
“ENSAYO CLÍNICO, CIEGO Y DE GRUPOS PARALELOS PARA ANALIZAR DIFERENCIAS EN LA SEGURIDAD DE ROFLUMILAST ADMINISTRADO UNA VEZ AL DÍA EN DÍAS ALTERNOS DURANTE DOS SEMANAS RESPECTO A LA PAUTA HABITUAL UNA VEZ AL DÍA”

INFORME FINAL
20/04/2016

ROFLU2011

Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

La información de este documento es confidencial y es propiedad de la Fundación Progreso y Salud. Por tanto, la información no debe ser divulgada, publicada, revelada o transferida de cualquier otro modo a una tercera parte, en ninguna forma, sin consentimiento por escrito de la Fundación Progreso y Salud. Sin embargo, este documento puede ser revelado a los investigadores participantes, Autoridades Sanitarias competentes y correspondientes Comités Éticos bajo la condición de que respeten su naturaleza confidencial.

ÍNDICE

APROBACIÓN DEL DOCUMENTO	2
1. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	3
2. AUTORIZACIONES Y VERSIONES DE DOCUMENTOS	4
3. RESUMEN DE LA INCLUSIÓN POR CENTROS	5
4. RESULTADOS	6
5. CONCLUSIONES	8
6. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS	9

APROBACIÓN DEL DOCUMENTO

	Aprobado por:	Aprobado por:
Fecha	10/06/2016	10/06/2016
Firma		
Nombre	Teodoro Montemayor Rubio	Ana Madera Molano
Cargo	Investigador Coordinador Hospital Universitario Virgen Macarena	Directora Gerente

1. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Título del Estudio:	Ensayo clínico, ciego y de grupos paralelos para analizar diferencias en la seguridad de roflumilast administrado una vez al día en días alternos durante dos semanas respecto a la pauta habitual una vez al día.
Código del Protocolo:	ROFLU2011
Tipo de estudio:	Ensayo Clínico
Número EudraCT	2011-006321-20
Promotor:	Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud
Fármaco a estudio:	ROFLUMILAST, un inhibidor de la PDE4 que se dispone en forma farmacéutica como comprimido recubierto con una concentración de 500 µg por comprimido. La vía de administración es oral.
Objetivo Principal:	Analizar si la administración de roflumilast en días alternos durante 2 semanas disminuye la incidencia de abandonos por acontecimientos adversos cuando se compara con la posología habitual, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva (EPOC).
Diseño del estudio:	Ensayo clínico longitudinal, fase IV, ciego, prospectivo, de grupos paralelos de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva (EPOC).
Duración del seguimiento:	9 meses
Duración del estudio:	12 meses
Nº de pacientes previstos:	300
Fuente de financiación (en caso de financiación pública indique organismo y convocatoria)	Convocatoria de Investigación Independiente 2011. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

2. AUTORIZACIONES Y VERSIONES DE DOCUMENTOS	
CEIC de Referencia:	Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía
Autorización CEIC	18/04/2012
Autorización de la AEMPS:	29/05/2012
Modificaciones relevantes:	
Versión de documentos:	Versión 1.0 Protocolo de 14/02/2012. Versión 2.0 Protocolo de 14/03/2012 Versión 3.0 Protocolo de 17/05/2012 Versión 4.0 Protocolo de 29/06/2012 Versión 5.0 Protocolo de 18/12/2012
	Versión 1.0 HIP de 10/11/2011. Versión 2.0 HIP de 14/03/2012 Versión 3. HIP de 17/05/2012 Versión 4.0 HIP de 29/06/2012 Versión 5.0 HIP de 18/12/2012

3. RESUMEN DE LA INCLUSIÓN POR CENTROS

Centro	Investigador	Pac. Incluidos	AAG detectados
Hospital Universitario Virgen Macarena	Teodoro Montemayor Rubio	38	154
Hospital Juan Ramón Jiménez	Rut Ayerbe García	13	0
Hospital de Jerez	José Gregorio Soto Campos	20	2
Hospital Universitario Reina Sofía	Francisco Luis García Gil	7	109
Hospital Regional Universitario Carlos Haya	José Luis de la Cruz Ríos	10	109
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	Concepción Morales García	17	2
Hospital Universitario de Puerto Real	Gema Tirado Conde	0	0
Hospital de Alta Resolución de Loja	Bernardino Alcázar Navarrete	0	0
Hospital Infanta Elena	Rosa Vázquez Oliva	0	0

Nº de Centros Totales:	9
Nº de pacientes Incluidos:	105
Nº de pacientes previstos:	300
AAG detectados:	376

Desviación de pacientes previstos/Incluidos

No se ha conseguido el objetivo marcado de reclutamiento de 300 pacientes, únicamente se han reclutado 105 pacientes, un 35% de lo estimado.

4. RESULTADOS

4.1. Objetivo principal

Analizar si la administración de roflumilast en días alternos durante 2 semanas disminuye la incidencia de abandonos por acontecimientos adversos cuando se compara con la posología habitual.

4.2. Variables analizadas en el objetivo principal. **Ver abreviaturas al final del documento.*

El objetivo principal es la determinación de la diferencia en la relación de pacientes que abandonan el estudio por AA entre el grupo control (pauta A-500mg al día) y el grupo de intervención (pauta B- 500 mg cada 48 h) entre la V0 y la V2.

Así, la variable analizada en relación a este objetivo es:

- Porcentaje de acontecimientos adversos.

Los diferentes AA que se han medido son: diarrea, nauseas, vómitos , pérdida de peso, ansiedad, depresión nasofarngitis, infección de tracto respiratorio superior, lumbalgia, cefalea, bronquitis, insomnio, gripe ,vértigo, disminución del apetito, neumonía, hipersensibilidad, ginecomastia, temblor ,mareos, reflujo ,gastritis, dispepsia, estreñimiento, mialgia, malestar general, fatiga y astenia.

4.3. Métodos estadísticos empleados para la consecución del objetivo principal **Ver abreviaturas al final del documento.*

El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete informático de análisis estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para windows en su versión 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Se consideró estadísticamente significativo cuando p fue menor de 0.05.

Los valores se expresaron como media, mediana, varianza, frecuencias o porcentaje y sus desviaciones estándares.

Se realizará una comprobación de los grupos de estudio mediante los siguientes análisis estadísticos:

- test χ^2 de Pearson.
- Prueba exacta de Fisher.
- T Student.
- Análisis multivariantes (Traza de Pillai).
- Análisis Kaplan Meier.

4.4. Principales resultados obtenidos **Ver abreviaturas al final del documento.*

PACIENTES INCLUIDOS

En total se han incluido a 105 pacientes:

- 2 pacientes firmaron la revocación del consentimiento informado (uno asignado a la pauta A y otro a la pauta B).
- 1 paciente fue perdido (pauta A) (no acudió a ninguna visita).

Estos tres pacientes no se incluyen en el análisis por lo que el análisis final se ha realizado sobre 102 pacientes.

De los 105 pacientes fueron asignados aleatoriamente a la pauta A (500mg Roflumilast c/24 h.) **55**

pacientes (52,4%) y a la pauta B, **50** pacientes (500mg c/48h/ 15 días).

Las características de los pacientes están descritas en el Anexo 1.

En el protocolo del estudio aquellos pacientes de la pauta A, que sufriesen AA incontrolados y/o incómodos para el paciente, podían pasar a una pauta similar a la del grupo B, 500mg cada 48h.

Los pacientes de la Pauta A que pasaron a B fueron 11.

TABAQUISMO

En relación al hábito tabáquico, la mayoría de los pacientes eran exfumadores: el 78% pertenecía a la pauta A y el 80% a la B (no diferencias estadísticamente significativas)

Las comorbilidades más frecuentes se resumen en el Anexo 2.

DISNEA

En cuanto a Escala de Disnea: MRC-ATS.

Pauta A: Disnea 1: 21,8%, Disnea 2: 38,2%, Disnea 3: 36,4%, Disnea 4: 3,6%.

Pauta B: Disnea 1: 20%, Disnea 2: 38%, Disnea 3: 40%, Disnea 4: 1%.

(no diferencias estadísticamente significativas)

EXACERBACIONES

Exacerbaciones el año previo de iniciar el estudio:

Pauta A 2,83 exacerbaciones.

Pauta B 2,72 exacerbaciones.

Las características de las exacerbaciones se detallan en el Anexo 3.

TASA DE ABANDONOS DEL ESTUDIO POR AA

En el Anexo 4 se detalla la relación de abandonos del estudio por AA entre el grupo control (pauta A- 500mg al día) y el grupo de intervención (pauta B- 500 mg cada 48 h) entre la V0 y la V2.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Tras la V2 han abandonado 12 pacientes de la Pauta A, de los cuales 11 son por AA. En la Pauta B, abandonan 11 pacientes, de los cuales 9 son por AA. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las pautas.
- Hasta la V3 abandonan en la pauta A 14 pacientes, de los cuales 12 son por AA. En la pauta B abandonan 17 pacientes, de los cuales 15 son por AA. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Conclusión: No se han encontrado, por tanto, diferencias entre el % de pacientes que abandonan por AA entre la V0 y la V2 ni entre la V0 y la V3.

VARIABLES SECUNDARIAS:

Acontecimientos adversos:

En todas las visitas los AA más frecuente fueron, diarreas, pérdida de peso, nerviosismo, cefalea, insomnio, náuseas, disminución del apetito y temblores.

Los principales AA encontrados en cada visita se resumen en las tablas encontradas en el Anexo 5.

Función pulmonar:

a) Capacidad vital forzada (FVC-cc) y FVC %:

Se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre la Visita basal (VB) y la visita 3 (V3), pero no entre pautas (la pauta A no es superior la B y viceversa)

b) FEV1cc y FEV1%: Volumen espirado en el primer segundo,

Se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre la Visita basal (VB) y la visita 3 (V3), pero no entre pautas (la pauta A no es superior la B y viceversa)

c) Test de la marcha de los 6 minutos:

Se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre la Visita basal (VB) y la visita 3 (V3), pero no entre pautas (la pauta A no es superior la B y viceversa)

d) BODE: Índice BODE (B de IMC, O de FEV1, D de disnea, E de test de marcha),

no se establecieron diferencias estadísticamente significativas ni entre pautas ni entre visitas.

e) Ansiedad y depresión medidas con la escala HADS (donde 0-7 puntos baja probabilidad de padecer ansiedad o depresión, 8-10 puntos dudoso, >10 posible caso de ansiedad/depresión.

No se establecieron diferencias estadísticamente significativas ni entre pautas ni entre visitas.

f) CAT, COPD assessment test,

Se establecieron diferencias entre pautas pero no entre visitas.

Analizando la media de días de permanencia en el estudio por Kaplan Meier, los de la pauta A abandonan antes el estudio que los de la pauta B, aunque no halla diferencias entre las diferentes pautas en las tasas de abandono.

Los resultados en la función pulmonar se detallan en el Anexo 6.

5. CONCLUSIONES

El roflumilast es un inhibidor de la PDE4, que inició su andadura en el tratamiento de la EPOC con una importante expectación por tratarse de un antiinflamatorio que disminuía el número de exacerbaciones del paciente EPOC-bronquítico crónico con más de 2 exacerbaciones al año. La aparición de efectos secundarios hacía que el paciente abandonara el tratamiento. En nuestro estudio los pacientes han presentado también muchos acontecimientos adversos relacionados con la administración del fármaco, incluso en mayor porcentaje que en los ensayos pivotaes. Es conocido que dichos eventos adversos van desapareciendo o disminuyendo a medida que avanza en el tiempo la toma de roflumilast. En este sentido, nuestro estudio, pretendía demostrar que una introducción progresiva del mismo minimizaría los acontecimientos adversos y disminuirían los abandonos de la medicación.

Sin embargo, no hemos podido demostrar esta hipótesis. Nuestras tasas de abandono son similares en ambos grupos, aunque sí que, los de la pauta A tienen menor tiempo de permanencia en el ensayo. La mayoría de los síntomas secundarios son más frecuentes en la pauta A al principio del tratamiento, pero a medida que pasan los días estos síntomas disminuyen, sin embargo, en la pauta B aumentan con el uso del tratamiento.

En los datos de función pulmonar se han encontrado diferencias:

- Tanto en FVC, FEV1, test de la marcha de los 6 minutos se han encontrado diferencias entre VB y V3 (no entre las pautas) lo corrobora lo que aparece en los estudios pivotaes, que mejora función pulmonar al menos 80cc en FEV1. En nuestro estudio entre ambas visitas mejora al menos, 120,49 cc (siendo clínicamente significativo para la EPOC 80cc)
- En el Test de la marcha aumenta entre visitas incluso 48metros (siendo clínicamente significativo para la EPOC, al menos 35m)
- En cuanto al CAT (test de síntomas-calidad de vida) la mejoría se establece entre pautas, no entre visitas. Los pacientes de la pauta B parten con un punto menos y mejoran casi 5 puntos. La explicación a esto puede ser variada: los efectos antiinflamatorios del fármaco actuando a nivel sistémico mejoran otros síntomas inflamatorios de la EPOC favoreciendo la mejoría en calidad de vida; y por otro lado, las visitas del estudio son cercanas en el tiempo, lo que permite que el paciente se sienta más protegido y con mayores garantías en el control de su enfermedad por lo que mejora la calidad de vida del mismo.

El mayor escollo del estudio ha sido el reclutamiento de pacientes, no se alcanzó la “n” prevista en el desarrollo del protocolo, lo que creemos ha sido un punto crucial en la no demostración de la hipótesis inicial. Tal vez con una “n” mayor hubiéramos alcanzado esas diferencias entre el inicio progresivo y el inicio clásico de administración. También hemos podido percibir que un inicio aun más progresivo, es decir, en lugar de alcanzar la dosis máxima en 2 semanas hacerlo en cuatro, tal vez permita una menor aparición de los temidos acontecimientos adversos.

6. PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

- Congreso Neumosur 2014: “Items del CAT en los pacientes tratados con Roflumilast”
- Congreso SEPAR 2014: “Calidad de vida en los pacientes tratados con Roflumilast”
- Congreso Neumosur 2013: “¿Cuáles han sido las limitaciones al estudio Roflu-2011?”
- Congreso SEPAR 2013: “Limitaciones para la inclusión de pacientes en el estudio Roflu-2011”
- Congreso Sociedad Respiratoria Europea-ERS: “Limitations for the inclusion of patients in the Roflu-2011 study”.

7. ANEXOS

• ANEXO 1: Características de ambos grupos (por pautas).-

	Pauta A (media)	Pauta A (DS)	Pauta B (Media)	Pauta B(DS)	P (Signif)
edad	66,89	8,04	69,20	8,69	0,16
Paquetes/año	60,22	30,73	57,93	28,61	0,70
peso	82,57	18,81	84,29	17,52	0,63
Talla	1,67	0,08	1,66	0,07	0,51
IMC	29,38	6,11	30,29	5,95	0,44
Nº Exacerb año previo	2,83	1,9	2,72	1,64	0,74
FVC-cc	2357,22	675,38	2297,02	619,08	0,63
FVC-%	61,95	13,79	64,86	13,55	0,28
FEV1-cc	1130,37	401,65	1126,66	310,04	0,95
FEV1-%	37,57	8,95	40,79	7,03	0,044
Test 6' metros	386,77	121,82	374,45	135,43	0,64
CAT	17,56	7,44	17,68	7,78	0,93
Test Ansiedad	6,5	4,11	5,4	3,82	0,18
Test Depresión	5,2	4,24	4,26	3,04	0,19
BODE	3,91	1,59	4,00	1,85	0,81

Tabla 1. Características de pacientes clasificadas según la pauta asignada.

*Se encontraron diferencias en ambos grupos en cuanto a variables antropométricas, consumo acumulado de tabaco, exacerbaciones y pruebas de función pulmonar (excepto en FEV1%, volumen espirado en el primer segundo).

• ANEXO 2: Comorbilidades.-

	Pauta A	Pauta B	p
HTA	30 (54,5%)	35 (70%)	0,10
DM	14 (25,5%)	21 (42%)	0,072
DLP	15 (27,3%)	16 (32%)	0,59
C Isquém	3 (5,5%)	8 (16%)	0,078
ICC	5 (9,1%)	10 (20%)	0,11
Obesidad	13 (23,6%)	15 (30%)	0,46
AVC	3 (5,5%)	3 (6%)	0,90
E. VAsc Periferica	2 (3,6%)	1 (2%)	0,61
SAHS	5 (9,1%)	9 (18%)	0,18
Cefalea	0 (0%)	1 (2%)	0,29
TBC	4 (7,3%)	0	0,052
Deform Tx	1 (1,8%)	0	0,33
Osteoporosis	1 (1,8%)	1 (2%)	0,94
Sd Depresivo	5 (9,1%)	2 (4%)	0,29
Sd Ansioso	4 (7,3%)	3 (6%)	0,79
Intento Autolisis	0	0	
Ideas Suicidas	0	0	
Otros	17 (30,9%)	15 (30%)	0,91

Tabla 2. Número y porcentaje de pacientes que presentan comorbilidades, clasificados por la pauta asignada.

*No hubo diferencias en la presencia de comorbilidades de ambos grupos antes de entrar en el estudio.

• **ANEXO 3: Características de las exacerbaciones.-**

Exacerbaciones	Ambulatorias		
	Pauta A	Pauta B	p
0	5 (9,4%)	3 (6,4%)	0,85
1	19 (35,8%)	14 (29,8%)	
2	11 (20,8%)	8 (17%)	
3	10 (18,9%)	13 (27,7%)	
4	3 (5,7%)	5 (10,6%)	
5	3 (5,7%)	3 (6,4%)	
6	1 (1,9%)	1 (2,1%)	
7	1 (1,9%)	0	

Tabla 3. Número y porcentaje de pacientes que presentan de 0 a 7 exacerbaciones, clasificados en función de la pauta asignada.

Atención en Urgencias	Pauta A	Pauta B	p
0	26 (53.1%)	22 (47.8%)	0.73
1	10 (20.4%)	13 (28.3%)	
2	6 (12.2%)	5 (10.9%)	
3	5 (10.2%)	3 (6.5%)	
4	1 (2%)	2 (4.3%)	
5	0	0	
6	0	1 (2.2%)	
7	0	0	
8	0	0	
9	1 (2%)	0	
TOTAL	49	46	

Tabla 4. Número de pacientes y porcentaje que fueron atendidos de 0 a 9 veces en urgencias clasificados en función de la pauta asignada.

Ingreso hospitalario	Pauta A	Pauta B	p
0	30 (60%)	27 (62.8%)	0.71
1	15 (30%)	11 (25.6%)	
2	5 (10%)	4 (9.3%)	
3	0	0	
4	0	0	
5	0	1 (2.3%)	
total	50	43	

Tabla 5. Número de pacientes y porcentaje que requirieron ingreso de 0 a 5 veces en el hospital clasificados en función de la pauta asignada.

Ingreso en UCI	Pauta A	Pauta B	p
0	47 (100%)	40 (95.2%)	0.13
1	0	2 (4.8%)	
Total	47	42	

Tabla 6. Número de pacientes y porcentaje que requirieron ingreso de 0 a 1 vez en UCI clasificados en función de la pauta asignada.

Exacerb. Radiología Neumonía.	con con	Pauta A	Pauta B	p
0		41 (87.2%)	38 (92.7%)	0.54
1		5 (10.6%)	3 (7.3%)	
2		2 (2.1%)	0	
total		47	41	

Tabla 7. Número de pacientes y porcentaje que presentaron de 0 a 2 exacerbaciones con radiología con neumonía clasificados en función de la pauta asignada.

Agudizaciones que precisaron AnTiBioticos	Pauta A	Pauta B	p
0	3 (5.65)	1 (2%)	0.80
1	18 (33.3%)	18 (36.7%)	
2	8 (14.8%)	9 (18.4%)	
3	10 (18.5%)	8 (16.3%)	
4	7 (13%)	8 (16.3%)	
5	6 (11.1%)	4 (8.2%)	
6	1 (1.9%)	0	
7	0	0	
8	0	1 (2%)	
total	54	49	

Tabla 8. Número de pacientes y porcentaje que requirieron ingreso de 0 a 1 vez en UCI clasificados en función de la pauta asignada.

Agudizaciones que precisaron Ciclos de corticoides orales.	Pauta A	Pauta B	p
0	12 (22,2%)	13 (27,1%)	0,83
1	15 (27,8%)	13 (27,1%)	
2	12 (22,2%)	11 (22,9%)	
3	7 (13%)	4 (8,3%)	
4	5 (9,3%)	3 (6,3%)	
5	2 (3,7%)	2 (4,2%)	
6	0	1 (2,1%)	
7	0	0	
8	0	1 (2,1%)	
9	1 (1,9%)	0	
Total	54	48	

Tabla 9. Número de pacientes y porcentaje que presentaron de 0 a 9 agudizaciones que precisaron corticoides orales, clasificados en función de la pauta asignada.

La mayoría de las exacerbaciones fueron atendidas en Ambulatorio/centro de salud o en la puerta de urgencias. La minoría necesito ingreso. En todas las categorías el número más frecuente fue de 1-2 exacerbaciones.

• **ANEXO 4: ABANDONOS POR AA.**

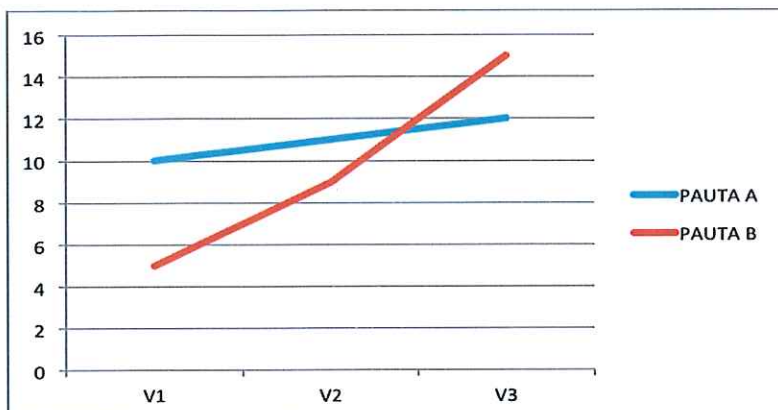


Gráfico 1. Número de abandonos por AA, en función de la pauta asignada.
Los de la pauta A abandonan más al comienzo del estudio, y los de la B al final.

• **ANEXO 5: PRINCIPALES AA ENCONTRADOS EN CADA VISITA DE SEGUIMIENTO**

V1	PAUTA A	PAUTA B	p
Diarrea	18(35%)	17(34%)	0,58
Nauseas	12(24,5%)	10(21,3%)	0,7
Perdida Peso	24(48%)	31(64,6%)	0,12
No Ganancia peso	29(67,4%)	28(77,8%)	0,19
IDEAS SUICIDAS	0	0	
INTENTOS SUICIDIO	0	0	
NERVIOSISMO	15(43%)	7(24%)	0,52
CEFALEA	12(28,6%)	8(19,5%)	0,33
Nasofaringitis	1(1,9%)	1(1,9%)	0,95
Sint Infección TRS	0	2(4,2%)	0,13
Bronquitis	3(5,9%)	5(10,4%)	0,4
Dolor Lumbar	6(11,8%)	4(8,3%)	0,57
Insomnio	17(33,3%)	8(16,3%)	0,5
Sint Gripales	1(2%)	0	0,33
Vértigos	3(5,9%)	3(6,3%)	0,93
Disminución apetito	9(17,6%)	9(18,8%)	0,88
Neumonía	0	0	
Hipersensibilidad	1(2%)	0	0,33
Ginecomastia	0	1(2,1%)	0,3
Temblor	9(17,6%)	9(18,8%)	0,88
Disgeusia	1(1,9%)	3(6,3%)	0,27
Mareos	6(11,8%)	9(18,8%)	0,33
Reflujo GE	4(7,8%)	5(10,4%)	0,65
Gastritis	3(5,9%)	2(4,2%)	0,69
Dispepsia	3(5,9%)	2(4,2%)	0,69
Estreñimiento	2(3,9%)	2(4,2%)	0,95
Mialgias	9(17,6%)	6(12,5%)	0,47
MEG	8(15,7%)	3(6,3%)	0,13
Astenia	7(13,7%)	5(10,4%)	0,61
Fatiga	3(5,9%)	2(4,2%)	0,69

Tabla 10. Principales AA encontrados durante la visita de seguimiento 1.

Los AA más frecuentes en V1 fueron: diarrea, nauseas, nerviosismo , cefalea, perdida de peso, temblor e insomnio.

V2	PAUTA A	PAUTA B	p
Diarrea	11(26,2%)	14(32,6%)	0,51
Nauseas	4(9,5%)	6(14%)	0,52
Vómitos	0	2(5,9%)	0,15
Perdida Peso	21(50%)	26(61,9%)	0,27
No Ganancia peso	40(75,5%)	37(75,5%)	0,71
IDEAS SUICIDAS	0	0	
INTENTOS SUICIDIO	0	0	
NERVIOSISMO	13(44,8%)	12(32,4%)	0,8
CEFALEA	10(28,6%)	8(19,5%)	0,72
Nasofaringitis	0	1(2,3%)	0,32
Sint Infección TRS	3(7,1%)	3(7%)	0,29
Bronquitis	3(7,1%)	5(10,4%)	0,97
Dolor Lumbar	5(11,9%)	5(11,6%)	0,96
Insomnio	4(9,5%)	7(16,3%)	0,35
Sint Gripales	0	2(4,7%)	0,15
Vértigos	1(2,4%)	3(7%)	0,31
Disminución apetito	8(19%)	9(20,9%)	0,82
Neumonía	1(2,4%)	1(2,3%)	0,98
Hipersensibilidad	1(2%)	0	0,33
Ginecomastia	0	0	
Temblor	10(23,8%)	9(20,9%)	0,75
Disgeusia	1(2,4%)	1(2,3%)	0,98
Mareos	2(4,8%)	4(9,3%)	0,41
Reflujo GE	2(4,9%)	4(9,3%)	0,43
Gastritis	2(4,9%)	0	0,14
Dispepsia	3(7,1%)	1(2,3%)	0,29
Estreñimiento	1(2,4%)	2(4,7%)	0,57
Mialgias	3(7,1%)	3(7%)	0,97
MEG	2(4,8%)	4(9,3%)	0,41
Astenia	6(14,3%)	5(11,6%)	0,71
Fatiga	3(7,1%)	1(2,3%)	0,29

Tabla 11. Principales AA encontrados durante la visita de seguimiento 2.

Los AA más frecuentes en V2 fueron: diarrea, nerviosismo, cefalea, pérdida de peso, disminución del apetito, astenia, temblor.

V3	PAUTA A	PAUTA B	p
Diarrea	4(10%)	8(22,2%)	0,14
Nauseas	0	3(8,3%)	0,062
Vómitos	0	0	
Perdida Peso	19(50%)	24(68,6%)	0,10
No Ganancia peso	41(77,4%)	37(75,5%)	0,36
IDEAS SUICIDAS	0	1 (4,3%)	0,77
INTENTOS SUICIDIO	0	0	
NERVIOSISMO	7(29,2%)	7(30,4%)	0,77
CEFALEA	6(18,2%)	7(22,6%)	0,51
Nasofaringitis	1(2,5%)	2(5,6%)	0,49
Sint Infección TRS	2(5%)	1(2,8%)	0,61
Bronquitis	4(10%)	5(13,9%)	0,6
Dolor Lumbar	1(2,5%)	6(16,7%)	0,033
Insomnio	6(15%)	9(25%)	0,27
Sint Gripales	0	0	
Vértigos	0	1(2,8%)	0,28

Disminución apetito	3(7,5%)	6(16,7%)	0,21
Neumonía	0	0	
Hipersensibilidad	1(2,5%)	1(2,8%)	0,94
Ginecomastia	0	0	
Temblores	5(12,5%)	10(27%)	0,10
Disgeusia	0	3(8,3%)	0,062
Mareos	2(5%)	5(13,9%)	0,18
Reflujo GE	1(2,5%)	5(13,9%)	0,066
Gastritis	1(2,5%)	1(2,8%)	0,94
Dispepsia	0	3(8,3%)	0,062
Estreñimiento	1(2,5%)	2(5,6%)	0,49
Mialgias	0	3(8,3%)	0,062
MEG	2(5%)	1(2,8%)	0,61
Astenia	3(7,5%)	6(17,1%)	0,2
Fatiga	0	2(5,7%)	0,12

Tabla 12. Principales AA encontrados durante la visita de seguimiento 3.

Los AA más frecuentes en V3 fueron: diarrea, nerviosismo, cefalea, pérdida de peso, temblor, insomnio, bronquitis y temblor.

• ANEXO 6: RESULTADOS EN FUNCIÓN PULMONAR.

		PAUTA A	PAUTA B	P(diferenc. entre pautas)
FVC cc	VB	2412,7	2349,7	0,24
	V3	2531,62	2595,17	
	P (entre visitas)	0,001		
FVC%	VB	61,21	65,43	0,44
	V3	64,66	71,03	
	p	0,002		
FEV1cc	VB	1106,48	1140,08	0,75
	V3	1246,97	1261,05	
	p	0,00		
FEV1%	VB	36,66	40,22	0,98
	V3	41,31	45,04	
	p	0,00		
Test de la marcha de los 6 minutos	VB	387,98	385,93	0,31
	V3	406,19	433,68	
	p	0,026		
BODE	VB	4,18	4,13	0,52
	V3	3,63	4,17	
	p	0,57		
Ansiedad	VB	6,63	5,08	0,25
	V3	5,72	5,22	
	p	0,39		
Depresión	VB	4,91	4,05	0,55

	V3	4,61	3,31	
	p	0,15		
CAT	VB	18,65	17,09	0,04
	V3	16,47	12,05	
	p	0,77		

Tabla 13. Resultados en la función pulmonar, en función de la pauta asignada.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

AA: acontecimiento adverso

AAs: acontecimientos adversos

RA: reacción adversa

AAG: acontecimiento adverso grave

AAGs: acontecimientos adversos graves

RAG: reacción adversa grave

RAI: reacción adversa inesperada

RAGIs: reacciones adversas graves e inesperadas

V0: visita basal

V1: visita 1

V2: visita 2

V3: visita 3

V4: visita 4

V5: visita 5

AMPc: adenosínmonofosfato cíclico

GMPc: guanosínmonofosfato cíclico

PDE4: inhibidor de la fosfodiesterasa 4

SNC: sistema nervioso central

IMC: índice de masa corporal

FEV1: Forced Expiratory Volume in the first second

FEV1/FVC: Forced Expiratory Volume in the first second / Forced Vital Capacity

GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

SEPAR: Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio

MRC-ATS: Medical Research Council- American Thoracic Society

HADS: Hospital Anxiety And Depression Scale

CAT: COPD Assessment Test

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y de Productos Sanitarios

CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica

CDR: cuaderno de recogida de datos

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences