



TÍTULO

TERAPIA CON SULFATO DE MAGNESIO NEBULIZADO VERSUS
SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON CRISIS DE ASMA MODERADA-GRAVE

AUTORA

Carla Martínez Andaluz

Esta edición electrónica ha sido realizada en 2016

Tutora	María Teresa Charlo Molina
Curso	<i>Máster Universitario en Urgencias y Emergencias Pediátricas (2015/16)</i>
ISBN	978-84-7993-753-9
©	Carla Martínez Andaluz
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha	2016
documento	



Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

TERAPIA CON SULFATO DE MAGNESIO NEBULIZADO VERSUS SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRISIS DE ASMA MODERADA-GRAVE

MÁSTER DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS PEDIÁTRICAS

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE ANDALUCÍA

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

ALUMNA: Carla Martínez Andaluz

OCTUBRE 2016



INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Carla Martínez Andaluz

Pediatra Clínica Viamed Montecanal

Pediatra Hospital Comarcal Ernest Lluch (Calatayud)

Dirección de contacto: Calle Franz Schubert, 2. 500012, Zaragoza (España)

Correo electrónico: carla.martinez.andaluz@gmail.com

TUTOR:

María Teresa Charlo Molina

F.E.A Pediatría

Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario Virgen del Rocío

Dirección de contacto: Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013, Sevilla (España)

Correo electrónico: mtcharlomolina@gmail.com

INDICE

I.	Resumen / Summary	4
II.	Antecedentes y estado actual del tema	6
III.	Justificación del estudio	8
IV.	Referencias bibliográficas	9
V.	Hipótesis	11
VI.	Objetivos: generales y específicos	11
VII.	Metodología	12
VIII.	Aplicabilidad	18
IX.	Plan de trabajo	18
X.	Aspectos ético-legales	19
XI.	Experiencia del equipo investigador	19
XII.	Medios disponibles	20
XIII.	Justificación del presupuesto	21
XIV.	ANEXOS	
	Anexo 1	22
	Anexo 2	23
	Anexo 3	24
	Anexo 4	25
	Anexo 5	27
	Anexo 6	28

TERAPIA CON SULFATO DE MAGNESIO NEBULIZADO VERSUS SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRISIS DE ASMA MODERADA-GRAVE

RESUMEN

Introducción: un porcentaje no despreciable de pacientes con crisis de asma agudo presentan refractariedad a terapias establecidas, siendo necesario el uso de terapias consideradas de segunda línea. El sulfato de magnesio, que puede ser administrado intravenoso o nebulizado, ha demostrado reducir el número de ingresos, mejorar las escalas de gravedad y la función pulmonar.

Objetivo: valorar la efectividad del sulfato de magnesio nebulizado en crisis de asma moderadas-graves, comparada con su administración intravenosa.

Diseño: estudio experimental prospectivo, ensayo clínico doble ciego.

Método: asignación aleatoria de pacientes a dos grupos de tratamiento (sulfato de magnesio nebulizado versus intravenoso), tras completar terapia inicial y no haber obtenido adecuada respuesta.

Resultado esperable: el sulfato de magnesio nebulizado es, al menos, tan eficaz como el intravenoso en el tratamiento de rescate de las crisis de asma moderadas-graves.

Impacto potencial: reducción de medidas cruentas y de posibilidad de efectos secundarios con la administración de sulfato de magnesio intravenoso.

PALABRAS CLAVES: sulfato de magnesio, magnesio nebulizado, crisis de asma, asma en niños.

NEBULIZED MAGNESIUM SULPHATE VERSUS INTRAVENOUS MAGNESIUM SULPHATE THERAPY IN MODERATE TO SEVERE ASTHMA EXACERBATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: a considerable percentage of patients with acute asthma exacerbations have no response to established therapies, requiring the use of second-line therapies. Magnesium sulfate, which can be administered intravenously or nebulized, has shown to reduce the number of admissions, improve severity scores and pulmonary function.

Objective: assess the effectiveness of nebulized magnesium sulphate in asthma exacerbations, compared with intravenous administration.

Design: experimental prospective study, double-blind randomized controlled trial.

Patients and methods: patients randomization in two groups of treatment (intravenous versus nebulized magnesium sulphate), after complete initial therapy and not have retrieved adequate response.

Expected result: that nebulized magnesium sulphate is, at least, as effective as the intravenous administration in rescue treatment of moderate to severe asthma exacerbations.

Potential impact: reduction of invasive measures and possible side effects caused with intravenous magnesium sulphate administration.

KEY WORDS: magnesium sulphate, nebulized magnesium sulphate, asthma exacerbation, asthma in children.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, y que cursa con períodos alternantes de estabilidad y deterioro (exacerbación), debidos a una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente ^{1,2}.

Se trata de la enfermedad pulmonar crónica más común en países desarrollados y subdesarrollados ³, siendo la enfermedad crónica más frecuente en niños ⁴. Es uno de los principales motivos de ingreso hospitalario en niños y responsable de gran parte de morbilidad, ansiedad, estrés, pérdida de colegio y trabajo de los padres ⁵. Su prevalencia varía ostensiblemente en el mundo, oscilando entre 2 - 32%, constatándose en nuestro país una prevalencia media de 10% ².

Más de un 30% de los niños con asma agudo presentan refractariedad a las terapias iniciales, y hasta un 84% de esta subpoblación precisan hospitalización ⁶.

En la valoración de la gravedad de una exacerbación se valoran fundamentalmente criterios clínicos como la presencia de sibilancias, retracciones musculares y frecuencia respiratoria. Aunque no existe ninguna escala clínica bien validada para población infantil, el Pulmonary Score (PS) (Anexo 1) es sencillo y aplicable a todas las edades, y junto con la determinación de la saturación de oxígeno (SatO₂) permite estimar la gravedad del episodio ².

Existen algoritmos bien establecidos de tratamiento de la exacerbación asmática en función de la gravedad (Anexo 2), que incluyen la administración de β 2-adrenérgicos de acción corta inhalados, bromuro de ipratropio y corticoides sistémicos ². Otros tratamientos (glucocorticoides inhalados, aminofilinas, sulfato de magnesio) no se recomiendan de forma rutinaria, sino que se administran como tratamiento de rescate en pacientes que no han respondido a los tratamientos anteriores.

En los últimos años, se están realizando estudios acerca de la efectividad del sulfato de magnesio. Hay estudios que proponen que el efecto del sulfato de magnesio

está relacionado con su capacidad para bloquear la entrada de calcio al músculo liso del árbol respiratorio ^{1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11}, disminuyendo su acción en las exacerbaciones producidas por infecciones ¹². Además, el magnesio podría aumentar la respuesta broncodilatadora del salbutamol en crisis agudas de asma, mediante el incremento de afinidad de los β -receptores con el salbutamol ³.

El sulfato de magnesio puede administrarse de forma intravenosa o nebulizada. Los principales efectos secundarios del sulfato de magnesio son náuseas, vómitos, hipotensión, enrojecimiento, sed, somnolencia, confusión, pérdida de reflejos tendinosos profundos, debilidad muscular, depresión respiratoria y arritmias ^{3, 5, 6, 13}, siendo rara su presentación. La dosis sistémica alcanzada con la vía inhalada es menor que con la vía intravenosa, disminuyendo la posibilidad de efectos secundarios y mejorando sustancialmente el margen de seguridad, y además el aumento de entrega de fármaco a los músculos de las vías respiratorias podría dar lugar a un efecto broncodilatador similar o mayor ^{6, 10}.

La administración de sulfato de magnesio intravenoso ha demostrado reducir el número de ingresos de pacientes con crisis de asma moderada-grave y podría ser utilizado como terapia de segunda línea en pacientes con crisis moderadas-graves que no han respondido a primera línea de tratamiento ^{4, 7, 10, 11, 13, 14, 15}. Ha demostrado también, administrado junto con salbutamol, una mejoría de la función pulmonar en adultos, mejorando el flujo espiratorio máximo (PEF) y el volumen máximo de aire expulsado en el primer segundo (FEV1) ³.

El sulfato de magnesio nebulizado ha demostrado que, administrado junto a broncodilatadores β 2-adrenérgicos de acción corta, es seguro y efectivo, disminuyendo ligeramente el número de hospitalizaciones en pacientes adultos con asma moderada-grave ^{4, 8, 14}, mejorando el score de gravedad sobre todo en aquellos pacientes con exacerbaciones severas con corta evolución de los síntomas ⁵ y la función pulmonar ^{13, 14}, y reduciendo la frecuencia respiratoria y cardíaca ³.

En una revisión realizada por Powell, comparando las diferencias entre el papel del sulfato de magnesio según su vía de administración, concluyó que este sólo tiene efecto en las exacerbaciones severas del asma agudo, siendo en adultos la vía de

administración más efectiva la intravenosa. No encontró ningún estudio válido que comparara los efectos de estas dos vías de administración en los niños ¹⁶.

En dos estudios multicéntricos revisados en este trabajo (MAGNETIC Y 3Mg trial) se llegó a la conclusión de que tanto el sulfato de magnesio nebulizado como el intravenoso, parecen tener más efecto en los niños que en los adultos, sobre todo en aquellos con crisis más severas y menor tiempo de evolución de los síntomas ¹⁶.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Con relativa frecuencia se presenta la situación de pacientes pediátricos con crisis de asma moderada-grave ($PS \geq 4$) que no responden a los algoritmos de primera línea de tratamiento establecidos para estas situaciones, planteándose en el equipo médico de urgencias la disyuntiva sobre que tratamiento de segunda línea emplear.

El sulfato de magnesio intravenoso es uno de los fármacos que ha demostrado disminuir la tasa de hospitalización en estos pacientes, mejorando la función pulmonar (PEF, FEV1) en adultos, por lo que es uno de los fármacos de segunda línea más frecuentemente empleado. No obstante, su administración requiere la canalización de una vía venosa y no se encuentra exento de efectos secundarios, aunque son poco frecuentes.

La posibilidad de administración de sulfato de magnesio inhalado elimina la necesidad de canalización de vía venosa y reduce la posibilidad de efectos secundarios, al realizar un efecto local a nivel pulmonar y reducir el nivel sistémico del fármaco.

En la actualidad no existen estudios válidos que comparen la eficacia de estas dos vías de administración en población pediátrica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blitz M, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, Rowe BH. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma (Protocol). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003898.
2. Grupo de trabajo de la Guía Española para el Manejo del Asma. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.0). 2015. http://www.semg.es/images/stories/recursos/2015/documentos/GEMA_4.0_2015.pdf
3. Sarhan H, EL-Garhy O, Ali M, Youssef N. The efficacy of nebulized magnesium sulfate alone and in combination with salbutamol in acute asthma. Drug Design, Development and Therapy 2016; 10: 1927-1933.
4. Romero J. Uso del sulfato de magnesio de crisis asmáticas que no responden al salbutamol. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI 2014; 609: 145-148.
5. Powell CVE, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al. MAGNESium Trial In Children (MAGNETIC): a randomized, placebo-controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. Health Technol Assess 2013; 17 (45).
6. Schuch et al. Magnesium nebulization utilization in management of pediatric asthma (MagNUM PA) trial: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2016; 17: 261.
7. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD011050.
8. Powell C, Dwan K, Milan SJ, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD003898.
9. Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, et al. Use of nebulised magnesium as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013; 68: 338-343.

10. Coates AL, Leung K, Vecelio L, Schuh S. Testing of nebulizers for delivering magnesium sulfate to pediatric asthma patients in the emergency department. *Respir Care* 2011; 56 (3): 314-318.
11. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2007; 24: 823-830.
12. Irazuzta JE; Paredes F, Pavlicich V, Domínguez SL. High-Dose Magnesium Sulfate Infusion for Severe Asthma in the Emergency Department: Efficacy Study. *Pediatric Critical Care Medicine* 2016; 17 (2): e29-e33.
13. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Bengner J, Coats T. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1: 293-300.
14. Villeneuve EJ, Zed PJ. Nebulized magnesium sulfate in the management of acute exacerbations of asthma. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1118-1124.
15. Hossein S, Pegah A, Davood F, et al. The effect of nebulized magnesium sulfate in the treatment of moderate to severe asthma attacks: a randomized clinical trial. *American Journal of Emergency Medicine* 2016; 34: 883–886.
16. Powell CVE. The role of magnesium sulfate in acute asthma: does route of administration make a difference? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20 (1): 103-108.
17. Alansari K, Ahmed W, Davidson BL, Alamri M, Zakaria I, Alrifaii M. Nebulized magnesium for moderate and severe pediatric asthma: a randomized trial. *Pediatric Pulmonology* 2015; 50: 1191-1199.
18. Davalos M, Goldman RD. Magnesium from treatment of asthma in children. *Canadian Family Physician* 2009; 55: 887-889.
19. Baker AK, Carroll CL. High-dose magnesium infusions for acute severe asthma in children: if a little is good, is more even better? *Pediatric Critical Care Medicine* 2016; 17 (2): 177-178.

HIPÓTESIS

Los niños con crisis de asma moderada-grave ($PS \geq 4$) que no responden a tratamiento médico inicial ($PS \geq 4$ una hora después de haber administrado el tratamiento establecido según gravedad por la Guía Española para el Manejo del Asma) podrían ser tratados con sulfato de magnesio inhalado junto con $\beta 2$ -adrenérgicos de acción corta, disminuyendo la necesidad de medidas cruentas como la canalización de vía venosa.

Se pretende responder a la siguiente pregunta: ¿Es igual de efectivo el sulfato de magnesio inhalado que el sulfato de magnesio intravenoso en niños con crisis de asma moderada-grave ($PS \geq 4$) que no han respondido a la terapia inicial, y por tanto puede evitar la necesidad de medidas cruentas y el retraso en el tratamiento?

OBJETIVOS

Primario

- Valorar la efectividad del sulfato de magnesio nebulizado frente a intravenoso con respecto a la reducción de puntuación de escalas de gravedad de pacientes incluidos en estudio.

Secundarios

Analizar:

- Necesidad de ingreso hospitalario y duración del mismo.
- Necesidad de reconsulta en servicio de urgencias en las siguientes 48 horas.
- Necesidad de ingreso en Cuidados Intensivos.
- Necesidad de soporte respiratorio con ventilación no invasiva/invasiva.
- Perfil de seguridad ambas vías de administración (efectos adversos).
- Mejoría de las constantes vitales (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno).

METODOLOGÍA

Diseño: con la finalidad de alcanzar los objetivos propuestos, se realizará un estudio experimental prospectivo, tipo ensayo clínico doble ciego, creando dos grupos de tratamiento a los cuales serán asignados los pacientes de forma aleatoria:

- Grupo 1: pacientes que recibirán sulfato de magnesio intravenoso.
 - o tras tratamiento inicial establecido por la Guía Española para el manejo del Asma (GEMA 2015) (Anexo 2)
 - o junto con el tratamiento broncodilatador establecido según la gravedad, recibirán una dosis de sulfato de magnesio intravenoso (50 mg/kg/dosis en 15-20 minutos, máximo 2g) (0,25 ml/kg de la solución preparada, máximo 10ml)
 - o al mismo tiempo recibirán 3 nebulizaciones de suero salino fisiológico (1 nebulización cada 20 minutos)

- Grupo 2: pacientes que recibirán sulfato de magnesio nebulizado.
 - o tras tratamiento inicial establecido por la Guía Española para el manejo del Asma (GEMA 2015) (Anexo 2)
 - o junto con el tratamiento broncodilatador establecido según la gravedad, recibirán sulfato de magnesio nebulizado (500 mg en solución isotónica x 3 nebulizaciones, 1 nebulización cada 20 minutos)
 - o al mismo tiempo recibirán suero salino fisiológico intravenoso, administrado en 15-20 minutos (0,25 ml/kg, máximo 10ml)

Finalidad del estudio

Con la realización de este estudio se pretende establecer el tratamiento con sulfato de magnesio nebulizado como terapia de segunda línea en pacientes pediátricos de 2 a 14 años afectados de crisis de asma moderada-grave ($PS \geq 4$) que no han respondido adecuadamente a terapia inicial con broncodilatadores y corticoides (ausencia de $PS < 4$ tras tratamiento según gravedad establecido por Guía Española para

el Manejo del Asma), suprimiendo de este modo la necesidad de canalización de vía venosa para administración de otros fármacos de segunda línea.

Población de estudio: niños entre 2 y 14 años, diagnosticados de crisis de asma moderada-grave ($PS \geq 4$), atendidos en servicio de urgencias pediátricas en un período de tiempo de 3 años, prorrogable en caso de no alcanzar el tamaño muestral necesario.

El tamaño muestral necesario para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mediante un prueba de T-student bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5% y un porcentaje esperado de abandonos de 10%, será de 144 pacientes (72 unidades para grupo de referencia y 72 unidades para grupo experimental). Este tamaño muestral se obtendrá a partir de la selección sistemática de los pacientes atendidos por esta causa, siempre que cumplan todos los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

1. Niños con edad comprendida entre 2 y 14 años, diagnosticados de crisis de asma moderada-grave ($PS \geq 4$) que no han obtenido una puntuación inferior a 4 en el Pulmonary Score una hora después de finalizar la terapia inicial establecida por la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2015 (Anexo 2)
2. Consentimiento informado cumplimentado (Anexo 3) tras entrega y explicación de hoja informativa (Anexo 4)

Criterios de exclusión

1. Edad inferior a 2 años y superior a 14 años
2. Pulmonary Score < 4 tras terapia inicial

3. Etiología infecciosa sospechada por la historia clínica y exploración física, incluyendo una temperatura > 38°C, teniendo también en cuenta las pruebas complementarias y la radiografía de tórax
4. Pacientes que hubieran recibido antibióticos previamente o durante su estancia en urgencias
5. Enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar, fibrosis quística)
6. Enfermedad pulmonar estructural subyacente
7. Enfermedad cardíaca, neurológica, renal, hepática o sistémica
8. Hipersensibilidad conocida al sulfato de magnesio
9. Pacientes graves que requieran intubación inmediata
10. No cumplimentación de consentimiento informado
11. Ausencia de cumplimentación completa de las variables recogidas en el estudio

Variables de estudio

❖ Cuantitativas

- Edad en años.
- Pulmonary Score: 0-9. Valorado a la llegada, tras terapia inicial y posteriormente cada hora durante las primeras cuatro horas y cada cuatro horas hasta 24 horas.
- Saturación de oxígeno (SatO₂): 0-100%. Valorada a la llegada, tras la terapia inicial y posteriormente cada hora durante las primeras cuatro horas y cada cuatro horas hasta 24 horas.
- Constantes vitales a la llegada, tras la terapia inicial y posteriormente cada hora durante las primeras cuatro horas y cada cuatro horas hasta 24 horas:
 - Frecuencia respiratoria
 - Frecuencia cardíaca
 - Tensión arterial
- Tiempo transcurrido desde inicio de síntomas hasta administración de sulfato de magnesio en horas.

- Número de dosis de salbutamol administradas.
- Número de dosis de corticoides orales administradas.
- Número de dosis de corticoides intravenosos administradas.

❖ Cualitativas

- Edad: 2-5 años (1), 6-9 años (2), ≥10 años (3)
- Sexo: masculino (1), femenino (2)
- Rx AP tórax: neumonía si (1), no(2)
- Tratamiento administrado
 - Salbutamol: si (1), no (2)
 - Bromuro de ipratropio: si (1), no (2)
 - Corticoides orales: si (1), no (2)
 - Corticoides intravenoso: si (1), no (2)
 - Ingreso hospitalario: si (1), no (2)
 - Reconsulta en <48 horas: si (1), no (2)
 - Ingreso en UCI: si (1), no (2)
 - Soporte respiratorio: no (1), no invasivo (2), invasivo (3)
 - Efectos secundarios: si (1), no (2)
 - Éxitus: si (1), no (2)

Aleatorización y enmascaramiento

Se asignará cada paciente de forma aleatoria a un grupo de tratamiento, para conseguir así reducir la posibilidad de sesgos.

El enmascaramiento se realizará con la colaboración del equipo de farmacia, para lo cual se contratará un becario, que preparará viales para nebulización o para administración intravenosa, tanto de sulfato de magnesio como de suero salino fisiológico, que tengan idéntica apariencia y que se encontrarán numerados y sellados.

- **Ampollas para administración intravenosa**

- Ampollas de 10 ml de sulfato de magnesio al 20%, que contendrán: 2000 mg de sulfato de magnesio = 197 mg de magnesio elemental = 822 mmol/l de magnesio = 1,62 mEq/ml de magnesio.
- Ampollas de 10 ml de suero fisiológico.
- En el etiquetado de ambas ampollas figurará la dosis que hay que administrar según peso, que será 0,25 ml/kg. En los pacientes que pesen ≥ 40 kg se administrará un máximo de 10ml.

- **Ampollas para administración nebulizada**

- Ampollas de 10 ml de sulfato de magnesio al 15%, que contendrán: 1500 mg de sulfato de magnesio = 616 mmol/l = 1,22 mEq/ml de magnesio.
- Ampollas de 10 ml de suero fisiológico.
- Se nebulizará en 3 ocasiones, diluyendo 3,3 ml de la ampolla correspondiente en 3,7 ml de agua destilada (obteniéndose una solución de 7ml con una osmolaridad de 290 mmol/l).

Recogida de datos y fuentes de información

Las variables se registrarán en la hoja de recogida de datos (Anexo 5), y serán copiadas al programa Excel para poder trabajar con ellas. De esta tarea se encargará el investigador principal para poder garantizar de este modo la protección de datos del paciente. Para el análisis de datos una vez reclutados los pacientes, se realizará un análisis estadístico con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 19.0.

Análisis de datos

Realizaremos estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello usaremos frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas, según asimetría de las mismas, se verán resumidas mediante

Md \pm SD (media, desviación estándar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico), respectivamente. Se comprobará la normalidad de las distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se realizará una comprobación de los grupos de estudios mediante test χ^2 o el test exacto de Fischer cuando sea necesario para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas según los dos grupos de estudio, se efectuará mediante la t-Student para muestras independientes (o test de Welch) o U-Mann-Whitney (según sigan o no distribución normal).

El nivel de significación estadística, se establecerá en $p < 0,05$.

Soporte informático

Los datos recogidos y codificados en programa Excel, serán introducidos en el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 19.0 para Windows con el que se realizarán los cálculos y el resto del análisis estadístico.

Limitaciones del estudio

- Variabilidad de las características de la población de estudio (edad, sexo), que dificulta la extrapolación de los resultados al resto de la población.
- Eventos intercurrentes en los pacientes que puedan provocar variaciones en la mortalidad y morbilidad, independientemente de la situación pretratamiento.
- Estudio experimental, lo que dificulta la generalización y extrapolación de resultados.
- Subjetividad del médico al valorar los distintos ítems del Pulmonary Score.
- Variabilidad del tratamiento broncodilatador y corticoideo decidido por cada clínico, a pesar de existencia de pautas establecidas.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Optimización del tratamiento de pacientes con crisis de asma moderada-graves con mala respuesta a terapia inicial, estableciendo el uso de sulfato de magnesio nebulizado como fármaco de segunda línea, evitando medidas cruentas y disminuyendo la posibilidad de efectos secundarios.

PLAN DE TRABAJO. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

(Anexo 6)

Reunión inicial: tras obtener la aprobación por parte del Comité de Ética, para explicación del proyecto de investigación al equipo médico de urgencias.

Recogida de variables: por parte del equipo médico de urgencias, de los cuales, cada día habrá un responsable de la recogida de datos en caso de que se presentase un paciente que pueda ser incluido en el estudio. El tiempo de recogida de variables será de 3 años, prorrogable en caso de no haber obtenido el tamaño muestral necesario, dado que aunque las crisis de asma son muy frecuentes en niños, no lo son tanto las crisis moderadas-graves que no respondan al tratamiento inicial.

Introducción de datos en SPSS: por parte del investigador principal, para garantizar la protección de datos de los pacientes incluidos en el estudio. Este trabajo se realizará durante 1 mes.

Explotación de los datos recogidos: durante un periodo de 2 meses se analizarán los datos aplicando el estudio estadístico indicado, solicitando los servicios del estadístico del hospital.

Redacción del trabajo de investigación: por parte del investigador principal, durante un tiempo de 2 meses.

Divulgación de resultados: tras obtener los resultados, se realizará la difusión de los datos, en forma de comunicación a congresos y publicación en revistas científicas. Las revistas dianas serían Pediatrics, Lancet, Pediatric Critical Care Medicine.

ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

Durante la realización del estudio se conservarán los principios recogidos en la Declaración de Helsinki.

La protección de datos del paciente queda asegurada según la ley orgánica 5/1992 de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal (BOE 1992 nº 262).

Este proyecto se enviará en su momento al Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro centro hospitalario. El estudio no se iniciará hasta haber obtenido la aprobación por parte de dicho Comité.

EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR

El investigador principal (Carla Martínez Andaluz) es Licenciado en Medicina por la Universidad de Sevilla y Especialista en Pediatría y Áreas Específicas, con subespecialización en Cuidados Intensivos Pediátricos en un hospital de tercer nivel (Hospital Universitario Virgen del Rocío), que atendió 63169 urgencias en el año 2015, de las cuales un porcentaje no despreciable son urgencias respiratorias, muchas de ellas crisis asmáticas. Además este hospital dispone de un servicio de Neumología Pediátrica que se encarga del manejo ambulatorio de estos pacientes.

Carla Martínez Andaluz actualmente realiza su labor asistencial como pediatra en la Clínica Viamed Montecanal (Zaragoza) y en el Hospital Comarcal Ernest Lluch (Calatayud).

MEDIOS DISPONIBLES

Recursos humanos: equipo de urgencias pediátricas. Cada día, el responsable del equipo de urgencias que esté de guardia, asegurará la inclusión en el estudio de aquellos pacientes que reúnan los requisitos para formar parte del mismo. Se contratará un becario en farmacia hospitalaria 14 horas semanales para preparación de viales de sulfato de magnesio para administración nebulizada o intravenosa.

Material inventariable: equipo informático (ordenador portátil, software SPSS).

Material fungible: farmacia hospitalaria, dispositivos para nebulización de sulfato de magnesio, dispositivos para administración intravenosa de sulfato de magnesio.

Formación y difusión de resultados: inscripciones a congresos y cursos de formación sobre el tema en cuestión, así como la suscripción a revistas especializadas. La difusión de resultados se realizará en forma de publicaciones en revistas dianas, realización de tesis doctoral, ponencias en congresos de pediatría y realización de protocolos.

JUSTIFICACIÓN DEL PRESUPUESTO

GASTOS DE PERSONAL	
Becario para farmacia (14h semanales)	36000 €
Consulta a estadístico	500 €
Traductor artículos	500 €
Subtotal	37000 €
MATERIAL INVENTARIABLE	
Ordenador portátil gama media	900 €
Mascarilla + nebulizador (150 unidades)	112,5 €
Sulfato de magnesio 15% (100 ampollas x2)	137,2 €
Sulfato de magnesio 20% (100 ampollas x2)	148,3 €
SSF 10 ml (50 ampollas x6)	25,2 €
Equipo bomba administración iv (3 unidades)	9,6 €
Subtotal	1332,8 €
DIFUSIÓN DE RESULTADOS	
Congresos Nacionales (x2)	1200 €
Subtotal	1200 €
TOTAL	39532,8 €

ANEXOS

ANEXO 1: PULMONARY SCORE

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración sin estetoscopio**	Actividad máxima

*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9)

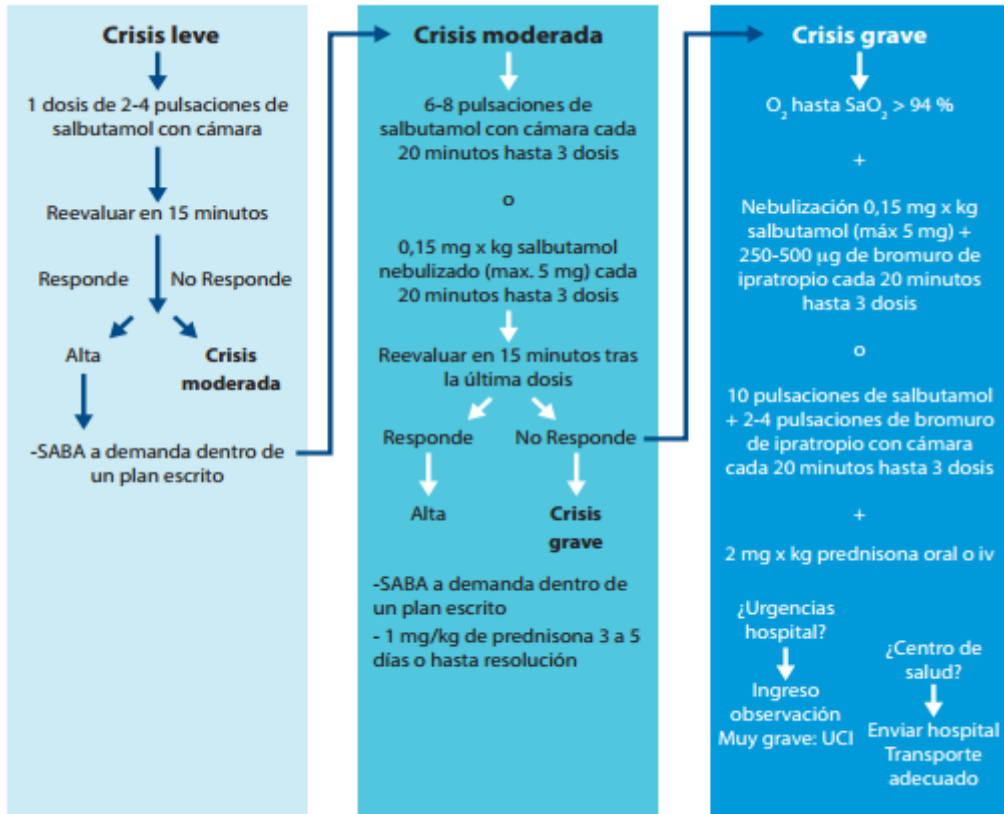
**Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada puntuar el apartado sibilancias con un 3.

	Pulmonary Score	SaO ₂
Leve	0-3	> 94 %
Moderada	4-6	91-94 %
Grave	7-9	< 91 %

SaO₂: saturación de oxihemoglobina.

En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno se utilizará el de mayor gravedad.

ANEXO 2: TRATAMIENTO DE LA CRISIS ASMÁTICA EN EL NIÑO



ANEXO 3: DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



D/Dña con DNI nº..... como padre/madre/tutor de manifiesta que ha sido informado/a por el/la Dr/a, con CNP sobre las implicaciones de la inclusión del paciente al proyecto de investigación “TERAPIA CON SULFATO DE MAGNESIO NEBULIZADO VERSUS SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRISIS DE ASMA MODERADA-GRAVE” y comprendo el contenido de este documento.

La negativa a participar no repercutirá en la asistencia sanitaria de mi hijo/a.

Por la presente otorgo mi consentimiento a que mi hijo/a sea incluido en el proyecto de investigación.

En cualquier momento del estudio podré reconsiderar esta decisión.

Sevilla, a ... de de 201..

Fdo. D/Dña

ANEXO 4: HOJA INFORMATIVA PARA PADRES

El proyecto de investigación “TERAPIA CON SULFATO DE MAGNESIO NEBULIZADO VERSUS SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRISIS DE ASMA MODERADA-GRAVE” se trata de un trabajo de investigación que estamos realizando en este centro para ver si el sulfato de magnesio administrado de forma nebulizada presenta la misma efectividad que administrado de forma intravenosa, en pacientes con crisis de asma moderada-grave que no han obtenido una respuesta adecuada a la terapia inicial establecida por la Guía Española para el Manejo del Asma.

El sulfato de magnesio es un tratamiento considerado de segunda línea en estos pacientes, cuyo efecto parece estar relacionado con su acción sobre el músculo liso de las paredes bronquiales. Este fármaco ha demostrado reducir el número de ingresos y mejorar la función pulmonar, aunque no existen muchos estudios en población pediátrica que determinen su uso de forma sistemática. El sulfato de magnesio se puede administrar de forma intravenosa o nebulizada, y sus efectos secundarios suelen ser leves y muy infrecuentes, aunque estos pueden incluir:

- Náuseas
- Vómitos
- Hipotensión
- Enrojecimiento
- Sed
- Somnolencia
- Confusión
- Pérdida de reflejos tendinosos profundos
- Debilidad muscular
- Depresión respiratoria
- Arritmias

Su hijo será asignado a uno u otro grupo de tratamiento de forma aleatoria, sin conocimiento de que tratamiento (sulfato de magnesio nebulizado o intravenoso) va a recibir por parte del personal que le atiende, para asegurar así una mayor fiabilidad de los resultados que se obtengan.

Cuando corresponda la administración del tratamiento su hijo recibirá sulfato de magnesio o suero salino fisiológico nebulizado y sulfato de magnesio o suero salino fisiológico intravenoso. P.ej: si su hijo pertenece al grupo de tratamiento de sulfato de magnesio nebulizado, cuando le corresponda recibir el tratamiento, además de la dosis de sulfato de magnesio nebulizado, recibirá también una dosis de suero fisiológico intravenoso (para mantener el enmascaramiento del proyecto de investigación).

Durante la realización de todo el proyecto, su hijo no dejará de recibir las terapias establecidas para los pacientes con crisis de asma moderadas-graves, es decir, en todo momento continuará recibiendo broncodilatadores y corticoides si fueran precisos.

Se llevarán a cabo la toma de constantes vitales a su llegada, tras la finalización de la terapia inicial y posteriormente cada 2 horas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial y saturación de oxígeno), y se vigilará la aparición de efectos secundarios. En el caso de aparición de efectos secundarios graves, muy infrecuentes, se detendrá el tratamiento.

El personal médico que atiende a su hijo le informará en todo momento de aquello que precise.

Si usted decide no participar en este estudio, la decisión no influirá en la atención médica de su hijo.

Atentamente,

EQUIPO DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “TERAPIA CON SULFATO DE MAGNESIO
NEBULIZADO VERSUS SULFATO DE MAGNESIO INTRAVENOSO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON CRISIS DE ASMA MODERADA-GRAVE”

ANEXO 5: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

PACIENTE													
Edad	... años		<input type="checkbox"/> 2 - 5 años	<input type="checkbox"/> 6 - 9 años				<input type="checkbox"/> >10 años					
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino					<input type="checkbox"/> Femenino							
Tiempo desde inicio de síntomas hasta administración de sulfato de magnesio			... horas										
Rx tórax (NEUMONÍA)	<input type="checkbox"/> Si					<input type="checkbox"/> No							
DATOS CLÍNICOS													
	Magnesio ↓												
	Llegada	Fin tto inicial	1h	2h	3h	4h	8h	12h	16h	20h	24h		
PS (Anexo 1)													
Sat O2													
FC													
FR													
TA													
TRATAMIENTO													
Salbutamol	<input type="checkbox"/> Si (... dosis)					<input type="checkbox"/> No							
Br. Ipratropio	<input type="checkbox"/> Si					<input type="checkbox"/> No							
Corticoides orales	<input type="checkbox"/> Si (... dosis)					<input type="checkbox"/> No							
Corticoides intravenosos	<input type="checkbox"/> Si (... dosis)					<input type="checkbox"/> No							
Tratamiento administrado	<input type="checkbox"/> A					<input type="checkbox"/> B							
EVOLUCIÓN													
Ingreso	<input type="checkbox"/> Si (... días ingreso)					<input type="checkbox"/> No							
Ingreso UCI	<input type="checkbox"/> Si					<input type="checkbox"/> No							
Reconsulta <48h	<input type="checkbox"/> Si					<input type="checkbox"/> No							
Ventilación	<input type="checkbox"/> No			<input type="checkbox"/> No invasiva				<input type="checkbox"/> Invasiva					
Exitus	<input type="checkbox"/> Si					<input type="checkbox"/> No							
EFECTOS SECUNDARIOS													
<input type="checkbox"/> No													
<input type="checkbox"/> Si (especificar) <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <input type="radio"/> Náuseas <input type="radio"/> Vómitos <input type="radio"/> Hipotensión <input type="radio"/> Enrojecimiento <input type="radio"/> Sed <input type="radio"/> Somnolencia </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <input type="radio"/> Confusión <input type="radio"/> Pérdida reflejos tendinosos profundos <input type="radio"/> Debilidad muscular <input type="radio"/> Dificultad respiratoria <input type="radio"/> Arritmias </td> </tr> </table>												<input type="radio"/> Náuseas <input type="radio"/> Vómitos <input type="radio"/> Hipotensión <input type="radio"/> Enrojecimiento <input type="radio"/> Sed <input type="radio"/> Somnolencia	<input type="radio"/> Confusión <input type="radio"/> Pérdida reflejos tendinosos profundos <input type="radio"/> Debilidad muscular <input type="radio"/> Dificultad respiratoria <input type="radio"/> Arritmias
<input type="radio"/> Náuseas <input type="radio"/> Vómitos <input type="radio"/> Hipotensión <input type="radio"/> Enrojecimiento <input type="radio"/> Sed <input type="radio"/> Somnolencia	<input type="radio"/> Confusión <input type="radio"/> Pérdida reflejos tendinosos profundos <input type="radio"/> Debilidad muscular <input type="radio"/> Dificultad respiratoria <input type="radio"/> Arritmias												

ANEXO 6: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

