativo para agregar es el antileucotrieno. Una última opción es subir el corticoesteroide a una dosis media (>200-400 µg de budesonida)
- <4 años: la primera elección es subir el corticoesteroide a dosis media. Si el médico tratante decide que los probables beneficios de una mejor función pulmonar y no usar dosis medias de corticoesteroides superan los posibles riesgos de broncodilatación prolongada, el médico puede considerar combinar corticoesteroide a dosis baja + beta agonista de acción prolongada (2).

Paso 4 en niños <5 años: manejo de control con dosis mayores y combinado

La primera opción es combinar corticoesteroide a dosis media + beta agonista de acción prolongada. Como manejo alternativo se sugiere combinar corticoesteroide a dosis media con antileucotrieno o bien, optar por corticoesteroide a dosis alta (400-800 µg de budesonida) y vigilar estrechamente posibles efectos colaterales (2).

Paso 5 en niños < 5 años: manejo de control por especialista (dosis mayores, biológicos)

En el paso 5 se mantiene el esquema de tres medicamentos, corticoesteroide + beta agonista de acción prolongada + otro controlador, e incrementar el esteroide inhalado a dosis altas (2).

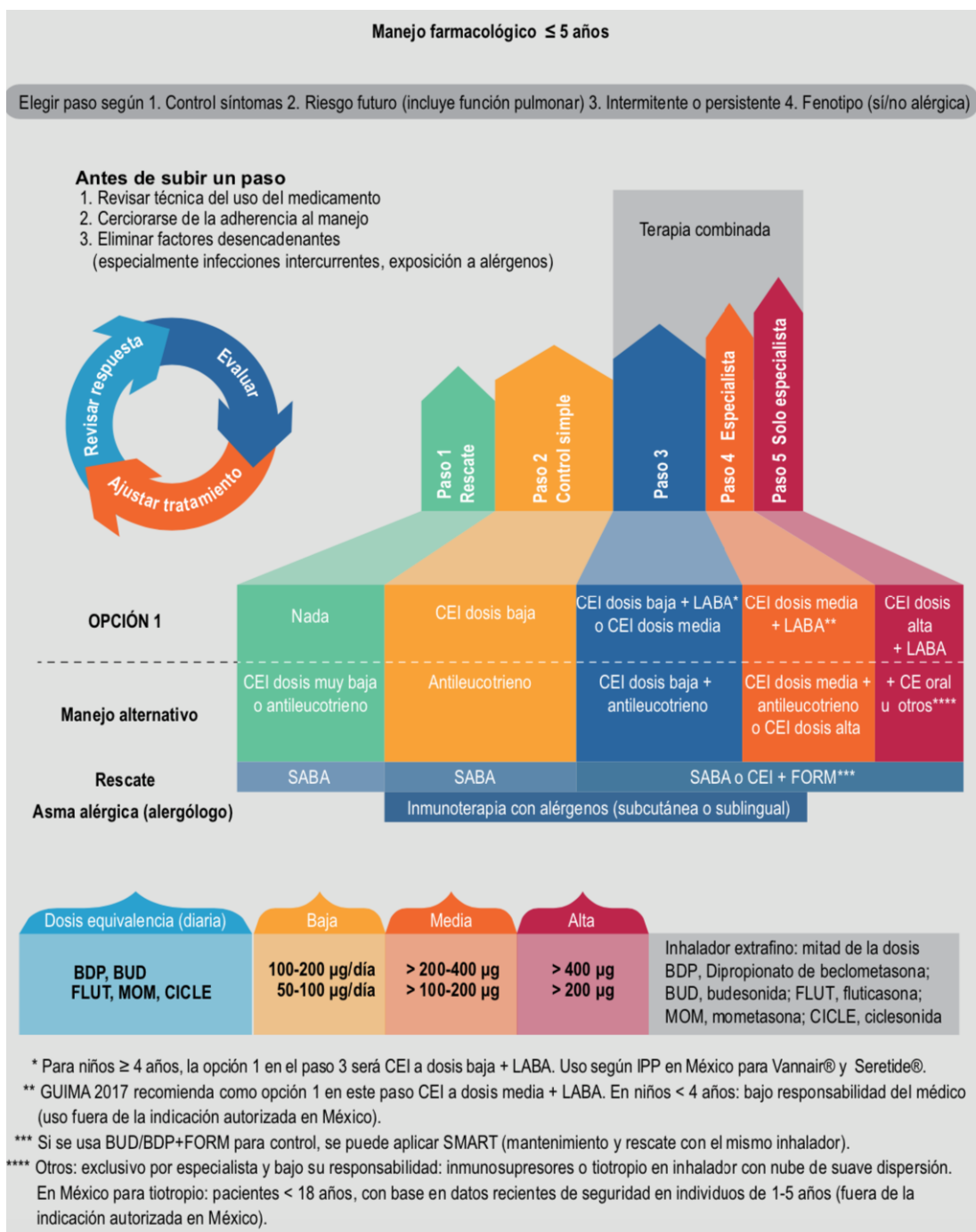


Figura 1. Tratamiento de mantenimiento para pacientes menores de 5 años con asma, según pasos de control y gravedad. Recuperado de Guía Mexicana del Asma. Revista Alergia México. 2017;64.

Según GINA, el tratamiento de asma en niños pequeños sigue un enfoque gradual, con el medicamento ajustado hacia arriba o hacia abajo para lograr un buen control de los síntomas y minimizar el riesgo futuro de exacerbaciones y efectos secundarios de los medicamentos (3).

El informe de la estrategia GINA de 2019 representa el cambio más significativo en el manejo del asma en más de 30 años. Uno de los cambios clave en GINA 2019 es que ya no recomienda iniciar el tratamiento del asma solo con los inhaladores Beta 2 agonistas de acción corta, en cambio, recomienda que todos los adultos y adolescentes con asma reciban un tratamiento de control con antiinflamatorio inhalado, para reducir el riesgo de exacerbaciones graves y controlar los síntomas. (12)

Ningún fármaco consigue actuar sobre todos los aspectos fisiopatológicos involucrados en el asma, de esta consideración podemos deducir que cualquier tratamiento que intente conseguir un buen control de la enfermedad deberá ser combinado. Se ha demostrado que los corticoides aumentan la transcripción de los genes de receptores Beta 2, además protegen contra la pérdida de dichos receptores que se produce en los tratamientos prolongados con B2 agonistas. Por su parte los Beta 2 agonistas pueden potenciar los mecanismos moleculares de las acciones de los corticoides, produciendo un aumento de la localización molecular de los receptores de glucocorticoides y la supresión de la liberación de los mediadores inflamatorios. Aunque todavía no se sabe de forma definitiva si la adición de Beta 2 agonista de acción prolongada a los corticoides inhalados tiene un efecto sinérgico en clínica es indudable la eficacia de esta asociación que permite controlar la enfermedad (4).

Hay escasos estudios sobre terapias combinadas en menores de 12 años, las recomendaciones son el resultado de la extrapolación de estudios en niños mayores de 12 años.

Planteamiento del problema

En México, no se cuenta con estudios epidemiológicos acerca de la prevalencia del padecimiento en niños menores de 5 años de edad. Sin embargo, los datos proporcionados por el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, dependiente de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, señalaron que entre 2001 y 2006 la tendencia del asma en niños menores de 5 años tuvo un incremento de 31%.

El no contar con un adecuado control de asma en niños menores de 5 años, impacta en la calidad de vida tanto del paciente como de los padres, ya que durante la crisis asmática existe ausencia escolar por requerimiento de hospitalización y así también una ausencia al trabajo por parte de los padres.

En México el tratamiento usual y autorizado en menores de 5 años de edad son los agonistas B2 de acción rápida y prolongada, anticolinérgico, corticoesteroides y antileucotrienos, su combinación depende del grado de severidad de asma. Es importante contar con estudios que comparen diferentes alternativas de combinación de fármacos utilizados en el tratamiento del asma y así saber qué fármaco da mejores resultados para el control de la enfermedad.

Así pues, debido a que la prevalencia del asma ha incrementado en los últimos años, siendo mas frecuente en menores de 14 años y la cual al no estar controlada impacta sobre la calidad de vida de los pacientes y de los cuidadores, vuelve importante que se realicen estudios sobre su tratamiento, sobre todo dirigidos a pacientes menores de 5 años, ya que existe poca literatura sobre este grupo etario, incluyendo terapia combinada con esteroides inhalados y beta 2 agonista de acción prolongada.

Justificación

Los glucocorticoides inhalados son la terapia antiinflamatoria más efectiva; sin embargo, cuando existe asma moderada usualmente no producen un control total de la enfermedad. Es por esto que su combinación con otros medicamentos con acción antiinflamatoria por inhibición de síntesis de leucotrienos como montelukast o medicamentos con acción broncodilatadora prolongada como formoterol podría potenciar el efecto de los glucocorticoides inhalados por efecto aditivo o sinérgico. Por esta razón resulta útil estudiar terapias combinadas para atacar diferentes componentes patogénicos y con ello lograr un mejor control de la enfermedad.

No existen estudios que comparen el tratamiento combinado de dosis baja de corticoesteroide con agonistas Beta 2 de acción prolongada en niños menores de 5 años; el contar con esta alternativa de tratamiento y compararla con otros esquemas de tratamiento, valorando su eficacia y seguridad es importante para otorgar un mejor tratamiento a este grupo de edad y por consiguiente un control adecuado de su enfermedad.

Por tal motivo se realizó este estudio para comparar la respuesta al tratamiento combinado con dosis baja de budesonide y formoterol, dosis baja de budesonide y montelukast y dosis medias de budesonide en niños de 2 a 4 años de edad con diagnóstico de asma moderada.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia del tratamiento combinado budesonida-formoterol en niños de 2 a 4 años con asma moderada?

Objetivo general

Evaluar la eficacia del tratamiento combinado budesonida-formoterol en niños de 2 a 4 años asma moderada en una población del Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra y en la consulta privada de inmunología y alergología pediátrica en la ciudad de la Paz, Baja California Sur.

Objetivos específicos

1. Evaluar la respuesta a tratamiento con budesonida y rescate con salbutamol en niños de 2 a 4 con asma moderada.
2. Evaluar la respuesta a tratamiento con budesonida, montelukast y rescate con salbutamol en niños de 2 a 4 con asma moderada.
3. Evaluar la respuesta a tratamiento con budesonida-formoterol y rescate con budesonida-formoterol en niños de 2 a 4 años con asma moderada.
4. Determinar cual es el tratamiento con mayor impacto en disminución de número de crisis asmática en niños de 2 a 4 años con asma moderada.
5. Determinar cual es el tratamiento con mayor impacto en disminución de hospitalizaciones en niños de 2 a 4 años con asma moderada.
6. Determinar cual es el tratamiento con mayor impacto en mejor control del asma de acuerdo a la evaluación GINA en niños de 2 a 4 años con asma moderada.
7. Determinar cual es el tratamiento con mayor impacto en mejor control del asma de acuerdo a la prueba control del asma infantil en niños de 2 a 4 años con asma moderada.
8. Evaluar si existe algún efecto adverso al tratamiento con budesonida-formoterol y rescate con budesonida-formoterol en niños de 2 a 4 años con asma moderada

Hipótesis:

Niños de 2 a 4 años con asma moderada tienen adecuada respuesta a terapia combinada con corticoides inhalados y Beta 2 agonistas de acción prolongada (budesonida/formoterol)

Metodología**Diseño del estudio**

El presente estudio es descriptivo, transversal, observacional y prospectivo.

Lugar de estudio

Se realizó el estudio con pacientes del Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra, hospital de 2do nivel de atención que recibe a los pacientes derechohabientes de seguro popular de la región en Baja California Sur. También se incluyeron pacientes de consulta privada que recibe pacientes sin importar derechohabiencia de la región en Baja California Sur.

Periodo de estudio

De enero del 2018 a marzo del 2019.

Universo: Pacientes que acuden a consulta al departamento de pediatría del Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra y pacientes que acuden a consulta privada de inmunología y alergología pediátrica en La Paz, Baja California Sur.

Población: Pacientes que llegan por afecciones respiratorias al departamento de pediatría del Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra y pacientes que acuden a consulta privada de inmunología y alergología pediátrica por afecciones respiratorias en La Paz, Baja California Sur.

Muestra: 90 niños con asma moderada de 2 a 4 años, que acudieron a la consulta externa de inmunología y alergología pediátrica atendidos en el Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra y en la consulta privada de inmunología y alergología pediátrica en la Paz, Baja California Sur en el periodo de enero del 2018 a marzo del 2019.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 2 a 4 años de edad
- Género indistinto
- Pacientes con diagnóstico de asma moderada por medico alergólogo o neumólogo
- Pacientes con síntomas de asma diariamente
- Pacientes en quien la tos y la dificultad respiratoria interrumpen sus actividades normales
- Pacientes en quien la tos y la dificultad respiratoria interrumpen su sueño
- Pacientes con crisis de asma nocturnas más de una vez a la semana
- Pacientes con mas de 4 crisis en el año
- Pacientes con o sin tratamiento previo

Criterios de exclusión:

- Pacientes con asma leve
- Enfermedades crónicas
- Pacientes con malformaciones congénitas en vía aérea
- Pacientes con comorbilidades como inmunodeficiencias, cáncer, afección pulmonar crónica.
- Pacientes que no acudieron a consulta de seguimiento
- Pacientes que no cumplieron con el tratamiento

Variables del estudio:

Variable dependiente del estudio

Nombre de Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Frecuencia de crisis asmática	Cuantitativa Discreta	Episodios de exacerbación de asma que pueden poner en peligro la vida	Episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica)	Número de crisis asmática al año

Frecuencia de hospitalizaciones	Cuantitativa Discreta	Episodios de dificultad respiratoria que condicionan necesidad de manejo intrahospitalario a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento	Episodios de crisis asmáticas que condicionan necesidad de manejo intrahospitalario a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento	Numero de hospitalizaciones
Prueba control del asma infantil (ACT)	Cualitativa Ordinal Politómica	Prueba de control del asma infantil para niños de 4 a 11 años	Cuestionario aplicado al cuidador del paciente sobre síntomas relacionados con asma	No control Buen control Control total
Evaluación GINA	Cualitativa Ordinal Politómica	Evaluación de control del asma en niños menores de 5 años	Cuestionario aplicado al cuidador del paciente sobre síntomas relacionados con asma	No controlado Parcialmente controlado Controlado

Uso de beta agonistas de acción corta	Cualitativa Nominal	Necesidad de uso de beta agonista de acción corta durante la crisis asmática	Necesidad de uso de salbutamol durante la crisis asmática	Por razón necesaria
Uso de corticoides inhalados	Cualitativa Nominal	Uso de corticoides inhalados a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento	Uso de budesonida a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento	Si No
Uso de combinación de corticoides inhalados con antileucotrieno	Cualitativa Nominal	Uso de corticoides inhalados y antileucotrieno a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento	Uso de budesonida con montelukast a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento	Si No
Uso de combinación de beta agonistas de acción larga con corticoide inhalado	Cualitativa Nominal	Uso de beta agonista de acción larga con corticoides inhalados a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento	Uso de budesonida con formoterol a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento	Si No

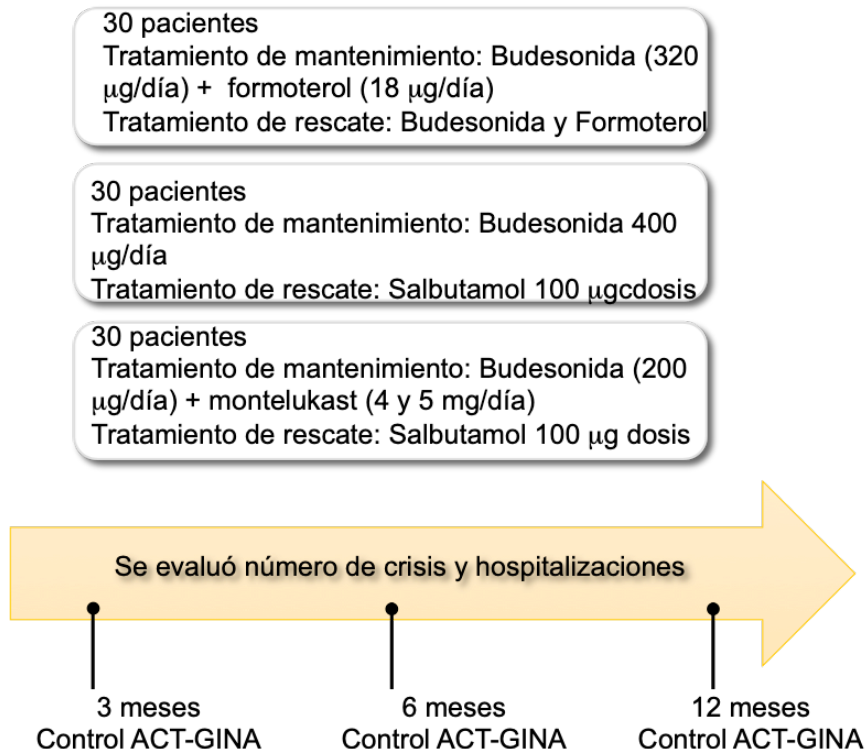
VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Nombre de Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa Discreta	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Meses cumplidos	Meses
Género	Cualitativa Nominal	Se refiere a la identidad sexual de los seres vivos	Conjunto de características biológicas que definen al espectro humano como macho o hembra	Masculino Femenino
Lugar de Procedencia	Cualitativa Nominal	Espacio donde se recolectó la información	Lugar de procedencia donde se recolectó la información	Público Privado

Descripción general del estudio:

El presente estudio se realizó en el periodo de enero del 2018 a marzo del 2019, en la consulta externa de inmunología y alergología pediátrica atendidos en el Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra y en la consulta privada de inmunología y alergología pediátrica en la Paz, Baja California Sur. Noventa pacientes de 2 a 4 años de edad se incluyeron en el estudio, 30 de ellos fueron tratados con budesonida 320 μg al día en combinación con formoterol 18 μg día y con tratamiento de rescate para crisis asmática con budesonida y formoterol, 30 pacientes más fueron tratados con budesonida 400 μg al día y con tratamiento de rescate para crisis asmática con salbutamol 100 μg , 30 más fueron tratados con budesonida 200 μg al día en combinación con montelukast a dosis de 4 y 5 mg día y con tratamiento de recate para crisis asmática con salbutamol. Se evaluó el número de crisis y hospitalizaciones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento y se comparó con el número de crisis por año con su tratamiento previo, se utilizó la prueba control de asma infantil (C-ACT) y la evaluación de GINA del control de asma en niños menores de 5 años en cada visita.



Plan de análisis de datos

Con los datos recabados se realizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportan mediante número, porcentaje y frecuencias relativas. Los datos se visualizaron en el software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 21 y Excel para Mac V. 16.17.

Resultados

Se recolectaron un total de 90 pacientes atendidos por asma en la consulta externa de inmunología y alergología pediátrica atendidos en el Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra y en la consulta privada de inmunología y alergología pediátrica en la Paz, Baja California Sur.

El análisis univariado arrojó los siguientes resultados en las variables demográficas

(Tabla 1):

En cuanto al sexo, fueron 47 pacientes masculinos (52.2%) y 43 pacientes femeninos (47.8%). La edad más frecuente fue de 26 a 30 meses con un 28.9% (Tabla 1). De estos pacientes, 58 fueron atendidos en consulta privada de inmunología y alergología pediátrica (64.4%) y 32 de ellos fueron atendidos en el Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra.

Número de crisis asmáticas al año previo al estudio.

Se registró el número de crisis asmáticas al año, encontrando que 12 pacientes presentaron de 4 a 6 crisis al año (13.3%), 42 pacientes presentaron de 7 a 10 crisis al año (46.7%) y 36 pacientes presentaron más de 11 crisis al año (40%).

TABLA1. Descripción de las variables sociodemográficas acorde a los grupos de estudio

	Número	%
Sexo		
Masculino	47	52.2
Femenino	43	47.8
Edad		
20-25 m	18	20.0
26-30 m	26	28.9
31-35 m	24	26.7
36-40 m	12	13.3
41-45 m	6	6.7
46-50 m	4	4.4
Procedencia		
Privado	58	64.4
Público	32	35.6
Crisis al año		
4-6	12	13.3
7-10	42	46.7
>11	36	40.0
Tratamiento previo		
Si	69	76.7
No	21	23.3

Tratamientos recibidos previo al estudio.

Se registraron los pacientes que habían recibido tratamiento previo al estudio, de los cuales 69 pacientes si recibieron tratamiento previo (76.6%) y 21 no recibieron tratamiento previo al estudio (23.3%) (Figura 1). De los cuales 17 pacientes recibieron en su primer tratamiento montelukast, 25 pacientes recibieron beclometasona, 15 pacientes recibieron fluticasona, 9 pacientes recibieron salbutamol en jarabe y 5 pacientes recibieron salbutamol inhalado por mas de 10 días. Además recibieron un segundo tratamiento previo al estudio de los cuales 7 pacientes recibieron beclometasona, 11 pacientes recibieron fluticasona, 8 pacientes recibieron salbutamol en jarabe, 20 pacientes recibieron salbutamol inhalado por mas de 10 días y 23 pacientes recibieron esteroide intramuscular con mas de 3 aplicaciones en 1 año. (Figura 2).

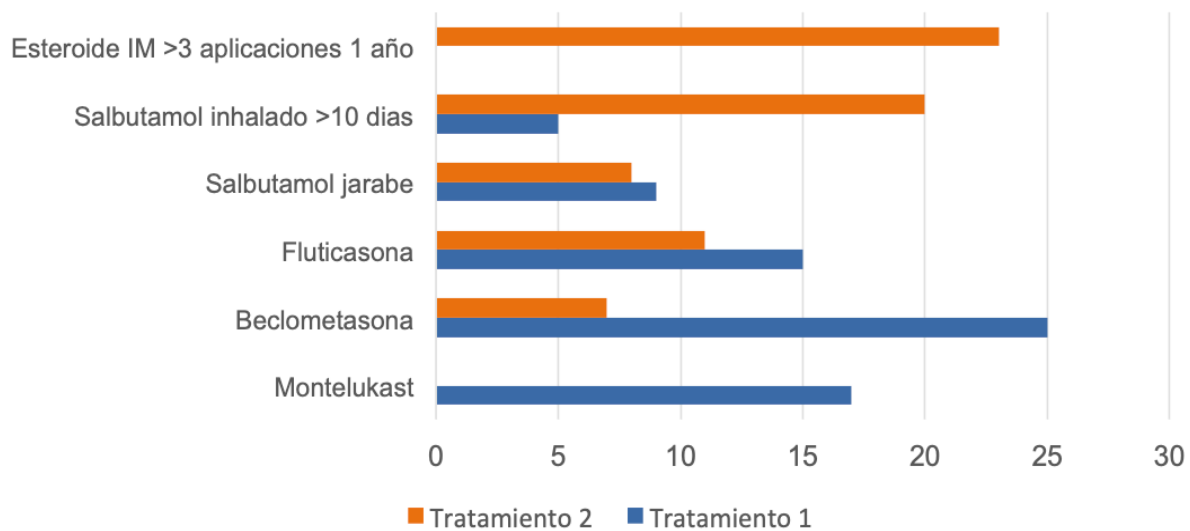


Figura 2. Tratamientos recibidos previo al estudio. Registro de múltiples tratamientos administrados a los participantes previo al estudio.

Evaluación del control del asma previo al estudio.

Para evaluar el grado de control de asma, se utilizó la evaluación de GINA de control de asma en niños menores de 5 años y la prueba control de asma infantil (ACT), arrojando los siguientes resultados:

Antes del inicio de estudio 90 pacientes se clasificaron como no controlados de acuerdo con la evaluación de GINA y la prueba ACT lo que corresponde al 100 % de los pacientes.

Tratamiento con budesonida- formoterol y rescate budesonida-formoterol

El estudio se dividió en 3 grupos de 30 pacientes cada uno, al primer grupo se le administró como tratamiento de mantenimiento budesonida 320 µg al día en combinación con formoterol 18 µg día y como tratamiento de rescate para crisis asmática budesonida con formoterol. Se evaluó el control del asma a los 3, 6 y 12 meses con la prueba ACT y la evaluación GINA arrojando los siguientes resultados:

Con este tratamiento hubo cambios significativos desde los primeros 3 meses de tratamiento, ya que el 90% de los pacientes logró un buen control de los síntomas de asma y un 10 % control total, a los 6 meses 83 % de los pacientes lograron un control total y 17% se quedaron en buen control, sin embargo a los 12 meses el 100% de los pacientes alcanzaron el control total de los síntomas de asma. (Figura 3).

Además, se evaluó el número de crisis y de hospitalizaciones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento, encontrando que 4 pacientes presentaron 1 crisis asmática y 1 paciente requirió de hospitalización a los 3 meses de tratamiento. Ningún paciente presentó crisis asmática ni hospitalización a los 6 y 12 meses de tratamiento (Figura 4).

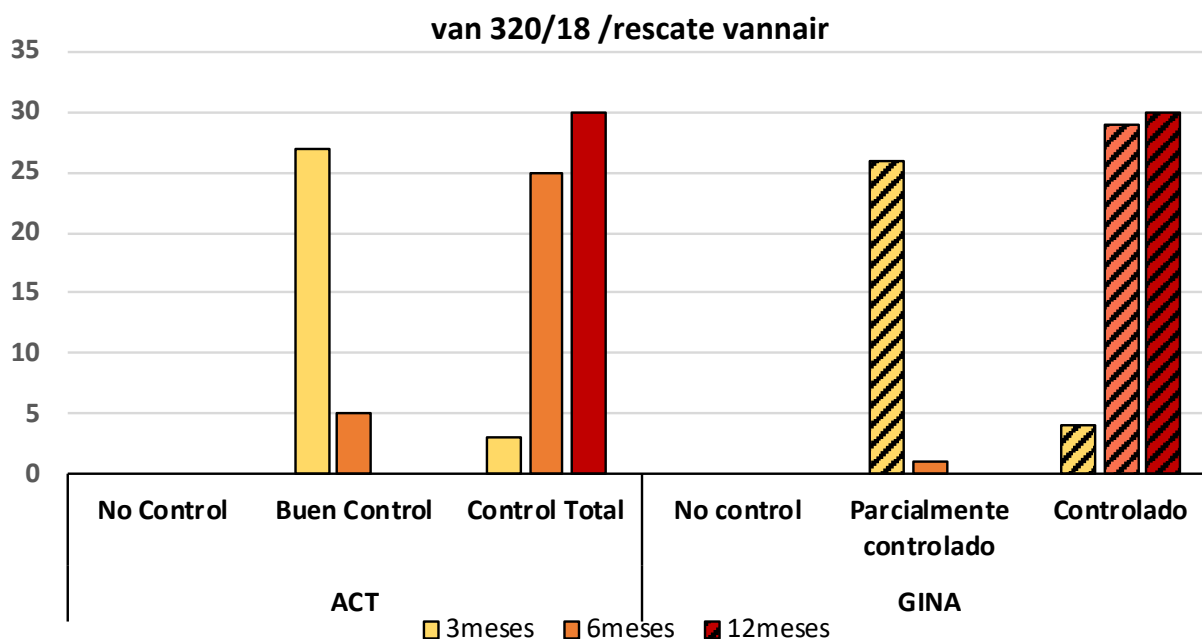


Figura 3. Tratamiento budesonida-formoterol y rescate budesonida-formoterol. Registro de pacientes a quienes se administró budesonida-formoterol como tratamiento de mantenimiento y rescate, evaluando su control de asma de acuerdo a la prueba control del asma infantil (ACT) y evaluación GINA a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento.

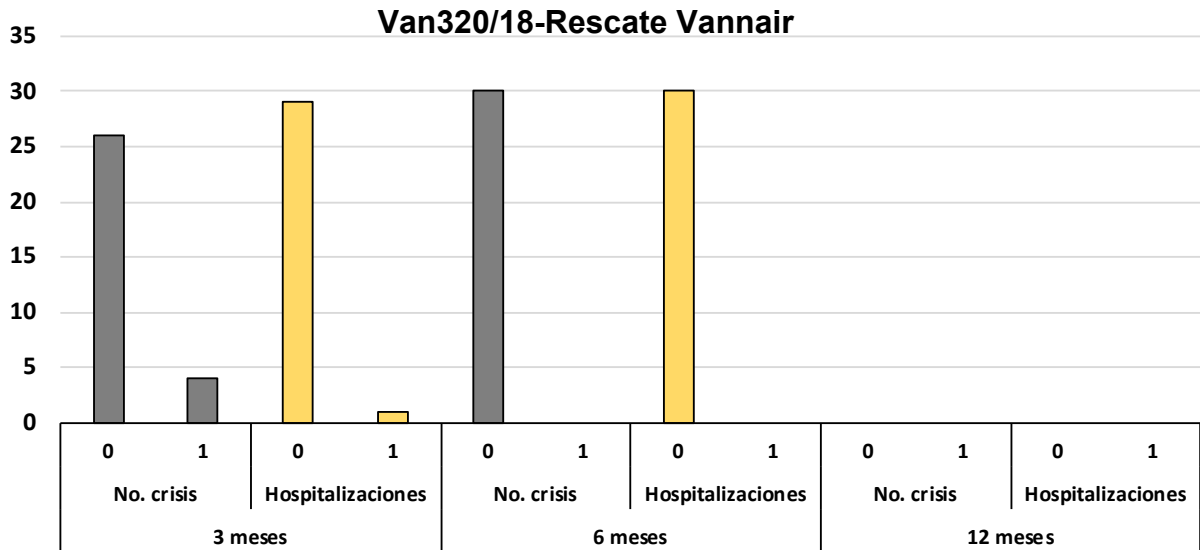


Figura 4. Número de crisis y hospitalizaciones con tratamiento budesonida-formoterol. Registro de pacientes a quienes se administró budesonida-formoterol como tratamiento de mantenimiento y rescate, evaluando el número de crisis y hospitalizaciones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento.

Tratamiento con budesonida dosis media y rescate con salbutamol.

Al segundo grupo se le administró como tratamiento de mantenimiento budesonida 400 µg al día y como tratamiento de rescate para crisis salbutamol 100 µg se evaluó el control del asma a los 3, 6 meses y 12 meses con la prueba ACT y la evaluación GINA arrojando los siguientes resultados:

Con este tratamiento hubo mas pacientes en los que se observó control de los síntomas a los 6 y 12 meses respecto a los 3 meses de tratamiento, sin embargo solo el 80% de los pacientes logró el control total a los 12 meses de tratamiento (Figura 5).

Además, se evaluó el número de crisis y de hospitalizaciones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento, encontrando que con este tratamiento si hubo pacientes que presentaron crisis asmáticas, las cuales fueron disminuyendo con el paso del tiempo, presentando

crisis asmáticas el 53% de los pacientes a los 3 meses de tratamiento, 13 % de los pacientes presentaron crisis asmática a los 6 meses de tratamiento y ninguno a los 12 meses de tratamiento. Respecto a las hospitalizaciones, también fueron disminuyendo conforme el paso del tiempo de tratamiento, el 23% de los pacientes requirieron hospitalización a los 3 meses de tratamiento, 10 % a los 6 meses y ninguno requirió de hospitalización a los 12 meses de tratamiento (Figura 6).

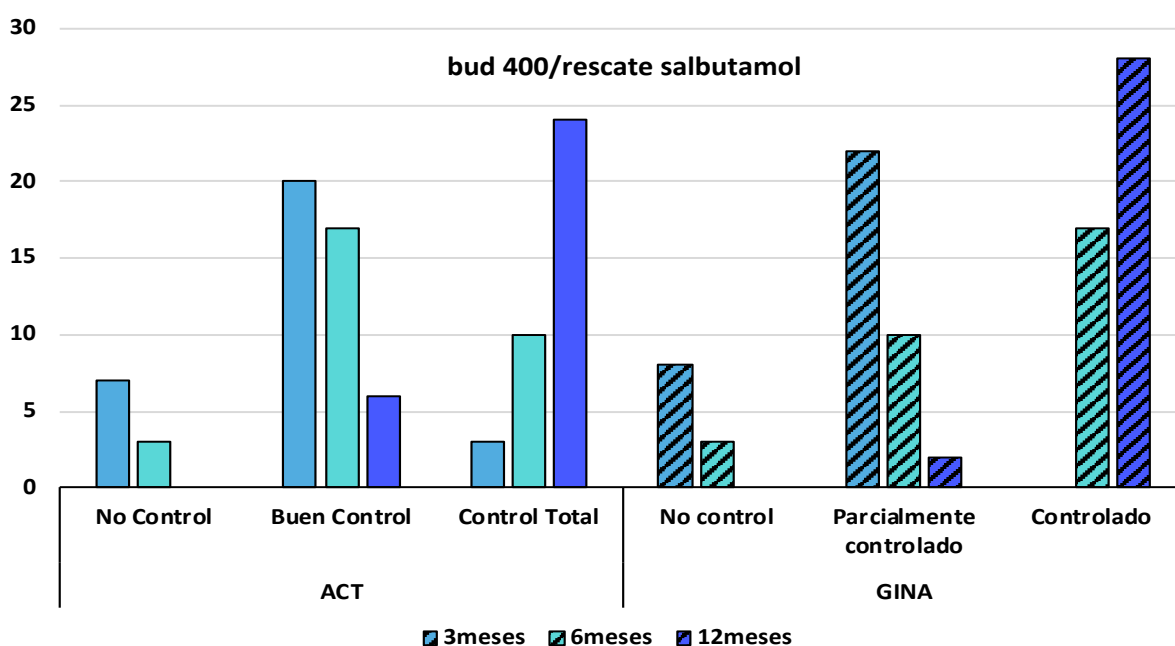


Figura 5. Tratamiento budesonida dosis media y rescate con salbutamol. Registro de pacientes a quienes se administró dosis media de budesonida como tratamiento de mantenimiento y salbutamol como rescate, evaluando su control de asma de acuerdo a la prueba control del asma infantil (ACT) y evaluación GINA a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento.

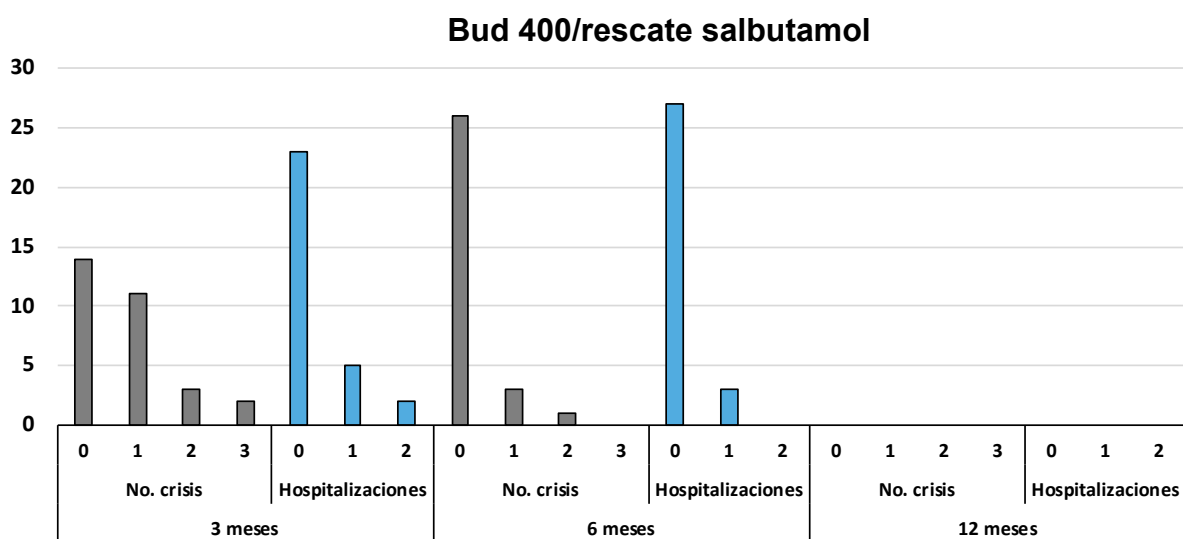


Figura 6. Número de crisis y hospitalizaciones con tratamiento media de budesonida y rescate con salbutamol. Registro de pacientes a quienes se administró dosis media de budesonida como tratamiento de mantenimiento y salbutamol de rescate, evaluando el número de crisis y hospitalizaciones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento

Tratamiento de dosis baja de budesonide con montelukast y rescate con salbutamol.

Al tercer grupo se le administró como tratamiento de mantenimiento budesonida 200 µg al día con montelukast a dosis de 4 y 5 mg/día y como tratamiento de rescate para crisis salbutamol 100 µg, se evaluó el control del asma a los 3 y 6 meses con la prueba ACT y la evaluación GINA arrojando los siguientes resultados:

Con este tratamiento se observó buen control del asma a los 3 y 6 meses de tratamiento representado por el 70% de los pacientes y alcanzó un control total del 86% a los 12 meses de tratamiento (Figura 7).

Además se evaluó el número de crisis y de hospitalizaciones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento, encontrando que el número de crisis y de hospitalizaciones disminuyeron conforme el paso del tiempo del tratamiento, sin embargo en este grupo si hubo 1 paciente que presentó crisis asmática a los 12 meses de tratamiento pero ninguno requirió de hospitalización (Figura 8).

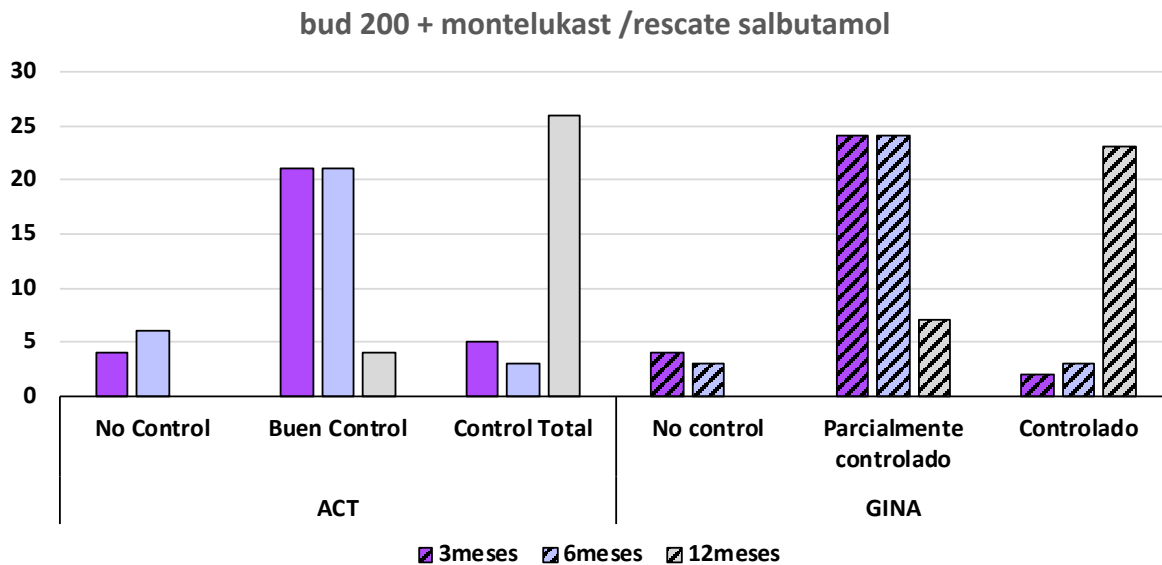


Figura 7. Tratamiento budesonida dosis baja con montelukast y rescate con salbutamol. Registro de pacientes a quienes se administró dosis baja de budesonida con montelukast como tratamiento de mantenimiento y salbutamol como rescate, evaluando su control de asma de acuerdo a la prueba control del asma infantil (ACT) y evaluación GINA a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento.

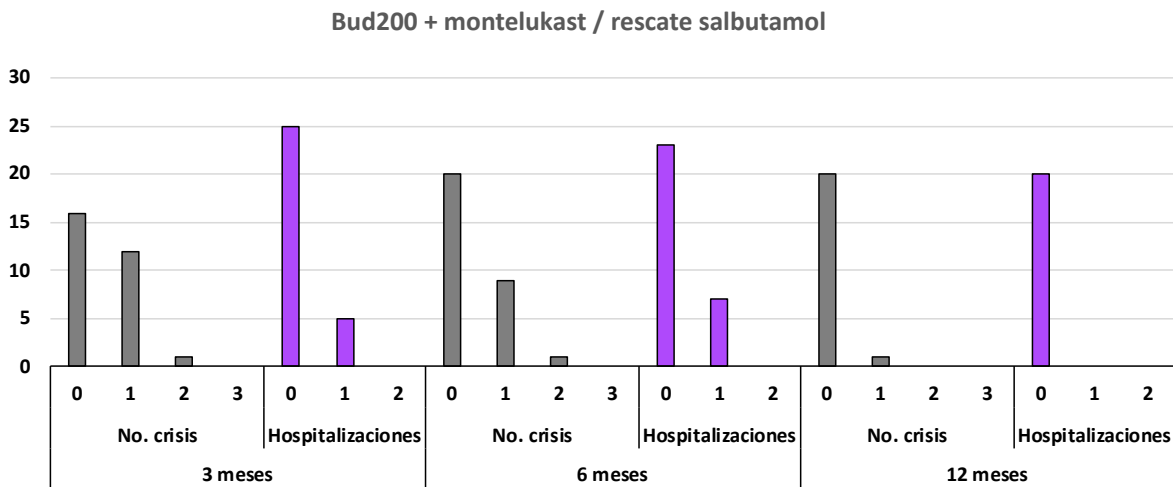


Figura 8. Número de crisis y hospitalizaciones con tratamiento budesonida dosis baja con montelukast y rescate con salbutamol. Registro de pacientes a quienes se administró dosis baja de budesonida con montelukast como tratamiento de mantenimiento y salbutamol de rescate, evaluando el número de crisis y hospitalizaciones a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento.

Discusión

El asma es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por inflamación crónica de las vías respiratorias, la cual es dada por diferentes mecanismos. Hasta la fecha ninguna monoterapia logra actuar sobre todos sus aspectos fisiopatológicos, lo cual nos explica por que la terapia combinada es una buena opción para su tratamiento y por consiguiente lograr un mejor control de la enfermedad. Además el asma es la enfermedad respiratoria crónica mas prevalente de todo el mundo, que al no estar controlada impacta sobre la calidad de vida de los pacientes, de ahí la importancia de continuar siendo estudiada. Se sabe bien que, afecta más a pacientes menores de 14 años. Sin embargo no existe literatura sobre el tratamiento en pacientes menores de 5 años, las recomendaciones en las guías actuales para tratamiento de asma son el resultado de la extrapolación de

estudios en niños mayores de esta edad. Por tal motivo se realizó el presente estudio con la finalidad de evaluar la respuesta al tratamiento combinado con budesonida-formoterol en pacientes con asma moderada de 2 a 4 años de edad.

En el presente estudio se demuestran que la mayor prevalencia a esta edad es en el sexo masculino con un 52% y la edad mas frecuente con diagnóstico de asma moderada dentro de este grupo etario fue de 26 a 30 meses con un 28.9%, quienes presentaron de 7 a 10 crisis por año antes de entrar al estudio, de los cuales la mayoría recibió tratamiento previo con beclometasona como primer tratamiento y esteroide intramuscular como segundo tratamiento, sin control de su enfermedad evaluada por la prueba control del asma infantil (ACT) y evaluación GINA.

En un ensayo doble ciego aleatorizado, en pacientes mayores de 12 años, se mostró que la budesonida-formoterol utilizada solo por razón necesaria fue más efectivo que un beta agonista de acción corta como único tratamiento en pacientes con asma leve, sin embargo también fue inferior a la terapia de mantenimiento con budesonida para control de los síntomas, pero fue similar para reducir el riesgo de exacerbaciones del asma, con un glucocorticoide a menor dosis y sin la necesidad de adherirse a un programa de terapia de mantenimiento, al igual que en otro ensayo multicéntrico doble ciego en pacientes de 12 años de edad (15,17).

Este estudio demostró que un 90% los pacientes tratados con dosis baja de budesonida combinada con formoterol como tratamiento de mantenimiento y de rescate lograron un buen control del asma y un 10% de control total a los 3 meses, pasando a control total en un 83% a los 6 meses y quedando solo un 17% en buen control, sin embargo el 100% de los pacientes lograron un control total del asma a los 12 meses de tratamiento. Además demostró que ningún paciente presentó crisis asmática, ni requirió de hospitalizaciones durante dicho tratamiento.

Se comparó con pacientes que recibieron tratamiento con dosis media de budesonida, con lo cual se demostró que solo el 80% alcanzó control total de los síntomas a los 12 meses y además si presentaron eventos de crisis asmáticas y hospitalizaciones durante este tratamiento. Con este tratamiento se observó un cambio en el control del asma mas lento comparado con el tratamiento de budesonida-formoterol.

También se comparó con tratamiento combinado con dosis baja de budesonide combinado y montelukast, con lo que se observó que el 86% alcanzó control total de los síntomas a los 12 meses de tratamiento y además también presentaron eventos de crisis asmáticas y hospitalizaciones durante este tratamiento. De igual forma que como el tratamiento de dosis media de budesonide, con este tratamiento se observó un cambio en el control del asma mas lento comparado con el tratamiento de budesonida-formoterol.

Además del control diario de los síntomas, el control general del asma también incluye la minimización del riesgo de resultados adversos, incluidas las exacerbaciones y los efectos adversos de los medicamentos (15). En nuestro estudio, el tratamiento con el que se presentaron menos exacerbaciones fue la terapia combinada de budesonide-formoterol.

Con dichos resultados se demuestra que el tratamiento con dosis media de budesonide y dosis baja de budesonide combinado con montelukast no demuestra ser superior al tratamiento combinado de dosis baja de budesonide y formoterol.

Conclusiones

En conclusión, el tratamiento de budesonida (dosis baja) con formoterol 320/18 μg al día, resulta estadística y clínicamente significativo en el mejor control del asma versus budesonide dosis media y budesonide dosis baja combinado con montelukast, sin diferencias importantes de seguridad, ya que no se reportó ningún efecto adverso. Los hallazgos de este estudio, respaldan la conveniencia de agregar la terapia de LABA en niños de 2 a 4 años de edad con asma moderada.

Limitaciones del estudio

- ⇒ Población heterogénea con gran diversidad en cuanto al estado socioeconómico, estilo de vida, nivel cultural, nivel educativo que en alguna medida influye en el cumplimiento del tratamiento
- ⇒ No existen otros estudios descriptivos sobre el uso dosis baja de corticoides inhalados combinados con beta 2 agonistas de acción prolongada en pacientes de 2 a 4 años de edad con asma moderada con los que se pueda comparar los resultados de este estudio.

Referencias bibliográficas

1. Llanos, Y., y Huerta, J. (2018). *Actualización en el tratamiento del asma*. (Tesis de posgrado). Universidad Autónoma de México, Ciudad de México.
2. Guía Mexicana del Asma. Revista Alergia México. 2017;64
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org
4. Sebastian, A., Arribas, J., Sampérez, G., y Duce, F. (2004). Tratamiento combinado en el asma: ¿siempre una constante?. *Arch Bronconeumol*, 40 (3), 11-14.
5. Díaz, Aa., y Gómez, J., (2015). *Factores de riesgo desencadenantes para la hospitalización de pacientes de 3 a 17 años de edad con crisis de asma en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos*. (Tesis). Universidad Autónoma de México, Ciudad de México.
6. Gema. Guía española para manejo del asma. 2018
7. Ocampo, J., Gaviria, R., y Sánchez, J. (2017). Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir de ISAAC y otros estudios. *Revista Alergia México*, 64(2), 188-197.

8. Cedeño, M., Del Río, B., y Del Río, J. (2018). *Frecuencia del uso de esteroides inhalados, combinación de corticoide inhalado con beta 2 agonistas de larga acción y antileucotrienos, referida por los familiares de niños escolares y adolescentes con asma en dos estados de la república mexicana.* (Tesis). Universidad Autónoma de México, Ciudad de México.
9. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, Rosenzweig JC, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:817-25.
10. Holmgren, N. (2017). Corticoides inhalados. *Neumología Pediátrica*, 73-76.
11. Chuaham, B., Salah, R., y Ducharme, F. (2013). Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *The Cochrane Library*, 10, 2-53.
12. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org
13. Pearlman, D., Eckerwall, G., et al. (2017). Efficacy and safety of budesonide/formoterol pMDI vs budesonide pMDI in asthmatic children (6-<12 years). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 118,489-99.
14. Diagnóstico y tratamiento del asma en menores de 18 años en el primero y segundo niveles de atención; México: Secretaría de Salud; 2008.
15. O'Byrne, P., FitzGerald, M., et al. (2018). Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 378(20), 1865-1876.
16. Beasley, R., Holliday, M., et al. (2019). Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 1-11.

17. Bateman, E., Reddel, H., et al. (2018). As Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *The New England Journal of Medicine*, 378(20), 1877-1887.



1. El protocolo corresponde a:

a) Investigación sin riesgo ¹

SI NO

¹*Técnicas y métodos de investigación documental, no se realiza intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales, es decir, sólo entrevistas, revisión de expedientes clínicos, cuestionarios en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta.*

b) Investigación con riesgo mínimo ²

SI NO

²*Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos para diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: somatometría, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 40 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean medicamentos de investigación no registrados por la Secretaría de Salud (SS).*

c) Investigación con riesgo mayor que el mínimo ³

SI NO

³*Aquel estudio en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas entre las que se consideran: estudios con exposición a radiaciones, ensayos clínicos para estudios farmacológicos en fases II a IV para medicamentos que no son considerados de uso común o con modalidades en sus indicaciones o vías de administración diferentes a los establecidos; ensayos clínicos con nuevos dispositivos o procedimientos quirúrgicos extracción de sangre mayor del 2 % de volumen circulantes en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o*

procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

2. ¿Se incluye formato de consentimiento informado? ⁴

SI NO

4. Deberá incluirse en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo y con riesgo mínimo. Tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensarse al investigador la obtención del consentimiento informado por escrito.

3. En el caso de incluir el Formato de Consentimiento Informado, señalar si están integrados los siguientes aspectos:

- | | | | | |
|---|----|-------------------------------------|----|--------------------------|
| a) Justificación y objetivos de la investigación | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| b) Descripción de procedimientos a realizar y su propósito | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| c) Molestias y riesgos esperados | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| d) Beneficios que pudieran obtenerse | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| e) Posibles contribuciones y beneficios para participantes y sociedad | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| f) Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| g) Garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| h) Menciona la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| i) La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |
| j) El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando | SI | <input checked="" type="checkbox"/> | NO | <input type="checkbox"/> |

- k) La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación y, que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación SI NO
- l) Indica los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación SI NO
- m) Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y en su nombre firmará otra persona que él designe SI NO
- n) El nombre y teléfono a la que el sujeto de investigación podrá dirigirse en caso de duda SI NO
- ñ) La seguridad de que el paciente se referiría para atención médica apropiada en caso necesario SI NO

4. Si el proyecto comprende investigación en menores de edad o incapaces

- a) El investigador debe asegurarse previamente de que se han hecho estudios semejantes en personas de mayor edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades SI NO
- b) Se obtiene el escrito de consentimiento informado de quienes ejercen la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate. SI NO
- c) Cuando la incapacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, el investigador obtiene además la aceptación del sujeto de investigación, después de explicar lo que se pretende hacer. SI NO

5. Si el proyecto comprende investigación en mujeres de edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y en recién nacidos.

NO PROCEDE

- a) ¿Se aseguró el investigador que existen investigaciones realizadas en mujeres no embarazadas que demuestren su seguridad, a excepción de estudios específicos que requieran de dicha condición?

SI NO

b) Si es investigación de riesgo mayor al mínimo, se asegura que existe beneficio terapéutico (las investigaciones sin beneficio terapéutico sobre el embarazo en mujeres embarazadas, no deberán representar un riesgo mayor al mínimo para la mujer, el embrión o el feto) SI NO

c) Que las mujeres no están embarazadas, previamente a su aceptación como sujetos de investigación SI NO

d) Que se procura disminuir las posibilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación

SI NO

e) Se planea obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso (el consentimiento del cónyuge o concubinario sólo podrá dispensarse en caso de incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para proporcionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o bien cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido) SI NO

f) La descripción del Proceso para obtener el consentimiento de participación en el estudio

SI NO

g) Se entrega de una copia del consentimiento a los responsables del cuidado del paciente

SI NO

h) La descripción de las medidas que se piensan seguir para mantener la confidencialidad de la información

SI NO

i) La experiencia del investigador principal y co-investigadores en este tipo de investigación

SI NO

j) Las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y para la sociedad

SI NO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: **“TRATAMIENTO COMBINADO BUDESONIDA- FORMOTEROL EN PACIENTES DE 2 A 4 AÑOS CON ASMA MODERADA”**

Investigador principal: **Iatziri Tzirahuen Vazquez Jaimez**

Sede donde se realizará el estudio: **La Paz, BCS.**

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. Siéntese 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.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los glucocorticoides inhalados son la terapia antiinflamatoria más efectiva; sin embargo, cuando existe asma moderada usualmente no producen un control total de la enfermedad. Es por esto que su combinación con otros medicamentos con acción antiinflamatoria por inhibición de síntesis de leucotrienos como montelukast o medicamentos con acción broncodilatadora prolongada como formoterol podría potenciar el efecto de los glucocorticoides inhalados por efecto aditivo o sinérgico. Por esta razón resulta útil estudiar terapias combinadas para atacar diferentes componentes patogénicos y con ello lograr un mejor control de la enfermedad.

No existen estudios que comparen el tratamiento combinado de dosis baja de corticoesteroide con agonistas Beta 2 de acción prolongada en niños menores de 5 años; el contar con esta alternativa de tratamiento y compararla con otros esquemas de tratamiento, valorando su eficacia y seguridad es importante para otorgar un mejor tratamiento a este grupo de edad y por consiguiente un control adecuado de su enfermedad.

Por tal motivo se realizó este estudio para comparar la respuesta al tratamiento combinado con dosis baja de budesonide y formoterol, dosis baja de budesonide y montelukast y dosis medias de budesonide en niños de 2 a 4 años de edad con diagnóstico de asma moderada.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le esta invitando a participar en el estudio que tiene como objetivo:

Evaluar la eficacia del tratamiento combinado budesonida-formoterol en niños de 2 a 4 años asma moderada en una población del Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra y en la consulta privada de inmunología y alergología pediátrica en la ciudad de la Paz, Baja California Sur.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

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 se le dará el medicamento de acuerdo al grupo estudiado.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Posterior a la administración del medicamento puede haber efectos secundarios como taquicardia, dolor de cabeza, náuseas, vómito, etc.

En caso de que presente un efecto adverso o secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido

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, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad
- No recibirá pago por su participación
- En el transcurso del estudio podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores
- En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado anexa a este documento

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 del participante o del padre o tutor

Fecha

Testigo

Fecha

Testigo

Fecha

Esta parte debe ser completada por el investigador:

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 y 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



FORMATO COMITÉ DE BIOSEGURIDAD

FECHA	DIA	MES	AÑO
	18	01	2018

NÚMERO ASIGNADO POR LA DIRECCION DE INVESTIGACIÓN A SU PROYECTO:

032-032-2019

TÍTULO COMPLETO DE SU PROYECTO:
TRATAMIENTO COMBINADO BUDESONIDA- FORMOTEROL EN PACIENTES DE 2 A 4 AÑOS CON ASMA MODERADA

Evaluación

A. Indique el nivel de Bioseguridad de este estudio.

BSL1, BSL2, BSL3 o BSL4	
No aplica	X

B. En el desarrollo de este protocolo trabajarán con muestras biológicas de pacientes, modelos animales, microorganismos, plásmidos, organismos genéticamente modificados y/o utilizará material radioactivo, fuentes radiactivas no encapsuladas o agente(s) corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos o inflamables?

SI	NO aplica
----	------------------

Si la respuesta es "NO aplica" a las preguntas anteriores lea el siguiente párrafo, firme y entregue únicamente esta hoja.

Como investigador responsable del protocolo de investigación sometido a revisión por el Comité de Bioseguridad CERTIFICO, bajo protesta de decir verdad, que la información proporcionada es verdad.

Nombre y firma del(los) investigador(es) responsable(s)

En caso de que la respuesta sea “SI” a la pregunta 2 continúe proporcionando toda la información que se solicita a continuación:

1. Durante el desarrollo del protocolo utilizará y/o generará materiales o Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI) como son muestras clínicas, tejidos humanos, modelos animales o microorganismos?

SI	NO
----	----

1a. Anote en cada renglón el nombre del **RPBI**, los lugares específicos en donde se obtendrán y donde se llevará a cabo el análisis de las muestras biológicas.

MATERIAL	LUGAR DE TOMA DE MUESTRA	LUGAR DE ANÁLISIS DE LA MUESTRA
a)		
b)		
c)		
d)		
e)		
f)		

1b. Describa los procedimientos que utilizará para inactivarlos, manejarlos y desecharlos. Especifique claramente el color de los envases en que los deposita.

MATERIAL	PROCEDIMIENTO	COLOR DE ENVASE
a)		
b)		
c)		
d)		
e)		
f)		

2.- Si en su proyecto utilizarán metodologías que involucren **DNA recombinante (DNAr)**, llene la siguiente tabla. Si es necesario anexe líneas.

ORIGEN DEL DNA	HUÉSPED	VECTOR	GRUPO DE RIESGO	USO EXPERIMENTAL

2a. Mencione las medidas de confinamiento para el manejo de riesgo, que utilizará en las actividades que involucren DNA recombinante.

2b. Describa el procedimiento para el posible tratamiento y medidas para la eliminación de residuos que involucren DNA recombinante o fragmentos de ácidos nucleicos de cualquier origen generados en la realización del proyecto.

2c Si en su protocolo se expondrá a animales vivos a rDNA, células con rDNA o virus recombinantes, describa su procedimiento de emergencia en caso de liberación accidental de algún animal expuesto a rDNA.

3- En su proyecto, ¿utilizará y/o generará materiales o Residuos Químicos Peligrosos (RQP) con características CRETl (corrosivo, reactivo, explosivo, tóxico, inflamable)?

SI	NO
----	----

3a.- Anote en cada fila el nombre de los materiales peligrosos o RQP, su código CRETl, el procedimiento para desecharlos y lineamientos para atender emergencias en caso de ruptura del envase, derrame, ingestión o inhalación accidental

MATERIAL	CODIGO CRETl	PROCEDIMIENTO PARA DESECHARLO	LINEAMIENTOS DE EMERGENCIA
a)			
b)			
c)			
d)			
e)			

4.- ¿En el proyecto se utilizará cualquier fuente de radiaciones ionizantes (rayos X, rayos gamma, partículas alfa, beta, neutrones o cualquier material radiactivo) o fuentes radiactivas no encapsuladas?

SI	No
----	----

4a. Señale el tipo de radiación que utilizará.

4b. Indique cuanta radiación recibirá el paciente por día y/o experimento, estudio, etc

4c. Lugar donde se realizará la manipulación del material radiactivo

4d. Describa el procedimiento que usará para el desecho de los residuos radiactivos

4e. Indique el número de licencia de la CNSNS y nombre del encargado de seguridad radiológica autorizado para uso de dichas fuentes y lugar (ej. nombre del laboratorio, dirección, teléfono, etc.) de asignación.

5. Si las muestras (desechos o cualquier producto o sustancia de origen humano, animal o microorganismos) tuvieran que ser transportadas entre las diferentes áreas del hospital, de otra institución al HGEJMS o fuera de nuestra Institución, especifique:

- CÓMO:
- QUIÉN:
- PERIODICIDAD:
- PERMISO OTORGADO POR LA COFEPRIS A LA COMPAÑIA QUE TRANSPORTARÁ LAS MUESTRAS.

6. Describa brevemente la infraestructura y condiciones de trabajo con que cuenta para la realización de su proyecto, en relación con los puntos anteriores.

7. Si tiene algún comentario adicional, por favor, escríbalo abajo

NOTA: *Cuando el protocolo se realice en colaboración con otras instituciones e incluya el manejo de cualquier muestra de origen humano, animal o de algún microorganismo, así como el manejo de algún reactivo peligroso (CRETI), se requiere anexar el formato de aprobación por parte de la Comisión de Bioseguridad de la o las instituciones que se responsabilizaran de tomar, procesar, transportar y/o desechar las muestras o reactivos; así mismo, en estos proyectos se deberá anexar un apartado de bioseguridad detallando como se manejarán y desecharán los RPBI o CRETÍ.*

Se deberá anexar el comprobante de asistencia a cursos de manejo de residuos peligrosos, productos y/o materiales infectocontagiosos de algún participante del proyecto de investigación.

Nombre y firma del investigador
responsable

Nombre y firma del técnico
responsable



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Registro de Protocolo: HGEJMS/ 032-032-2019 .

Título del Protocolo: TRATAMIENTO COMBINADO BUDESONIDA- FORMOTEROL EN PACIENTES DE 2 A 4 AÑOS CON ASMA MODERADA

Investigador Principal: Iatziri Tzirahuen Vazquez Jaimez

Fecha de sometimiento del proyecto: Enero 2018

Fecha de aprobación por las comisiones: Enero 2018

Fecha aproximada de término: Mayo 2019

Instrucciones: Favor de anotar en los encabezados de las columnas los meses y año del bimestre a planificar. En el renglón que corresponda marcar con una X para la actividad correspondiente si aplica en el protocolo.

Fecha de inicio: (mes/año)	BIMESTRE											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ACTIVIDAD												
Obtención de insumos	x											
Estandarización de técnica		x										
Inclusión de pacientes			x									
Realización de estudios				x								
Análisis de los estudios					x	x	x					
Presentación de resultados								x	x			
Elaboración de manuscritos										x	x	
Publicación												x

OTRAS ACTIVIDADES (ESPECIFICAR)

Nombre y firma del investigador principal

1. Título

TRATAMIENTO COMBINADO BUDESONIDA-FORMOTEROL EN PACIENTES DE 2 A 4 AÑOS CON ASMA MODERADA

2. Investigador responsable

Nombre	latziri Tzirahuen Vazquez Jaimez	Firma
Puesto	Residente de tercer año de pediatría	
Depto. o Servicio	Pediatría	
Teléfono	3123114430	Extensión
Correo electrónico	iatziritvj@hotmail.com	Celular 3121000001

3. Investigador suplente

Nombre	César Fireth Pozo Beltrán	Firma
Depto. o Servicio	Pediatría	
Teléfono	1750505	Extensión 6546
Correo electrónico	Firepo11@hotmail.com	Celular 6643565271

4. Fuente de financiamiento

Fondos Federales Fondos externos

5. Tipo de investigación

Básica Clínica Epidemiológica Económica Otra

6. Programación

Fecha de inicio :	Enero 2018
Fecha de término:	Mayo 2019

7. Productos a entregar (anote la cantidad en los recuadros)

Artículos científicos Libros Capítulos de libro
 Tesis de maestría Tesis de doctorado Ponencias o carteles

8. Investigadores Participantes (sin incluir al responsable y suplente)*:

Nombre	Departamento	Otra Institución	Firma

*Agregar más filas a la tabla en caso necesario.