



TÍTULO

SULFATO DE MAGNESIO COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LA CRISIS ASMÁTICA ¿CÓMO USARLO?

AUTOR

Jorge Contreras López

Esta edición electrónica ha sido realizada en 2016

Tutor	Antonio Manuel Vázquez Florido
Curso	<i>Máster Universitario en Urgencias y Emergencias Pediátricas (2015/16)</i>
ISBN	978-84-7993-750-8
©	Jorge Contreras López
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2016



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.*

SULFATO DE MAGNESIO COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LA CRISIS ASMÁTICA: ¿CÓMO USARLO?

AUTOR: Jorge Contreras López

TUTOR: Antonio Vázquez Florido

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
1. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	6
2. BIBLIOGRAFÍA	9
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
4. OBJETIVOS	11
4.1 GENERAL	11
4.2 ESPECÍFICOS	11
5. METODOLOGÍA	11
5.1 DISEÑO	11
5.2 EMPLAZAMIENTO	11
5.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO	12
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
5.6 DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	12
5.7 TAMAÑO DE LA MUESTRA ESTIMADO	12
5.8 VARIABLES ANALIZADAS. RECOGIDA DE DATOS.....	12
A) DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	12
B) DATOS DE LABORATORIO	13
C) DATOS CLÍNICOS.....	13
5.9 RECOGIDAS DE DATOS.....	13
5.10 ANÁLISIS DE DATOS.....	13
5.11 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	14
5.12 CONFLICTO DE INTERESES	14
6. MEDIOS Y RECURSOS DISPONIBLES PARA REALIZAR EL PROYECTO	14
7. PLAN DE TRABAJO	15
7.1 RECOGIDA DE DATOS	15
7.2 ANÁLISIS DE DATOS.....	15
7.3 REUNIONES PROGRAMADAS	15
7.4 REUNIÓN FINAL	15
7.5 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN.....	15
8. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	16
9. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR EN EL TEMA	16

10. APLICABILIDAD DEL PROYECTO	16
11. PLAN DE DIFUSIÓN Y DIVULGACION	16
12. PRESUPUESTO SOLICITADO	16
13. ANEXOS.....	17
ANEXO 1: HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES O TUTORES LEGALES.....	18
ANEXO 2: DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	19
ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	20

RESUMEN

El asma es la segunda enfermedad crónica más prevalente en niños españoles, afectando a 1 de cada 20. Supone un problema de salud grave a nivel mundial, dado el aumento de su prevalencia, de los costes para el tratamiento y la carga cada vez mayor a nivel asistencial y social.

Actualmente se está investigando cada vez más el uso como tratamiento adyuvante del sulfato de magnesio intravenoso en las crisis asmáticas moderadas a graves, planteándose como una terapia segura y efectiva gracias a sus efectos broncodilatadores. Sin embargo, existe controversia en cuanto a la pauta más adecuada a administrar.

Palabras clave: Asma, magnesio, niños

Objetivo principal: Demostrar que la pauta de 50 mg/kg/hora durante 4 horas de sulfato de magnesio intravenoso se asocia a mejores resultados con menores efectos secundarios que la pauta de 50 mg/kg (< 30 kg) o 75 mg/kg (> 30 kg) a pasar en 20 minutos.

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el los sujetos son randomizados a recibir cada pauta; comparando monitorización de niveles de magnesio sérico, mejoría clínica, disminución de la estancia hospitalaria y aparición de complicaciones.

Población: Pacientes de 6 meses a 14 años diagnosticados de crisis asmática moderada a grave en un hospital de tercer nivel.

Medición de resultados: La variable principal utilizada será el nivel de magnesio sérico alcanzado, que se registrará al inicio de la perfusión, a los 20 minutos y cada hora hasta finalizar la misma. Se registrará asimismo la saturación de oxígeno respirando aire ambiente mediante pulsioximetría, la severidad del asma mediante el Pulmonary Score Index Pediátrico y el flujo espiratorio pico, la aparición de eventos adversos y la duración de la estancia hospitalaria, anotándose diariamente en una hoja de recogida de datos, con el fin de obtener diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron una y otra pauta.

ABSTRACT

Asthma is the second most prevalent chronic disease in Spanish children, affecting 1 out of 20. It represents a serious health problem worldwide, because of its high prevalence, costs for treatment and the increasing load welfare and social level.

Currently it is investigated increasingly the treatment of intravenous magnesium sulfate in moderate to severe asthma attacks as adjuvant, posing as a safe and effective therapy thanks to their bronchodilator effects. However, controversy exists as to the most appropriate to administer pattern.

Keywords: Asthma, magnesium, children

Main objective: To demonstrate that the pattern of 50 mg / kg / hour for 4 hours magnesium sulfate intravenous is associated with better results with fewer side effects than the standard of 50 mg / kg (<30 kg) or 75 mg / kg (> 30 kg) for 20 minutes.

Design: Double-blind randomized clinical trial in subjects randomized to receive each guideline; comparing monitoring serum magnesium levels, clinical improvement, decreased hospital stay and occurrence of complications.

Population: Patients 6 months to 14 years diagnosed with moderate to severe asthma in a tertiary hospital.

Measurements: The main variable used is the level achieved serum magnesium, which is recorded at the start of the infusion, at 20 minutes and each hour until finish it. Oxygen saturation was also recorded breathing room air by pulse oximetry, the severity of asthma by the Pulmonary Score Index Pediatric and peak expiratory flow, the occurrence of adverse events and the early discharges, writing down daily on a sheet of data collection in order to obtain statistically significant difference between patients who have received every guideline.

1. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL DEL TEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El asma se define como *“la enfermedad heterogénea crónica de las vías respiratorias más común en Pediatría. Se trata de una inflamación 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 episodios recurrentes de hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”*¹.

En el lactante y niño pequeño el asma presenta unas peculiaridades en torno al diagnóstico, gravedad, grado de control, evolución y tratamiento. En este grupo de niños, se recurre a la definición establecida en el III Consenso Internacional Pediátrico, que lo define como: *“sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades más frecuentes”*².

Se trata de la segunda enfermedad crónica más prevalente en niños españoles (0-14 años), afectando a 1 de cada 20, por detrás de la alergia, que afecta a uno de cada 10³. Supone un problema de salud grave a nivel mundial, dado el aumento de su prevalencia, de los costes para el tratamiento y la carga cada vez mayor a nivel asistencial y social.

El sulfato de magnesio (MgSO₄), cuando se encuentra libre en plasma a altos niveles, provoca relajación del músculo liso y consecuente broncodilatación⁴. Se debe alcanzar una concentración pico en plasma de magnesio por encima de 4 mg/dl para garantizar la eficacia⁵. Debido a sus efectos broncodilatadores se emplea como tratamiento adyuvante a la terapia estándar de la crisis asmática (glucocorticoides, salbutamol y bromuro de ipratropio) siendo un tratamiento seguro y beneficioso para aquellos pacientes con broncoespasmo moderado a grave, no habiendo demostrado en cambio beneficios en su uso de forma sistemática en todas las crisis⁵⁻¹⁰. Diferentes estudios han demostrado su rol beneficioso en pacientes pediátricos, en cuanto a mejorar los parámetros espirométricos pulmonares [capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) o flujo espiratorio pico (PEF)] y a disminuir la estancia hospitalaria⁸. A pesar de haberse registrado casos de hipotensión arterial como efecto adverso, se considera un fármaco seguro en la población pediátrica¹¹. Por otro lado, el uso de MgSO₄ no ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes con crisis asmática aguda severa¹².

La terapia con MgSO₄ isotónico nebulizada también ha sido investigada en los últimos años, no existiendo evidencia suficiente para su uso como terapia adyuvante. Se ha observado, de forma no estadísticamente significativa, mejor respuesta en aquellos con broncoespasmo severo y en las primeras 6 horas de la crisis^{11, 13}. En adultos en cambio el uso de magnesio nebulizado sí parece producir beneficios sobre la función pulmonar¹⁴.

En cuanto a posología se refiere, la pauta más adecuada de administración todavía no ha sido estandarizada. Numerosos estudios han intentado definirla, no existiendo a día de hoy un consenso sobre dosis y duración del tratamiento que se aplique de forma global por toda la comunidad científica.

Revisando la bibliografía destacan tres estudios que demuestran la seguridad y eficacia del MgSO₄. Ciarallo et al demostraron en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo resultados beneficiosos a la hora de valorar el FEV1, la CVF y el PEF así como la disminución de la estancia hospitalaria al aplicar sulfato de magnesio en dosis de 40 mg/kg a pasar en 20 minutos¹⁵. Egelund et al comprobaron mediante un estudio prospectivo de casos y controles que la pauta consistente en dosis de carga de 50-75 mg/kg de MgSO₄ seguido de 40 mg/kg/h a pasar en 4 horas es segura y efectiva¹⁶. Irazuzta et al analizaron en un estudio retrospectivo ítems similares a los autores previos, donde la pauta consistente en dosis de carga de 75 mg/kg (peso < 30 kg) o 50 mg/kg (peso > 30 kg) a pasar en 30-45 minutos, seguido de una infusión de 40

mg/kg/hora durante 4 horas también es segura y efectiva¹⁷.

En cuanto a los estudios que comparan varias dosis y pautas de administración de MgSO₄ destacan dos. Irazuzta et al compararon la terapia con MgSO₄ a dosis de 50 mg/kg a pasar en una hora con una perfusión extendida de 50 mg/kg/hora a pasar en 4 horas. Un 10% de los pacientes del primer grupo fueron dados de alta a las 24 horas, por un 47% del segundo, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.032)⁴. En un estudio posterior Irazuzta y Vaiyani analizaron de forma retrospectiva la pauta previamente reseñada “dosis de carga de 75 mg/kg (peso < 30 kg) o 50 mg/kg (peso > 30 kg) a pasar en 30-45 minutos, seguido de una infusión de 40 mg/kg/hora durante 4 horas” con otra simplificada consistente en 50 mg/kg/hora durante 5 horas. No hubo diferencias entre ambos regímenes terapéuticos, por lo que recomendaron administrar la dosis simplificada al ser más fácil de aplicar y menor la posibilidad de error¹⁸.

Asimismo existen varios ensayos clínicos que buscan evidenciar la pauta más adecuada de administración en proceso en el momento actual de cuyos resultados aún se carece¹⁹⁻²⁰.

En la siguiente tabla se resumen los distintos estudios más relevantes sobre la eficacia y seguridad del MgSO₄ y sus distintas pautas de aplicación:

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	AÑO	PAUTA DE MgSO ₄	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD
Ciarallo et al	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Junio 2000	40 mg/kg durante 20 minutos	31	6-18 años
Egelund et al	Casos y controles prospectivo	Nov 2012	Dosis de carga de 50-75 mg/kg + 40 mg/kg/h durante 4 horas	57 - 19 casos - 38 controles	2-18 años
Irazuzta et al	Retrospectivo	Abril 2012	75 mg/kg (< 30 kg) o 50 mg/kg (> 30 kg) durante 30-45 minutos + 40 mg/kg/hora durante 4 horas	19	0-18 años
Irazuzta et al	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Feb 2016	Compara: - 50 mg/kg durante una hora - 50 mg/kg/h durante 4 horas	38	6-16 años
Irazuzta y Vaiyani	Retrospectivo	Junio 2016	Compara: - 75 mg/kg (peso < 30 kg) o 50 mg/kg (peso > 30 kg) durante 30-45 minutos + 40 mg/kg/h durante 4 horas - 50 mg/kg/h durante 5 horas	19	2-18

Destacamos varias limitaciones a tener en cuenta en los artículos citados. La edad del paciente como criterio de inclusión, excluyendo en la mayoría por debajo de 2 años, siendo estos pacientes subsidiarios de presentar una clínica más severa, con prolongación de su estancia hospitalaria a priori. Un número de pacientes escaso. Analizan como principal objetivo el alta a las 24 horas, siendo esto en nuestro medio poco probable cuando se trata de una crisis asmática severa. No usan, por falta de medios, el bromuro de ipratropio previo a la infusión de MgSO₄, por lo que

estaríamos administrando el fármaco sin optimizar el tratamiento estándar previamente⁴. No se especifica el tratamiento estándar empleado previamente: dosis de glucocorticoides (1-2 mg/kg/día), número de aerosoles, uso de perfusión continua de salbutamol... No son estudios multicéntricos los que comparan las distintas pautas de administración.

Tras revisar la literatura que versa sobre nuestro tema a tratar y tras comprobar que en el momento actual no existe una pauta fija aceptada por la comunidad científica en cuanto al uso del $MgSO_4$ intravenoso en el paciente con crisis asmática moderada-grave se hace fundamental elaborar un proyecto de investigación más ambicioso y que cubra las carencias de los hasta ahora publicados.

2. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía española para el manejo del asma. GEMA 2015. Disponible en: www.GEMAsma.com)
2. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 25: 1-17.).
3. García de la Rubia S, Pérez Sanchez S. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. *Pediatr Integral* 2016; XX (2): 80-93).
4. Irazuzta JE, Paredes F, Pavlicich V, Domínguez SL. High-Dose Magnesium Sulfate Infusion for Severe Asthma in the Emergency Department: Efficacy Study. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 Feb;17(2):e29-33. doi: 10.1097/PCC.0000000000000581. PMID: 26649938
5. Liu X, Yu T, Rower JE, Campbell SC, Sherwin CM, Johnson MD. Optimizing the use of intravenous magnesium sulfate for acute asthma treatment in children. *Pediatr Pulmonol.* 2016 May 24. Doi: 10.1002/ppul.23482.
6. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000
7. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 2005;90(1):74.
8. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pediatr.* 1996;129(6):809.
9. Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD, Mull CC, Stiller S, Thompson K, Gracely EJ. A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med.* 2000;36(6):572.
10. Bloch H, Silverman R, Mancherje N, Grant S, Jagminas L, Scharf SM. Intravenous magnesium sulfate as an adjunct in the treatment of acute asthma. *Chest.* 1995;107(6):1576.
11. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, Hood K, Williamson P. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013 Jun;1(4):285.
12. Hirashima J, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasnaga H. Effect of intravenous magnesium sulfate on mortality in patients with severe acute asthma. *Respirology.* 2016 May;21(4):668-73.
13. Albuoli WH. The use of intravenous and inhaled magnesium sulphate in management of children with bronchial asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Nov;27(17):1809-15.
14. Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, Liu L. Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2013 Mar;107(3):321-30.
15. 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(10):979.
16. Egelund TA, Wassil SK, Edwards EM, Linden S, Irazuzta JE. High-dose magnesium sulfate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. *Intensive*

Care Med. 2013 Jan;39(1):117-22.

17. Irazuzta J, Egelund T, Wassil SK, Hampp C. Feasibility of short-term infusion of magnesium sulfate in pediatric patients with status asthmaticus. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2012 Apr;17(2):150-4.
18. Vaiyani D, Irazuzta JE. Comparison of Two High-Dose Magnesium Infusion Regimens in the Treatment of Status Asthmaticus. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2016 May-Jun;21(3):233-8.
19. Ohn M, Jacobs S. Magnesium should be given to all children presenting to hospital with acute severe asthma. *Pediatr Respir Rev.* 2014 Dec;15(4):319-21.
20. Colleti J Jr, de Carvalho WB. Magnesium Sulfate for Acute Asthma in Children: A Good Option, but How to Use It?. *Pediatr Crit Care Med.* 2016 May;17(5):477-8.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la pauta de administración de sulfato de magnesio intravenoso (dosis y tiempo de administración) más efectiva y segura como tratamiento coadyuvante en los pacientes con crisis asmática?

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Determinar la pauta más eficaz, costo-efectiva y segura de administración de sulfato de magnesio intravenoso como tratamiento coadyuvante en los pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años diagnosticados de crisis asmática moderada-grave.

4.2 ESPECÍFICOS

- Describir la evolución del nivel de magnesio en sangre en los pacientes que reciben infusión de sulfato de magnesio al inicio de la infusión, a los 20 minutos, cada hora y al completar la administración.
- Analizar la relación entre los valores de magnesio sérico y los valores de cambio en el Pulmonary Score Index Pediátrico.
- Analizar la relación entre los valores de magnesio sérico y la variable saturación arterial de oxígeno medida por pulsioximetría.
- Analizar la relación entre los valores de magnesio sérico y la disminución de la estancia hospitalaria en horas.
- Analizar la relación entre los valores de magnesio sérico y la aparición de efectos adversos.

5. METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, donde se seleccionarán dos grupos: uno recibirá 50 mg/kg (< 30 kg) o 75 mg/kg (> 30 kg) a pasar en 20 minutos; y el otro 50 mg/kg/h durante 4 horas. Ambos grupos recibirán 4 horas de perfusión como técnica de enmascaramiento.

5.2 EMPLAZAMIENTO

El estudio se desarrollará en el Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla, un hospital de tercer nivel con una población atendida en el Servicio de Urgencias de 61486 pacientes en el año 2013, siendo un 3.87% de estos niños ingresados en planta con promedio de urgencias atendidas al día de 168,45 pacientes.

El trabajo se llevará a cabo en todos los pacientes ingresados en observación, planta y cuidados intensivos pediátricos durante el periodo de estudio.

5.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Niños de 6 meses a 14 años ingresados en el hospital de estudio con diagnóstico de crisis asmática moderada a severa en el que se haya optimizado la terapia estándar de tratamiento de la crisis asmática.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico de crisis asmática moderada a grave usando el score “Pulmonary Score Index Pediátrico”.
- Haber recibido tratamiento optimizado estándar para la crisis asmática: glucocorticoides sistémicos a 1-2 mg/kg/día, bromuro de ipratropio nebulizado hasta tres dosis, salbutamol nebulizado a dosis de 0.15mg/kg/dosis a repetir cada 20 minutos e iniciando a la hora si no mejora perfusión continua de salbutamol nebulizada a dosis de 0.3-0.5 mg/kg/h, máximo 20 mg/h.
- Edad comprendida entre 6 meses y 14 años de edad.
- Haber leído y entendido la información sobre el proyecto (Anexo 1) y firmado el Consentimiento informado (Anexo 2).

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Primer episodio de dificultad respiratoria, con diagnóstico de bronquiolitis.
- Comorbilidad existente:
 - Enfermedad renal o cardíaca
 - Enfermedad pulmonar crónica: fibrosis quística, displasia broncopulmonar
 - Enfermedad neuromuscular.
 - Síndromes polimalformativos.
 - Inmunodeficiencias.
- Temperatura axilar mayor de 38.3°C, ante la posibilidad de sobreinfección bacteriana.
- Uso concomitante de antibioterapia sistémica, ante la posibilidad de sobreinfección bacteriana.
- Pacientes que no hayan optimizado el tratamiento estándar de la crisis asmática.
- Padres o tutores legales que no hayan firmado el consentimiento informado del estudio.
- Recogida de datos incompleta.

5.6 DURACIÓN DEL ESTUDIO

Desde Junio de 2017 hasta Junio de 2019 se seleccionarán los pacientes pediátricos de 6 meses a 14 años que cumplan los criterios de inclusión anteriormente citados.

5.7 TAMAÑO DE LA MUESTRA ESTIMADO

El tamaño de la muestra estimado en cada grupo será de 30 pacientes, tras ajustar la muestra a unas pérdidas del 10%. Aceptamos un riesgo del 0.05 y deseamos un poder estadístico del 90%.

$$n = \frac{2(Z_a + Z_b)^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

- N = Sujetos necesarios en cada una de las muestras.
- Za= Valor Z correspondiente al riesgo deseado: 1.645
- Zb= Valor Z correspondiente al riesgo deseado: 1.282.

- S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia: 5.
- Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar: 4.

Muestra ajustada a las pérdidas = $n (1 / 1-R)$. Donde:

- n = número de sujetos sin pérdidas
- R = proporción esperada de pérdidas

5.8 VARIABLES ANALIZADAS. RECOGIDA DE DATOS

En aquellos pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión se considerará el inicio del estudio, o 0 horas, en el momento que comienza la infusión del $MgSO_4$ intravenoso. En estos pacientes se recogerán los siguientes datos:

a) DATOS EPIDEMIOLÓGICOS (VARIABLES CUALITATIVAS):

- Edad, expresado en meses.
- Sexo.
- Peso.
- Lugar de ingreso: Observación, planta de hospitalización y/o Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

b) DATOS DE LABORATORIO (VARIABLES CUANTITATIVAS):

- Magnesio plasmático, medido en mg/dl, con un intervalo de normalidad según laboratorio de 1.6-2.5 mg/dl.

La medición de magnesio plasmático se determinará al inicio, a los 20 minutos y tras cada hora del inicio de la infusión hasta finalizar la misma, extrayéndose la muestra directamente del acceso venoso canalizado y se analizará en la sección de laboratorio del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

c) DATOS CLÍNICOS

- Pulmonary Score Index Pediátrico.
- Saturación arterial de oxígeno medida por pulsioximetría.
- Uso de oxigenoterapia y/o apoyo ventilatorio, que puede ser de diferentes modalidades: oxigenoterapia de alto flujo (OAF), ventilación no invasiva (VNI) o ventilación mecánica convencional (VMC).
- Tiempo desde el inicio de la infusión hasta el alta, expresado en horas.

PULMONARY SCORE INDEX PEDIÁTRICO				
	FRECUENCIA RESPIRATORIA	SIBILANCIAS	MÚSCULOS ACCESORIOS	RELACIÓN INSP/ESP
0	<30	No	No	1/1.5
1	30-40	Final espiración	Intercostal o subcostal	1/2
2	41-50	Espiración	Intercostal + subcostal	1/3
3	>50	Inspiración y espiración	Intercostal + subcostal + cervical	>1/3
LEVE < 7		MODERADA 7-11		GRAVE >12

5.9 RECOGIDAS DE DATOS

Los datos se recogerán en hojas tipo formulario (Anexo 3).

Las variables serán recogidas al inicio de la infusión, a los 20 minutos, a cada hora hasta finalizar la infusión, y al alta domiciliaria del paciente.

Los resultados serán volcados en una hoja de cálculo Excel.

5.10 ANÁLISIS DE DATOS

Llevaremos a cabo una estadística descriptiva de las variables del estudio. Para las variables cualitativas utilizaremos frecuencias absolutas y relativas. En caso de las variables cuantitativas según muestren o no una distribución normal (tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov o de Shapiro-Wilk si $n < 50$) se verán resumidas mediante media, desviación estándar o p50 [p25-p75] (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

Se realizará una comparación de los grupos 1 y 2 del estudio mediante test de chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando es necesario para las variables cualitativas. La comparación de las variables cuantitativas se efectúa mediante la U de Mann-Whitney. Para analizar las variables relacionadas o apareadas se utiliza el test de Wilcoxon o la t de Student para muestras relacionadas (según sigan o no una distribución normal).

La significación estadística se establecerá en $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizará con el programa Statistical Package for Social Sciencier (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU) para Windows versión 18.0.

5.11 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio unicéntrico, lo que nos puede llevar a tener un relativo número escaso de pacientes. El diagnóstico de crisis asmática a veces es difícil de diferenciar de otras causas de dificultad respiratoria, sobre todo en los más pequeños.

La determinación de los niveles de magnesio puede estar influenciada por la extracción de la muestra.

La variación clínica de estos pacientes puede estar influida por factores muy diversos como ansiedad, estrés, recurrencia del episodio... que no han sido recogidos en este trabajo.

La variabilidad del personal encargado en el hospital (de contrato, de plantilla y reemplazos) hace que la recolección de datos en la hoja de monitorización sea heterogénea o incompleta, ocasionando un sesgo de información.

5.12 CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflictos de intereses en el presente estudio.

6. MEDIOS Y RECURSOS DISPONIBLES PARA REALIZAR EL PROYECTO

6.1 MATERIAL INVENTARIABLE

Sistemas de perfusión, sistemas de monitorización de parámetros hemodinámicos y respiratorios, respiradores. Estos materiales son de utilización habitual en el manejo en las áreas del hospital en las que se va a realizar el seguimiento del paciente.

Sulfato de magnesio. Cada ampolla contiene 10 ml de sulfato de magnesio [150 mg/ml] a un precio de 0,65€ por unidad.

6.2 MATERIAL BIBLIOGRÁFICO

Base de datos de la biblioteca virtual del SAS.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando los términos:

1. Asthma
2. Magnesium
3. Children

Cochrane Plus: 46 resultados en inglés y 0 en español

Pubmed: 172 resultados en inglés.

Google académico: 40 resultados en español y 10000 en inglés desde 2012.

Los artículos encontrados son clasificados por relevancia, por temas, fechas, autores, recursos electrónicos o por materias.

6.3 PERSONAL

Contamos con los medios y recursos disponibles en la Unidad de Gestión de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricos del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla.

Contaremos con todo el equipo de profesionales de la Unidad de Gestión de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricos del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla: médicos pediatras de cuidados críticos, urgencias y hospitalización, enfermeros y auxiliares de enfermería.

También se incluirá el apoyo de la Unidad de Metodología del Hospital.

7. PLAN DE TRABAJO

7.1 RECOGIDA DE DATOS

Habiéndose obtenido autorización del hospital, del Comité Ético y de Investigación y el consentimiento informado por parte del representante legal de cada paciente iniciaremos la recolección de información, para lo cual utilizaremos un formulario diseñado para esa tarea.

7.2 ANÁLISIS DE DATOS

Una vez obtenida la población a estudiar, se realizará el análisis estadístico, para ello se solicitarán los servicios del Departamento de Estadística del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

7.3 REUNIONES PROGRAMADAS

Se realizarán reuniones mensuales entre el coordinador/investigador y los colaboradores, para vigilar el cumplimiento del cronograma del proyecto, así como para resolver las dudas que presenten cada uno de los colaboradores y para depositar la información en una base de datos elaborada por el departamento de estadística del hospital.

7.4 REUNIÓN FINAL

Se realizará la primera semana de mayo de 2019. A la misma acudirán el investigador principal/coordinador, los colaboradores y el personal de estadística del hospital con el fin de finalizar la etapa de recolección de datos e iniciar el manejo de los mismos por parte del Departamento de Estadística.

7.5 DISTRIBUCIÓN DE LAS TAREAS DEL EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

La recogida de los datos será realizada, con el fin de no obtener pérdidas de datos, cada mañana y a medio día por parte de un médico del servicio de urgencias, basándose en las hojas de registro de enfermería y en las hojas de evolución hechas por los médicos del servicio, así como también en los resultados de laboratorio del sistema informático del hospital.

El coordinador o investigador principal se encargará de recopilar todos los datos recogidos y posteriormente volcarlos en Excel y analizar esos resultados.

8. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Durante la realización del proyecto 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).

Se solicitará la aprobación de este proyecto de investigación por la comisión de ética y de investigación del hospital.

9. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR EN EL TEMA

El realizador de este proyecto es Licenciado en Medicina, médico residente en Pediatría desde el año 2013, con dedicación en el área de Urgencias y Emergencias Pediátricas.

10. APLICABILIDAD DEL PROYECTO

Este proyecto nos ayudará a definir la pauta de sulfato de magnesio intravenoso más adecuada en los pacientes con crisis asmática de moderada a grave, con la consiguiente disminución de la estancia hospitalaria y el ahorro económico y personal que ello suponga. Además ayudará a recabar datos epidemiológicos sobre esta patología.

11. PLAN DE DIFUSIÓN Y DIVULGACIÓN

Tras la conclusión del proyecto se realizará la difusión y divulgación del mismo, en congresos y revistas científicas en el ámbito de la Pediatría. Será de interés exponerlo en el Congreso anual de la Asociación Española de Pediatría, Reunión anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría y Congreso de la Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos. Entre las revistas en las que se pretende difundir citamos: Pediatrics, Lancet, Pediatric Critical Care Medicine y la revista de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas.

12. PRESUPUESTO SOLICITADO

	AÑO 2017-2019
BIENES Y SERVICIOS	18000
SEGURO	7500
VIAJES Y DIETAS	1000
GASTOS DE REPROGRAFÍA	1000
GASTOS DE PUBLICACIÓN	1500
OTROS GASTOS	--
TOTALES	29000

13. ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de información a los padres o tutores legales

ANEXO 2: Hoja de consentimiento informado

ANEXO 3: Hoja de recogida de datos

ANEXO 1

HOJA DE INFORMACIÓN A LOS PADRES O TUTORES LEGALES

SULFATO DE MAGNESIO COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LA CRISIS ASMÁTICA: ¿CÓMO USARLO?

El asma es la segunda enfermedad crónica más prevalente en niños españoles (0-14 años), afectando a 1 de cada 20, por detrás de la alergia, que afecta a uno de cada 10. Supone un problema de salud grave a nivel mundial, dado el aumento de su prevalencia, de los costes para el tratamiento y la carga cada vez mayor a nivel asistencial y social.

En las crisis asmáticas moderadas a graves el uso del sulfato de magnesio intravenoso se plantea como una terapia segura y efectiva gracias a sus efectos broncodilatadores. Sin embargo, la pauta más adecuada a administrar aún no está establecida con un nivel de evidencia suficiente.

En el hospital se está realizando un ensayo clínico que compara las dos pautas de administración más usadas en el momento actual. Durante la administración de las mismas se está monitorizando el magnesio sérico y parámetros relacionados con el nivel de gravedad clínica. Para llevarla a cabo se requiere la extracción de seis determinaciones sanguíneas, aprovechando la canalización venosa de estos pacientes por las que se infunde el fármaco.

Como efectos adversos de la terapia destaca la posible hipotensión arterial, para lo cual el paciente se encuentra monitorizado con el fin de resolverla precozmente si ésta apareciera.

Gracias a este estudio podremos comprobar cuál es la mejor pauta de administración y obtener información sobre la evolución del magnesio sérico en los pacientes ingresados con crisis asmáticas moderadas a graves en relación con los parámetros de evolución clínica.

.....

FIRMA DEL TUTOR LEGAL

ANEXO 2

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

SULFATO DE MAGNESIO COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN LA CRISIS ASMÁTICA: ¿CÓMO USARLO?

PEGAR ETIQUETA DEL PACIENTE AQUÍ

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 “Sulfato de magnesio como tratamiento adyuvante en la crisis
asmática: ¿Cómo usarlo?” 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 considerar esta decisión.

Sevilla, a... de..... del 201...

Fdo. D/Dña.

Parámetro	Inicio del estudio (0 horas)	20 minutos	Una hora	Dos horas	Tres horas	Cuatro horas
Niveles de magnesio (mg/dl)						
Saturación de oxígeno (pulsioximetría)						
PSIP						
Eventos adversos (especificar)						
Exitus (Sí/No)						

Observaciones:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....