



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE
OXIMETAZOLINA E IPRATROPIO EN APLICACIÓN
TÓPICA NASAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA TOS
ASOCIADA A CATARRO COMÚN**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA JOSÉ GÓMEZ AVILÉS

TUTOR DE TESIS:

DR. PABLO CRTES BORREGO

CO TUTOR DE TESIS:

DRA. CLAUDIA GARRIDO GALINDO

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2023





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.

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
TITULAR DE SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. DAYANNA ALVAREZ MONTER
JEFA DE DEPARTAMENTO DE FORMACIÓN DE POSGRADO

DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA
TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

DR PABLO CORTES BORREGO
ASESOR DE TESIS Y RESPONSABLE DE LA INVESTIGACIÓN

DRA CLAUDIA GARRIDO GALINDO
COTUTORA DE TESIS

Índice	III
Resumen	IV
Antecedentes	1
Planteamiento del problema	7
Justificación	7
Pregunta de investigación	8
Hipótesis	8
Objetivos	8
Material y métodos	9
Recursos humanos	13
Definición de variables	13
Implicaciones éticas	14
Resultados	15
Discusión	19
Conclusiones	20
Limitaciones	21
Bibliografía	22
Anexos	24

Resumen

Introducción. La tos es el principal motivo de consulta en el quehacer del neumólogo pediatra, si bien durante el resfriado común es uno de los síntomas más comunes, suele ser muy molesto y preocupante tanto para el médico tratante como para los cuidadores principales. Existen múltiples receptores nerviosos que desencadenan el reflejo de la tos a lo largo de toda la vía respiratoria y que pueden ser estimulados por múltiples factores; como lo es la presencia de descarga postnasal de secreciones. Con el presente estudio se pretende demostrar la eficacia de la aplicación tópica nasal de oximetazolina e ipratropio en el tratamiento para disminuir intensidad y duración de la tos durante el resfriado común.

Objetivos Evaluar la eficacia de una combinación de oximetazolina e ipratropio, aplicada por vía tópica nasal, para disminuir la duración e intensidad de la tos asociada a catarro común en niños, en comparación con la aplicación tópica nasal placebo.

Metodología Se incluyeron a todos los niños que acudieron a consulta externa o al servicio de urgencias del INER que cumplieron con los criterios de inclusión. Posterior a haber firmado los consentimientos informados. Los pacientes fueron asignados de manera aleatorizada a recibir tratamiento placebo o experimental. Se les dio un diario donde debieron anotar intensidad de la tos por la mañana y por la noche. Se les dio en total dos consultas presenciales y una teleconsulta para conocer los cambios clínicos a lo largo del estudio.

Resultados Se reclutaron 14 niños en total, una vez aleatorizados a los dos grupos de estudio observamos que ambos grupos resultaron homogéneos. Se observó una tendencia a una mayor disminución de la tos en el grupo experimental contra el grupo control (tos diurna $p = 0.01$ vs $p = 0.11$, tos nocturna $p = 0.054$ vs $p = 0.28$).

Conclusiones con este estudio no podemos concluir de manera asertiva la eficacia de la aplicación de manera tópica nasal de oximetazolina e ipratropio por las limitaciones que conlleva una muestra pequeña. Sin embargo, si observamos una tendencia a la mejoría pronta de la intensidad de la tos en el grupo experimental por lo que debería ampliarse este estudio en una población mayor para demostrar la efectividad de este tratamiento.

Antecedentes

Entendemos a la tos como un reflejo fisiológico complejo que consiste en una espiración violenta con el fin de mantener las vías respiratorias libres de elementos extraños y expulsar el exceso de secreciones producidas en condiciones reológicas anormales.

Los receptores nerviosos de la tos están localizados a lo largo de las vías respiratorias, desde la laringe hasta los bronquios segmentarios, y se estimulan por irritación química, estimulación táctil y fuerzas mecánicas. El reflejo de la tos tiene una vía aferente a través de ramas del nervio vago y laríngeo hacia el tronco cerebral, teniendo una modulación cortical; y una vía eferente motora que incluye los músculos respiratorios. Las infecciones respiratorias de vías altas, la hiperreactividad bronquial, el asma, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, entre otros, producen aumento de la sensibilidad de los receptores de la tos.

Los estímulos que provocan la tos pueden clasificarse en:

Inflamatorios: infecciones (bronquitis, resfriado común), consumo excesivo de cigarrillos. Los estímulos inflamatorios son la causa más frecuente de tos en los niños. Se inicia por el edema y la hiperemia de las mucosas respiratorias.

Mecánicos: se produce por la inhalación de partículas como las del polvo, por la compresión de las vías respiratorias, el ejercicio o alteraciones de presión/tensión sobre estas estructuras (lesiones que se asocian a un descenso de la elasticidad pulmonar: atelectasias, fibrointersticiales).

Químicos: por inhalación de gases irritantes (humo de tabaco, vapores químicos).

Térmicos: pueden deberse a la inhalación del aire muy caliente o frío.

Para que se lleve a cabo el reflejo de la tos se describen 3 fases:

Fase inspiratoria: consiste en inspirar el mayor volumen de aire posible.

Fase compresiva: incluye el cierre de la glotis y aumento de la presión intratorácica por medio de la contracción de la musculatura abdominal.

Fase expulsiva: se produce una expulsión violenta del volumen al mayor flujo posible.

Podemos describir dos principales características clínicas de la tos:

Tos seca de tipo irritativa que no se acompaña de expectoración.

Tos húmeda es la que se acompaña de expectoración y ejerce su papel de protección de las vías respiratorias eliminando el moco acumulado. Si bien usualmente los niños que presentan tos húmeda no son capaces de expectorar, la acumulación de moco y estimulación de la tos están presentes en toda la vía aérea superior.

De acuerdo al comportamiento a través del tiempo, podemos clasificar la tos en:

Tos aguda: duración en 2 semanas a 4 semanas. En la mayoría de niños se debe a una infección de vías respiratorias altas que habitualmente se resuelven de manera espontánea. Los niños preescolares pueden tener al año hasta 8-10 episodios de IRVA, por lo que en ocasiones la tos puede prolongarse más de 2 semanas (22). En este apartado no debemos olvidar la posibilidad de inhalación de un cuerpo extraño o las infecciones bacterianas.

Tos subaguda: entre la tos aguda y la crónica existe un período gris que se conoce como tos subaguda. Las guías Americana y Australiana Neozelandesa la definen como una tos que dura 4 semanas, y la guía Británica establece el límite en 8 semanas. En la mayoría de los casos se debe a IRVA o a infecciones bacterianas que se alargan en el tiempo o se solapan unas con otras. La actitud recomendada es observación, y si la tos se prolonga más de 4 semanas, realizar una radiografía de tórax; si esta es normal, debe hacerse un seguimiento del niño durante 6-8

semanas. Si la tos no remite, se considera que, por duración, es una tos crónica, por lo que se deben iniciar las pautas diagnósticas y terapéuticas de la misma.

Tos crónica en el niño: es la que dura más allá de 4 semanas, de acuerdo con las guías americana y australiana-neozelandesa, o más de 8 semanas, de acuerdo con la guía británica. Las causas de tos crónica en el niño varían en función de la edad. Marchant et al. realizaron un estudio etiológico en niños preescolares con tos crónica, siendo la causa más frecuente la bronquitis bacteriana persistente (40%), posteriormente la resolución espontánea secundaria a prolongación o superposición de una infección de vías respiratorias altas, y solo el 10% de los casos se debieron a asma, síndrome de la vía aérea superior o enfermedad por reflujo gastroesofágico. En el estudio de Asilsoy et al. en niños escolares, las causas de tos más frecuentes fueron asma (25%), bronquitis bacteriana persistente (23%), síndrome de la vía aérea superior (20%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (5%). A partir de la adolescencia las causas de tos crónica se consideran similares a las del adulto.

Para evaluar la efectividad de la tos se usa la medición de pico flujo espiratorio usando un dispositivo mecánico utilizado comúnmente para la evaluación del flujo espiratorio máximo (FEM), o a través de un neumotacómetro, dispositivo electrónico utilizado habitualmente en la realización de espirometrías.

La tos es uno de los síntomas más comunes por el que los pacientes buscan atención médica, siendo su causa más frecuente la infección de vías aéreas altas, incluyendo el catarro común [1]. Hasta ahora no se ha encontrado efectividad en los medicamentos para tratar la tos producida por el catarro común [2-5] y, dado que este tipo de tos suele autolimitarse, la literatura actual sugiere no dar tratamiento, tranquilizar al paciente o a sus padres y tomar una conducta expectante [6-9]. Más aún, diversos estudios controlados con placebo en pacientes con tos aguda o crónica concluyen que los agentes farmacológicos habitualmente recomendados para el tratamiento de la tos carecen de eficacia [10-12].

El catarro común es una enfermedad viral que afecta a las personas de todas las edades. Su fisiopatología consiste en que las citocinas liberadas localmente y la estimulación colinérgica dilatan a las arteriolas nasales, aumentando el flujo hacia los sinusoides vasculares nasales y facilitando así la tumefacción de los tejidos y la obstrucción nasal (característica eréctil del tejido) y provocando trasudación hacia la luz nasal [14-16]. Por otro lado, la activación colinérgica provoca estimulación de las glándulas submucosas, que vierten su secreción a la luz de las fosas nasales. Así, la rinorrea refleja una mezcla de productos secretados por las glándulas submucosas y/o células caliciformes, así como de productos vasculares que debido al incremento de la permeabilidad vascular se filtran hacia la lámina propia y luego pasan a la luz nasal [17, 18]. Si bien la mayor parte de la rinorrea se expulsa por la apertura anterior de las fosas nasales, es posible que parte de estas secreciones fluyan hacia la parte posterior (descarga nasal posterior), tal como ocurre en otras afecciones como la rinosinusitis [19, 20].

Otros síntomas se pueden asociar a la tos durante el resfriado común, como lo es la carraspera. La carraspera, definida por la RAE como “cierta aspereza en la garganta que obliga a desembarazarla tosiendo”, nos traduce la presencia de secreciones que estimulan los receptores de la tos presentes en la nasofaringe. Por esto ante la sensación de carraspera el reflejo automático es emitir una tos. Otro síntoma asociado es el ronquido, el cual es un ruido que se produce cuando existe obstrucción a nivel de cavidad nasal y orofaringe. Por lo que la presencia de ronquido durante un cuadro de resfriado común, en niños previamente sanos que no suelen roncar, traduce la presencia de obstrucción nasofaríngea ya sea por abundantes secreciones y/o congestión nasal.

La rinorrea es un síntoma frecuente durante el resfriado, se explica por la respuesta parasimpática del epitelio nasal produciendo una hipersecreción de las glándulas nasales, que provoca un trasudado tisular. La rinorrea puede ser unilateral, anterior o posterior.

El goteo postnasal en rinosinusitis está bien descrito como causa de tos húmeda crónica, sin embargo, no está bien estudiado en pacientes pediátricos como causa de tos crónica o aguda.

En los últimos años, se han descrito tanto los síntomas característicos del resfriado común y su duración aproximada en niños. Tanto la tos, carraspera y rinorrea suelen ser síntomas que se presentan de manera simultánea en niños con esta patología aguda.

De acuerdo a los centros de prevención y control de enfermedades en los Estados Unidos los síntomas del resfriado común en niños alcanzan su punto máximo dentro de los primeros tres días, y la tos y congestión nasal pueden durar hasta los 10-14 días. Los principales síntomas incluyen: Estornudos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta, tos, goteo postnasal, lagrimeo y fiebre.

En el niño sano en edad escolar y sin antecedentes de IRVA en las 4 semanas previas puede toser hasta 34 veces al día. Aun así, la tos es el principal motivo de la consulta pediátrica, que no solo afecta al niño enfermo, sino que tiene un impacto negativo en el sueño, en la actividad diaria y repercute en la calidad de vida del niño y de sus cuidadores principales.

El tratamiento habitual del catarro común consiste en el uso de medicamentos sistémicos, combinando un antihistamínico, un vasoconstrictor, y en ocasiones un antipirético y un antitusivo. El arsenal terapéutico es amplio, pero aún son escasos los estudios en población pediátrica que avalan científicamente la efectividad de estos fármacos.

Sin embargo, en relación a medicamentos de aplicación tópica nasal los estudios son muy escasos y se enfocan al uso de vasoconstrictores como la oxilometazolina y su derivado, la oximetazolina, habiéndose demostrado su eficacia para el control de la congestión nasal [21-24]. El mecanismo de este efecto benéfico es la

estimulación de los receptores adrenérgicos alfa en el músculo liso de las arteriolas nasales, cuya contracción disminuye la congestión del tejido eréctil y reduce el flujo de la microcirculación [25].

Por otro lado, debido a que la hipersecreción de moco (rinorrea) es parte importante de la sintomatología del catarro y a que las glándulas submucosas están bajo el control parasimpático a través de receptores M_3 [26], se ha evaluado la capacidad de un antagonista inespecífico de los receptores muscarínicos como es el ipratropio [27]. Estos estudios han corroborado que, efectivamente, la aplicación local de ipratropio a la mucosa nasal disminuye la rinorrea asociada a catarro [28]. Actualmente su aplicación nasal se encuentra aprobado por la asociación española de pediatría como tratamiento coadyuvante para la rinitis alérgica y no alérgica. Así como la Asociación americana de pediatría también refiere su uso nasal durante el resfriado común como alivio sintomático durante el resfriado común, sin hacer énfasis sobre su efecto sobre la tos.

En 2007 Eccles y col. [22] hicieron un estudio en 864 sujetos con catarro común en el que a la xilometazolina le añadieron el anticolinérgico ipratropio. Encontraron que la aplicación local de ambos medicamentos tenía un efecto superior que el placebo y que la xilometazolina para el control de la rinorrea y la congestión nasal; sin embargo, no se evaluó su efecto sobre la tos.

La tos seca o húmeda es un síntoma que puede asociarse al catarro común en un 40% a 70% de los casos [16, 29, 30] y su mecanismo de producción podría ser múltiple. Indudablemente la expansión del proceso inflamatorio hasta alcanzar la laringe y tráquea generaría mayor sensibilidad de los receptores para la tos situados a ese nivel y podría explicar la ocurrencia de tos. Sin embargo, dos mecanismos adicionales que explicarían la tos asociada a catarro común podrían ser: a) la descarga nasal posterior, que al alcanzar la laringe o la hipofaringe podría ser causa de tos, tal como se ha considerado en otras patologías [19, 20], y b) la generación de reflejos neurales productores de tos e iniciados a nivel de mucosa nasal, tal como se ha demostrado en modelos animales [31-33]. En este sentido, la mezcla de

oximetazolina e ipratropio podría inhibir estos dos últimos mecanismos, ya que ambos medicamentos tienen la capacidad de disminuir las secreciones nasales y, además, el ipratropio puede bloquear receptores presinápticos muscarínicos o de otro tipo en fibras sensoriales nasales, inhibiendo así la generación de reflejos neurales productores de tos [34, 35].

El manejo de la tos en el niño debe hacerse de acuerdo con las directrices propias de la edad pediátrica, que difieren notablemente de las guías empleadas en el adulto.

Planteamiento del problema

La tos es uno de los síntomas más comunes por los que los pacientes buscan atención, sin embargo, no existe en la terapéutica médica actual un agente atusivo que haya demostrado científicamente una eficacia para el alivio de la tos, a excepción de la codeína y la morfina cuyo uso de ninguna manera puede ser generalizado. Lo anterior ha dado como resultado la proliferación de una gran cantidad de remedios médicos y no médicos cuya eficacia no ha podido ser demostrada.

Justificación

El catarro común es uno de los padecimientos más frecuentes del ser humano, y la tos puede ser uno de los síntomas más relevantes. Por lo tanto, es importante buscar alternativas terapéuticas encaminadas a disminuir la tos en este padecimiento.

En este estudio pretendemos evaluar si la combinación de oximetazolina e ipratropio es eficaz para disminuir la tos asociada a catarro común. Esta combinación ya ha sido evaluada en un estudio previo en Inglaterra y se ha demostrado su eficacia para disminuir congestión nasal y la rinorrea, pero en dicho estudio no se evaluó la tos.

Pregunta de investigación

¿La aplicación tópica nasal de oximetazolina e ipratropio es efectiva para disminuir la intensidad de la tos durante el resfriado común?

Hipótesis

La aplicación tópica nasal de una combinación de oximetazolina e ipratropio disminuirá la intensidad y la duración de la tos asociada a un catarro común en comparación con la aplicación tópica de placebo.

Objetivos

- 1.- Evaluar la eficacia de una combinación de oximetazolina e ipratropio, aplicada por vía tópica nasal, para disminuir la intensidad de la tos asociada a catarro común en niños, en comparación con la aplicación tópica nasal placebo
- 2.- Evaluar la eficacia de una combinación de oximetazolina e ipratropio, aplicada por vía tópica nasal, para disminuir la duración de la tos asociada a catarro común en niños, en comparación con la aplicación tópica nasal placebo.

Métodos

Descripción general del estudio:

Para este estudio se incluyeron niños con tos asociada a catarro común que acudieron al INER y que fueron evaluados por el servicio de pediatría, ya sea en consulta externa o en el servicio de urgencias. Se incluyeron también niños reclutados en la consulta privada de los médicos participantes. Si los pacientes cumplieron los criterios de selección, se invitó al niño y a sus padres a participar en el estudio, solicitando la carta de asentimiento (anexoV) y el consentimiento informado (anexoII) respectivamente. Después de esto los pacientes recibieron una consulta pediátrica con alguno de los investigadores donde se llenó la historia clínica (anexoIII) diseñada para este estudio. Los niños fueron asignados a uno de los dos grupos de tratamiento mediante sorteo aleatorio generado en computadora. Se les proporcionó a los padres una dotación del medicamento de prueba o placebo, según el grupo asignado (el evaluador no supo a que grupo fue asignado). El tratamiento tuvo una duración de 5 días. Independientemente del grupo asignado, todos los pacientes recibieron el tratamiento que el médico evaluador consideró necesario para el tratamiento de catarro común, pero dicho tratamiento no incluyó aseo nasal, antitusivos, antivirales o remedios alternativos. Se les pidió a los niños y a los padres de forma conjunta llenar un diario (anexoIV) en el que deberían anotar en las mañanas y en las noches la intensidad de la tos. El día 3 se hizo una llamada telefónica para conocer los cambios clínicos y reforzar la adherencia al tratamiento. Finalmente el día 7 se evaluó en consulta externa, recogiendo en esa visita el diario.

Criterios de Inclusión

- Niños en edad escolar 6-12 años
- Cualquier sexo
- Con diagnóstico de catarro común acompañado de tos, cuyos síntomas hayan iniciado dentro de las últimas 72 horas
- Que el niño y sus padres o responsable legal acepte la participación mediante la firma de carta de asentimiento y de consentimiento informado, respectivamente.

Criterios de exclusión

- Pacientes con alguna enfermedad respiratoria que condicione por sí misma la presencia de tos o que modifique la evolución habitual del catarro común incluyendo:
 - Rinitis Alérgica
 - Asma o cualquier otro tipo de neuropatía crónica
 - Secuelas de bronquiolitis
 - Malformaciones craneofaciales
- Niños con diagnósticos conocidos de cardiopatía hipertensión arterial sistémica, hipertiroidismo o diabetes tipo 1

Criterios de eliminación

Paciente que no asista a la segunda visita dentro del protocolo.

Pacientes que de forma voluntaria decidan abandonar el estudio.

Pacientes que sufran una complicación del catarro.

Grupos de estudio

Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión se asignaron aleatoriamente a dos grupos.

Grupo experimental: Recibió combinación de oximetazolina e ipratropio en gotas nasales.

Grupo control: Recibió placebo en gotas nasales.

Medicamentos en estudio y dosis:

Este estudio es una iniciativa de los investigadores, y se solicitó la donación del bromuro de ipratropio a la compañía Moléculas Finas de México SA de CV. (Necaxa 125, interior 201, Col Portales CP 03300 CdMex Tel 25951440. Una vez que se logró obtener este apoyo, se gestionó su procesamiento farmacéutico a la compañía Laboratorios Zerboni SA (Anahuac 147, Col El Mirador CP 04950, Ciudad de México Tel 56717088). La formulación del medicamento en estudio fue el siguiente:

Clorhidrato de oximetazolina	25.0 mg
Bromuro de Ipratropio	52.4mg
Glicerina	5000.0mg
Fosfato monobásico de potasio	68.4mg
EDTA Sódico (Etilendiaminotetracetato di sódico)	50.0mg
Cloruro de benzalconio	10.0 mg
Solución de hidróxido de sodio	Lo necesario para ajustar a pH 4.75
Solución de ácido clorhídrico	Lo necesario para ajustar pH 4.75
Agua purificada	100 ml

El placebo tendrá la misma formulación que el medicamento en estudio, excepto por la ausencia de los compuestos activos oximetazolina e ipratropio.

La técnica de aplicación de las gotas se realizó previo aseo nasal con un pañuelo facial (no solución fisiológica, ni spray de solución fisiológica), estando el paciente en decúbito supino, con hiperextensión del cuello, se aplicaron dos gotas en cada fosa nasal) sorbiéndolas aspirando aire por la nariz, dos veces al día por 5 días.

El apego al tratamiento se evaluó por el interrogatorio directo al niño y a los padres.

Análisis estadístico

Las condiciones basales de los dos grupos de pacientes se caracterizaron mediante estadística descriptiva, y se compararon entre sí mediante prueba exacta de Fisher (para variables categóricas) y prueba t Student (para variables de intervalo). Para evaluar si los posibles cambios en la intensidad o duración de la tos fueron mayores en el grupo experimental que en grupo control, las puntuaciones en las respectivas escalas al final del estudio (día 7) se compararon entre los grupos mediante prueba t de Student. Los programas para el procesamiento de los datos fueron Excel y R. La significancia estadística se fijará a una $p < 0.05$ a dos colas.

Tamaño Muestral

No hay estudios previos que evalúen la combinación de oximetazolina e ipratropio en la disminución de la tos. Aunque los resultados con antitusivos son controversiales, uno de los estudios que encontraron mejoría de la tos con dextrometorfán fue el de Grattan y col.[21] Los autores estudiaron 20 adultos sanos que en un lapso de 250 min fueron retados 6 veces con ácido cítrico inhalado al 5% para inducir tos. El dextrometorfán (30 mg por vía oral, dosis única antes del reto inicial), produjo una disminución del número de tosidas en el minuto siguiente al reto, que disminuyeron de 7.3 ± 0.8 (promedio \pm error estándar) a 4.1 ± 0.8 . Con estos datos, aceptando un riesgo alfa de 0.05 bilateral y un riesgo beta de 0.2, se precisan 20 sujetos en el primer grupo y 20 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior al 3.2 unidades.

Asumiendo una pérdida de seguimiento del 20% de los pacientes, el número final de sujetos a estudiar es de 25 en cada grupo.

Con respecto a la eficacia del medicamento a probar, en el estudio de Eccles y col.[1] la combinación de oximetazolina e ipratropio produjo una mejoría en la percepción de rinorrea (escala de 0 a 4) a las 24 h de tratamiento, que tuvo una calificación de 1.41 ± 0.76 (promedio \pm desviación estándar) en comparación con el grupo placebo (1.69 ± 0.75). Si hubiera un efecto parecido sobre la intensidad de la tos y esperando una diferencia clínicamente aceptable

del 30% en comparación con el placebo, así como un riesgo alfa 0.05 bilateral y un riesgo beta de 0.2, se necesitarían 35 sujetos por grupo.

Por lo tanto, el tamaño muestral propuesto será de 35 niños en cada grupo (total n=70). (Todos los cálculos fueron hechos en GRANMO [http://www.imim.cat/.](http://www.imim.cat/))

Recursos humanos

Dra. María José Gómez Avilés Tesista

Dr. Pablo Cortes Borrego Investigador principal

Dra. Claudia Garrido Galindo Investigadora

Dr. Mario Vargas Becerra investigador y análisis estadístico

Definición de variables

	Definición	TIPO DE VARIABLE	
Edad	Total de años cumplidos al momento de la primera consulta	Cuantitativa continua	6,7,8,9,10,11 y 12
Sexo	Fenotipo al nacimiento	Cualitativa dicotómica	Masculino, femenino
Días de tos	Numero de días de evolución de tos	Cuantitativa continua	1,2,3,4 ...
Tipo de tos	Característica de la tos en la primera consulta	Cualitativa dicotómica	Húmeda o seca
Rinorrea	Presencia o no de rinorrea al inicio del estudio	Dicotómica	Si , no
Intensidad de la tos	Graduación de intensidad de la tos de acuerdo a cuidador primario	Cuantitativa	0,1,2,3,4,5

Implicaciones éticas

La oximetazolina está autorizada por COFEPRIS para uso pediátrico, el bromuro de ipratropio nasal no existe en México sin embargo existen reportes en la literatura que avalan su uso por esta vía [37].

Todos los pacientes fueron invitados de manera libre a participar en el estudio y aquellos que aceptaron firmaron consentimiento informado por el padre o tutor para poder participar en el protocolo. Al ser los pacientes mayores de 6 años de edad se solicitó una carta de asentimiento para participar en el proyecto donde se explicó de manera sencilla en qué consistía el proyecto y la participación de cada menor, una vez autorizado u participación se solicitó la firma del asentimiento por parte de los menores. Para ser incluidos en el estudio se debió contar con consentimiento y asentimiento.

Todos los datos personales de los pacientes se manejaron con total confidencialidad, su identidad fue resguardada al utilizar únicamente las iniciales de los pacientes y categorizándolo de acuerdo a su ingreso en número continuo.

Los participantes del protocolo no requirieron la realización de maniobras invasivas ya que únicamente se solicitó el llenado por escrito de un diario de tos y otros síntomas.

Aunque el uso de descongestionantes nasales como la oximetazolina se ha asociado a un fenómeno de “rebote”, en el cual después de cierto período de uso se exagera la obstrucción nasal, se ha considerado que dentro de los primeros 10 días de su uso no es común que aparezca este fenómeno [37]. Incluso, una revisión crítica de la literatura sugiere que este fenómeno no tiene bases científicas que lo respalden [38]. Por lo tanto, consideramos que en este estudio el uso de oximetazolina es seguro.

Resultados

Se reclutaron 14 niños en total, una vez obtenida la información sobre la evolución de la tos de todos los pacientes, se verificó la aleatorización y se encontró que 7 pacientes correspondían al grupo control y 7 al grupo experimental. Respecto a las características generales de cada uno de los grupos observamos que ambos grupos resultaron homogéneos, es decir, las características demográficas fueron iguales con un predominio del género masculino en el grupo control, un promedio de edad de 8.7 años y un promedio de días con síntomas de 2.7 días para ambos grupos. Respecto a los síntomas pudimos observar que en ambos grupos el mismo número de pacientes presentó tos seca y tos húmeda, el promedio de días con rinorrea fue igual (5 días) así como la presencia de fiebre (Tabla 1). Lo que refleja que son grupos comparables.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del estudio			
Variable	Control (n=6)	Experimental (n=6)	p*
Sexo masculino	5 (83.3)	3 (50)	0.55
Edad	8.7 ± 0.3	8.7 ± 0.9	1
Días con síntomas	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.2	1
Tos (seca/húmeda)	6 (100)	6 (100)	1
Seca	2 (33.3)	2 (33.3)	
Húmeda	4 (66.7)	4 (66.7)	
Rinorrea	5 (83.3)	5 (83.3)	1
Fiebre	1 (16.7)	1 (16.7)	1
Los datos corresponden a número de pacientes (%) o a promedio ± error estándar. *Significancia estadística a 2 colas evaluada con prueba exacta de Fisher o prueba t de Student.			

Durante el estudio hubo pérdida de un paciente de cada grupo respectivamente, las causas fueron epistaxis y persistencia de fiebre. Por lo que el análisis estadístico se

llevó a cabo con 6 pacientes en el grupo control y 6 pacientes en el grupo experimental. (Grafico1)

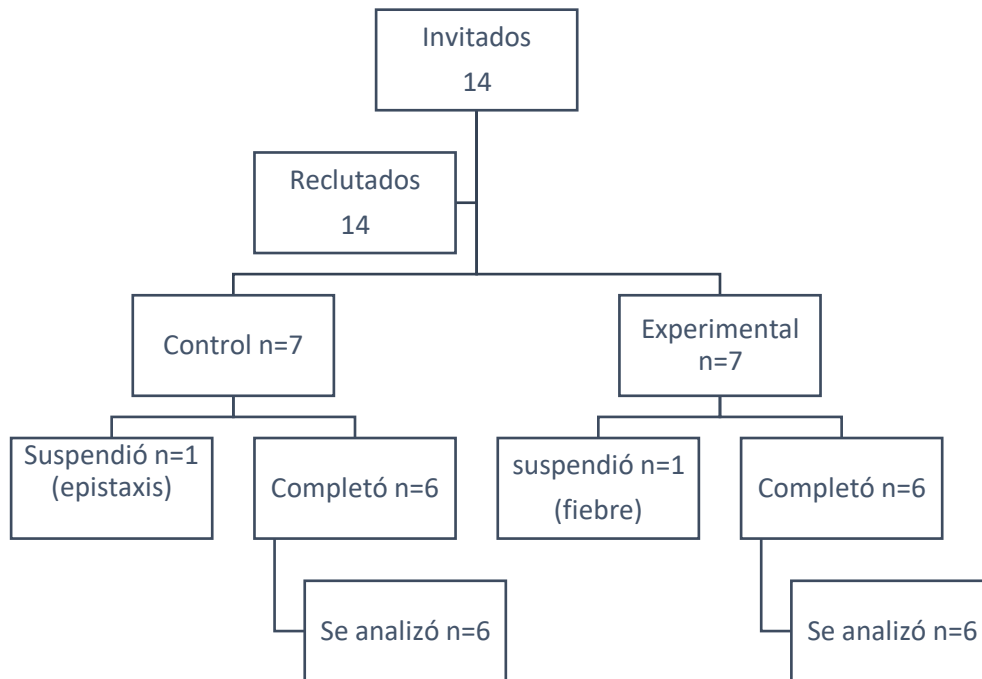


Gráfico 1

En cuanto a los síntomas presentados durante el tratamiento pudimos observar que el 100% de los pacientes del grupo experimental y 83% del grupo control presento carraspera en la primera consulta, dato indirecto de goteo posterior.

También observamos que el 50% de los pacientes de cada grupo presentaban ronquido al inicio del tratamiento sin cumplir criterios de ronquido habitual y/o SAOS. Respecto a la visita telefónica el día 3 de tratamiento no se encontraron alteraciones o mejorías significativas de los síntomas interrogados, así mismo se corrobora adecuada técnica de administración y apego al tratamiento.

Al final del estudio observamos que tanto la carraspera, la rinorrea y el ronquido disminuyeron en ambos grupos, sin embargo, los dos primer tuvieron un mayor descenso en el grupo experimental. Respecto a la fiebre toso los pacientes al final del estudio se encontraban afebriles.

Se realizó el análisis estadístico sobre la puntuación de la intensidad de la tos tanto diurna como nocturna durante los dos días previos a iniciar el tratamiento, los 5 días de tratamiento y los dos días posteriores al término del tratamiento. Encontrándose únicamente significancia estadística la intensidad de la tos al inicio y al final del tratamiento. (Gráfico 2)

Respecto a la intensidad de la tos diurna podemos observar que existió una disminución respecto al día de inicio y final del tratamiento en ambos grupos. En el grupo control al evaluar la evolución de la tos diurna se observó que tres pacientes descendieron al menos dos puntos de intensidad y en cuanto a la tos nocturna de igual manera al menos tres pacientes disminuyeron un punto de intensidad al término del tratamiento.

Sin embargo, si se observó una tendencia a una mayor disminución de la tos en el grupo experimental contra el grupo control (tos diurna p 0.01 vs p 0.11, tos nocturna p 0.054 vs p 0.28). (Gráfico 2)

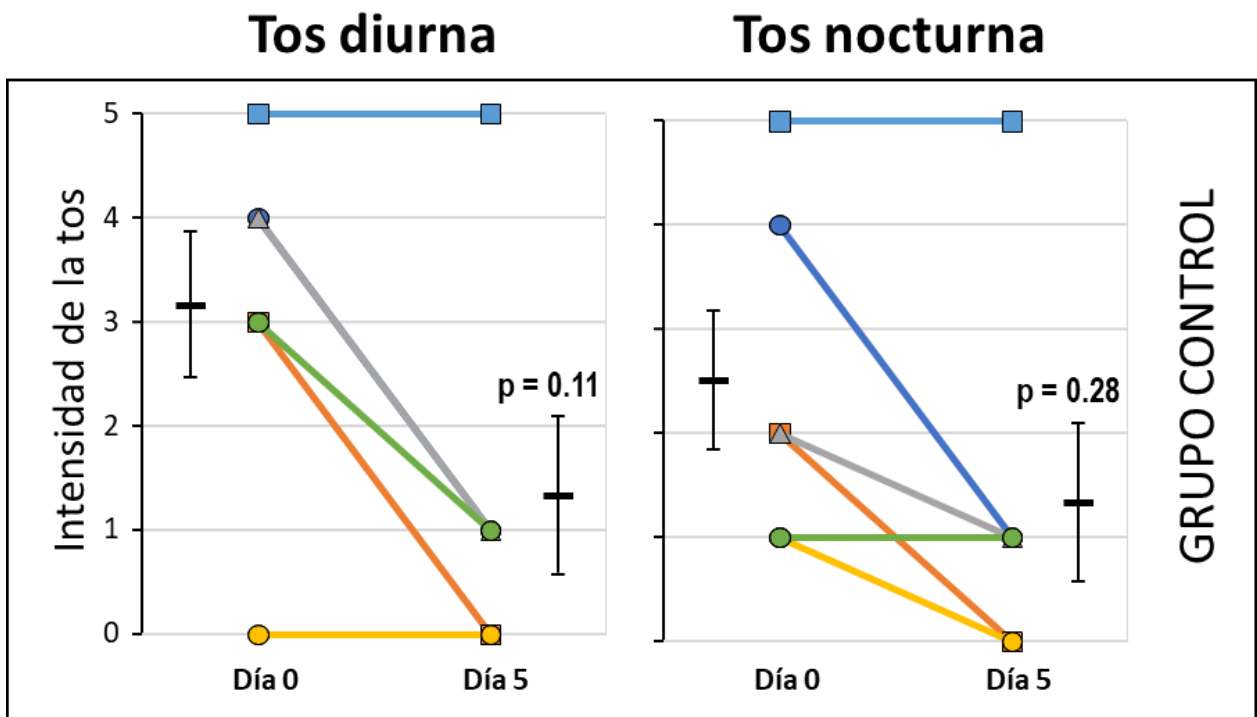


Grafico2

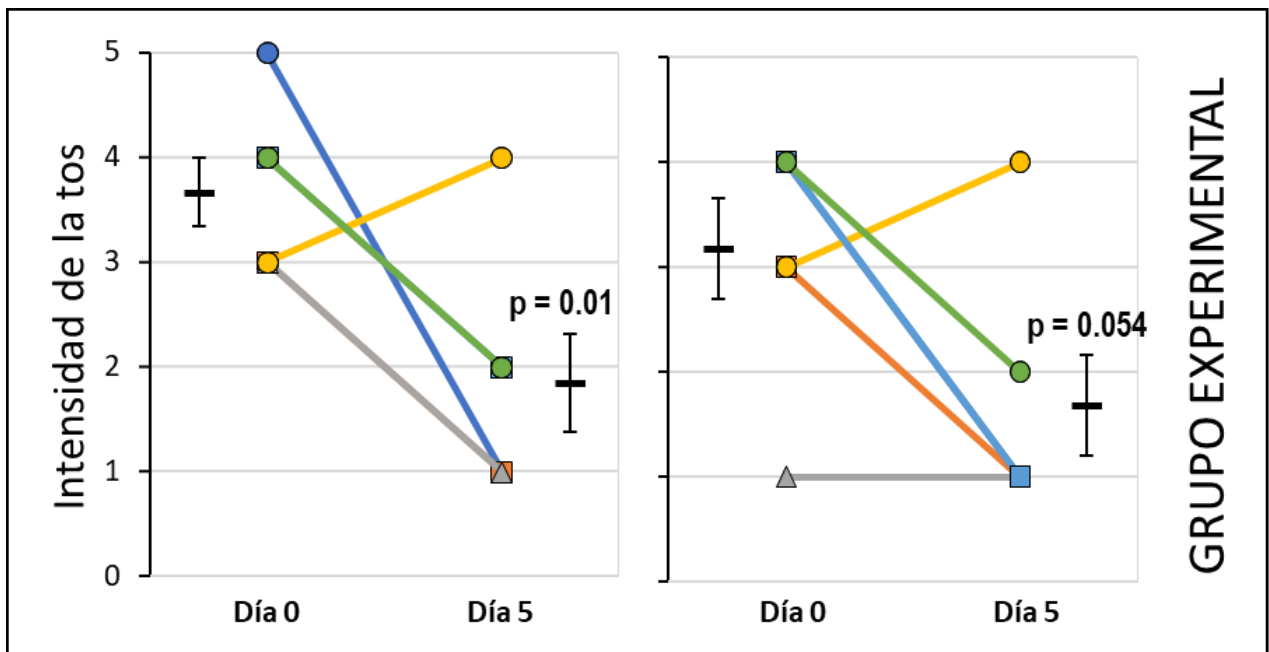


Grafico 3

Discusión

La tos aguda durante el resfriado común es uno de los motivos de consulta más comunes del quehacer del neumólogo pediatra. En este estudio se pretendía demostrar la eficacia de la aplicación tópica nasal de oximetazolina e ipratropio para disminuir y acortar el tiempo de duración de la tos durante el resfriado común.

Si bien el estudio se llevó a cabo durante uno de los años de pandemia COVID y limitando así el reclutamiento de pacientes dispuestos a participar en el estudio. Se logró recolectar una muestra de 14 pacientes y realizar el análisis estadístico (con las limitaciones que esto conlleva) sobre los resultados obtenidos del tratamiento con las sustancias activas o placebo, de acuerdo al grupo otorgado de manera aleatorizada y ciega.

Pudimos observar que el 83% de los pacientes tenían carraspera y ronquido en la primera cita, lo que nos traduce que, durante un resfriado común, en pacientes sin ninguna comorbilidad agregada, existe ocupación nasal por secreciones, así como goteo retranasal, lo que ocasionó en nuestros pacientes una tos en su mayoría húmeda sin predominio de horario.

Si bien observamos que la evolución de las características e intensidad de la tos, como esta descrito en la historia natural de la enfermedad, hubo una disminución de la tos en ambos grupos. Aun así, se observó una tendencia a disminuir más rápido la intensidad de la tos, en el grupo experimental.

En este estudio, aun con una muestra pequeña, logramos observar esta tendencia a la efectividad de estas sustancias activas aplicadas de manera tópica para disminuir la tos durante el resfriado común, será necesario ampliar este estudio a una población mayor para así lograr una objetividad estadística.

Conclusiones

La tos en los niños durante el resfriado común sigue siendo y seguirá siendo un motivo de consulta frecuente, así como continúa siendo de gran preocupación para los cuidadores primarios y personal médico. Tomando en cuenta la fisiopatología e historia natural de dicha enfermedad resulta trascendente contar con un medicamento seguro y efectivo que ayude a disminuir este molesto síntoma.

Si bien, nuestro estudio cuenta con una muestra pequeña y poco significativa estadísticamente. Se pudo observar una tendencia a la efectividad de estas sustancias aplicadas de manera tópica, aparentemente sin ninguna complicación o efecto adverso.

Por lo que con este estudio no podemos concluir de manera asertiva la eficacia de la aplicación de manera tópica nasal de oximetazolina e ipratropio, dadas las limitaciones que conlleva una muestra pequeña.

No obstante, si podemos concluir que existe una tendencia a la mejoría pronta de la intensidad de la tos en el grupo experimental.

Dados los criterios de inclusión del estudio, podría considerarse realizar este mismo estudio en un centro de segundo nivel para lograr reclutar un mayor número de niños con dichas características.

Limitaciones y Fortalezas

Este estudio se llevó a cabo de manera aleatorizada y doble ciego, lo que le infiere una validación estadística fuerte, todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fue una muestra altamente comparable. Existen muy pocos estudios aleatorizados doble ciego sobre medicamentos antitusivos.

Una gran limitación fue que nuestro estudio se llevó a cabo durante un año de pandemia Covid por lo que hubo cierta renuencia de los pacientes a acudir ya fuese a consulta externa o a nuestro servicio de urgencias.

Al ser nuestro un hospital de tercer nivel y centro de referencia, las patologías que suelen atenderse suelen ser complicadas con evolución de más de 7 días; por lo que, del total de nuestros pacientes, solo una cantidad muy pequeña logró cumplir los criterios de inclusión dificultando así la obtención de pacientes para este estudio.

Bibliografía

1. Dicipinigaitis PV. Clinical perspective-cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22: 24-28.
2. Bolser DC. Pharmacologic management of cough. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43(1): 147-155, xi.
3. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD004976.
4. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD001831.
5. Fuller RW, Jackson DM. Physiology and treatment of cough. *Thorax* 1990; 45(6): 425-430.
6. Brodlie M, Graham C, McKean MC. Childhood cough. *BMJ* 2012; 344: e1177.
7. Hay AD, Schroeder K, Fahey T. Acute cough in children. *BMJ* 2004; 328(7447): 1062.
8. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63 Suppl 3: iii1-iii15.
9. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, Mellis CM. Cough in children: definitions and clinical evaluation. *Med J Aust* 2006; 184(8): 398-403.
10. Dicipinigaitis PV. Currently available antitussives. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(2): 148-151.
11. Chung KF. Chronic cough: future directions in chronic cough: mechanisms and antitussives. *Chron Respir Dis* 2007; 4(3): 159-165.
12. Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, Carlson LC, Dilworth DA, Berlin CM, Jr. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics* 2004; 114(1): e85-90.

13. Grattan TJ, Marshall AE, Higgins KS, Morice AH. The effect of inhaled and oral dextromethorphan on citric acid induced cough in man. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39(3): 261-263.
14. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(2): 457-467.
15. Raphael GD, Jeney EV, Baraniuk JN, Kim I, Meredith SD, Kaliner MA. Pathophysiology of rhinitis. Lactoferrin and lysozyme in nasal secretions. *J Clin Invest* 1989; 84(5): 1528-1535.
16. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(11): 718-725.
17. Raphael GD, Meredith SD, Baraniuk JN, Druce HM, Banks SM, Kaliner MA. The pathophysiology of rhinitis. II. Assessment of the sources of protein in histamine-induced nasal secretions. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(3): 791-800.
18. Igarashi Y, Skoner DP, Doyle WJ, White MV, Fireman P, Kaliner MA. Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92(5): 722-731.
19. Sanu A, Eccles R. Postnasal drip syndrome. Two hundred years of controversy between UK and USA. *Rhinology* 2008; 46(2): 86-91.
20. Sandhu GS, Kuchai R. The larynx in cough. *Cough* 2013; 9(1): 16.
21. Morris S, Eccles R, Martez SJ, Riker DK, Witek TJ. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion. *Am J Rhinol* 1997; 11(2): 109-115.
22. Akerlund A, Klint T, Olen L, Rundcrantz H. Nasal decongestant effect of oxymetazoline in the common cold: an objective dose-response study in 106 patients. *J Laryngol Otol* 1989; 103(8): 743-746.
23. Ferguson EA, Eccles R. Changes in nasal nitric oxide concentration associated with symptoms of common cold and treatment with a topical nasal decongestant. *Acta Otolaryngol* 1997; 117(4): 614-617.
24. Eccles R, Eriksson M, Garreffa S, Chen SC. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. *Am J Rhinol* 2008; 22(5): 491-496.

25. Haenisch B, Walstab J, Herberhold S, Bootz F, Tschaiquin M, Ramseger R, Bonisch H. Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(6): 729-739.
26. Rogers DF. Motor control of airway goblet cells and glands. *Respir Physiol* 2001; 125(1-2): 129-144.
27. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology . Acetylcholine receptors (muscarinic).
28. Hayden FG, Diamond L, Wood PB, Korts DC, Wecker MT. Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125(2): 89-97.
29. Troullos E, Baird L, Jayawardena S. Common cold symptoms in children: results of an Internet-based surveillance program. *J Med Internet Res* 2014; 16(6): e144.
30. Taylor JA, Weber WJ, Martin ET, McCarty RL, Englund JA. Development of a symptom score for clinical studies to identify children with a documented viral upper respiratory tract infection. *Pediatr Res* 2010; 68(3): 252-257.
31. Plevkova J, Antosiewicz J, Varechova S, Poliacek I, Jakus J, Tatar M, Pokorski M. Convergence of nasal and tracheal neural pathways in modulating the cough response in guinea pigs. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(2): 89-93.
32. Plevkova J, Kollarik M, Poliacek I, Brozmanova M, Surdenikova L, Tatar M, Mori N, Canning BJ. The role of trigeminal nasal TRPM8-expressing afferent neurons in the antitussive effects of menthol. *J Appl Physiol (1985)* 2013; 115(2): 268-274.
33. Buday T, Brozmanova M, Biringerova Z, Gavliakova S, Poliacek I, Calkovsky V, Shetthalli MV, Plevkova J. Modulation of cough response by sensory inputs from the nose - role of trigeminal TRPA1 versus TRPM8 channels. *Cough* 2012; 8(1): 11.

34. Birrell MA, Bonvini SJ, Dubuis E, Maher SA, Wortley MA, Grace MS, Raemdonck K, Adcock JJ, Belvisi MG. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 679-687 e679.
35. Delaunois A, Gustin P, Segura P, Vargas M, Ansay M. Interactions between acetylcholine and substance P effects on lung mechanics in the rabbit. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 10(3): 278-288.
36. Eccles R, Pedersen A, Regberg D, Tulento H, Borum P, Stjarne P. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. *Am J Rhinol* 2007; 21(1): 40-45.
37. Eccles R, Martensson K, Chen SC. Effects of intranasal xylometazoline, alone or in combination with ipratropium, in patients with common cold. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(4): 889-899.
38. Mortuaire G, de Gabory L, Francois M, Masse G, Bloch F, Brion N, Jankowski R, Serrano E. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical.



**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**



CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN DE INVESTIGACIÓN

(Autorización para acceder a estudios clínicos, de investigación o ensayos clínicos con participación de seres humanos)
De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica, Capítulo IV. Art. 80, 81, 82 y 83.
NOM-168-SSA-1-1998, numerales 4.2 Y 10.1

Tlalpan, México, D.F., Fecha: _____

SECCIÓN A REGISTRAR POR EL MÉDICO/INVESTIGADOR

Nombre completo del paciente	Fecha de nacimiento del paciente		
	Año:	Mes:	Día:

El (la) que suscribe: _____ en mi carácter de _____ de _____ años de edad, manifiesto que el Dr. _____ me informó en forma verbal, sin presión alguna, de manera clara, sencilla y completa sobre mi participación en el protocolo de investigación: _____

Se me han explicado las alternativas que quizá me sean de ayuda, procedimientos a seguir para la atención y la forma de acceso a estudios, investigaciones o ensayos clínicos relevantes para las necesidades de tratamiento, así como la posibilidad de rehusarme a participar o dejar de participar, sin que mi acceso a los servicios del INER se encuentren comprometidos por esta decisión, por lo que libremente acepto mi participación. Así mismo se me explicaron los riesgos y posibles complicaciones de mi participación, y estoy enterado (a) de que cualquier procedimiento o la administración de medicamentos representan riesgos de complicaciones, pero que el beneficio de dichos procedimientos redundará en un diagnóstico y tratamiento adecuado de mi padecimiento o de la población en general.

Acepto los riesgos mencionados en razón de ser mayor el beneficio esperado. Por consiguiente, en pleno uso de mis facultades y de acuerdo al contenido del presente documento, autorizo al equipo de salud del INER, a integrarme en el protocolo de estudio antes señalado, en el cual el Dr. _____ funge como investigador responsable y puede ser localizado en los teléfono 54 87 17 00 extensión _____ o al celular _____, en caso de una emergencia.

SECCIÓN DE FIRMA DEL PACIENTE, FAMILIAR, RESPONSABLE O REPRESENTANTE LEGAL DEL PACIENTE O PERSONA QUE FIRMA

Nombre completo: _____	Firma y/o huella digital
Domicilio: _____	
Identificación: _____ Parentesco: _____	

En caso de cambiar de opinión, podrá ser revocado el consentimiento en cualquier momento.

TESTIGOS

TESTIGO	TESTIGO
Nombre: _____	Nombre: _____
Domicilio: _____	Domicilio: _____
Identificación: _____ Parentesco: _____	Identificación: _____ Parentesco: _____

Firma y/o huella digital

Firma y/o huella digital

En caso de que el paciente, persona responsable o tutor legal del mismo no sepan leer o escribir, deberán plasmar su huella digital.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre completo: _____	Firma
------------------------	-------

Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F. Teléfono 54.87.17.00

REVOCACIÓN

En caso de revocación, libero al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas de las consecuencias de mi acto de revocación.

En caso de revocación: revoco el consentimiento de _____

Por lo anterior firmo como constancia y efectos legales a que haya lugar.

SECCIÓN DE FIRMA DEL PACIENTE, FAMILIAR, RESPONSABLE O REPRESENTANTE LEGAL DEL PACIENTE Ó PERSONA QUE REVOCA

Nombre completo: _____	Firma y/o huella digital
Domicilio: _____	
Identificación: _____ Parentesco: _____	

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre completo: _____	Firma
------------------------	-------

FUNDAMENTO LEGAL

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA, CAPÍTULO IV, ARTÍCULOS 80, 81, 82 y 83

ART. 80.- En todo hospital y siempre que el estado del paciente lo permita, deberá recabarse a su ingreso autorización escrita y firmada para practicarle, con fines de diagnóstico o terapéuticos, los procedimientos médico-quirúrgicos necesarios de acuerdo al padecimiento de que se trate, debiendo informarle claramente el tipo de documento que se le presenta para su firma.

Esta autorización inicial no excluye la necesidad de recabar después la correspondiente a cada procedimiento que entrañe un alto riesgo para el paciente.

Art 81.- En caso de urgencia o cuando el paciente se encuentre en estado de incapacidad transitoria o permanente, el documento a que se refiere el artículo anterior, será suscrito por el familiar más cercano en vínculo que le acompañe, o en su caso, por su tutor o representante legal, una vez informado del carácter de la autorización.

Cuando no sea posible obtener la autorización por incapacidad del paciente y ausencia de las personas a que se refiere el párrafo que antecede, los médicos autorizados del hospital de que se trate previa valoración del caso y de acuerdo de cuando menos dos de ellos, llevarán a cabo el procedimiento terapéutico que el caso requiera, dejando constancia por escrito en el expediente clínico.

Art. 82.- El documento en que conste la autorización a que refieren los artículos 80 y 81 de este reglamento, deberá contener:

- I. Nombre de la institución a la que pertenezca el hospital.
- II. Nombre, razón o denominación social del hospital.
- III. Título del documento.
- IV. Lugar y fecha.
- V. Nombre y firma de la persona que otorgue la autorización, y
- VI. Nombre y firma de los testigos.

El documento deberá ser impreso, redactado en forma clara, sin abreviaturas, enmendaduras o tachaduras.

Art. 83.- En caso que deba realizarse alguna amputación, mutilación o extirpación orgánica que produzca deformación física permanente en el paciente o en la condición fisiológica o mental del mismo, el documento a que se refiere el artículo anterior, deberá ser suscrito además por dos testigos idóneos designados por el interesado o por la persona que lo suscriba.

Estas autorizaciones se ajustarán a los modelos que señalen las Normas Técnicas

LEY GENERAL DE SALUD, REGLAMENTO EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO DE LA DISPOSICIÓN DE SUS ÓRGANOS, TEJIDOS Y CADÁVERES DE SERES HUMANOS

Art. 12 El disponente originario podrá en cualquier tiempo revocar el consentimiento que haya otorgado para fines de disposición de sus órganos, tejidos o productos de su propio cadáver sin que exista responsabilidad alguna por su parte.

En caso de que el disponente originario no haya revocado su consentimiento en vida, no tendrá validez la revocación que, en su caso, hagan los disponentes secundarios.

Comité de Ética en Medicina
Sé entiende por necropsia o estudios post-mortem el estudio exhaustivo de los órganos del paciente, que se obtienen cuando éste fallece ya que permite establecer en lo posible, las causas definitivas de la muerte.

24 NOV. 2015

Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F. Teléfono 54.87.17.00



Carta de consentimiento para participar en el proyecto de investigación titulado
**Evaluación de la eficacia de la combinación de oximetazolina e ipratropio en
aplicación tópica nasal para el tratamiento de la tos asociada a catarro común**

Investigador responsable

Dr. Pablo Cortés Borrego. Médico adscrito al servicio de Neumología Pediátrica, INER
(Teléfono: 5554 56 9613)

Estimado Señor o Señora:

Los estamos invitando para que su hijo(a) _____ participe en un proyecto de investigación. Por favor, lea con cuidado el contenido de esta carta y si tiene alguna duda haga todas las preguntas que desee, ya que con gusto le aclararemos cualquier duda que tenga. Si después de conocer este proyecto de investigación está Usted de acuerdo con la participación de su hijo(a), le pediremos que ponga su firma al final del documento. Si su hijo(a) es mayor de 7 años también le explicaremos el estudio y le pediremos que, si él o ella está de acuerdo, entonces firme otra carta parecida a esta.

¿De qué se trata el estudio?

La tos es uno de los síntomas más comunes en los niños con catarro común, como el que actualmente tiene su hijo(a), pero desafortunadamente las medicinas que existen para combatirla no tienen una buena eficacia. En este estudio estamos tratando de averiguar si la aplicación de unas gotas en la nariz dos veces al día puede disminuir la tos asociada al catarro común. Estas gotas contienen dos medicamentos llamados oximetazolina e ipratropio. El primero se usa desde hace mucho tiempo en las gotas comunes para descongestionar la nariz. El segundo medicamento (ipratropio) se usa como spray inhalado para el tratamiento del asma, pero hay algunos estudios recientes que muestran que al aplicarlo en gotas nasales puede disminuir la mucosidad de la nariz durante un catarro. Nosotros creemos que la combinación de estos dos medicamentos, al aplicarlos en la nariz, podría mejorar la tos al disminuir la congestión y la mucosidad.

¿En qué consistiría la participación de mi hijo(a)?

Si usted acepta la participar de su hijo(a) en el estudio, le pediremos que le ponga a su hijo(a) dos gotas en cada fosa nasal por la mañana, poco después de despertar, y otras dos gotas en cada fosa por la noche, poco antes de irse a dormir. El tratamiento con estas gotas durará solo 5 días, pero en todo momento el médico tratante podrá añadir algún otro medicamento que considere necesario. Para que el estudio tenga más validez científica, habrá un grupo de niños que recibirán las gotas con las medicinas (oximetazolina e ipratropio) y otro grupo de niños que recibirá las mismas gotas pero sin las medicinas (a esto se le llama "placebo"). La decisión de quiénes recibirán gotas con medicina y quiénes gotas placebo sin medicina se hará mediante un sorteo hecho en una computadora. Ni usted, ni su hijo(a), ni su médico tratante sabrá en qué grupo salió sorteado su hijo. Le pediremos que cada mañana y cada noche anote en una hoja (que nosotros le daremos) cómo estuvo la tos de su hijo y que una semana después de la primera consulta regrese con su médico tratante para revisar a su hijo(a) y entregarnos las hojas.

¿Qué molestias o riesgos tiene el estudio?

La oximetazolina y el ipratropio podrían causar en algunos niños algo de ardor, comezón o sequedad en la nariz, pero estos síntomas serían ligeros y se toleran bien.

¿Tendré que pagar algo?

Todo lo relacionado a este proyecto de investigación no le costará nada, ya que nosotros le daremos las gotas que deben aplicarle a su hijo(a) y además no pagará nada por las consultas.



¿Qué beneficios tendrá mi hijo(a)?

No podemos asegurar un beneficio directo para su hijo(a), ya que apenas estamos probando si los medicamentos mejoran la tos o no. Pero de acuerdo a otros estudios consideramos que los niños que reciban gotas con medicamentos podrían tener disminución de la tos y de otros síntomas del catarro como la mucosidad constante y la obstrucción nasal. No habrá tampoco ninguna compensación económica para usted o su hijo.

¿Qué pasa si ahorita o luego decido que mi hijo(a) no participe?

Si usted decide que su hijo(a) no participe en el estudio no pasará nada, nadie se molestará con usted y, por supuesto, su hijo o hija seguirá recibiendo la misma atención que el Instituto brinda a sus pacientes. Es más, si usted acepta la participación de su hijo(a), pero más adelante decide lo contrario, su hijo(a) puede retirarse del estudio sin ningún problema (aunque usted ya haya firmado esta carta) sin que esto traiga consecuencias para su atención en el Instituto.

¿Quién conocerá que mi hijo(a) participó en este estudio?

Todos los datos que se generen en este proyecto de investigación serán confidenciales. El nombre u otros datos personales de su hijo quedarán resguardados por el investigador principal. Cuando los resultados del estudio se presenten en congresos o en publicaciones en revistas nunca pondremos los datos personales de los niños que participaron.

AUTORIZACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN

Con fecha _____, entiendo lo anterior y se me han aclarado todas las dudas en relación a la participación de mi hijo(a) en el proyecto de investigación, por lo que en mi calidad de representante legal del menor **ACEPTO** que participe en el estudio.

Representante legal del niño(a)
Firma _____
Nombre _____
Parentesco con el niño(a) _____

TESTIGO 1

TESTIGO 1

Firma _____

Firma _____

Nombre _____

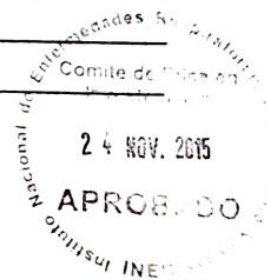
Nombre _____

Dirección _____

Dirección _____

Parentesco con el niño(a) _____

Parentesco con el niño(a) _____





ANEXO III

**USO DE LA COMBINACIÓN OXIMETAZOLINA + BROMURO DE IPRATROPIO
POR VÍA INTRANASAL**

VISITA 1. DIA 0

Médico: _____

Nombre: _____ Iniciales: _____ Fecha: _____

Edad: _____ Sexo: _____ # de gotero _____

Teléfono Domicilio: _____ Celular _____

Nombre de la madre (o tutor): _____

Dirección: _____ e-mail _____

Hospital: _____ Expediente o Número de historia _____

Fecha inicio del padecimiento: _____ Fecha de inicio de la tos: _____

CARACTERÍSTICAS DE LA TOS: Seca _____ Húmeda: _____

Predominio: Nocturno _____ Matutino _____ Sin predominio horario _____

Carraspeo: Si: _____ No: _____ Emetizante: Si _____ No _____

Ha expectorado: Si _____ No: _____

Características de la expectoración:

Hialina _____ Blanquecina: _____ Mucopurulenta _____ Hemoptoica: _____ No determinada _____

RINORREA: Si: _____ No: _____

Características:

Muy abundante: _____ abundante: _____ Moderada: _____ Escasa: _____ Muy escasa: _____

Hialina: _____ Blanquecina: _____ Mucopurulenta: _____ Sanguinolenta: _____

Otros:



Fiebre Si: _____ No: _____ Faringodinia: Si: _____ No: _____

Medicación previa, enumerar: _____

(Suspender medicación no permitida: Por ejemplo, antihistamínicos, broncodilatadores, jarabes, antileucotrienos, esteroides).

Ronquido Si NO

Intensidad de ronquido leve Moderado Severo

Anteriormente, el paciente suele toser fácil o frecuentemente: Si No

TABAQUISMO: Si: _____ No: _____ El papá: _____ La Mamá: _____ otros: _____

Si califica, dar: consentimiento, indicaciones y gotero No _____

VISITA 2 DIA 3 (telefónica) Iniciales: _____ Fecha: _____

Tipo de tos: Seca Húmeda
Disneizante Emetizante

Carraspeo: Si No

Fiebre: Si No

Rinorrea: NO Si Escasa Moderada Abundante

Características de la rinorrea

Cristalina Blanca Mucopurulenta Costras blancas Costras verdes

A qué hora tose más: Mañana Tarde Noche Todo el día

Pérdida de clases. Cuantos días

Ronquido Si NO

Intensidad de ronquido leve Moderado Severo

INICIALES: _____

VISITA 3. DIA 7

Iniciales _____ Fecha: _____

Signos vitales: FC: _____ FR: _____ Sat: _____ Temp: _____

TOS: Si No

Tipo de tos: Seca Húmeda Disneizante Emetizante

A qué hora tose más: Mañana Tarde Noche Todo el día No tose

Carraspeo: No Si

Fiebre: No Si

Rinorrea: NO Si Escasa Moderada Abundante

Características de la rinorrea:

Cristalina Blanca Mucopurulenta Costras blancas Costras verdes

Pérdida de clases. Cuantos días

Ronquido SI NO

Intensidad de ronquido: leve Moderado Severo

Evaluación final de la tos.

Dejó de toser totalmente: (En donde 10 es toser igual que en un principio y 0 es no toser)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Comentarios de la mamá:

Cree que le fue de utilidad el medicamento para aliviar la tos:

Mucho _____ Poco: _____ Nada: _____



SINTOMAS DURANTE EL DÍA

Por favor, TACHE la calificación que usted considere que mejor refleja qué tan intensa fue la tos de su hijo o hija durante el día.

24 NOV. 2015

Sin tos	Tos por uno o dos periodos cortos	Tos por más de dos periodos cortos	Tos frecuente pero NO interfiere con la escuela u otras actividades	Tos frecuente que SI interfiere con la escuela u otras actividades	No puede realizar la mayoría de sus actividades usuales debido a tos severa
TACHE 0	TACHE 1	TACHE 2	TACHE 3	TACHE 4	TACHE 5

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante el día? (UN DÍA ANTES DE LA CONSULTA)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante el día? (DÍA 1 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante el día? (DÍA 2 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante el día? (DÍA 3 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante el día? (DÍA 4 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante el día? (DÍA 5 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante el día? (DÍA 6, YA SIN TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante el día? (DÍA 7, YA SIN TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

SINTOMAS DURANTE LA NOCHE

Por favor, TACHE la calificación que usted considere que mejor refleja qué tan intensa fue la tos de su hijo o hija durante la noche. 24 NOV. 2015

Sin tos	Tos al despertar	Despertar nocturno una vez o despertar más temprano debido a tos	Despertar frecuente por tos	Tos frecuente la mayor parte de la noche	Tose toda la noche sin conciliar el sueño
TACHE 0	TACHE 1	TACHE 2	TACHE 3	TACHE 4	TACHE 5

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante la noche? (LA NOCHE ANTES DE LA CONSULTA)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante la noche? (NOCHE 1 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante la noche? (NOCHE 2 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante la noche? (NOCHE 3 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante la noche? (NOCHE 4 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante la noche? (NOCHE 5 DE TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante la noche? (NOCHE 6, YA SIN TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

¿Cómo estuvo la tos el _____ durante la noche? (NOCHE 7, YA SIN TRATAMIENTO)

0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---





INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

Carta de asentimiento para participar en el proyecto de investigación titulado:
Evaluación de la eficacia de la combinación de oximetazolina e ipratropio en aplicación tópica nasal para el tratamiento de la tos asociada a catarro común

Investigador responsable:

Dra Pablo Cortés Borrego. Médico adscrito al servicio de Neumología Pediátrica, INER
(Teléfono: 5554-5696-13)

¿Por qué te pedimos que leas esto? Porque queremos platicarte de un estudio que estamos haciendo en niños que, como tú, tienen catarro y tos. Queremos saber si quieres participar en este estudio y en esta hoja de diremos de qué se trata.

¿Por qué se está haciendo este estudio? En este estudio queremos saber si unas gotas que se pueden aplicar en la nariz, te ayudan a que tengas menos tos durante el catarro.

¿De qué se trata el estudio?

1. Habrá dos tipos de gotas: uno con los medicamentos que estamos probando y otro con una sustancia que no es medicamento, por eso se llama “placebo”. La razón por la que se usan los 2 tipos de gotas es para poder saber si los medicamentos ayudan a disminuir la tos durante el catarro.
2. Si deseas participar en el estudio harás lo siguiente:
 - Aplicar dos gotas en cada fosa nasal por la mañana, poco después de despertar y otras dos gotitas en cada fosa por la noche, poco antes de irte a dormir.
 - El tratamiento con estas gotas durará solo 5 días.
 - Te pediremos que cada mañana y cada noche comentes con tus papás cómo estuvo la tos, para que ellos hagan anotaciones en una hoja que les daremos, y así registraremos la evolución.
 - A los 3 días que inicies, les llamaremos vía telefónica para preguntar cómo te has sentido y si tienen alguna duda sobre cómo aplicarlas o cómo hacer las anotaciones.
 - Al pasar una semana después de la primer consulta, te vamos a revisar nuevamente para ver cómo estas.

¿Me causará dolor participar en el estudio? No, los medicamentos no pueden causar dolor, pero en algunos niños causan ardor, comezón o sequedad en la nariz, pero estos síntomas serían ligeros y se pasan en poco tiempo. No se realizarán estudios de sangre o de otro tipo.

¿Te sentirás mejor si participas en el estudio? Este estudio puede no hacerte sentir mejor, pero los doctores podrán encontrar algo que puede ayudar a otros niños como tú después.

¿Tienes alguna pregunta? Puedes preguntar cualquier cosa en cualquier momento. Puedes preguntar a los doctores, a tus padres o a quien tú quieras.



¿Quién sabrá que participaste en el estudio? Sólo los doctores y tu familia sabrán que estás participando en el estudio.

¿Tienes que participar en el estudio? Nos gustaría que participaras en el estudio, sin embargo si no lo deseas, no tienes que participar, no pasará nada malo si decides no participar. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación. Aún si tus padres decidan que puedes participar, tú puedes decir que no.

¿Tienes alguna duda o pregunta?

Asentimiento

Deseo participar en este estudio, sé que puedo cambiar de opinión en cualquier momento.

Nombre del niño _____

Asentimiento verbal Sí ___ No ___

Firma del niño _____

Edad _____ **Fecha** _____

Confirmando que he explicado el estudio al participante y el participante ha aceptado participar en el estudio.

**Nombre y firma de quien
Obtuvo el asentimiento**

Fecha

Nombre y firma de un testigo

Si requiere mayor información puede comunicarse directamente con: Dr. Pablo Cortés Borrego a los teléfonos: (55) 54 56 96 13 ó vía Internet: ndocpcb@yahoo.com.mx. Tu participación es importante!

