

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD MEDICINA HUMANA**



**Proyecto de investigación para obtener el título de segunda
especialidad profesional de médico especialista en**

Pediatría

Modalidad: Residencia Médico

TITULO

**EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO EN INFUSIÓN Y EN
BOLO ENDOVENOSO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE
DE LA CRISIS ASMÁTICA SEVERA INFANTIL, HOSPITAL
REGIONAL II -2 TUMBES 2019**

AUTORA

MC. MIRTHA CHIROQUE ZAVALA

ASESOR:

DR. MAURO MEZA OLIVERA

TRUJILLO – PERÚ

2019

I. DATOS GENERALES:

1. TÍTULO DE PROYECTO:

Eficacia del sulfato de magnesio en infusión y en bolo endovenoso como tratamiento coadyuvante de la crisis asmática severa infantil.

2. EQUIPO INVESTIGADOR

4.1. AUTORA: M.C. Mirtha Chiroque Zavala

4.2. ASESOR: DR. Mauro Meza Olivera

3. Tipo de Investigación:

3.1. De acuerdo a la orientación o Finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Transversal analítica

4. LINEA DE INVESTIGACIÓN

Cáncer y enfermedades no transmisibles

5. UNIDAD ACADÉMICA

Facultad de Medicina Humana UPAO

Segunda Especialización

6. INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO

Hospital Regional de Tumbes “José Alfredo Mendoza Olavarría”

7. DURACIÓN DEL PROYECTO:

a) Fecha de inicio: 01 de Mayo del 2019

b) Fecha de término: 31 de Julio del 2019

II.- PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN EJECUTIVO

El presente estudio plantea como objetivo Evaluar la eficacia del sulfato de magnesio en infusión y bolo endovenoso como tratamiento coadyuvante de la crisis asmática severa en niños atendidos en el Hospital Regional de Tumbes en el año de 2019. Para lo cual se aplicara un estudio experimental denominado Ensayo Clínico Aleatorizado, ciego, con pre y post prueba, el cual tendrá dos formas de administración la infusión endovenosa a dosis alta que se realiza en 4 horas y el bolo endovenoso en 1 hora.

En cuanto a la población a investigar lo integraran los pacientes infantiles con crisis asmática severa atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Regional de Tumbes “José Alfredo Mendoza Olavarría” en el 2019. La muestra lo integrara dos grupos el Grupo 1 incluye 69 pacientes con crisis asmática severa que recibirán sulfato de magnesio en infusión endovenosa y el Grupo 2 , 69 pacientes con crisis asmática severa que recibirán sulfato de magnesio en bolo endovenosa. En la Estadística Analítica se aplicará el riesgo relativo, con su intervalo de confianza al 95% y de esta manera establecer cual tuvo mayor eficacia en la disminución de probabilidades de continuar en el estado de crisis asmática. Referente a las consideraciones éticas se realizará cumpliendo a las normas de la Declaración de Helsinki II, así mismo será evaluada y contará con la autorización del Comité de Investigación y Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la etapa infantil, cuya prevalencia de los síntomas del asma aumentó a nivel mundial en niños y adolescentes, particularmente en los países de bajos y medianos ingresos. Factores genéticos y ambientales contribuyen con mayor fuerza esta tendencia especialmente en zonas metropolitanas debido a la contaminación atmosférica, representando el 1,1% de la estimación global de "Años de vida ajustados por discapacidad"/100.000 para todas las causas. Los costos globales relacionados con el asma son altos y generalmente se

clasifican en costos directos, indirectos e intangibles. Los costos directos representan entre el 50 y el 80% de los costos totales. El asma es una de las principales causas de hospitalización que son particularmente comunes en niños de seis años con una prevalencia que se ha incrementado durante las últimas dos décadas, principalmente debido a crisis severas.¹

La prevalencia del asma en Europa se situó en los niños entre el 9,1 y el 9,5%, encontrándose un mayor número de crisis asmáticas en poblaciones de menores recursos. Mientras que en los adolescentes aumentó del 9,1 al 10,4%, especialmente en aquellos que viven en grandes áreas metropolitanas, evidenciándose al papel crítico que pueden desempeñar las exposiciones ambientales en el desarrollo del asma en la infancia. Por último, se encontró mayor prevalencia en los niños, mientras que en los adolescentes fue más común en mujeres, estas diferencias de género podrían atribuirse a un calibre de vías respiratorias más estrecho en los hombres que en mujeres en la vida temprana debido a los efectos de factores hormonales²

En un estudio poblacional acerca del asma y alergia en la infancia realizada en 13 ciudades de América latina se halló que el asma tuvo una prevalencia variable entre los niños de 6 a 7 años. Las ciudades con mayor prevalencia fueron Costa Rica con 26.9%, Panamá 19.3% y Valdivia en Chile con 16.9%. Mientras que en el grupo de mayor edad se encuentra Lima con 28%, seguida de Puerto Alegre con 21.9% y Recife con 20.9%, mientras las que tuvieron una menor prevalencia la ciudad de Cuernavaca con 5.5%, Buenos Aires con 6.6% y Punta Arenas con 7.3%.³

Ante el incremento de casos de asma a nivel mundial se busca el uso de medicamentos que ayuden a solucionar las crisis asmáticas evitando no solo la crisis asmática severa también reducir la mortalidad. En Estados Unidos se publicó una investigación acerca del tratamiento con sulfato de magnesio en las exacerbación del asma además del oxígeno, broncodilatadores inhalados de acción corta y corticoides sistémicos, llevado a cabo en 4 centros médicos en Nueva Jersey, obteniéndose buenos resultados tras el uso coadyuvante del sulfato de magnesio endovenoso, siendo mejor mediante la infusión continua de alta dosis de sulfato de magnesio comparada con la administrada a

través de bolos, confirmando su seguridad y tolerancia en esta población de pacientes, independientemente de la vía de administración⁴

En Italia también la Sociedad italiana de Pediatría publicó en el 2018 una directriz sobre el manejo de la crisis severa de asma en niños mayores de 2 años, en los entornos ambulatorios o de emergencia. Señalaron que el bromuro de ipratropio debe usarse en ataques moderados/graves, como también el uso temprano de esteroides sistémicos que se asocia con menor riesgo de visitas a la emergencia y hospitalización. Además se preconiza el uso del sulfato de magnesio intravenoso que puede aplicarse en niños con ataques graves y/o volumen espiratorio forzado₁ (FEV₁) inferior al 60% y que no responden al tratamiento inhalatorio inicial.⁵

En el Hospital Regional de Tumbes, se viene aplicando sulfato de magnesio endovenoso en los casos de crisis asmática en niño, siendo necesario conocer el impacto que tiene como tratamiento coadyuvante del asma comparando la vía de infusión continua a dosis altas o en bolos.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia del sulfato de magnesio endovenoso en infusión y en bolo como tratamiento coadyuvante de la crisis asmática severa infantil?

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Entre las publicaciones accesibles sobre el tema de estudio se halla el de Pérez A, et al (Madrid, 2018), los cuales evaluaron que tan eficaz es el sulfato de magnesio endovenoso y nebulizado en niños con diagnóstico de crisis asmática. Estudio que se basó en un metanálisis, en 10 investigaciones clínicas aleatorizadas realizadas a partir de datos electrónicos de Cochrane Library, MEDLINE y EMBASE en el 2015. Donde el sulfato de Magnesio se usó como terapia adyuvante a los broncodilatadores y corticoides. Entre los estudios acerca del sulfato de Mg endovenoso la diferencia de medias estandarizadas en la función pulmonar fue de 1,94 (IC 95: 0,8 a 3,08) con una $p < 0,001$ y el RR de ingreso hospitalario de 0,55 (IC 95: 0,31 a 0,95) con una $p < 0,05$. Concluyeron que el sulfato de Magnesio endovenoso es tratamiento efectiva en niños mejorando su función

pulmonar y reducción del porcentaje de ingresos hospitalarios, situación distinta a la nebulización del referido producto donde no hay relación y resultados favorables.⁶

Irazuzta J, et al (Brasil, 2017), describieron el rol del sulfato de magnesio endovenosos como terapia para el asma aguda grave en la emergencia pediátrica. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Cochrane de 53 publicaciones. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir intravenosa bolo de 50 mg/kg de MgSO₄ (una hora) o infusión endovenosa a dosis alta (HDMI) (50/mg/kg/h durante 4 horas), diluido en solución salina 0.9% a una concentración de 10 mg/mL. El grupo HDMI tuvo menor duración de la estancia (HDMI, 34 ± 19 h; bolo, 48 ± 19 h; p = 0.031; IC95%: 1.3 a 26,5). Por otra parte, a las 24 h, el 47% en el grupo HDMI fueron dados de alta, frente al 10% en el grupo de bolo (p = 0.012), reduciéndose el riesgo en 37% (IC del 95%: 11 a 63). HDMI fue superior a un bolo como un tratamiento adyuvante precoz.⁷

Torres S, et al (Argentina 2012), evaluaron la eficacia de sulfato de magnesio intravenoso para el tratamiento de pacientes con exacerbaciones de asma severa aguda. Fue un ensayo clínico, aleatorio y controlado en niños con asma severa aguda o ingresados en el servicio de emergencias. Se analizaron doscientos cuarenta y tres pacientes asignados al azar en 2 grupos. El grupo de tratamiento incluyó a 76 pacientes que recibieron sulfato de magnesio en la primera hora de la iniciación del tratamiento de rescate en el hospital, y el grupo control incluyó 67 pacientes no tratados con sulfato de magnesio. Entre los pacientes en el grupo control, el 33% (n = 22) requirieron apoyo de ventilación mecánica, en comparación con sólo el 5% (n = 4) de los pacientes en el grupo de tratamiento (p = 0,001). Se concluyó que la infusión intravenosa de sulfato de magnesio durante la primera hora de la hospitalización en pacientes con asma severo agudo redujo significativamente el porcentaje de niños que requieren apoyo de ventilación mecánica.⁸

Montoya M. (Lima, 2018), Estableció que tan eficaz fue el sulfato de magnesio para tratar crisis asmáticas severas en niños entre cinco a catorce años que se hospitalizaron en el servicio pediátrico del Hospital María auxiliadora 2016. La metodología fue retrospectiva, analítica desarrollada en 22 niños a quienes se administró sulfato de magnesio endovenoso y tratamiento convencional y 51 niños solo con tratamiento convencional. Los que recibieron sulfato de magnesio el promedio de la frecuencia

respiratoria disminuyó de 38 a 34 por minuto y la saturación de oxígeno de 92 a 94%, sin significancia estadística comparado con el grupo que no lo recibió, sin embargo los días de estancia hospitalaria fue menor en los que se administró sulfato de magnesio con un OR de 0.88 (IC 95% 0.79 a 0.97) con $p=0.03$. Concluyó que administrar sulfato de magnesio disminuye los días de hospitalización, sin embargo la frecuencia cardiaca, respiratoria y saturación de O₂ no mejoró significativamente comparado con los que no se administró el sulfato de magnesio. El sexo no influyó en los resultados.⁹

Justificación del proyecto

Una de las patologías respiratorias no trasmisibles más frecuentes en la niñez es el asma, la cual impacta en la salud, disminuyendo las actividades escolares e incrementado la ausencia escolar. A pesar de su baja tasa de letalidad, se hace necesario establecer la terapia farmacológica adecuada especialmente en las crisis severas donde la farmacoterapia convencional no cumplió con su objetivo.

Desde el punto de vista práctico el presente estudio evaluará la utilización del sulfato de magnesio endovenosa en sus dos formas, sea por bolos o por infusión son alternativas planteadas en el tratamiento de las crisis asmáticas, con el fin de establecer cuan eficaz es su utilización por dichas vías.

Desde el punto de vista social se busca disminuir los costos de tratamiento y de hospitalización, incluso reducir las posibilidades del uso de ventilación mecánica, beneficiando no solo al niño y entorno familiar, también al sistema, reduciendo el uso de recursos humanos, económicos y materiales, del cual adolece el Hospital Regional de Tumbes.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Evaluar la eficacia del sulfato de magnesio en infusión y bolo endovenoso como tratamiento coadyuvante de la crisis asmática severa en niños atendidos en el Hospital Regional de Tumbes en el año de 2019.

3.2. Objetivos específicos

- Estimar el efecto broncodilatador del sulfato de magnesio mediante la infusión continua en altas dosis en los niños con crisis asmática severa.
- Estimar el efecto broncodilatador del sulfato de magnesio mediante bolo endovenoso en los niños con crisis asmática severa.
- Comparar ambos grupos

4. Marco teórico

El asma está definida como enfermedad de tipo inflamatoria crónica que afecta las vías del aparato respiratorio, que se acompaña de hiperreactividad del bronquio relacionada con algún grado de obstrucción en el flujo de aire a los pulmones que es reversible de forma espontánea o con terapia.¹⁰

En el mundo existen alrededor de 240 millones de personas que padecen de asma, la cual se considera una de las principales patologías que no se contagia, debido al impacto en la calidad de vida de las personas y cuya incidencia es mayor en la etapa infantil. La mortalidad anual por asma es cercana a los 380,000.¹¹

La crisis asmática constituye un agravamiento o complicación subaguda o aguda de la sintomatología de la funcionalidad del pulmón considerando el estado usual de un individuo asmático, con poca frecuencia representa manifestación inicial del asma. A veces se aplica el término de “ataque” o “asma aguda”.¹² Referente al término crisis de asma severa o grave persistente se refiere a la intensidad del cuadro que constituye un asma y se caracteriza por presentar sintomatología frecuente tanto de día como de noche, limitando las actividades con flujo espiratorio máximo (PEF) o volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁) menor al 60% y variabilidad del PEF o VEF₁ menor al 30%.^{11, 12.}

Entre los factores que influyen en la aparición o progresión del asma se describe al componente genético que está ligada con la hiperreactividad del árbol bronquial, atopia, mediadores de la inflamación como los factores de crecimiento, quimiocinas o citoquinas y componentes genéticos asociados al equilibrio de respuestas del TH2 como el TH1. Se incluye el sexo masculino debido a que las posibilidades de tener asma son

dos veces mayor que en las mujeres. La obesidad. Los alérgenos que afectan más en la etapa infantil, sean intra o extra domiciliaria, periodo de exposición, dosis y predisposición genética. Se mencionan factores como la presencia de ácaros provenientes de canes y gatos; exposición al polen y consumo de maní; afecciones como la parainfluenza y el virus sincitial respiratorio ocasionan cuadros de asma. El tabaquismo activo o pasivo afecta modifica la terapia inhalatoria, incluso los hijos de fumadoras cuadruplican las posibilidades del desarrollo de cuadros con sibilancias en los primeros doce meses de edad. Se incluye el estrés como el ejercicio, también ciertos fármacos inductores como aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y betabloqueadores.¹³

Es importante evocar la fisiopatología, donde el proceso asmático se basa en el mecanismo de hipersensibilidad tipo I, que tiene dos fases, la primera denominada sensibilización que fenece con la adhesión de Inmunoglobulina E en la superficie del basófilo como mastocito y la segunda fase, en la cual hay una segunda exposición acompañada de una degranulación de los tipos celulares mencionados.¹⁴

El cuadro clínico en la crisis asmática severa presenta una conversación con palabras sueltas, adopta una posición encorvada hacia delante, con agitación, con taquipnea cuya frecuencia supera las 30 respiraciones por minuto, evidenciándose el uso de los músculos accesorios, pulso superior a 120 latidos por minuto, donde la saturación de O₂ es menor de 90% usando solo el aire del medio ambiente. Así mismo hay una PEF menor al 50% del valor teórico o del mejor valor. Siendo el criterio del alta la mejora del cuadro clínico sin necesidad de agonista β_2 de acción corta, la mejora del PEF y > 60%-80% del mejor valor teórico o personal, además una saturación de O₂ con aire ambiental superior al 94%, considerando la existencia de recursos para continuar con la terapia en el domicilio.¹⁵

Una de las clasificaciones más usadas para evaluar la intensidad del asma es la aplicada por Global Initiative for Asthma (GINA), que evalúa la intensidad intrínseca del asma al no recibir farmacoterapia de control, con el propósito de direccionar las primeras decisiones, teniendo seis criterios: los síntomas matutinos, la sintomatología nocturna, las exacerbaciones, el VEF₁ o el PEF, así como su variabilidad, además del uso de agonistas β_2 .¹⁶

Otra escalas que evalúan la crisis asmática según su gravedad es la Pulmonary Score, escala de valoración clínica usada también en niños considera como criterios el nivel de oxihemoglobina saturada establecida a través de la oximetría de pulso y sintomatología según se describe en el Anexo 2.¹⁷

Para iniciar el tratamiento se debe tener en consideración ciertos aspectos del asma: Se debe evaluar la frecuencia de los síntomas del asma diurna y nocturna, su alivio y como limita las actividades habituales. Un mal control de la sintomatología agrava el estado del paciente e incrementa posibilidades para crisis asmáticas posteriores. También estimar el riesgo a futuro de exacerbaciones, considerando la limitación del flujo aéreo y efectos secundarios de fármacos, a pesar de un buen control sintomatológico. Hay que considerar como factores de riesgo el historial de crisis en el último año, mala adherencia, técnica incorrecta del inhalador y eosinofilia en sangre. Un deficiente control de los síntomas y exacerbaciones pueden necesitar diferentes enfoques de tratamiento. La gravedad del asma se evalúa retrospectivamente a partir del nivel de tratamiento necesario para controlar los síntomas y exacerbaciones. Es importante distinguir entre el asma grave y el asma que no está controlada debido a una técnica de inhalador incorrecta y/o a una mala adherencia.¹⁸

En cuanto al Tratamiento medicamentoso se describen dos tipos de fármacos: Los rescatadores para cuadro agudo. Como los broncodilatadores: anticolinérgicos inhalados, agonista β -2, y corticosteroides sistémicos. Y el otro grupo son los controladores de uso crónico que integra a esteroides sistémicos a largo plazo, esteroides inhalados, antileucotrienos, terapia monoclonal e inmunoterapia específica.¹⁹

Las guías para tratamiento del cuadro asmático se inician en alguno de los cinco escalones establecidos conforme la intensidad del cuadro clínico, el cual debe ser dinámica virando de una etapa hacia otra. Los fármacos más usados son los antiinflamatorios porque pueden modificar la hiperreactividad bronquial (HRB), en cambio los broncodilatadores tienen acción en la exacerbación o como tratamiento de apoyo con el fin de controlar, no aplicándose de manera continua. Si el asmático es alérgico se incluye inmunoterapia específica.²⁰

Los fármacos broncodilatadores β_2 según la vida media se clasifican: de acción corta (SABA), como fenoterol, salbutamol, terbutalina. Los de acción prolongada (LABA), como formoterol, salmeterol e indacaterol. El efecto se centra en los receptores β_2 agonistas de la musculatura lisa del bronquio, reduciendo el espasmo bronquial, incrementado el diámetro interno liberando mediadores de la inflamación y eliminación del moco. Se describe como efectos habituales: temblor, taquicardia e irritabilidad; que pueden llevar a arritmias y paro cardiaco. Integran este grupo el Bromuro de ipratropio, anticolinérgico con efecto sinérgico de los agonistas β_2 , actuando sobre receptores muscarínicos, ocasionando broncodilatación sin afectar la movilidad y limpieza mucociliar. En cuadros agudos los esteroides parenterales u orales sistémicos tienen buen efecto antiinflamatorio, por su rápida acción, usando por periodos de cinco a diez días. En los casos graves, donde no se consigue control, se puede usar prolongadamente con un esquema que disminuye la dosificación a cifras mínimas requeridas.²¹

En el grupo de medicamentos controladores se incluyen los esteroides inhalados con buena acción antiinflamatoria, impidiendo la degranulación que obstaculiza la acción de mediadores como prostaglandinas y leucotrienos alterando la quimiotaxis del eosinófilo y neutrófilo, evitando la remodelación a nivel bronquial, aquí se incluye la mometasona, fluticasona, budesonida y ciclesonida, se menciona ciertos efectos de tipo colateral como: candidiasis oral, modificación funcional del eje hipotálamo-suprarrenal, incluso disfonía por parálisis de las cuerdas vocales aductorales.²²

Los antileucotrienos (E4, D4 yLTC4) son antiinflamatorios menos potentes que los esteroides, disminuyen la exacerbación intermitente del asma e inducidas por las virosis. Se han demostrado sus beneficios clínicos. Las Teofilinas en los niños tienen bajo efecto broncodilatador y antiinflamatorio. Mientras que los β_2 agonistas de acción prolongada no son recomendados como monoterapia, siendo necesario unirse a glucocorticoide inhalado, su uso en niños no es seguro.²³

El uso del Sulfato de Magnesio se realiza buscando la relajación de la musculatura bronquial y mejorando la función de los pulmones en las crisis de asma moderadas a graves, después de añadir β_2 adrenérgicos y glucocorticoides, especialmente a aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento convencional. Dicho tratamiento usado

frecuentemente en el servicio de emergencias no modifica de forma evidente la función neurológica o hemodinámica tras administrarse por vía endovenosa a dosis de 40-50 mg/kg, máximo 2 g, a pasar diluido en solución fisiológica durante 20 minutos. Su uso de manera inhalatoria es menos efectivo, recomendándose nebulizar en conjunto con β -2 adrenérgicos, principalmente en la exacerbación más graves.²⁴

El mecanismo de acción del sulfato de magnesio endovenoso se debe a sus propiedades espasmolíticas, Esta propiedad se sustenta en el bloqueo efectivo del canal del receptor N-metil-d-aspartato¹ NMDA por el ion Mg^{2+} , cuando el potencial de membrana está cerca al valor de reposo, el bloqueo es eliminado transitoriamente al despolarizarse la membrana, por estimulación repetitiva previa ocasionando la relajación del músculo liso de las vías respiratorias y la broncodilatación. Además el magnesio participa en otros mecanismos de modulación de la reacción inflamatoria, inhibiendo la liberación de histamina de mastocitos y la disminución de la producción de moco.²⁵

El sulfato de magnesio endovenoso tiene un inicio de acción rápida, del mismo modo, la eliminación renal es rápida. Por lo tanto lograr efectos espasmolítico sostenidos es difícil, ya que la reabsorción tubular renal de Mg está a su máxima capacidad, con niveles séricos normales y cuya depuración renal aumenta linealmente a mayor concentración, por consiguiente el nivel máximo en el suero durante el tratamiento depende más de la tasa de infusión en lugar de la dosis total o duración de la infusión. En los niños, el volumen de distribución del sulfato de magnesio es 0.3 L/kg, con una vida media de 2-2.7 h. A menudo, la dosis de bolo del sulfato de magnesio endovenoso se ha limitado a 2 g, independientemente del tamaño del paciente y la función renal.²⁶

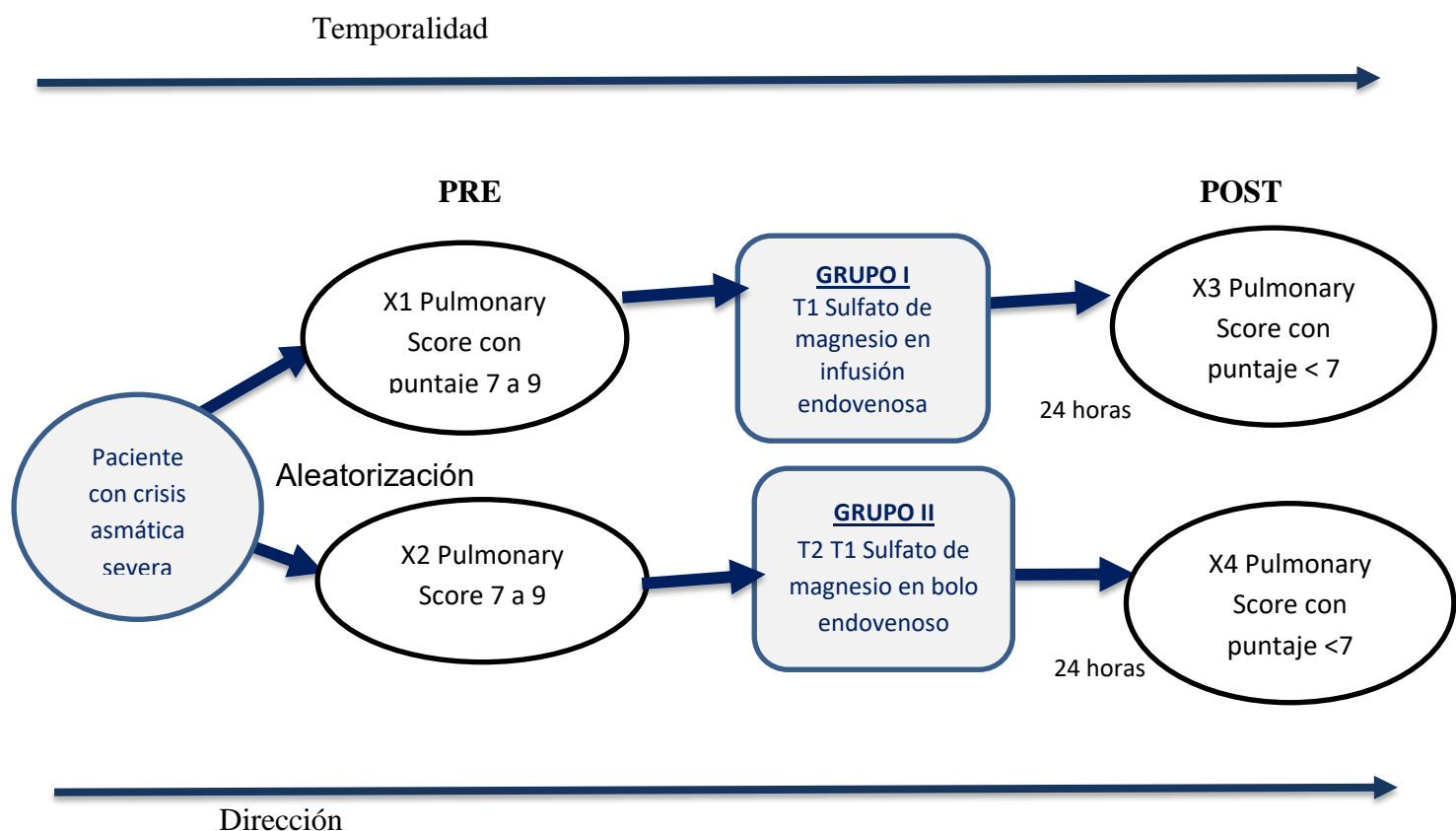
5. Hipótesis

Es eficaz el sulfato de magnesio por infusión endovenosa comparada con el bolo endovenoso en el tratamiento coadyuvante de la crisis asmática severa en niños atendidos en el Hospital Regional de Tumbes en el año de 2019.

6. Metodología

6.1. Diseño específico:

Se realizará un Ensayo Clínico Aleatorizado, ciego, con pre y post prueba.



6.2. Población de estudio

Estará constituida por los pacientes infantiles con crisis asmática severa atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Regional de Tumbes “José Alfredo Mendoza Olavarría” en el 2019

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

1. Paciente asmático entre 5 y 11 años
2. Paciente con crisis de asma severa
3. Pacientes que recibe tratamiento con corticoides endovenoso y β -2 agonista inhalatorio.

4. Paciente con consentimiento informado por sus padres.
5. Paciente que reciba sulfato de magnesio como infusión endovenosa o en bolo endovenoso

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes con antecedentes de cardiopatía congénita, procesos infecciosos: virus sincitial respiratorio, tuberculosis pulmonar, influenza.
2. Pacientes que recibieron previamente sulfato de magnesio en las últimas 48 horas
3. Pacientes con ventilación mecánica
4. Pacientes que se perdieron durante el seguimiento

Muestra

Unidad de Análisis:

Cada niño con crisis asmática severa que al ejecutar el estudio de investigación cumple con los requerimientos planteados como criterios de selección.

Unidad de Muestreo:

En este caso corresponde al niño considerado como unidad de análisis.

Tamaño muestral:

El tamaño de la muestra fue calculado utilizando la fórmula estadística que compara 2 grupos de estudio (cohortes).

$$n_1 = \frac{[(Z\alpha + Z\beta)^2 \mp \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

Zα= 1.645 para un nivel de significancia al 95%

Zβ= 0.84 para una potencia al 80%

P1=0.47 Proporción de niños que tuvieron mejora en el grupo con tratamiento de sulfato de magnesio mediante infusión endovenosa a altas dosis ⁷

P2=0.10 Proporción de niños que tuvieron mejora en el grupo con tratamiento de sulfato de magnesio mediante bolos endovenoso⁷

P= 0.27 promedio de ambos grupos (p1+p2)

Reemplazando

$$n = \frac{[1.64 + 0.84] + \sqrt{0.47(1 - 0.47) + 0.10(1 - 0.10)}}{(0.47 - 0.10)^2}$$

$$n = \frac{[2.48 + \sqrt{0.25 + 0.09}]}{0.137}$$

$$n = \frac{[2.48 + 0.583]}{0.137}$$

n=69

Grupo 1 : 69 pacientes con crisis asmática severa que recibirán sulfato de magnesio en infusión endovenosa

Grupo 2 : 69 pacientes con crisis asmática severa que recibirán sulfato de magnesio en bolo endovenosa

6.3. Definición operacional de las variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICE
Tratamiento	Cualitativa	Nominal	Tratamiento de sulfato de magnesio: Infusión EV 50/mg/kg/h durante 4 horas • Bolo EV de 50/mg/kg en 1 horas	Si No
Eficacia	Cualitativa	Nominal	Puntaje del Pulmonary score menor a 7	Si No

Definición Operacional

Tratamiento con Sulfato de magnesio.- se tomará en cuenta la administración de Sulfato de Magnesio a razón de 50 mg por kilogramo de peso corporal. El cual tendrá dos formas de administración la infusión endovenosa a dosis alta que se realiza en 4 horas y el bolo endovenoso en 1 hora.

Eficacia.- se tomara en cuenta el puntaje obtenido tras aplicación del tratamiento son sulfato de magnesio, considerándose como eficaz si tras el tratamiento con sulfato de magnesio en las primeras 24 horas el puntaje desciende por debajo de 7 puntos tras aplicar el Pulmonary score.

6.4. Procedimiento y técnicas

Ingresarán en el estudio todos los pacientes del Hospital Regional de Tumbes y que cumplan los criterios de selección; se solicitará la autorización al Director del Hospital para proceder de la siguiente manera:

1. Verificación los pacientes del grupo I y grupo II, según los criterios de apareamiento En cuanto a la edad el paciente del grupo I tendrá que ser similar al del grupo II con una diferencia no mayor a 1 años. Igualmente el sexo será pareado entre los integrantes ambos grupos siendo el mismo número tanto de hombres como en mujeres en ambos grupos.
2. Se asignará al azar los pacientes pertenecientes a cada uno de los grupos de estudio y la medición será prueba a ciego simple: Grupo I (Sulfato de magnesio por infusión endovenosas a dosis altas) y Grupo II (Sulfato de magnesio en bolo endovenoso)
3. Para los pacientes que recibirán Sulfato de magnesio por infusión endovenosas a dosis altas será 50/mg/kg/h durante 4 horas, diluido en solución salina 0.9% a una concentración de 10 mg/mL,
4. Para los pacientes que recibirán Sulfato de magnesio por bolo endovenosas a dosis de 50/mg/kg durante 1 horas diluido en 10 mg/mL de solución fisiológica,
5. Antes de iniciar el tratamiento se parearan los grupos de estudio para lo cual se considerará el sexo si uno de del grupo de tratamiento con sulfato de magnesio en bolo es varón el del grupo del tratamiento de sulfato de magnesio por infusión endovenosa a altas dosis será varón. También se considerará la edad el cual no variaría más de cinco años con su par del otro grupo. Así mismo el índice de masa

corporal se situara entre 19 a 25. En cuanto al tratamiento será realizado por un médico pediatra.

6. Los datos obtenidos se colocaran en la hoja de recolección de datos diseñada para tal fin, que aplicará para ambos grupos. (Ver anexo 1).
7. Una vez que se tenga todas las hojas de recolección de datos llenas se procederá a elaborar la base de datos respectiva con la finalidad de proceder a realizar el análisis correspondiente.

6.5. Plan de análisis de datos

El registro de datos que se haya obtenido y colocado en las hojas de recolección serán procesados utilizando el paquete estadístico IBM-SPSS 25.

Estadística descriptiva

Los resultados se presentaran en cuadros de cuatro casillas que incluirá el número de pacientes según el tratamiento aplicado y el producto de la evaluación de la eficacia del tratamiento, pudiéndose adjuntar de ser necesario algunos gráficos.

Estadística Analítica

En esta parte se aplicará el Chi cuadrado con su correspondiente significancia estadística, con el fin de estimar la diferencia de las proporciones según tratamiento. Si el valor de $p < 0.05$ se interpretara que existen diferencias significativas entre dichas proporciones, esperando que el resultado confirme que la mayor proporción corresponde al tratamiento del sulfato de magnesio en infusión.

Consideraciones éticas

La presente investigación se adhiere a las normas de la Declaración de Helsinki II, así mismo será evaluada y contará con la autorización del Comité de Investigación y Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

La información obtenida durante la investigación será de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en confidencialidad los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados. Se solicitará consentimiento informado siguiendo las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (35,36).

Seguiremos los artículos 6, 7, 21 y 23 de la declaración de Helsinki; dado que el estudio será realizado en el Perú.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano J, Abajobir A, Abate K, Abera S, Agrawal A, Ahmed M, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* (2017) 5:691–706.
2. Ferrante G, La Grutta S. The Burden of Pediatric Asthma. *Front Pediatr.* 2018 Jun 22;6:186.
3. Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(2):188-197
4. Kokotajlo S, Degnan L, Meyers R, Siu A, Robinson C. Use of intravenous magnesium sulfate for the treatment of an acute asthma exacerbation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014 Apr;19(2):91-7.
5. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M; Italian Panel for the management of acute asthma attack in children Roberto Bernardini. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018 Apr 6;44(1):46.
6. Pérez A, Rivero M. Sulfato de magnesio intravenoso en las crisis asmáticas pediátricas graves: probablemente útil. *Evid Pediatr.* 2018;14:27.
7. Irazuzta J, Chiriboga N. Magnesium sulfate infusion for acute asthma in the emergency department. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(s1):19 - 25
8. Torres S, Sticco N, Bosch J, Iolster T, Siaba A, Rocca M. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital. A randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(4):291-296 / 291
9. Montoya M. Eficacia del sulfato de magnesio para el tratamiento de crisis asmática severa en pacientes de 5 a 14 años hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital María Auxiliadora, 2015-2016. Tesis. Lima Universidad Ricardo Palma. 2018
10. Global Initiative for Asthma (GINA). Manejo y prevención del asma. Guía de bolsillo para profesionales de la salud. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019

11. Organización Mundial de la Salud. Asma datos y cifras. Washington. 2017. (Citado 23 de julio del 2019). Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
12. Navarrete E, Sienna J, Pozo C. Asma en pediatría. Julio-Agosto 2016; 50(4): 5-12
13. Bousquet J, Heinzerling L, Bousquet P, Burney P, Bachert C, Papadopoulos N. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. 2012 Jan;67(1):18-24
14. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. Allergy Asthma Proc. 2012 MayJun;33 Suppl 1:S96-9
15. Global Initiative for Asthma (GINA). Manejo y prevención del asma. Guía de bolsillo para profesionales de la salud. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016
16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2018
17. Asensi M. Crisis de asma. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2017;(26):17-25.
18. Global Initiative for Asthma. Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Fontana, U.S.A.; GINA: 2016
19. Soto J. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. 3ª Edición. Sevilla; Neumosur: 2015.
20. Asensi M, Duelo M, García Á. Manejo integral del asma en Atención Primaria. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones; 2018. p. 489-506.
21. Callén M, Mora I. Manejo integral del asma. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones; 2017.p. 503-12.
22. Kelly HW, Stemberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Eng J Med. 2012;367:904-12.
23. Aldasoro A, Callén M, Elorz J, Etxeandia I, Etxeberria A, Galardi E, Diagnóstico y tratamiento del asma infantil. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Infac. 2016;24(1). Disponible en http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_24_1_asma_infantil.pdf

24. Morris I, Lyttle MD, O'Sullivan R, Sargant N, Doull IJ, Powell CV. Which intravenous bronchodilators are being administered to children presenting with acute severe wheeze in the UK and Ireland. *Thorax*. 2014;70:88-91.
25. Rower JE, Liu X, Yu T, Mundorff M, Sherwin CM, Johnson M. Clinical pharmacokinetics of magnesium sulfate in the treatment of children with severe acute asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:325-31.
26. Singhi S, Grover S, Bansal A, Chopra K. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatr*. 2014;103:1301-6
27. Argimón J, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4ª ed. Barcelona. Elsevier España. 2013.
28. Hernández R, Fernández C, y Baptista P. Metodología de la Investigación. 6ª edición. México Distrito Federal: Mc Graw Hill; 2014
29. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013,

9. CRONOGRAMA DEL PROYECTO

Nº	Actividades	Personas responsable	Mayo-Agosto 2019				Setiembre Diciembre 2019					
			1	2	3	4	1	2	3	4		
1	Planificación y elaboración del proyecto	Investigador Asesor	X	X	X							
2	Presentación y aprobación del proyecto	Investigador			X	X						
3	Recolección de datos	Investigador Asesor					X	X	X	X		
4	Procesamiento y análisis	Investigador Estadístico										X
5	Elaboración del informe final	Investigador										X
	Duración por semanas del proyecto		1	2	3	4	5	6	7	8		

HORAS DEDICADAS AL PROYECTO

Autora 3 horas por semana

Asesor 2 horas por semana

RECURSOS DISPONIBLES

Personal

PARTICIPANTE	ACTIVIDADES DE PARTICIPACIÓN	HORAS
Investigador	(1), (2), (3), (4), (5)	64
Asesor	(1), (2), (3)	24
Estadístico	(4), (5)	12
Personal de epidemiología	(3)	48

Material y equipo

Material de informática

Material de escritorio

Material bibliográfico

Historias clínicas

Servicios

Local

Oficina de estadística del Hospital Regional de Tumbes

10.- PRESUPUESTO

CLASIFICADOR DE GASTO MEF 2019	RUBRO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
	MATERIALES			
2.3.1.5.1.2	Papel tipo Bond	400	S/. 0.05	S/. 20.00
2.3.1.5.1.2	Lapiceros	06	S/. 1.00	S/. 6.00
2.3.1.5.1.2	Cartucho de tinta para impresora	02	S/. 45.00	S/. 90.00
2.3.1.5.1.2	Correctores	02	S/. 3.50	S/. 7.00
2.3.1.5.1.2	Lápiz	04	S/. 1.00	S/. 4.00
2.3.1.6.1.2	Memoria USB 64 Gigas	1	S/.65.00	S/. 65.00
	SERVICIOS			

2.3.2.7.2.1	Asesor estadístico	1	S/. 380.00	S/. 380.00
2.3.2.2.4.4	Fotocopiado	250	S/. 0.10	S/. 25.00
2.3.2.2.4.4	Anillado	5	S/. 2.50	S/. 12.50
2.3.2.2.2.3	Alquiler de computadora	70 horas	S/. 1.00	S/. 70.00
2.3.2.2.2.3	Internet	80 Horas	S/. 1.00	S/. 80.00
2.3.2.2.2.3	Pasajes y movilidad	50	S/. 5.00	S/. 250.00
	INSUMOS			S/ 192.00
	SERVICIOS			S/ 757.50
	IMPREVISTOS			S/ 140.00
	TOTAL			S/ 1149.50

Tipo de Financiamiento: Autofinanciado.

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO EN INFUSIÓN Y EN BOLO ENDOVENOSO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE DE LA CRISIS ASMÁTICA SEVERA INFANTIL.

I. DATOS GENERALES

- A. HISTORIA CLINICA N°:.....
- B. EDAD:.....AÑOS
- C. SEXO: MASCULINO () FEMENINO ()
- D. INDICE DE MASA CORPORAL

II. VARIABLE INDEPENDIENTE

- TRATAMIENTO CON SULFATO DE MAGNESIO
POR INFUSION ENDOVENOSA A DOSIS ALTA ()
- POR BOLO ENDOVENOSO ()

III. EFICACIA

- CLASIFICACIÓN Y PUNTAJE DEL PULMONARY SCORE A LAS 24
- LEVE (): PUNTOS.....
- MODERADO (): PUNTOS.....
- SEVERO O GRAVE (): PUNTOS.....

FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha _____

Yo, progenitor (a) del niño: en base a lo manifestado en este documento, doy mi aceptación de forma voluntaria sin ninguna presión autorizar la participación de mi menor hijo(a) participar en la investigación “EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO EN INFUSIÓN Y EN BOLO ENDOVENOSO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE DE LA CRISIS ASMÁTICA SEVERA INFANTIL” que se realizará en el servicio de EMERGENCIA del Hospital Regional de Tumbes.

Por la presente manifiesto que fui informado(a) de los objetivos, alcance y resultados esperados de la investigación. Autorizo que los datos recabados en el curso de esta investigación se mantendrán en estricto anonimato y serán de carácter confidencial. Además, solo será usada exclusivamente para el propósito del estudio.

Entiendo que se me otorgará una copia del presente consentimiento, recalando que tengo el derecho de no participar y dejar inconclusa la participación de mi hijo(a) cuando así lo decida, sin tener que explicar en detalle, ni padecer consecuencia alguna por dicha decisión; además puedo solicitar los datos resultado de esta investigación cuando éste haya terminado. Para esto, puedo contactar con la Investigadora (MC. Mirtha Chiroque Zavala)

PADRE O MADRE DEL NIÑO

DNI:

CLASIFICACIÓN DEL ASMA SEGÚN GRAVEDAD, SEGÚN GINA.¹⁶

	Síntomas por las mañanas	Síntomas por las noches	Exacerbaciones	PEF o VEF ₁	Variabilidad PEF o VEF ₁	Uso de agonistas beta-2
Leve Intermitente	Menos de 1 por semana	Menos de 2 por mes		>80%	<20%	
Leve Persistente	Más de 1 por semana pero no diaria	Más de 2 por mes	Pueden afectar la actividad y el sueño	>80%	<20-30%	
Moderada Persistente	Diario	Más de 1 por semana	Pueden afectar la actividad y el sueño	60-80%	>30%	Uso diario
Grave Persistente	Diario	Frecuentes	Limitación de actividades	<60%	>30%	

Modificada de GINA (1)

ANEXO N° 4

TABLA CLASIFICACIÓN DEL PULMONARY SCORE USADO EN LA VALORACIÓN CLÍNICA DE LA CRISIS DE ASMA.

Puntuación*	Frecuencia Respiratoria		Sibilancias	Uso de músculos accesorios esternocleidomastoideo
	<6 años	>6 años		
0	<30	<20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración (estetoscopio)	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la respiración (estetoscopio)	Aumentado

3	>60	>50	Inspiracion y expiracion, sin estetoscopio**	Actividad Maxima
----------	-----	-----	--	------------------

*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.

Crisis leve: 0-3 puntos; moderada: 4-6 puntos; grave: 7-9 puntos.

El uso de músculos accesorios se refiere solo al esternocleidomastoideo, que es el único músculo que se ha correlacionado bien con el grado de obstrucción.