



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
SULFATO DE MAGNESIO VERSUS FENOTEROL EN
PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA EN EL HOSPITAL
ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2010**

**PRESENTADA POR
ARMANDO ASUNCIÓN RODRÍGUEZ HUAYANEY**

**ASESOR
JUAN CARLOS VELASCO GUERRERO**

**TESIS
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
MEDICINA CON MENCIÓN EN MEDICINA INTERNA**

LIMA – PERÚ

2016



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
SULFATO DE MAGNESIO VERSUS FENOTEROL EN PACIENTES CON
CRISIS ASMÁTICA EN EL HOSPITAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN 2010**

TESIS

**PARA OPTAR AL GRADO DE MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTADA POR

ARMANDO ASUNCIÓN RODRÍGUEZ HUAYANEY

ASESOR

DR. JUAN CARLOS VELASCO GUERRERO

LIMA – PERÚ

2016

Asesor

Dr. Carlos Alberto Iberico Barrera, especialista en neumología.

Jurado

Presidente : Dr. Humberto Ricardo Poma Torres
Miembro : Dr. Delfín Gavilano Buleje
Miembro : Dr. Jorge Cabrera Valentín

DEDICATORIA

A mis padres, por sus sabias enseñanzas y consejos, a mi esposa Gladys por ser mi compañera de siempre, a mis hijos Víctor, Luis, Nadia y Paul por ser mis impulsores en esta noble carrera de la medicina, a mis hermanos Jorge, Ana, Enrique, Angela y Marco por estar siempre conmigo en el camino de la vida y a todos mis familiares nobles, humildes y grandes personas del Perú

Agradecimientos

Al doctor Carlos Iberico Barreda, neumólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, por sus sabias enseñanzas y sugerencias en las bases teóricas y metodologías del trabajo realizado.

Al doctor Edwin Acho Carranza, médico joven y ejemplo de las nuevas generaciones por su apoyo en la realización del trabajo.

A todos los médicos del servicio de Medicina Interna y de Neumología que apoyaron en la ejecución del trabajo.

ÍNDICE

Asesor y jurado	II
Dedicatoria	III
Agradecimientos	IV
Resumen	V
Abstract	VII
Introducción	VIII
- Descripción de la realidad problemática	1
- Objetivos	2
- Justificación	2
CAPÍTULO I	3
MARCO TEÓRICO	3
1.1 Antecedentes de la investigación	3
1.2 Bases Teóricas	4
1.3 Definición de términos	9
CAPÍTULO II	11
METODOLOGÍA	11
2.1 Tipo de investigación	11
2.2 Diseño	11
2.3 Población y muestra	11
2.4 Métodos de recolección de datos. Instrumentos	12
2.5 Procesamiento de datos	15
2.6 Aspectos éticos	15
CAPÍTULO III	16
RESULTADOS	16
Gráficos y tablas	16

CAPÍTULO IV	28
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	29
RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS	
ANEXOS	

RESUMEN

Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del sulfato de magnesio por vía inhalatoria en pacientes con crisis asmática leves y moderadas, en comparación con el fenoterol nebulizado.

Se tomó una muestra de 57 pacientes en dos grupos: grupo I: 28 y grupo II: 29, de similares características. Se les asignó de forma randomizada fenoterol o sulfato de magnesio y se midieron los resultados con espirometría y electrocardiografía para medir tanto el VEF1 como la frecuencia cardíaca de forma basal, después de la primera segunda y tercera nebulización, así como a los 15 y 30 minutos postnebulización. Con resultados no diferentes en efectos adversos (taquicardias), ni diferencia sobre la función pulmonar medidas en el VEF1.

Palabras claves: Sulfato de magnesio, fenoterol, taquicardia y VEF1.

ABSTRACT

Prospective, randomized, double-blind to assess the efficacy and safety of inhaled magnesium sulfate in patients with mild to moderate asthma attack, compared with nebulized fenoterol study.

A sample of 57 patients with similar features was noted and divided in two groups: group I: 28 and group II: 29. G. They were assigned at randomization fenoterol or magnesium sulfate and the results were measured by spirometry and electrocardiography to measure both FEV1 as heart rate at baseline, after the first second and third nebulization and at 15 and 30 minutes post-nebulization. With no different results in adverse effects (tachycardia), no difference on lung function measures in FEV1.

Key words: Magnesium sulfate, fenoterol, tachycardia and VEF1.

INTRODUCCIÓN

- Descripción de la realidad problemática

Es de gran preocupación que las muertes por asma se hayan mantenido y no hayan disminuido en los últimos años en la mayoría de los países alrededor del mundo¹.

Actualmente la terapia en pacientes con crisis asmática es Inhalación de β_2 adrenérgicos agonistas. A menudo tienen que hacerlo tan frecuente como cada 20 minutos, o aún nebulización en forma ininterrumpida con esteroides para lograr el control adecuado². Las metilxantinas tienen un bajo índice terapéutico y efectos secundarios frecuentes, haciéndolos cada vez más impopulares³.

Numerosos estudios describen el uso de sulfato de magnesio intravenoso ($MgSO_4$) para invertir el broncoespasmo en la crisis asmática⁴.

Algunos estudios están disponibles sobre $MgSO_4$ nebulizado como un agente provechoso para reducir la resistencia de la vía aérea en la crisis asmática^{5,6,7}.

Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha están hechos en comparación con Salbutamol o Albuterol nebulizados, los cuales no disponemos en nuestra región.

El presente estudio vera la eficacia y seguridad del $MgSO_4$ nebulizado solo en las crisis asmáticas leves a moderadas versus el fenoterol que es el B_2 adrenérgico usualmente usado en estos casos. Entendiéndose como eficacia el efecto de reducir la resistencia bronquial en la crisis asmática y como seguridad al efecto no taquicardizante que tiene en ventaja sobre el fenoterol^{8,9,10,11,12}.

- **Objetivo General**

Demostrar que el Sulfato de Magnesio nebulizado es más eficaz y seguro que el fenoterol en el tratamiento de las crisis asmáticas leves y moderadas.

- **Objetivos Específicos**

Demostrar que el Sulfato de Magnesio nebulizado es igual o superior que el tratamiento con fenoterol en el efecto broncodilatador a través de medidas de VEF1 post nebulización.

Demostrar la seguridad del sulfato de magnesio nebulizado en crisis asmática leve y moderada sobre el fenoterol, a través de la medición de la frecuencia cardiaca post nebulización.

- **Justificación**

El fenoterol es el medicamento de primera elección en todas los eventos de exacerbación de asma desde los leves hasta los severos, en casi todos los centros asistenciales del Perú, sin embargo su limitante más importante para su uso en poblaciones de edad avanzada o con comorbilidad cardiovascular es la presentación de efectos a nivel cardiovascular: taquicardia y/o arritmias cardiacas que muchas veces limitan sus indicaciones o complican a los pacientes tratados. De probar que el sulfato de magnesio tiene efectos terapéuticos iguales o mejores que el fenoterol pero con ventajas para los pacientes con comorbilidad cardiovascular, sería de primera elección, y más económica para todos los pacientes.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes de la investigación

Mangat y colaboradores ¹⁹, encontraron broncodilatación significativa del Sulfato de Magnesio Nebulizado en asma agudo y estos efectos no eran significativamente diferentes a los del Salbutamol nebulizado.

P Aggarwal y colaboradores, en el estudio: Comparison of nebulised magnesium sulphate and Salbutamol combined with Salbutamol alone in the treatment of acute bronchial asthma ²², mostraron que no hay ningún beneficio adicional al agregar sulfato de magnesio nebulizado al tratamiento con Salbutamol nebulizado en el tratamiento de la crisis asmática severa pero que se necesitan más estudios sobre el tema para poder mantener o rechazar esta conclusión.

Jonathan Costello ²³, mostró que existe gran evidencia del beneficio del sulfato de magnesio endovenoso en el tratamiento del broncoespasmo y que los estudios con sulfato de magnesio nebulizado son muy pequeños y existe aún controversia en los resultados.

Maurice Blitz y colaboradores ², concluyeron que el rol del sulfato de magnesio nebulizado durante las exacerbaciones de asma no puede ser resuelto por dicha revisión, pero que no habían encontrado mayor beneficio del tratamiento con sulfato de magnesio nebulizado versus un B₂ agonista inhalado

1.2 Bases teóricas

Introducción:

El asma es un problema serio de salud pública a través del mundo, afectando a la gente de todas las edades. Enfermedad respiratoria crónica que se caracteriza por periodos de relativo control y episodios de deterioro, denominado exacerbaciones. Cuando el asma no está controlada, puede dar lugar a visitas a los prestadores de atención sanitaria, a los servicios de urgencias y en ocasiones requerir hospitalizaciones, puede poner límites graves en la vida diaria, y algunas veces es fatal. Al Hospital Alberto Sabogal Sologuren en el año 2009, se presentaron 998 exacerbaciones de asma bronquial

Control del Asma:

El control del asma se refiere al control de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Un programa de trabajo basando en la opinión actual que no ha sido validada brinda las características de asma controlada, parcialmente controlada, y asma descontrolada. El control completo del asma se logra comúnmente con tratamiento, cuyo objetivo tendría que ser, el lograr mantener el control por periodos prolongados, con la debida atención a la seguridad del tratamiento y potenciales efectos adversos, y además el costo del tratamiento^{13,14,15}.

Manejo y prevención del asma:

Para lograr y mantener el control del asma por periodos prolongados la estrategia para el manejo del asma y prevención incluye cinco componente interrelacionados: Desarrollar de una sociedad entre Doctor y Paciente/Paciente/Tutor; Identificar y Reducir la Exposición de los factores de riesgo; Evaluar, tratar, y monitorear el asma; Manejar las exacerbaciones del asma; y Consideraciones especiales.

Fisiopatología:

La disminución del calibre de la vía aérea es el evento final común que conduce a los síntomas y a los cambios fisiológicos en el asma. Varios factores contribuyen para su desarrollo^{6,7,16,17}.

Exacerbaciones agudas:

El empeoramiento sostenido de la condición estable del paciente más allá de las variaciones diarias, es agudo en su inicio y exige un cambio en su manejo regular. Este agravamiento transitorio del asma puede ocurrir como resultado de la exposición de los factores de riesgo tales como ejercicio y contaminantes del aire, e incluso ciertas condiciones climatológicas, ej: tormentas. Un agravamiento prolongado es generalmente debido a las infecciones virales del tracto respiratorio superior (particularmente rinovirus y virus respiratorio sincitial) o a la exposición a alérgenos que aumentan la inflamación en las vías aéreas inferiores (inflamación aguda o crónica) que pueden persistir por varios días o semanas^{19,20,21}.

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico clínico del asma se basa usualmente en la presencia de síntomas característicos tales como disnea episódica, sibilancias, tos y congestiónamiento de pecho.

Las pruebas de función pulmonar (espirometría o pico espiratorio máximo) proporcionan una idea de la severidad de la limitación al flujo de aire, de su reversibilidad, de su variabilidad, y proporcionan la confirmación del diagnóstico del asma.

La investigación del estado alérgico (las pruebas de alergia) puede ayudar en la identificación de los factores de riesgo que causan los síntomas de asma en pacientes de manera individual.

Medidas adicionales (pruebas adicionales) se pueden requerir para el diagnóstico del asma en niños de 5 años o menores, en los ancianos, y en el asma ocupacional.

Tradicionalmente, el asma ha sido clasificada por la severidad. Sin embargo, la severidad del asma puede cambiar en un cierto plazo, y depende no solamente de la severidad de la enfermedad subyacente sino también de su sensibilidad al tratamiento.

Para ayudar en el manejo clínico del asma, se recomienda la clasificación por su nivel de control.

El control clínico del asma se define como:

- Ninguna (2 o menos/semana) de los síntomas durante el día
- No limitación en las actividades diarias incluyendo ejercicio
- No síntomas nocturnos o despertares a causa del asma
- Ningún (2 o menos veces por semana) necesidad de tratamiento de rescate
- Función pulmonar normal, o cerca de lo normal
- No exacerbaciones

Tratamiento del asma:

Los medicamentos para tratar el asma pueden ser clasificados como controladores o preventivos y de alivio, también llamados de rescate. Los controladores son medicamentos tomados diariamente en un programa a largo plazo para mantener el asma bajo control clínico a través de sus efectos antiinflamatorios.

Los medicamentos de alivio se utilizan en la base de actuar rápidamente para revertir la bronco-constricción y sus síntomas.

El tratamiento del asma puede ser administrado de diferentes maneras: inhalado, vía oral, o por vía inyectable. La principal ventaja de la terapia inhalada es que los medicamentos entran en contacto directo con las vías aéreas respiratorias permitiendo mayores concentraciones locales con menos efectos secundarios sistémicos.

Los glucocorticosteroides inhalados son los controladores más efectivos actualmente disponibles.

Los medicamentos beta 2 agonistas de rápida acción son los medicamentos de elección para el alivio de la broncoconstricción y para el pre-tratamiento de la broncoconstricción inducida por el ejercicio, tanto en adultos como en niños en todas las edades.

El aumento en el uso, especialmente durante el día, de un medicamento de rescate o de alivio es una muestra de deterioro e indica que se necesita reevaluar el tratamiento.

β_2 agonista de acción rápida:

Su papel en la terapia – Los β_2 -agonistas de acción rápida son los medicamentos de elección para el alivio del broncoespasmo durante las exacerbaciones agudas del asma y para el tratamiento previo del asma inducida por el ejercicio. Se incluyen el salbutamol (albuterol), la terbutalina, el fenoterol, el reproterol, y el pirbuterol. El formoterol, β_2 - agonista de acción prolongada está probado para el alivio de los síntomas debido a su rápido inicio de acción, pero no debe ser utilizado para este propósito a menos que los pacientes estén con terapia regular de mantenimiento con glucocorticosteroides inhalados.

Los β_2 -agonistas de acción prolongada se deben utilizar solamente cuando se necesiten en las dosis más bajas y la frecuencia requerida. El uso creciente frecuente especialmente su uso diario - es una advertencia del deterioro del control del asma e indica la necesidad de valorar de nuevo el tratamiento.

Regularmente la falta para alcanzar una respuesta rápido y sostenida del tratamiento con los β_2 -agonistas durante una exacerbación demanda atención médica , y puede indicar la necesidad de un tratamiento corto con glucocorticoides orales.

Efectos Secundarios – La terapia con β_2 -agonistas de acción rápida utilizada en dosis estándar se asocian con más efectos sistémicos adversos como temblor y taquicardia comparados con las preparaciones inhalados.

Sulfato de Magnesio.

El sulfato de Magnesio ($MgSO_4$), es un fármaco que se ha propuesto como posible tratamiento adicional en el asma aguda, demostrando su efectividad en el asma agudo grave, cuando se administra por vía parenteral (Rowe 2004), Se ha demostrado que el magnesio relaja el músculo liso y puede estar relacionado con la inhibición de la contracción del mismo, también se relaciona con la homeostasis celular mediante su función como cofactor enzimático, y participa en la descarga de acetilcolina e histamina de las terminales nerviosas colinérgicas y de los mastocitos respectivamente. Finalmente, se ha identificado la función del $MgSO_4$ como antiinflamatorio en asmáticos adultos (Cairns 1996).

El sulfato de magnesio intravenoso (habitualmente en una sola infusión de 2 g en 20 minutos) no se recomienda para el uso rutinario en exacerbaciones de asma, pero puede ayudar a reducir las tasas de admisiones hospitalarias en ciertos pacientes, incluyendo adultos con FEV_1 25 a 30% del predicho al momento de presentarse, los adultos y los niños que no responden al tratamiento inicial, y los niños cuyo FEV_1 falla en mejorar por arriba del 60% del predicho después de 1 hora de tratamiento (Evidencia A).

El Salbutamol nebulizado administrado con sulfato de magnesio isotónico provee mayores beneficios que si es aplicado en solución salina normal (Evidencia A). El sulfato de magnesio endovenoso no ha sido estudiado en niños jóvenes.

El sulfato de magnesio nebulizado inhalado junto con el agonista β_2 , en el tratamiento de una exacerbación de asma aguda, parece tener beneficios en lo que se refiere a

mejorar la función pulmonar en pacientes con asma severa y hay una tendencia hacia el beneficio en el ingreso al hospital⁷.

1.3. Definición de términos

Asma Bronquial.-Es una enfermedad respiratoria crónica con las siguientes características: Obstrucción de las vía aérea total o parcialmente reversible, bien espontáneamente o con tratamiento, inflamación bronquial y remodelado (fibrosis) de la arquitectura del bronquio, con infiltración de la mucosa de eosinófilos y otras células, y un mayor o menor grado de fibrosis subepitelial permanente, aún en ausencia de síntomas, hiperreactividad bronquial, o respuesta aumentada de la vía aérea frente a diferentes estímulos, peor no específica de esta enfermedad.

Síntomas: Al producirse la inflamación de la mucosa bronquial aparecen los siguientes síntomas: tos, silbidos en el pecho, secreciones (flemas) y disnea o fatiga.

Estos síntomas suelen cursar con crisis, durando los síntomas unos días y cediendo o bien cursar con síntomas de forma continua con agudizaciones ocasionales más intensas. De forma atípica, puede existir exclusivamente tos persistente, opresión torácica sin otros síntomas acompañantes, o bien estar oculto como bronquitis de repetición en niños, siendo solo un proceso de tos y flema, sin fatiga al respirar. En todas las formas es característico el predominio nocturno de los síntomas.

Espirometría: consta de una serie de pruebas respiratorias sencillas, bajo circunstancias controladas, que miden la magnitud absoluta de las capacidades pulmonares y los volúmenes pulmonares y la rapidez con que éstos pueden ser movilizados (flujos aéreos). Los resultados se representan en forma numérica fundamentados en cálculos sencillos y en forma de impresión gráfica.

Espirometría Forzada.-

En la espirometría forzada se grafica la velocidad del flujo de aire en función del volumen pulmonar, y se obtienen:

Volumen Espiratorio Forzado (VEF₁): es la cantidad de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración máxima, realizada tras una inspiración máxima.

Capacidad Vital Forzada (CVF): similar a la capacidad vital (VC), pero la maniobra es forzada y con la máxima rapidez que el paciente pueda producir. Se emplea esta capacidad debido a que en ciertas patologías, es posible que la capacidad de aire forzada de los pulmones puede ser menor a la capacidad vital durante una exhalación más lenta.

VEF₁/CVF: es la relación, en porcentaje, de la capacidad forzada que se espira en el primer segundo, del total exhalado para la capacidad vital forzada. Su valor normal es superior al 70%.

Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅): es un cálculo obtenido de dividir la línea en la gráfica de la espiración forzada total en cuatro partes y seleccionar la mitad media, es decir, entre el punto del 25% hasta el 75% de dicha línea.

Electrocardiograma:(ECG/EKG, del alemán *Elektrokardiogramm*) es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón, que se obtiene con un electrocardiógrafo en forma de cinta continua. Es el instrumento principal de la electrofisiología cardíaca y tiene una función relevante en el cribado y diagnóstico de las enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas y la predisposición a una muerte súbita cardíaca. También es útil para saber la duración del ciclo cardíaco.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1. Tipo de investigación:

Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego.

2.2. Diseño:

Experimental.

2.3. Población y muestra:

a. Población.- La población en estudio serán los pacientes con asma bronquial persistente que acuden al servicio de emergencia del Hospital Alberto Sabogal Sologuren EsSalud con crisis de asma bronquial leve y moderada.

b. Muestra.- La población muestral será de de 57 pacientes que cumplan los criterios de inclusión y que no tengan los criterios de exclusión.

Criterios de Inclusión.- Nosotros incluiremos pacientes asmáticos continuadores entre 15 años a 80 años de edad con crisis asmática leve o moderada catalogadas según los criterios de severidad de las guías Británicas de Manejo del Asma y las guías de La Iniciativa Global Para el Asma (GINA), que se presenten en nuestra emergencia cuando alguno de nuestros investigadores estén presentes.

Criterios de exclusión.- Se excluirán del estudio, pacientes con crisis asmáticas severas catalogadas según los criterios de severidad de las guías Británicas de Manejo del Asma y las guías de La Iniciativa Global Para el Asma (GINA). Además de pacientes con otra patología agregada: infarto cardiaca, intolerancia a lo B2 agonistas, reacciones alérgicas al sulfato de magnesio, entre otros, la crisis asmática que condicione un cuadro clínico severo. Y se excluirán también a pacientes que hayan

usado otras drogas broncodilatadoras (6 horas antes para B2 agonistas de acción corta y 12 para los de acción prolongada).

2.4 Métodos de recolección de datos. Instrumentos

a. Instrumentos de recolección de datos

- Es una ficha de datos donde recolectaremos:
- Variable Edad: variable cuantitativa continua
- Variable Género: variable cualitativa categórica.
- Si recibió tratamiento en las últimas 6 horas con algún beta2 agonista. Variable cualitativa categórica.
- El medicamento que recibirá, sulfato de magnesio o fenoterol. Variable cualitativa categórica.

Dosificación de los medicamentos

a) Sulfato de magnesio ($MgSO_4$) en Inyectable 10 ml (20%). Cada ampolla contiene: Sulfato de Magnesio x $7H_2O$ 2.0 g y proporciona:

- Magnesio 1.62 mEq/ml
- Sulfato 1.62 mEq/ml

03 ml (cantidad empleada en el estudio) del inyectable equivale a 0,6g $MgSO_4$ y proporciona

Magnesio (mEq/ml) : 0,48 mEq/ml

Sulfato (mEq/ml) : 0,48 mEq/ml

b) Fenoterol 0.5%: 04 gotas (cantidad empleada en el estudio) equivalentes a 1,1 mg de Bromhidrato de fenoterol

El cuadro donde valoramos el grado de crisis asmática que se encuentra el paciente con los siguientes criterios:

1. Disnea: Respiración difícil o laboriosa, que se dará una valoración de:

0: Para los pacientes que hablan sin dificultad y oraciones completas.

1: Para los que solo hablan frases.

2: Para los que dicen solo palabras.

2. Frecuencia Respiratoria: Es el ritmo respiratorio que indica inspiración y espiración de aire por minuto. Su valorización será:

0: Menores de 20 por minuto

1: De 20 a 30 por minuto.

2: Mayores de 30 por minuto.

3. Frecuencia Cardíaca: Cantidad de pulsaciones por minuto medidos en el electrocardiógrafo, considerando los siguientes valores:

0: Menos de 100 pulsaciones por minuto

1: Desde 100 hasta 120 pulsaciones por minuto

2: Mayores de 120 pulsaciones por minuto

4. Saturación de O₂: Medida del grado en el que se enlaza el oxígeno de la hemoglobina; se expresa como porcentaje calculado al dividir la capacidad máxima de oxígeno entre el contenido real del mismo, y multiplicando el resultado por 100. Con valores de:

0: Para mayores de 95%

1: Entre 90 y 95%

2: Para menores del 90%

5. Valor del VEF1

Con valores de:

0: Para mayores del 80%

1: Entre 60 hasta 80%

2: Para menores del 60%

Se considera Crisis Asmática:

Leve a los valores entre 0 y 1

Moderada a los que tienen 2 puntos

Severa a los iguales o mayores de 3 puntos

Los resultados del VEF1 y la frecuencia cardiaca:

- a. Antes de la nebulización.
- b. Después de la primera nebulización.
- c. Después de la segunda nebulización.
- d. Inmediatamente después de la tercera nebulización.
- e. 15 minutos después de la tercera nebulización y
- f. 30 minutos después de la tercera nebulización.

b. Validez y precisión de instrumentos: Los pacientes serán evaluados en el servicio de emergencia donde después de catalogarlos de crisis asmática leve o moderada serán conducidos por el investigador a cargo al ambiente de procedimientos del servicio de Neumología, lugar que cuenta con un ambiente adecuado para realizar los procedimientos donde se cuenta con los equipos de investigación (espirómetro, electrocardiograma y pulsoxímetro) y equipos para resolver cualquier complicación (equipo de RCP avanzado)

En el servicio de neumología siempre habrá un asistente en coordinación con el investigador a cargo en ese momento según la aleatorización realizada en base a un análisis estadístico por bloques se asignara el tratamiento respectivo. La persona que realiza los electrocardiogramas y la espirometría serán el autor y/o persona entrenada para realizar los procedimientos.

c. Codificación:

Los resultados se escribirán en la ficha de datos respectiva con los valores de 0, 1, 2 o más para determinar el grado de crisis asmática y los valores en números para el VEF1 y la frecuencia cardiaca.

2.5 Procesamiento de datos

Se utilizará el programa estadístico SPSS versión N°16 para el análisis de los datos. Se realizará el análisis bivariado para evaluar las características de línea de base, se utilizará un nivel de confianza con un valor P de 0,05 y un intervalo de confianza al 95% para la confiabilidad estadística de los resultados. Se realizarán el análisis de las variables categóricas con la prueba de Chi². Se utilizará la prueba de T de student para variables cuantitativas.

2.6 Aspectos éticos

El presente protocolo de investigación ha sido aprobado por los comités de ética de la Red Asistencial Sabogal y además por el comité central de Investigación y Capacitación de Essalud justificándose dicho estudio por la importancia para la salud pública ante la alta demanda de pacientes con exacerbaciones de Asma Bronquial y comorbilidad de patologías cardiovasculares. Se realizará el consentimiento informado respectivo a los pacientes que ingresen al trabajo de investigación previamente explicados de la utilidad del estudio.

CAPÍTULO III

RESULTADOS

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad del uso de sulfato de magnesio por vía inhalatoria, en comparación con la medicación de uso convencional, el fenoterol. Para ello se emplearon dos pruebas estadísticas:

- a) **Prueba de Chi Cuadrado** para la variable seguridad: evaluó taquicardia, que la consideramos como presente o ausente; es decir finalmente como una variable cualitativa.
- b) **Prueba T** para la variable eficacia: evaluó el VEF1, tomada como variable cuantitativa.

Primero evaluamos la seguridad y luego la eficacia.

A) Seguridad: Taquicardia – Prueba de Chi Cuadrado

Tabla 1 - Basal: Pre nebulización

	No taquicardia	Taquicardia
Fenoterol	28	0
Sulfato de magnesio	29	0
Total	57	0

Prueba basal donde no hay diferencia estadística en la variable taquicardia, teniendo así grupos homogéneos. Todos los participantes no presentaban taquicardia en este momento del estudio.

Tabla 2 – Primera nebulización

		No taquicardia	Taquicardia	Total
Fenoterol		28	0	28
Sulfato de Magnesio		28	1	29
Total		56	1	57

Tabla 2.1 – Primera nebulización

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,983	1	,322		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,509
N de casos válidos	57				

Después de la primera nebulización, solamente un participante del grupo Sulfato de magnesio presentó taquicardia; no existiendo diferencia estadística entre los grupos ($p = 0,322$)

Tabla 3 – Segunda nebulización

	No taquicardia	Taquicardia	Total
Fenoterol	26	2	28
Sulfato de Magnesio	27	1	28
Total	53	3	56

Tabla 3.1 – Segunda nebulización

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,352	1	,553		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,500
N de casos válidos	56				

Después de la segunda nebulización, presentaron taquicardia dos participantes del grupo fenoterol y uno del grupo Sulfato de magnesio; no existiendo diferencia estadística entre los grupos ($p = 0,553$).

Tabla 4 – Tercera nebulización

	No taquicardia	Taquicardia	Total
Fenoterol	26	2	28
Sulfato de Magnesio	27	1	28
Total	53	3	56

Tabla 4.1 – Tercera nebulización

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2,074	1	,150		
Prueba exacta de Fisher				,491	,245
N de casos válidos	56				

Después de la tercera nebulización, presentaron taquicardia dos participantes del grupo fenoterol; no existiendo diferencia estadística entre los grupos ($p = 0,150$).

Tabla 5 - 15 minutos post-nebulización

	No taquicardia	Taquicardia	Total
Fenoterol	26	2	28
Sulfato de Magnesio	27	1	28
Total	53	3	56

Tabla 5.1 – 15 minutos post-nebulización

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,352	1	,553		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,500
N de casos válidos	56				

A los 15 minutos post-nebulización, presentaron taquicardia dos participantes del grupo fenoterol y uno del grupo Sulfato de magnesio; no existiendo diferencia estadística entre los grupos ($p = 0,553$).

Tabla 6 - 30 minutos post-nebulización

	No taquicardia	Taquicardia	Total
Fenoterol	27	1	28
Sulfato de Magnesio	27	1	28
Total	54	2	56

Tabla 6.1 – 30 minutos post-nebulización

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,755
N de casos válidos	56				

A los 30 minutos post-nebulización, presentaron taquicardia un participante del grupo fenoterol y uno del grupo Sulfato de magnesio; no existiendo diferencia estadística entre los grupos ($p = 1,000$).

B) Efectividad: Aumento VEF 1 – Prueba T

Tabla 7 - Basal

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Fenoterol	28	1,7601	,71425	,13498
Sulfato de Magnesio	29	1,7159	,73957	,13734

Tabla 7.1 - Basal

	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	,331	,567	,230	55	,819	,04425	,19268	-,34190	,43039
No se asumen varianzas iguales			,230	55,000	,819	,04425	,19256	-,34166	,43015

Prueba basal donde no hay diferencia estadística en la variable efectividad, teniendo así grupos homogéneos. Teniendo así una media del VEF1 para el grupo fenoterol de 1,7 y el grupo Sulfato de magnesio de 1,71; no existiendo diferencia entre los grupos ($p = 0,230$)

Tabla 8 – Primera nebulización

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Fenoterol	28	1,9679	,70153	,13258
Sulfato de Magnesio	29	1,7590	,71754	,13324

Tabla 8.1 – Primera nebulización

	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	,051	,822	1,111	55	,271	,20889	,18804	-,16795	,58573
No se asumen varianzas iguales			1,111	54,990	,271	,20889	,18796	-,16780	,58558

Teniendo así una media del VEF1 para el grupo fenoterol de 1,96 y el grupo Sulfato de magnesio de 1,75; no existiendo diferencia entre los grupos ($p = 0,082$)

Tabla 9 – Segunda nebulización

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Fenoterol	28	2,0225	,69533	,13140
Sulfato de Magnesio	28	1,8086	,75765	,14318

Tabla 9.1 – Segunda nebulización

	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	,223	,639	1,101	54	,276	,21393	,19434	-,17570	,60356
No se asumen varianzas iguales			1,101	53,607	,276	,21393	,19434	-,17577	,60362

Teniendo así una media del VEF1 para el grupo fenoterol de 2,02 y el grupo Sulfato de magnesio de 1,80; no existiendo diferencia entre los grupos ($p = 0,639$)

Tabla 10 – Tercera nebulización

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Fenoterol	28	2,0957	,71419	,13497
Sulfato de Magnesio	28	1,8486	,69977	,13224

Tabla 10.1 – Tercera nebulización

	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	,138	,712	1,308	54	,196	,24714	,18896	-,13170	,62598
No se asumen varianzas iguales			1,308	53,978	,196	,24714	,18896	-,13170	,62599

Teniendo así una media del VEF1 para el grupo fenoterol de 2,09 y el grupo Sulfato de magnesio de 1,84; no existiendo diferencia entre los grupos ($p = 0,712$)

Tabla 11 – 15 minutos post-nebulización

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Fenoterol	28	2,0586	,71629	,13537
Sulfato de Magnesio	28	1,8218	,72890	,13775

Tabla 11.1 – 15 minutos post-nebulización

	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	,001	,980	1,226	54	,225	,23679	,19313	-,15041	,62398
No se asumen varianzas iguales			1,226	53,984	,225	,23679	,19313	-,15041	,62399

Teniendo así una media del VEF1 para el grupo fenoterol de 2,05 y el grupo Sulfato de magnesio de 1,82; no existiendo diferencia entre los grupos ($p = 0,980$)

Tabla 12 – 30 minutos post-nebulización

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Fenoterol	28	2,0586	,71629	,13537
Sulfato de Magnesio	28	1,8218	,72890	,13775

Tabla 12.1 – 30 minutos post-nebulización

	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior
Se asumen varianzas iguales	,001	,980	1,226	54	,225	,23679	,19313	-,15041	,62398
No se asumen varianzas iguales			1,226	53,984	,225	,23679	,19313	-,15041	,62399

Teniendo así una media del VEF1 para el grupo fenoterol de 2,05 y el grupo Sulfato de magnesio de 1,82; no existiendo diferencia entre los grupos ($p = 0,98$)

Tabla 13 Comparación del grupo fenoterol y sulfato de magnesio, mediante prueba t para muestras apareadas en prenebulización y a los 30 minutos postnebulización.

	Basal	30 minutos postnebulización	p
Fenoterol	1,7601	2,0586	0,000
MgSO4	1,7159	1,8218	0,003

Comparando el grupo fenoterol y el grupo sulfato de magnesio en dos tiempos: prenebulización y a los 30 minutos pos nebulización se observa que hay una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de VEF 1, que fue la variable para evaluar efectividad.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

La literatura médica es controversial y en base a nuestro marco teórico tenemos algunos comentarios:

- A Systematic Review Maurice Blitz, MD; Sandra Blitz, MSc; Rodney ughes, MBChB; Barry Diner, MD; Richard Beasley, MD; Jennifer Knopp, BScN, MN; and Brian H. Rowe, MD, MSc, FCCP Aerosolized Magnesium Sulfate for Acute Asthma. CHEST / 128 / 1 / JULY, 2005

Concluyen que el rol del sulfato de magnesio nebulizado durante las exacerbaciones de asma no puede ser resuelto por dicha revisión, pero que no habían encontrado mayor beneficio del tratamiento con sulfato de magnesio nebulizado versus un B2 agonista inhalado; sin embargo en nuestro estudio vimos que hay un efecto broncodilatador tanto para sulfato de magnesio como para fenoterol, pero sin existir diferencia estadística que nos indique que uno es superior al otro.

CONCLUSIONES

En los resultados de nuestro estudio evidenciamos con respecto a la efectividad de la medicación evaluada, a través de la medición de la función pulmonar que el sulfato de magnesio por vía inhalatoria es al menos tan efectiva como fenoterol por vía inhalatoria, de acuerdo a la evaluación estadística respectiva.

Con respecto a la seguridad, en nuestro estudio no encontramos ninguna diferencia con respecto al efecto sobre la frecuencia cardiaca en los sujetos tratados tanto con fenoterol como con sulfato de magnesio.

De acuerdo al mecanismo de acción del sulfato de magnesio que el grupo tratado con esta medicación presentara un efecto sobre la taquicardia menor con respecto al grupo que recibió fenoterol, sin embargo los resultados no difieren entre ambos grupos, probablemente debido a que esto se haya dado en razón a que los pacientes que ingresaron al estudio presentaban exacerbaciones leves a moderadas y que esto no repercutiera de manera importante en la frecuencia cardiaca.

Las limitaciones para nuestro estudio, figuran que los pacientes ingresados al mismo provenían de la consulta externa, presentando exacerbaciones leves a moderadas, que en el caso de exacerbaciones severas talvez pudiera haber ocasionado una mayor diferencia en cuanto a la eficacia y sobre todo en el efecto de la frecuencia cardiaca.

La terapia inhalatoria con sulfato de magnesio es al menos tan eficaz como el tratamiento con fenoterol nebulizado en el manejo de la crisis asmática leve a moderada. Esto nos hace pensar que talvez la combinación de sulfato de magnesio con una dosis reducida de fenoterol podría tener el efecto ideal buscado en la terapia broncodilatadora: eficacia asociada con bajo efecto taquicardizante, estudio que creemos que se deba llevar a cabo más adelante.

RECOMENDACIONES

- 1.- Realizar estudio en una población mayor para confirmar resultados.
- 2.- Evaluar la seguridad y eficacia del sulfato de magnesio en comparación con el fenoterol en crisis asmáticas leves, moderadas y severas que se atienden en emergencia.
- 3.- De acuerdo a resultados de estudios sugeridos, evaluar la combinación de sulfato de magnesio y fenoterol en dosis reducidas para el tratamiento de las crisis asmáticas leves, moderadas y severas.
- 4.- Realizar el presente estudio en pacientes con espasmo bronquial y cardiopatas aislados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paul O'Byrne, Eric D. Bateman, Jean Bousquet, MD, PhD e col.(2000). Estrategia Global para el manejo y la prevención del asma.
- 2..Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, Rowe BH.(2000). Sulfato de magnesio inhalado para el tratamiento del asma aguda (Revisión Cochrane traducida)
3. Bessmertny O, DiGregorio RV, Cohen H, Becker E, Looney D, Golden J, Kohl L, Johnson T. A.(2002). randomized clinical trial of nebulized magnesium sulfate in addition to albuterol in the treatment of acute mild-to-moderate asthma exacerbations in adults. *Annals of Emergency Medicine*. 39(6):585-591
4. Hughes RJ, Goldkorn AL, Masoli M, Weatherall M, Burgess C, Beasley CR.(2003). The use of isotonic nebulized magnesium as an adjuvant to salbutamol in the treatment of severe asthma in adults: Randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 361(9375):2114-2117.
5. Nannini Jr. LJ, Pendino JC, Corna RA, Mannarino S, Quispe R. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med*. 2000. 108(3):193-197.
6. Mahajan (2004) {published and unpublished data} Mahajan P, Haritos D, Rosenberg N, Thomas R. Comparison of nebulized magnesium plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with mild to moderate asthma. *Journal of Emergency Medicine*.
7. Blanco, Adolfo "Evaluación y Tratamiento del Asma Agudo en Pediatría", 1º Jornadas Nacionales de Alergia en Pediatría Córdoba, 18 y 19 de mayo de 2007, pág.1 a 5.

- 8 Bloch H, Silverman R, Mancherje N, Grant S, Jagminas L, Scharf SM. Intravenous magnesium sulphate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest* 1995; 107: 1576–81.
9. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. *Thorax*. 2003;58 (Suppl I):i1– 83.
10. Cairns CB, Kraft M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 1093–97.
11. Camargo CA Jr., Rowe BH, Roberts J. The use of magnesium sulfate in acute asthma. *Ann Emerg Med* 2001; 38:S11
12. Cates CCJ, Bara A, Crilly JA, et al. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 3, 2004
13. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 979–83.
14. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher, Eds. “Principios de Medicina Interna Harrison” 16Ed en Español. 2006 capitulo 236. Pág. 8217 a 8263
15. Devi PR, Kumar L, Singhi SC, Prasad R, Singh M. Intravenous magnesium sulphate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian Pediatr* 1997; 34: 389–97.

16. Emelyanov A, Fedoseev G, Barnes PJ. Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1999; 17: 38–40.
15. Hughes RJ, Goldkorn AL, Masoli M, et al. The use of isotonic nebulized magnesium as an adjuvant to salbutamol in the treatment of severe asthma in adults: randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2003; 361:2114–2117
18. Mahajan P, Haritos D, Rosenberg N, et al. Comparison of nebulized magnesium plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with mild to moderate asthma. *J Emerg Med* 2004; 27:21–25
19. Mangat HS, D'Souza GA, Jacob MS. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur Respir J* 1998; 12:341–344
20. Meral A, Coker M, Tanac R. Inhalation therapy with magnesium sulfate and salbutamol in bronchial asthma. *Turk J Pediat* 1996; 38:169–175
21. Nannini LJ Jr, Pendino JC, Corna RA, et al. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med* 2000; 108:193–197.
22. P Aggarwal, S Sharad, R Handa, S N Dwiwedi, M Irshad Comparison of nebulised magnesium sulphate and Salbutamol combined with Salbutamol alone in the treatment of acute bronchial asthma: a randomised study. *Emerg. Med. J.* 2006;23;358-362
23. Costello J, Howes M. Nebulised magnesium in asthma. *Emergency Medicine Journal.* 2004;21(5):586-7.

ANEXOS

6.1 FICHA DE DATOS

No de Seguro: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Recibe: Sulfato de Magnesio B2 – Agonista

Recibió tratamiento en las últimas 6 horas: B2 – Agonista otros

Especifique _____

	0	1	2	TOTAL
DISNEA (habla sin dificultad)	ORACIONES COMPLETAS	SOLO FRASES	SOLO PALABRAS	
FRECUENCIA RESPIRATORIA	<20	20 - 30	>30	
FRECUENCIA CARDIACA	<100	100 - 120	>120	
SATURACION O2	>95%	90 - 95 %	< 90%	
VEF 1	>80%	60 - 80 %	< 60%	

CRISIS ASMÁTICA
LEVE : 0 – 1 MODERADA : 2 SEVERA : >= 3

Antes de Nebulización:

VEF1 _____ FREC. Cardiaca: _____

Después de la Primera Nebulización:

VEF1 _____ FREC. Cardiaca: _____

Después de la Segunda Nebulización:

VEF1 _____ FREC. Cardiaca: _____

Inmediatamente después de la tercera nebulización:

VEF1 _____ FREC. Cardiaca: _____

15 minutos después de la tercera nebulización:

VEF1: _____ FREC. Cardiaca: _____

30 minutos después de la tercera nebulización:

VEF1: _____ FREC. Cardiaca: _____