

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD  
**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

NEUMOLOGIA

**UTILIDAD DEL SULFATO DE MAGNESIO DE FORMA INHALADA EN EL MANEJO COADYUVANTE  
DE LA CRISIS GRAVE DE ASMA, EN UNA SALA DE URGENCIAS EN LA CIUDAD DE MÉXICO.**

TESIS  
QUE PARA OBTENER  
**LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGIA**

PRESENTA  
**DR. MARCOS CÉSAR GALLEGOS SOLÓRZANO**

**TUTOR Y ASESOR:**  
DR. RAFAEL HERNÁNDEZ ZENTENO

**MÉXICO, DF.**  
**AGOSTO DEL 2009.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**SECRETARIA DE SALUD  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"  
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**DR. ROGELIO PÉREZ PADILLA.  
DIRECTOR GENERAL**

---

**DR. EGDRA MONDRAGÓN ARMIJO.  
DIRECTOR MÉDICO**

---

**DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ.  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA**

---

**DR. RAFAEL HERNÁNDEZ ZENTENO.  
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA**

---

---

## DEDICATORIA:

Primero que nada dedico este trabajo a mi esposa, amiga, compañera, incondicional siempre mi amada **Mónica Valdivia Balbuena** a quien día a día me lleva ascendiendo sin descender a paso firme, con la convicción de que allí esta y es el lugar, te amo amada.

A ti madre **María del Carmen Solórzano Gómez** porque sin materia no hay cuerpo, y sin moldura no hay obra, te amo madre gracias por todos tus desvelos y tus preocupaciones ya que sin ellos no estaría ya en este nivel.

**Beto, Berna y MaJo** los adoro y admiro, sus comentarios y reconocimientos fueron un aliciente para mantener el rumbo en popa. Recuerden que esto no termina.

A **Luis Cobar Bernard** no hay duda que fuiste primordial en estos tres años, te admiro y respeto enormemente, increíble que encontré a uno de mis mejores amigos venido de un país que no es el mío, pero por algo, pequeño es el mundo, un placer que formes parte de mi vida amigo.

A **José Padua García**, por ser otro de mis mejores amigos, su incondicionalidad, apoyo, y honestidad lo distinguen sin duda, eres una persona que admiro y respeto.

**Dani y Lu** gracias por su paciencia y apoyo y por dejar que fuese su amigo, les deseo lo mejor del mundo y mucha suerte en la etapa de vida en la que se encuentran ambas.

Al **Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias** y el personal docente y académico que limo y pulió parte de mi formación, agradezco infinitamente el deseo de mantener la superación personal de los médicos subespecialistas.

De **especial interés** quisiera dar las gracias a: Dr. Juan Carlos Vázquez, Dr. Rafael Hernández Zenteno, Dr. Rogelio Pérez Padilla, Dr. Miguel Sánchez Mecatl, Dr. Jair Rodríguez Ruiz, Dr. Daniel Mendoza Posada, Dr. Héctor Valdez López, Dra. Leineth Amaya, Dr. Yesenia López y Dr. Paúl Flores Bello.

Y no puedo olvidar mencionarte a ti: **Ma Felix, y Abuelito Quien** los amo a ambos, aunque no este el segundo, saben que importantes son para mi desde que pequeño era, nunca los olvido y siempre están en mi.

Finalmente, A mi **Universidad Nacional Autónoma de México** que año con año continúa la formación de recursos humanos para la sociedad.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco enormemente el apoyo de mis compañeros de residencia: Dr. Edilzar González Velásquez, Dr. Mariano Díaz Orta y Dr. Ernesto Franco Román por el apoyo en la inclusión de varios pacientes del presente estudio, espero que continúen con aportaciones para continuar el crecimiento de la medicina mexicana, cuya finalidad es aportar conocimiento a la literatura mundial, Gracias por su tiempo y dedicación.

---

## ÍNDICE.

Carátula	1
Dedicatoria	2
Resumen	6
1. Introducción y Marco de Referencia	7
2. Justificación	9
3. Pregunta de Investigación	10
4. Hipótesis	10
5. Objetivos	10
6. Diseño de la Investigación	11
7. Fuentes de Información	11
8. Métodos	11
9. Pacientes	12
10. Definición de Variables	16
11. Análisis Estadístico	17
12. Recursos	18
13. Implicaciones Éticas	18
14. Resultados	19
15. Discusión	22
16. Conclusiones	26
17. Referencias Bibliográficas	27
18. Agradecimientos	29
19. Glosario	29
20. Anexo	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
ATS	American Thoracic Society
BDAC	Broncodilatador de acción corta
BDAL	Broncodilatador de acción larga
EA	Evento adverso
ECG	Electrocardiograma
CVF	Capacidad Vital Forzada en Litros
CVF (%vp)	Capacidad Vital Forzada en % del valor predicho
VEF <sub>1</sub> /CVF	Relación Capacidad Vital Forzada y Volumen espirado al primer segundo
FiO <sub>2</sub>	Fracción Inspirada de Oxígeno
FC	Frecuencia Cardíaca
FR	Frecuencia Respiratoria
GINA	Global Initiative in Nacional Asthma
GC	Grupo Control o expuesto a tratamiento placebo
GT	Grupo de Tratamiento o expuesto a tratamiento con MgSO <sub>4</sub>
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
INH	Servicio de Inhaloterapia
IMC	Índice de masa corporal
IV	Intravenoso o parenteral
L/min	Litros por minuto
lpm	Latidos por minuto
mcgs	Microgramos
mgs	Miligramos
MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de Magnesio
mmHg.	Milímetros de mercurio
MRC	Medical Research Council
NaCl 0.9%	Solución Fisiológica o Solución Salina al 0.9%
NE	No estadísticamente significativo, o sin diferencias estadísticamente significativas
O <sub>2</sub>	Oxígeno
PREBD	Pre_Broncodilatador
PEF	Flujo Espiratorio Pico
POSBD	Pos_Broncodilatador
REF	Ruido Espiratorio Forzado
rpm	Ruidos por Minuto
sPO <sub>2</sub>	Saturación de Oxígeno por pulsioximetría
TA	Tiempo de Apnea
TAD	Presión Arterial diastólica
TAS	Presión Arterial sistólica
Vp	Valor Predicho
VEF <sub>1</sub> (L)	Volúmen espiratorio forzado al primer segundo en Litros
VEF <sub>1</sub> (%vp)	Volúmen espiratorio forzado al primer segundo en % del valor predicho
VEF <sub>6</sub> (L)	Volúmen espiratorio forzado en el sexto segundo en litros

## RESUMEN

**CONTEXTO.** El asma es una enfermedad respiratoria, cuyo tratamiento amerita empleo de  $\beta_2$ -agonistas y anticolinérgicos inhalados y esteroides (sistémicos e inhalados). Es conocido que el sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) tiene propiedades dentro del aparato respiratorio, por vía intravenosa. No obstante por vía inhalada existe poca evidencia de un claro beneficio.

**OBJETIVO.** Evaluar la utilidad del  $MgSO_4$  inhalado comparado con placebo en mejorar la función pulmonar medido por espirometría y  $sPO_2$ , y en reducir la tasa de ingreso a urgencias, como tratamiento adyuvante al estandarizado internacionalmente en la crisis de asma grave en un servicio de Urgencias en México.

**DISEÑO, METODOS, PACIENTES. INTERVENCIÓN.** Ensayo clínico, placebo controlado, doble ciego, de una cohorte prospectiva. Pacientes > 18 años de edad, cualquier género, con diagnóstico de asma y cuadro de exacerbación, con  $VEF_1$  por espirometría menor de 60 %vp, recibieron dosis única de 125mgs de metilprednisolona, posteriormente nebulización durante 60 minutos con salbutamol 7.5mgs con 1.5mgs de bromuro de ipratropio divididos en 3 dosis, pero asignando al azar y doblemente ciego 2 maniobras a realizar (diluido con 3 ml de solución salina como agente placebo por dosis vs. 3ml con 333mgs de  $MgSO_4$ , por dosis). Posteriormente en caso de cualquiera de los siguientes escenarios:  $VEF_1 < 60$  %vp,  $sPO_2 < 88\%$  o persistencia de los síntomas los pacientes eran ingresados a Urgencias, de lo contrario eran egresados. A los 30 días se evaluaron a los pacientes con una espirometría y evaluación clínica.

**MEDICION DE PUNTOS FINALES.** Función pulmonar evaluada con  $VEF_1$  %vp, posbroncodilatador y  $sPO_2$  (POSBD), e ingreso o no a urgencias.

**RESULTADOS.** Se incluyeron 60 pacientes (GT = 30, GC = 30), sin diferencias estadísticamente significativas en los valores basales entre los grupos así como en  $VEF_1(L)$  ( $1.32 \pm 0.52$  vs.  $1.45 \pm 0.39$ ) y  $VEF_1$  %vp basal ( $42 \pm 10$  vs.  $43 \pm 8$ ). Los pacientes del GT mostraron mejor  $VEF_1$  %vp POSBD ( $69 \pm 13$  vs.  $61 \pm 12$ )  $p < 0.014$ .  $sPO_2$  POSBD ( $92 \pm 4$  vs.  $88 \pm 5\%$ )  $p < 0.006$ . Se ingresaron 5 pacientes del GT, y 13 del GC ( $p < 0.047$ ), encontrando un efecto favorable del empleo del  $MgSO_4$  RR 0.26 (IC 95% 0.079 - 0.870). Tras un análisis de regresión múltiple, la única variable que predice el ingreso a urgencias es el  $VEF_1$  %vp POSBD, ( $p < 0.002$ , IC 95% (1.11 a 1.59),  $r^2 .489$ ), así mismo las variables que predicen el  $VEF_1$  %vp POSBD son:  $MgSO_4$  inhalado ( $p < 0.028$ , IC 95% (-10.1 a -6.15),  $\beta -.199$ ,  $r^2 .739$ ),  $VEF_1$  %vp PREBD ( $p < 0.011$ , IC 95% (.078 a .565),  $\beta .219$ ,  $r^2 .739$ ) y  $sPO_2$  POSBD ( $p < 0.002$  IC 95% (.706 a 3.04),  $\beta .708$ ,  $r^2 .739$ ).

**CONCLUSIÓN.** El empleo de  $MgSO_4$  inhalado al tratamiento estándar de la crisis de asma, mejora de forma notable la función pulmonar y la oxigenación POSBD, y sobre todo reduce de forma significativa la tasa de ingresos a hospital.



## MARCO DE REFERENCIA

El asma es una enfermedad respiratoria crónica, se caracteriza por periodos de control relativo con episodios de deterioro de la misma conocidos como exacerbaciones, esta última conlleva visitas a servicios de Urgencias e ingresos a sala general; en raras ocasiones amerita intubaciones y admisiones a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e incluso la muerte.

En EE.UU. hay aproximadamente 27 millones de personas que en algún punto de su vida se les diagnostica asma; en promedio por año existen 1.8 millones de visitas a Urgencias en este país. Del gasto total en el asma, un 25% ocurre a expensas del manejo agudo (visitas a Urgencias y hospitalizaciones), que produce alrededor de 4000 muertes por año (1).

En México, no existen valores absolutos en cuanto a la epidemiología de la enfermedad en la población adulta, sólo el Consenso Mexicano de Asma hace referencia a esta enfermedad, donde se estima que es una de las primeras 10 causas de atención en el servicio de consulta externa y urgencias (2).

Únicamente conocemos por estudios en México que la prevalencia de la enfermedad es de 5 a 15% en pacientes pediátricos (2). En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en el quinquenio 2003 - 2007, se atendieron en la consulta externa un total de 305,879 consultas, de las cuales el 1% correspondió a asma, es decir, un total de 3700 casos; por otro lado, en el Área de Urgencias se atendieron en el año 2006 un total de 15,648 consultas de pacientes con crisis de asma, de las cuales solo 300 ameritaron hospitalización, es decir un 2% (3).

El tratamiento del asma en Urgencias ha sido objeto de una gran cantidad de estudios y revisiones, así como consensos. La mayoría de los pacientes se pueden estabilizar en el ámbito de urgencias, sin embargo existen pacientes que ameritan de una terapia más intensiva. El tratamiento actual del asma en crisis aguda amerita el empleo de  $\beta_2$ -agonistas (salbutamol en México, albuterol en E.U) tanto nebulizado como en inhalador de dosis medida, anticolinérgicos inhalados y esteroides (sistémicos e inhalados); por otro lado, el empleo de metilxantinas y antibióticos no ha mostrado que mejoren los desenlaces finales en asma (4).

El manejo efectivo y a corto plazo de las exacerbaciones del asma es uno de los puntos más importantes en su abordaje. De los medicamentos actuales, los  $\beta_2$ -agonistas mejoran parcialmente el espasmo; los esteroides sistémicos o inhalados entre otros efectos disminuyen inflamación, aumentan la densidad del receptor  $\beta_2$ , y reducen el edema, pero el efecto es tiempo-dependiente; por ello la importancia

de emplear otras modalidades novedosas con efecto broncodilatador o anti-inflamatorio que logre revertir el broncoespasmo en las crisis agudas de forma temprana y reduzca las admisiones hospitalarias.

Es conocido que el sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ) tiene propiedades dentro del aparato respiratorio; al ser un catión tanto intracelular como extracelular, es un cofactor importante en muchas reacciones enzimáticas intracelulares, produce relajación de músculo liso, e inhibe la contracción muscular; sin embargo esta explicación en realidad es simple. Otras funciones son la inhibición de la liberación de acetilcolina e histamina de las terminaciones nerviosas y mastocitos respectivamente, el bloqueo en el flujo de calcio al músculo liso respiratorio, además de propiedades anti-inflamatorias al disminuir el estallido de neutrófilos en el asma (5). Se desconoce si tiene efectos sobre la oxigenación durante el tratamiento de la crisis, aunque se infiere algún efecto por su acción sobre la función mecánica pulmonar (6, 7). La relación del magnesio con el asma se ha demostrado por la asociación de la hipomagnesemia con el asma crónica a través de mecanismos de modulación inmune y una dieta baja en magnesio se asocia a valores reducidos del Volumen espiratorio forzado en 1 segundo ( $VEF_1$ ) y mayor riesgo de sibilancias e hiperreactividad de la vía aérea.

El empleo de  $MgSO_4$  de forma intravenosa puede ser útil en el manejo agudo del asma en dosis única, y preferentemente en el tratamiento de las formas muy graves (4). Sin embargo, esta ruta de administración requiere de un monitoreo especial por la vasodilatación periférica que produce y la hipotensión sistólica que puede ocurrir en ocasiones, además de que promueve la aparición de flushing facial incómodo, náusea y flebitis en el sitio de infusión. No obstante el empleo de esta droga por vía inhalada tiene resultados encontrados, con poca evidencia de un claro beneficio.

Muy a pesar de los resultados en contra del empleo de  $MgSO_4$  de forma inhalada con broncodilatadores de acción corta (BDAC), uno de los consensos mas importantes a nivel mundial, la Global Initiative in Nacional Asthma (GINA), lo recomienda como tratamiento de primera elección en la crisis grave de asma (4); a diferencia de otros consensos como el Europeo, Canadiense, Británico y Mexicano que ni lo mencionan.

En la actualidad 2 metaanálisis publicados (8,9) en relación al  $MgSO_4$  inhalado, han mostrado un beneficio poco claro o una asociación débil con respecto a si la droga mejora la función pulmonar por  $VEF_1$ , y si reduce el riesgo de ingreso a hospitalización; a pesar de ello, uno de estos análisis exhaustivos, el realizado por los hermanos Blitz es mencionado en la última edición del GINA como nivel de evidencia A para el empleo del medicamento en la crisis aguda de asma.

Ambos metaanálisis, Mohammed y col. (9) y el Blitz y col. (8), reportan resultados muy semejantes con respecto a los cambios del VEF<sub>1</sub> en ml con el uso de MgSO<sub>4</sub> inhalado, de 0.17 (IC95% -0.02 – 0.36), p =0.09, y 0.23 (IC95% -0.03 – 0.5), p = NE respectivamente, y riesgo relativo (RR) para hospitalización de 0.68 (IC95% 0.45 – 1.02) p =0.06 y 0.69 (IC95% 0.42 – 1.12) p = NE respectivamente.

Números que muestran con evidencia estadística que no existe diferencias en el empleo de MgSO<sub>4</sub> inhalado tanto para mejorar función pulmonar como para reducir las hospitalizaciones por la enfermedad. Es conocido que los metaanálisis son útiles para incrementar el poder de una asociación, pero los resultados que comentamos aunque pareciera que existe una ventaja esta no se logra de forma estadísticamente significativa.

Al realizar una revisión sistemática de la literatura, encontramos que estos metaanálisis incluyen alrededor de 430 pacientes (224 en quienes se empleo MgSO<sub>4</sub> y 206 con placebo con NaCl 0.9%); al revisar los estudios actuales (n =7), encontramos que los estudios divergen metodológicamente, son completamente heterogéneos, no comparables entre ellos, con medidas terapéuticas y con puntos primarios de estudio diferentes entre ellos.

Es por ello que en el anexo, ofrecemos en el Cuadro 1, una comparación entre los 7 estudios mencionados, donde se denota claramente que son incomparables entre ellos, y difícilmente podemos asumir si existe o no un beneficio del empleo del MgSO<sub>4</sub> inhalado para mejorar la función pulmonar y reducir la hospitalización por la crisis grave de asma.

## JUSTIFICACIÓN

Tanto el asma como las crisis graves de asma son eventos clínicos bastante frecuentes en las salas de urgencias dentro del País.

Emplear modalidades novedosas de tratamiento para ella, son validas en vías de mejorar la función pulmonar de forma mas rápida y acelerar la recuperación, así como reducir la tasa de ingresos y readmisiones hospitalarias; se justifica como puntos primarios de manejo terapéutico evaluar una droga no estandarizada en el tratamiento actual de la crisis en los servicios de Urgencias de la Ciudad de México.

Es por ello que en el INER se requería de un estudio metodológicamente apegado a las pautas de tratamiento internacional que evaluara la utilidad del  $MgSO_4$  inhalado en la crisis grave de asma; al probar su utilidad se tienen mas fundamentos para integrarlo al manejo actual de la crisis asmática en los servicios de Urgencias nacionales y seguramente del mundo.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con crisis grave de asma, el MgSO<sub>4</sub> inhalado agregado al manejo estándar ¿es más eficaz en mejorar la función pulmonar por espirometría (VEF<sub>1</sub>) y la saturación de oxígeno digital (sPO<sub>2</sub>), en reducir la tasa de hospitalización tanto en urgencias como en pabellones al momento de la crisis, en prevenir la readmisión hospitalaria y mejorar función respiratoria y calidad de vida a 30 días; al compararlo con el manejo internacionalmente aceptado sin él?

## HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS NULA

El empleo de MgSO<sub>4</sub> inhalado agregado al manejo estándar en la crisis grave de asma, tiene utilidad al:

- Mejorar: función pulmonar (VEF<sub>1</sub>) y sPO<sub>2</sub> en la crisis y calidad de vida y función pulmonar a 30 días
- Y disminuir: tasa de hospitalización a Urgencias y Sala General y readmisiones a 30 días

### HIPÓTESIS ALTERNA

El empleo de MgSO<sub>4</sub> inhalado agregado al manejo estándar en la crisis grave de asma, NO tiene utilidad al:

- Mejorar: función pulmonar (VEF<sub>1</sub>) y sPO<sub>2</sub> en la crisis y calidad de vida y función pulmonar a 30 días
- Y disminuir: tasa de hospitalización a Urgencias y Sala General y readmisiones a 30 días

## OBJETIVOS

### GENERAL

Evaluar la utilidad del MgSO<sub>4</sub> inhalado comparado con placebo en mejorar la función pulmonar medido por espirometría y sPO<sub>2</sub>, como tratamiento adyuvante al estandarizado internacionalmente en la crisis de asma grave en un servicio de Urgencias en México.

### ESPECÍFICO

1. Evaluar si el uso de MgSO<sub>4</sub> inhalado como tratamiento adyuvante al estándar disminuye la tasa de: (en comparación al manejo estándar sólo)

- a) Ingreso a Observación Urgencias
- b) Horas de Observación en Urgencias
- c) Hospitalizaciones en sala general
- d) Tiempo de estancia hospitalaria
- e) Readmisiones a servicios de Urgencias

2. Evaluar si el empleo del MgSO<sub>4</sub> inhalado como tratamiento adyuvante al estándar mejora: (en comparación al manejo estándar sólo)

- a) Calidad de vida a 30 días.
- b) Función pulmonar por espirometría a 30 días

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio asignado al azar, placebo controlado, doble ciego, destinado a evaluar la eficacia y seguridad del  $\text{MgSO}_4$  inhalado comparado con el manejo estándar en pacientes con crisis grave de asma. Ensayo clínico, placebo controlado, doble ciego, de una cohorte prospectiva.



### POBLACIÓN DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes > 18 años de edad, cualquier género.

Conocidos con el diagnóstico de asma.

Con cuadro compatible de exacerbación del asma, según GINA (4); básicamente disnea, tos y opresión torácica con sibilancias.

A su arribo a Urgencias con un VEF<sub>1</sub> por espirometría menor de 60% del valor predicho para su género, edad y talla, según ecuación de referencia para población mexicana (10).

Sin uso de esteroides sistémicos en los últimos 2 meses.

Ausencia de fiebre al ingreso, ni co-morbilidades asociadas.

Sin antecedente de tabaquismo.

Sin consumo de suplemento vitamínico que contenga MgSO<sub>4</sub>.

Que no participen en otro estudio de intervención médica.

Que consienta su participación por escrito.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Sin número telefónico o celular.

Obstrucción irreversible de la vía aérea.

Asma Casi Fatal o requerimiento de Intubación Endotraqueal al Ingreso.

Dificultad para realizar la espirometría o ausencia de la misma.

Enfermedad terminal que dure 30 días o menos.

Insuficiencia renal en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Alteraciones del sistema nervioso central y periférico, incluidos trastornos convulsivos, o índice de Karnofsky < 80, con trastornos psiquiátricos o uso de medicamentos que modifiquen el estado de despierto.

Alteraciones anatómicas del árbol bronquial, bronquiectasias, nódulos, fibrosis quística o daño post-intubación o antecedente de cirugía de resección pulmonar o torácica.

Historia o evidencia de tuberculosis pulmonar.

Hipersensibilidad conocida o sospechada al magnesio.

Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

No tolerancia al tratamiento con MgSO<sub>4</sub> o aparición de un evento adverso.

Pacientes en quienes tras el tratamiento y duración del estudio no se demuestra reversibilidad completa de la obstrucción.

Pacientes que no acudan a su control a los 30 días del estudio.

Pacientes que decidan no continuar en el estudio.

En quienes haya una violación al protocolo.

## **MANIOBRA**

En la selección / antes del inicio del tratamiento, se realizaron las siguientes evaluaciones: (Ver Diagrama 1).

1. Registro demográfico (teléfono, fecha de nacimiento, sexo y raza / origen étnico, ocupación, estado civil, nivel de escolaridad).

2. Historia clínica, años de diagnóstico del asma, antecedentes familiares de asma, hospitalizaciones previas, fecha de la última hospitalización, antecedente de asma casi fatal, medicación actual (tipo y dosis), manejo por neumólogo actual, antecedente del diagnóstico dentro del INER y seguimiento del mismo, número de sesiones de inhaloterapia (INH) previas y fecha de la última sesión, tipo de sintomatología (disnea, opresión torácica, sibilancias, tos, expectoración, purulencia de secreciones, fiebre), duración de los mismos, y variaciones diarias. Uso de esteroides inhalados o sistémicos recientes. Tratamiento previo de la crisis por otro médico.

Incluyendo todas las enfermedades intercurrentes, factores de riesgo neumológicos, empleo de oxígeno suplementario, tabaquismo, alcoholismo, presencia de animales y aves en casa y servicios indispensables de vivienda.

3. Procedimientos / tratamientos no farmacológicos y farmacológicos realizados el día de inclusión a la administración de la droga en estudio:

4. Examen físico.

Signos vitales: tensión arterial (TA), frecuencia cardiaca (FC) en lpm, frecuencia respiratoria (FR), en rpm, temperatura (oral) en °C, saturación de oxígeno digital por 5 minutos (sPO<sub>2</sub>), en %, (*Pulsioxímetro Datex Ohmeda 3800 Trutrak.®, Datex Ohmeda Finland*), Altura (cms.), peso (kgs.), IMC (m<sup>2</sup>/kg).

5. Evaluación de los signos respiratorios: presencia de sibilancias (tipo y sitio en el ciclo respiratorio), pulso paradójico, uso de músculos accesorios, presencia de habla entrecortada, presencia de cianosis o acropaquias). Puntaje en la escala de la Medical Research Council (MRC) para la determinación del índice de disnea.

6. Solo en caso de que el enfermo se encontrara al ingreso con una sPO<sub>2</sub> <88%: Se procedió a la toma de una gasometría arterial, con un gasómetro (*Gasómetro, ABL 800, Flex.®, Radiometer Inc., Copenhagen, Denmark*), de lo contrario este procedimiento no se encontraba indicado (4). A este grupo de pacientes solo se les realizó una gasometría de control una vez estabilizado en la sala de Urgencias para evaluar su egreso.

7. Una vez confirmado el antecedente de asma y cuadro compatible, se realizó una espirometría de valor basal para estadificar la gravedad de la crisis, (*espirómetro marca Jaeger Flowscreen® VIASYS Healthcare, Höchberg, Germany*), cumpliéndose un mínimo de 3 maniobras aceptables y repetibles acorde a la ATS/ERS (16), así mismo, usamos la fórmula de referencia de valores espirométricos para mexicanos por el autor Pérez-Padilla (10). El espirómetro fue calibrado diariamente durante la realización del estudio, con una jeringa de 3 litros.

8. Todos los pacientes con crisis grave (VEF<sub>1</sub> < 60%), fueron ingresados al área de INH (la valoración previa hasta este momento fue realizada por médicos de admisión de Urgencias, que no influyeron en el tratamiento a continuación descrito), y recibieron una dosis única de 125mgs de metilprednisolona (12-14), posteriormente se nebulizó a los pacientes a través de una mascarilla facial (Zhejiang, China de 6 ml, con clip nasal a flujos de 12L/min. de O<sub>2</sub>, el cual crea un aerosol con masa aerodinámica media de 3.7µm de diámetro a una salida de 0.27ml/min) (15), durante 60 minutos, asignando al azar y doblemente ciego recibieron 2 maniobras a realizar, previa invitación de los pacientes y firma de consentimiento informado:

- GC: 3 nebulizaciones continuas con una dosis total de salbutamol 7.5mgs con 1.5mgs de bromuro de ipratropio divididos en 3 dosis (*Combivent ® Boehringer Ingelheim Promeco* ampulas 2.5mgs/0.5mgs), cada una de las nebulizaciones acompañadas de 3 ml de solución salina (NaCl 0.9%), este ultimo como

agente placebo. El tratamiento se administró por periodos de 10 minutos, con descansos de la misma duración, de tal manera que el tiempo que permanecieron los pacientes en INH fue de 60 minutos.

- GT: el cual recibió la misma posología de BDAC mencionados, pero como diluyente usamos  $MgSO_4$ , a dosis de 333mgs por nebulización, encontrados en 3 ml de la solución existente en México; esta dosis se eligió por ser una de las máximas utilizadas en la actualidad (16). Este grupo igualmente recibió un tratamiento de 60 minutos (vide supra).

9. La asignación al azar, para el diluyente se realizó por un médico ajeno al estudio, quien desconocía los antecedentes de los pacientes, y solo tuvo control de las jeringas precargadas ya asignadas al enfermo, a través de una numeración aleatoria computada; las jeringas cada una de 10ml, membreteadas con el número 1 y 2, son incoloras, sin olor y sin sabor; para el color evaluamos la longitud de onda por rayos UV (*espectrofotómetro (emisión) Smart Spectro*® longitud de onda 350 a 1000nm, -0.1 a 2.5 abs, de rango fotométrico) encontrando que el agua =0 y el  $MgSO_4$ = 0.5 abs, ambos incoloros al ojo humano.

Tanto la enfermera que administró la metilprednisolona, como el técnico en INH quien nebulizó a los pacientes desconocían el tipo de tratamiento igualmente.

En lo que respecta a la hiperrespuesta bronquial por soluciones hipo o hipertónicas, requeríamos de una solución de  $MgSO_4$  isotónica al plasma (289mosm/L, conteniendo aproximadamente 250mmol/L) (17), encontramos que la presentación de México (magnefusin 10%® PISA, 1gr/10ml) tiene una osmolaridad (Osmómetro Modelo S Somete de Precision Systems®) de 280mosm/L.

10. Después de 1 hora de tratamiento, mantuvimos a todos los sujetos en una sala de espera durante 30 minutos en reposo, para posteriormente reevaluarlos clínica y funcionalmente por el médico de primer contacto, donde se registró nuevamente los signos vitales y exploración pulmonar; de encontrarse ambos normales realizamos una nueva espirometría.

11. Posteriormente realizamos a todos los sujetos radiografía de tórax (para documentar normalidad estructural pulmonar) y ECG, (descartar alteraciones en la membrana miocárdica por  $MgSO_4$  inhalado). Así como también aplicamos el cuestionario de calidad de vida en asma *Asthma Quality of Life Questionnaire* (18), utilizado y validado ya en la población mexicana, y que además se validó tanto para el asma estable y en crisis (19).

12. Ingresamos a Urgencias a los pacientes de acuerdo a la presencia de cualquiera de los siguientes escenarios:  $VEF_1 < 60\%$  del vp,  $SpO_2 < 88\%$ , persistencia de los síntomas, o cualquier anomalía en la radiografía o en el ECG; de lo contrario fueron egresados a su domicilio.

El manejo de egreso del paciente incluyó: prednisona oral 1mg/kg por 10 días con suspensión total del medicamento (20, 21), salbutamol con ipratropio en inhalaciones por razón necesaria (4), y budesonida inhalada a dosis de 200mcgs cada 12 horas (22), el uso de antibióticos quedó a juicio del médico que evaluó al enfermo inicialmente (4).

13. Una vez ingresado el paciente, el manejo dependió de la gravedad de la crisis, y solo se realizó el seguimiento del enfermo en hospital para conocer su tiempo de estancia, ya sea dentro de Urgencias o en Sala General.

14. A los 30 días se evaluaron a los pacientes con una espirometría, evaluación clínica y un control del cuestionario de calidad de vida, para posteriormente referirse a la clínica de Asma del INER.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

Toda duración de cualquier variable se documento en variable continua.

Edad. Enunciada en años, en escala numérica continúa.

Género: Mujer u hombre, en escala nominal.

Disnea. Calificada de acuerdo con la MRC en 4 grados según el grado de dificultad respiratoria, de acuerdo al grado de actividad realizado.

Antecedentes de Asma y síntomas de evolución. En escala nominal como presencia o ausencia.

Signos vitales. Referidos en escala continua numérica, y hace alusión a la TAS y TAD expresada en mm Hg., la FC que es el número de latidos del corazón por minuto, y la FR la cual es el número de respiraciones en un minuto.

Tiempo de Apnea (TA). Tras inspiración profunda, el tiempo en que el paciente espira por no tolerar mas la apnea, se mide en segundos.

Ruido espiratorio Forzado (REF). Tras inspiración profunda, espiración lenta hasta vaciamiento pulmonar, se ausculta cuello y el tiempo en que se deje de detectar flujo se registra en segundos.

Signos clínicos. Se expresa su presencia o ausencia en escala nominal, la cual especifica la coloración azul parda de las mucosas o tegumentos, que indica desaturación de oxígeno en sangre, si se presenta en los pulpejos de las manos será referida como acrocianosis, si esta únicamente presente en los labios: labial. Se indagaron las alteraciones en la exploración respiratoria:

sibilancias (espiración silbante auscultable), estertores (secreciones pulmonares auscultables), alteraciones de la caja torácica y movilidad diafragmática. Habla entrecortada (segmentación del habla), pulso paradójico (reducción de 10mmHg de la TAS basal tras la inspiración profunda), uso de músculos accesorios (uso de esternocleidomastoideo o trapecio en la inspiración, con retracción de los espacios intercostales en la espiración).

IMC, talla y estatura. Definido como la relación entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado, se expresa en  $\text{Kg/m}^2$ , se utilizó como escala continua.

VEF<sub>1</sub> máximo al primer segundo expresado en litros por segundo y porcentaje del valor predicho (%vp) para peso, edad y sexo: Cantidad de aire expelida en una respiración profunda durante el primer segundo en la espirometría. Se utilizó como escala numérica continua, mismas condiciones para la capacidad vital forzada (CVF), se expresa tanto en valor absoluto (litros) como en porcentual en caso del valor predicho.

sPO<sub>2</sub>. Pulsoximetría, medición por espectrofotometría de onda, que detecta el grado de saturación de la hemoglobina por el oxígeno, se realizó en la posición sentada, durante 5 segundos registrándose la última medición, se expresa en escala continua en porcentaje.

EA. Se evaluó en presencia o ausencia, en caso de boca amarga, boca seca, percepción de taquicardia o mareo.

Calidad de vida (CV). Se empleó el cuestionario Asthma Quality of Life Questionnaire (18), desarrollado en la Universidad de McMaster en Canada por la Dra. Juniper y colaboradores, el cual, cuenta con 32 preguntas, donde se evalúan 4 dominios y su relación con el asma: limitación de actividades, emocional, exposicional y síntomas, además de una calificación global. El número de opciones para cada pregunta son 7, y cada una de las opciones se califica por unidad siendo 1 totalmente limitado y 7 sin limitación. Cada uno de los dominios se califica por el número de preguntas que lo conforman, obteniéndose un valor medio para cada uno de los dominios. Este cuestionario ya ha sido validado en población mexicana, y puede ser utilizado en el ámbito de Urgencias (19).

## **PROCESAMIENTO, PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Toda la información se codificó para su análisis en formato SPSS versión 15 en paquete de software para Windows XP (SPSS, Inc., Chicago, IL).

Los datos se presentan en tablas y gráficos comparativos. Se compararon 2 grupos: los que recibieron el MgSO<sub>4</sub> y los que recibieron placebo en forma de solución salina.

Entre ambos grupos, se realizó una comparación de variables de acuerdo a la escala de medición: las categóricas con  $X^2$  con la prueba exacta de Fisher y las continuas con prueba t de Student para muestras independientes con distribución normal; para todas las comparaciones se consideraron ambas colas en la distribución de los valores. Para los factores relacionados con mejoría de la función pulmonar tanto por VEF<sub>1</sub> como en sPO<sub>2</sub>, disminución de la tasa de hospitalizaciones y la tasa de readmisiones, se utilizaron modelos de regresión univariado de acuerdo al tipo de escala: de regresión lineal en caso de variables continuas y de regresión logística binaria para variables categóricas; posteriormente a través de un análisis de regresión múltiple se ponderaron cada una de las variables de mayor peso para identificar los mejores predictores de función pulmonar (VEF<sub>1</sub> %vp), ingreso a Urgencias o sPO<sub>2</sub>. En tablas de contingencia se especifican las razones de riesgo de hospitalización a sala de Urgencias y a Sala General. Un valor de p menor de 0.05 usando 2 colas se tomó como significativo para todas las pruebas estadísticas. Las variables continuas se presentan en media y 1 desviación estándar y en intervalos de confianza al 95%, las variables categóricas se presentan en número total de casos y sus respectivas proporciones, en tablas comparativas.

## **CALCULO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Para observar una diferencia de 300 ml en el VEF<sub>1</sub> entre los dos grupos, con un poder del 80% (1-b) y una precisión de 0.05 a dos colas ( $Z_{\alpha}=1.96$ ) sobre la base de una desviación estándar del VEF<sub>1</sub> de 400 ml se estimó incluir a 30 pacientes por grupo.

## **RECURSOS**

Los recursos de este estudio fueron aportados por el INER.

El INER proporcionó lo necesario para realizar la evaluación de los pacientes, como se realiza de forma habitual, ya que el protocolo sólo es una propuesta nueva de manejo estándar en el servicio de Urgencias del Instituto.

Los Investigadores utilizaron el espirómetro y pulsoxímetro de urgencias que normalmente se encuentra disponible para la evaluación de los enfermos.

El INER otorgó el MgSO<sub>4</sub> como parte de los medicamentos del cuadro básico, el material restante no difirió del que se emplea de forma rutinaria en el manejo de las crisis graves de asma en el servicio de Urgencias.

## IMPLICACIONES ÉTICAS

Según los informes de la literatura, el riesgo asociado con la intervención en estos pacientes no es el mismo que el de usar el  $MgSO_4$  en su forma intravenosa ya que esta última requiere de un monitoreo especial en su administración, por la vasodilatación periférica que produce y la hipotensión sistólica que puede ocurrir en ocasiones, ya que promueve la aparición de flushing facial incómodo, náusea y flebitis en el sitio de infusión (23); pese a ello en los ensayos en que fue usado el  $MgSO_4$  inhalado no se han reportado eventos adversos (16-17, 23-26), incluso al realizar mediciones séricas de magnesio tras su empleo, no se ha demostrado alteraciones del cation en sangre (16, 25), pese a ello realizamos toma de un ECG para verificar ausencia de efecto polarizante al miocardio tras la inhalación del  $MgSO_4$ . Este documento fue avalado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital.



## RESULTADOS

El perfil del estudio se detalla en el Diagrama 2, tuvimos 122 pacientes elegibles, de los cuales 10 no decidieron aceptar participar en el estudio, y se eliminaron 30 pacientes del GT y 22 del GC por los motivos mencionados con la finalidad de tener pacientes puramente asmáticos, quedando finalmente 30 pacientes por grupo para el análisis final.

Cabe hacer mención que estos 60 pacientes en el seguimiento a 30 días contaron con pruebas de función respiratoria normales, VEF<sub>1</sub> (2.9±0.6 vs. 3.12±0.6L), VEF<sub>1</sub> (95±8 vs. 94±7 %vp.), CVF (3.5±0.6 vs. 3.82±0.6L), CVF (95±7 vs. 96±7 %vp) y Relación VEF<sub>1</sub>/CVF, (81±8 vs. 81±4%); sin diferencias estadísticamente significativas entre los mismos. Lo cual confirma pacientes con reversibilidad completa de la obstrucción de la vía aérea. Así mismo en los dominios que conforman el cuestionario de calidad de vida, encontramos las siguientes calificaciones; limitación de actividades (6.3±0.5 vs. 6.1±0.6), emocional (5.7±0.5 vs. 5.6±0.6), sintomatología (6.4±0.4 vs. 6.3±0.3), exposicionales (5.6±0.8 vs. 5.7±0.6), y calificación global (6.0±0.3 vs. 5.9±0.3) todas sin diferencias estadísticamente significativas.

Al comparar las características basales en los grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el GT y el GC; algunas de las características basales de los grupos se presentan en la Tabla 1. Todos los paréntesis se presentan de forma respectiva GT vs. GC.

La mayor parte de los pacientes eran originarios del Distrito Federal, (73%), de religión católica (90 vs. 83%). Prácticamente una muestra de adultos jóvenes, en su mayoría mujeres. Los 2 grupos contaban con servicios básicos de vivienda en su mayoría (90 vs. 86%). Aunque baja la exposición a aves ambos grupos lo estaban (16%). La mayoría de la población que estudiamos tenían un nivel intelectual de medio a bajo, con alta cantidad de enfermos analfabetas, con menos de escolaridad primaria (43% vs. 46%). De ello deriva que la ocupación de la mayor parte de la muestra sean puestos no profesionistas (80 vs. 73%).

La cronicidad del asma era en ambos grupos mayor de 10 años. Solo un tercio de los pacientes eran controlados dentro del INER, mas del 50% de la población tenía control por neumología. El número de visitas a servicio de INH no difirió entre los grupos (6.5±5.4 vs. 5.6±5.6), acudiendo a su última sesión, ambos de forma muy semejante (11.3±9.5 vs. 10.9±12.9 meses).

La única diferencia entre los grupos fue que el GT todos tenían algún tipo de tratamiento previo, y que además empleaban mayor dosis de  $\beta_2$ -agonista de acción corta, comparado con el GC ( $p < 0.05$ ).

El tiempo de evolución previo al ingreso al hospital de la crisis en general fue prolongado, un tercio de la población por cada grupo recibió previamente tratamiento para la crisis. La presentación más común del asma fue la persistente (50 vs. 40%), la menos común la estable (13 vs. 7%).

No hubo diferencias en la complejidad de los pacientes en ambos grupos tanto en el peso ( $72.4 \pm 9.5$  vs.  $70.9 \pm 12.1$ ), como en la talla ( $1.59 \pm 0.08$  vs.  $1.63 \pm 0.09$ ), incluido el IMC, aunque la población estudiada tenía sobrepeso en los valores medios; según la definición de la OMS, 7 pacientes del GT tenían obesidad, vs. 6 pacientes del GC, ambos grado I.

En la exploración física el hallazgo más importante fueron las sibilancias (100%), habla entrecortada (40 vs. 36%), empleo de músculos accesorios (30 vs. 26%), pulso paradójico (33 vs. 43%) y cianosis (16 vs. 13%).

La gravedad de la crisis se determinó por el  $VEF_1$  tanto en litros como en %vp, no encontrando diferencias en cuanto a la gravedad de la crisis entre ambos grupos de forma basal (Tabla 1); no obstante la CVF tanto en litros ( $2.13 \pm 0.8$  vs.  $2.63 \pm 0.85$ ) como %vp ( $54 \pm 12.1$  vs.  $65 \pm 13.7$ ) y la relación  $VEF_1/CVF$  ( $62.2 \pm 10.3$  vs.  $55.6 \pm 11.5\%$ ) no fueron estadísticamente significativas diferentes ( $p < 0.05$ ), con una tendencia de que el GT tuvo una capacidad pulmonar más deteriorada prebroncodilatador (PREBD).

Ambos grupos de forma basal contaron con calificaciones pobres del cuestionario de CV, en cada uno de los dominios e incluso la calificación global de forma semejante.

A las 2 horas posbroncodilatador (POSBD), en el GT el 86% de los pacientes ( $n = 26$ ) percibió al menos mejoría sintomática vs. 56% ( $n = 17$ ) del GC,  $p < 0.020$ . Mencionar que el GC requirió de prescripción de antibióticos al momento de egreso de forma más significativa (23 vs. 50%,  $p < 0.006$ )

Los puntos primarios del estudio se muestran en la Tabla 2. Como se observa en valor absoluto del  $VEF_1$  no hubo diferencias entre ambos, no así al ajustar la función pulmonar a la talla, género y edad de los enfermos, donde la tendencia es a favor de el GT (Figura 1 y 2), misma tendencia para la  $sPO_2$  y la tasa de ingreso a urgencias; de llamar la atención que aunque fue diferente en proporción el número de pacientes ingresados a sala general, no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.145$ ), aunque más pacientes del GC fueron hospitalizados a sala general.

El cambio en ml de la función pulmonar final comparada con la inicial para cada una de las variables espirométricas y de oxigenación en %, para cada uno de los grupos se muestran en la tabla 3; encontramos una diferencia de 271ml y 10% ( $VEF_1$  en L, y %vp), y de 245ml y 8% (CVF en L y %vp) a favor de emplear el  $MgSO_4$  con diferencias estadísticamente significativas (Figura 3). Especial mención que no hubo diferencias en el porcentaje de cambio de la  $sPO_2$  entre los grupos (Figura 4).

Al evaluar el RR de ingreso a observación de Urgencias por el empleo de  $MgSO_4$ , inhalado encontramos un RR 0.26 (IC 95% 0.079 - 0.870), mientras que para el ingreso a pabellón RR 0.23 (IC 95% 0.044 - 1.24).

Se realizó un análisis de regresión logística univariado para cada uno de los puntos primarios del estudio: ingreso a urgencias (Tabla 4), VEF<sub>1</sub> %vp POSBD (Tabla 5) y sPO<sub>2</sub> POSBD (Tabla 6), encontrando varios predictores para cada una. Al realizar el análisis de regresión múltiple, el modelo mostró que las variables predictoras tras el análisis, fueron:

Para el ingreso a urgencias: la única variable que lo predice es el VEF<sub>1</sub> %vp POSBD,  $p < 0.002$ , IC95% (1.11 a 1.59),  $r^2$  0.489. Lo que indica que el VEF<sub>1</sub> %vp POSBD es el mejor predictor de ingreso, cuanto menor sea mayor probabilidad de ingreso.

Para el VEF<sub>1</sub> %vp, encontramos: el tipo de tratamiento a favor del MgSO<sub>4</sub> inhalado,  $p < 0.028$ , IC95% (-10.1 a -0.615),  $\beta$  -0.199,  $r^2$  0.739, el VEF<sub>1</sub> PREBD %vp,  $p < 0.011$ , IC95% (0.078 a 0.565),  $\beta$  0.219,  $r^2$  0.739. y la sPO<sub>2</sub> POSBD,  $p < 0.002$ , IC95% (0.706 a 3.04),  $\beta$  0.708 y  $r^2$  0.739. Lo que significa que los factores que predicen de forma significativa mejor VEF<sub>1</sub> %vp POSBD son el uso de MgSO<sub>4</sub>, peor función (VEF<sub>1</sub> %vp PREBD) y sPO<sub>2</sub> mas alta POSBD.

Finalmente para la sPO<sub>2</sub> POSBD: VEF<sub>1</sub> POSBD (%vp),  $p < 0.020$ , IC95% (0.011 a 0.127),  $\beta$  0.183,  $r^2$  0.919. Y el ingreso a urgencias,  $p < 0.000$ , IC95% (4.91 a 13.9),  $\beta$  0.844 y  $r^2$  0.919, es decir los pacientes con sPO<sub>2</sub> mas deteriorada predicen de forma significativa menor VEF<sub>1</sub> %vp POSBD y mayor tasa de ingreso a urgencias.

Al buscar si existía una tendencia de beneficio de la droga en las formas mas graves de obstrucción, en un subanálisis solo del grupo de MgSO<sub>4</sub>, utilizamos el VEF<sub>1</sub> %vp PREBD, cuya media es  $42.8 \pm 9.3$ , por lo que dividimos el grupo en 2 (<40% vp y >40% vp). Encontrando que no hay diferencias entre ambos en la tasa de ingreso a urgencias ( $p = 0.128$ ). Como tampoco encontramos un mayor efecto del MgSO<sub>4</sub> en los pacientes con obstrucción mas grave, tanto para el VEF<sub>1</sub> en litros ( $1.66 \pm 0.46$  vs.  $2.49 \pm 0.58$ ), IC95% (-1.21 a -0.43),  $p = 0.000$ , como para el %vp del VEF<sub>1</sub> ( $61.8 \pm 12.4$  vs.  $74.9 \pm 11.5$ ), IC95% (-22.4 a -3.78),  $p = 0.008$ . Misma tendencia con el valor absoluto del VEF<sub>1</sub> en litros PREBD, la media del grupo fue de  $1.33 \pm 0.52$ , al dividir en 2 (<1.4 y >1.4L) no encontramos un mayor efecto estadísticamente significativo de la droga en las formas mas graves.

En cuanto a la seguridad del medicamento, el ECG de control, fue anormal en algunos pacientes (43 vs. 36%), de las anomalías, lo mas común fue la taquicardia (40 vs. 36%); no se presentó ninguna complicación que comprometiera la vida, solo 1 paciente del GT desarrolló una arritmia caracterizada por extrasístoles supraventriculares que no requirieron de manejo adicional, sin diferencias entre los grupos estadísticas.

Al evaluar algún evento adverso desarrollado por las nebulizaciones no hubo diferencias entre los 2 grupos, el evento mas importante fue boca seca (40 vs. 30%), seguido de la percepción de taquicardia (26 vs. 16%) y boca amarga (16 vs. 26%), los cuales pueden ser explicados solo por los broncodilatadores (NE).

La Tabla 7 es un subanálisis comparativo del GT entre los ingresados y egresados, donde denotamos que de los pacientes con MgSO<sub>4</sub> ingresados tenían mas frecuente purulencia de esputo y empleo de ATB, además contaban con una función pulmonar mas deteriorada PREBD en VEF<sub>1</sub> absoluto ( $p < 0.006$ ). Estos datos no los encontramos en el subanálisis del GC entre ingresados y egresados, no encontrando diferencias entre los grupos, de hecho la función pulmonar basal absoluta no difirió entre ellos ( $1.5 \pm 0.43$  vs.  $1.4 \pm 0.37$ )  $p = 0.568$ . Así mismo los ingresados reportaron mas la boca amarga como EA, aun cuando no se sometieron a la droga del estudio (46 vs. 11%,  $p < 0.049$ ). Un dato adicional es que la calificación de calidad de vida global fue peor en los pacientes egresados ( $3.7 \pm 0.8$  vs.  $2.8 \pm 0.9$ ) de forma significativa ( $p < 0.008$ ).

En un análisis de los egresados en ambos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables que empleamos en el estudio, de hacer notar que tampoco la calidad de vida influyo en el egreso.

Por último en la tabla 8 mostramos las variables que hicieron diferencia entre los pacientes ingresados en cada uno de los grupos, donde denotamos que los pacientes ingresados del GT en general se encontraban en peores condiciones comparados con el GC, con peor VEF<sub>1</sub> en L basal, mas taquicardicos, mas obesos y además con una calidad de vida mayormente deteriorada; por lo que podemos suponer que estas variables predicen falla del manejo aún con el empleo de MgSO<sub>4</sub> inhalado. Por otra parte no existieron diferencias estadísticas en el número de días de hospitalización entre los 2 grupos ( $4.8 \pm 6.7$  vs.  $5.3 \pm 5.8$ ,  $p < 0.869$ ). No así que el GT permaneció menor tiempo en el área de urgencias ( $10.8 \pm 3$ ), al compararlo a grupo control ( $15.6 \pm 1.7$ ),  $p < 0.019$ .

## **DISCUSIÓN.**

El presente estudio demuestra claramente que agregar el MgSO<sub>4</sub> inhalado al tratamiento estándar actualmente aceptado para la crisis grave de asma mejora aun mas la función pulmonar por VEF<sub>1</sub> %vp y sPO<sub>2</sub>, además que disminuye la tasa de ingreso a urgencias al compararlo solo con el tratamiento estándar. Hasta la actualidad no existe un estudio previo que demuestre tales hechos en conjunto.

Los datos presentados demuestran una ventaja significativa del empleo del MgSO<sub>4</sub> inhalado, reflejado en la mejoría sintomática tras el tratamiento, mejoría de la función pulmonar POSBD determinada por el VEF<sub>1</sub> %vp, como un marcador mas sensible y ajustado a la población que se estudie, ya que refleja talla, género y edad de los pacientes; así como también de la oxigenación por sPO<sub>2</sub>, probablemente

secundaria a la mejoría de la relación V/Q pulmonar, mecanismo principal de hipoxemia en pacientes asmáticos en crisis; y esta mejoría de la relación determinada por el efecto adyuvante del MgSO<sub>4</sub> a los BDAC empleados. De forma secundaria a estos cambios clínicos; se encontró disminución significativa del riesgo de hospitalización en urgencias con una probabilidad de evitar el ingreso de 76% cuando se emplea el MgSO<sub>4</sub> de primera línea en el tratamiento de la crisis. Premisas que se pueden aplicar en pacientes con crisis grave de asma, que presenten gran impacto de la enfermedad sobre sus actividades diarias determinado por la calificación del *Asthma Quality of Life Questionnaire* (18). Ventajas que se mantienen tras el modelo de regresión múltiple, donde el MgSO<sub>4</sub> inhalado es un predictor de mejoría del VEF<sub>1</sub> %vp POSBD, y este último además es un predictor de ingreso a urgencias y de la sPO<sub>2</sub> POSBD.

Nannini y cols. en la década pasada mostraron por primera vez que el MgSO<sub>4</sub> inhalado inhibe la hiperrespuesta bronquial en pacientes asmáticos provocada por metasulfito de sodio, al mejorar el VEF<sub>1</sub> en litros tras su uso (15). A partir de este estudio se han publicado en la literatura mundial 6 ensayos clínicos de envergadura con resultados encontrados, 4 en contra de su uso (16, 24, 25, 26), y 2 de ellos a favor de su empleo (17, 23). Bessmertny y cols. (16) en 72 pacientes adultos (PEF %vp <55%) comparó salbutamol nebulizado 7.5mgs dividido en 3 dosis cada una en 20 minutos (con administración posterior 3ml de solución salina, 3 dosis vs 384mgs de MgSO<sub>4</sub> en 6 ml 3 dosis). Llama la atención que el punto primario lo evaluaron con VEF<sub>1</sub> %vp por espirometría a intervalos (25, 45, 65, 85, 105, 125 minutos). No encontrando diferencias en los intervalos de tiempo en el VEF<sub>1</sub> %vp. Se empleó hidrocortisona 2mg/kg solo si después de 60 minutos del estudio no hubo respuesta funcional. La muestra en su mayoría de raza negra (80%), perdidas de 14 pacientes, > 70% con uso de alguna forma esteroide, 30% con tabaquismo. Dosis total de MgSO<sub>4</sub>: 1152mgs. Mangat y cols. (24), demostró de forma evidente el efecto broncodilatador del MgSO<sub>4</sub>, al estudiar 33 pacientes, mayores de 12 años, PEF %vp < 40% vp basal, comparando 10mgs de salbutamol dividido en 4 dosis vs. 4 dosis de 95mgs de MgSO<sub>4</sub> solo, cada dosis administrada en 20 minutos. Uno de los puntos primarios del estudio fue el cambio del PEF %vp en mediciones seriadas (20, 40, 60, 90 y 120 minutos). Encontrando que no hubo diferencias entre los grupos tanto en PEF en L/min como en %vp, el porcentaje de incremento del PEF %vp para GT vs. GC fue de 35 vs. 42% p = 0.341. Todos los pacientes recibieron esteroide sistémico (100mgs hidrocortisona). Dosis total de MgSO<sub>4</sub>: 380mgs. Aggarwal y cols. (25) evaluaron 100 pacientes > de 13 años comparando 1.5mgs de salbutamol dividido en 3 dosis (+ 7ml de solución salina por dosis vs. 500mgs de MgSO<sub>4</sub> en 9ml por dosis), cada dosis en 20 minutos. Punto primario cambio de PEF (15, 60, 75 y 120 minutos), desconociendo la gravedad de la crisis por no reportar talla para calcular el %vp, solo conociendo el PEF L/min basal (111 vs. 118L/min.). No encontrando diferencias en el PEF (L/min) en los intervalos mencionados entre los grupos. No todos recibieron esteroide (50%). Dosis total de MgSO<sub>4</sub>: 1500mgs. Kokturk y cols. (26) evaluaron 26 pacientes > 18 años, con PEF %vp < 50%, comparando 7.5mgs de salbutamol dividido en 3 dosis (+3ml de solución salina por dosis vs 3ml de MgSO<sub>4</sub> con 145mgs por dosis)

cada dosis en 20 minutos. Punto primario del estudio PEF %vp > 70% a las 4 horas, de lo contrario ingreso, (mediciones repetidas 20, 60, 120, 180 y 240 minutos), todos los pacientes de forma basal recibieron metilprednisolona a dosis de 1mg/kg. No encontrando diferencias entre los grupos. 50% recibían esteroide inhalado previo. Dosis total de MgSO<sub>4</sub>: 435mgs. Nannini y cols. (23) en 35 pacientes adultos comparó nebulizando salbutamol 2.5mgs (+ 3ml de solución salina vs. 3ml con 750mgs de MgSO<sub>4</sub>). Su punto primario fue el cambio en PEF a 20 minutos, encontrando mayor PEF L/min (134±70 vs. 84±64, p = 0.05), PEF %vp (100±100 vs. 43±31, p = 0.04), en el GT vs. GC. Con una diferencia de 48L/min a favor del GT (IC 95% 1-94L/min.). No emplearon esteroide sistémico al ingreso a pesar de ser crisis grave basal (PEF %vp <40%), y además incluyeron pacientes con antecedente de tabaquismo. Dosis total de MgSO<sub>4</sub>: 750mgs. Contrario a estos estudios Hughes y cols. (17) evaluaron 52 pacientes > de 16 años, con VEF<sub>1</sub> %vp < 50%, administrando de forma inicial a todos los pacientes 1 dosis de 2.5mgs de salbutamol y 100mgs de hidrocortisona, si tras este tratamiento el VEF<sub>1</sub> %vp (a los 30 minutos) continuaba igual, compararon 7.5mgs de salbutamol dividido en 3 dosis (+ 2.5ml de solución salina por dosis vs. 151mgs de MgSO<sub>4</sub> en 2.5ml por dosis) cada dosis en 30 minutos. Punto primario VEF<sub>1</sub> a los 90 minutos. En caso de mantenerse < 50% se ingresaban. Encontrando diferencias en el VEF<sub>1</sub> en L 1.96L (IC 95% IC 1.68-2.24) vs. 1.55 (IC 95% 1.24-1.87) entre GT y GC, mientras que para VEF<sub>1</sub> %vp 51.2 vs. 41.3% respectivamente, ambos sin definir la significancia estadística; mas sin embargo, donde si se reporta esta última, es en el cambio del valor basal del GT que fue de 720 ml, mientras que del GC 350 ml, encontrando una diferencia de 370 ml, p = 0.003, entre los 2 grupos. Además encontraron reducción del riesgo de hospitalización (12 vs. 17), RR 0.61 (IC 95%& 0.37-0.99) p = 0.04. Incluyeron pacientes con tabaquismo (50%), así como pacientes con asma casi fatal, no se menciona el poder estadístico del criterio de ingreso que fue el %vp, y muy importante fueron pacientes pretratados previo al uso del MgSO<sub>4</sub> inhalado. Dosis total de MgSO<sub>4</sub>: 453mgs.

Ninguno de los estudios empleo bromuro de ipratropio como adyuvante, todos los estudios con excepción de uno (25) no evaluaron el estado de oxigenación de los pacientes y el efecto de absorción sistémica del MgSO<sub>4</sub> tras su empleo, así también todos los estudios no encontraron reducción en el riesgo de ingreso a urgencias con excepción de uno (17). Es de notar la gran variabilidad de tratamientos con diferentes posologías tanto de  $\beta_2$ -agonistas como de MgSO<sub>4</sub>.

De estos 6 estudios, múltiples metaanálisis se han publicado, encontrando en 296 pacientes una diferencia media de VEF<sub>1</sub> en L de 0.17ml (IC 95% -0.51 a 0.86), y sin impacto en la reducción de ingreso a urgencias RR 0.69 (IC 95% 0.42-1.12), el antecedente mas cercano de estas revisiones sistemáticas en el 2000 (8), fue republicado en el 2005 (27), y recientemente publicado en el 2009 (28) prácticamente por los mismos autores, en la India existe otro meta-análisis del 2007 (9), donde las conclusiones en general colocan en duda el efecto del MgSO<sub>4</sub>, o lo califican como un efecto débil (9, 28).

Es por ello que nuestro estudio tiene múltiples ventajas, sabemos que los consensos internacionales sirven para homogenizar el lenguaje diagnóstico y terapéutico, por ello al apegarnos a el consenso mas reciente e importante a nivel mundial (GINA) en la terapéutica; hace nuestro estudio diferente, ya que comparamos la droga al manejo actualmente vigente (4). Demostramos que la población estudiada tuvo reversibilidad completa de la obstrucción en el momento del estudio, los ensayos realizados previamente no lo realizaron o al menos no lo comentan (16-17, 23-26). Así mismo presentamos de forma descriptiva y profunda las características generales de la muestra obtenida, detallando características sociodemográficas, el comportamiento y los antecedentes del asma, el tipo de tratamiento empleado y su posología, las características del cuadro, evaluación funcional y de oxigenación, y por primera vez en el área del  $MgSO_4$  inhalado, la calidad de vida. El motivo es para crear en los lectores una visión del impacto de la enfermedad sobre la muestra y sobre el efecto del tratamiento.

A favor del trabajo evaluamos la función pulmonar como punto primario a través de la espirometría que es el estándar de oro para el diagnóstico de obstrucción (11), ya que el  $VEF_1$  es un parámetro mas real de los cambios en la obstrucción de la vía aérea, por su buena reproducibilidad y bajo coeficiente de variación en el mismo individuo, mientras que el PEF es altamente dependiente del esfuerzo del paciente y tiene el doble de variabilidad del  $VEF_1$  (29). A diferencia de otros ensayos (23-26) donde el punto primario fue el PEF medido por flujómetros, y solo 2 ensayos (16, 17) emplearon el espirómetro como el nuestro.

Por primera vez en la literatura mundial mostramos que el  $MgSO_4$  inhalado tiene impacto en el  $VEF_1$  %vp, y aunque previamente se documentó (17), no alcanzó diferencias estadísticas; consideramos importante este valor espirométrico debido a que describe la función pulmonar de los pacientes ajustada a la edad, talla y género, y es un parámetro mas útil, que la función pulmonar en valores absolutos, por ejemplo el  $VEF_1$  en L (17). Ya que este ultimo valor implica clínicamente diferentes escenarios de acuerdo a la población estudiada, es menester mencionar que solo 2 ensayos previos comentan las variables antropométricas de los sujetos de estudio (16, 24), por lo que las conclusiones de los estudios deben de tomarse con cautela.

Por último como evaluación de mejoría de función pulmonar, no solo nos interesó la función mecánica, sino igualmente evaluamos el efecto del tratamiento en la oxigenación de los enfermos por  $sPO_2$ , solo 1 estudio había tomado en cuenta esta consideración previamente (25).

El efecto por el cual ejerce sus efectos es un debate en la actualidad; relajación directa del músculo liso de la vía aérea, disminución de la liberación de acetilcolina e histamina de las terminaciones nerviosas y células cebadas respectivamente, bloqueo de flujo de calcio al músculo liso, estabilización de los neutrófilos (5). Incluso hay estudios que la hipomagnesemia se encuentra asociada al asma crónica. Y que la dieta baja en magnesio se asocia a valores de  $VEF_1$  disminuidos (6,7).

A diferencia de otros estudios no encontramos que el  $MgSO_4$  inhalado sea mas útil en las formas mas graves (17) de obstrucción tanto para  $VEF_1$  en L y  $VEF_1$  %vp. Así mismo usar el  $MgSO_4$  es imperceptible

para los pacientes ya que es incoloro como el agua normal, y los eventos adversos que desencadena no son diferentes a los producidos por el salbutamol o el ipratropio, quizás ni los tiene, como se ha documentado previamente (15, 23), de hecho el GC percibió de forma mas común boca amarga.

Así mismo podemos asegurar que hay un grupo de pacientes que probablemente no respondan al  $MgSO_4$ , como lo demostramos en el subanálisis de pacientes ingresados vs. egresados del GT, donde tener expectoración purulenta o requerir de ATB, así como una función pulmonar con obstrucción muy grave determinó ingreso. Así también el subanálisis de pacientes ingresados de los 2 grupos, mostró que además de la función pulmonar basal deteriorada mas grave, la taquicardia, la obesidad grado 1 y el deterioro mayor de la calidad de vida a pesar de emplear  $MgSO_4$  inhalado probablemente fracase.

Los puntos frágiles de nuestro estudio son pocos, pero los mencionamos, no usamos la mayor dosis de  $MgSO_4$  postulada en la actualidad en este campo que son 1.5grs (25), consideramos la dosis de 1gr un valor medio de las dosis usadas, utilizamos como criterio de ingreso un  $VEF_1 < 60\%vp$ , cuando en la mayoría de los estudios el valor de corte es de  $50\%vp$ , mencionar que no existe un ensayo clínico controlado que justifique un punto de corte, usamos el  $60\%vp$  porque es el que el GINA determina para criterio de gravedad, y como punto de partida en el árbol de toma de decisiones durante la crisis (4); pese a ello realizamos un subanálisis en el plan hipotético de que solo ingresáramos a aquellos pacientes con un  $VEF_1\%vp < 50\%$  POSBD, al evaluar el riesgo relativo de ingreso a urgencias por el empleo de  $MgSO_4$  inhalado encontramos un RR 0.19 (IC 95% 0.047 - 0.782), el número de pacientes hospitalizados del GT hubieran sido 3, y del GC 11, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos  $<0.030$ . Lo que de haber realizado, refuerza la probabilidad de que el emplear el magnesio evite el ingreso hospitalario.



## **CONCLUSIONES.**

Este estudio demuestra que el manejo actual de la crisis grave de asma debe de modificarse, la dilución del salbutamol y del bromuro de ipratropio con solución de  $MgSO_4$ , es mas efectivo que diluirlo en solución salina; ya que mejora de forma notable la función pulmonar y la oxigenación POSBD, y sobre todo reduce de forma significativa la tasa de ingresos a urgencias. Mejora evaluable tras 120 minutos de tratamiento. El efecto tan notable obliga a estudiar los mecanismos fisiológicos por los cuales lo ejerce. El emplear el %vp POSBD es la mejor forma de evaluar la efectividad del tratamiento en la crisis grave de asma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for disease Control and prevention. Vital health status current estimates from the national health interview survey, 1994; 1995. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; DHHS Publication No. PHS 96-1521.
2. Sociedad de Neumología y Cirugía de tórax AC. Consenso Mexicano de Asma. *Neumol Cir Torax* 2005; (S1): 7-44.
3. Cano F. Informe de Gestión del Director General. Secretaria de Salud. Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias, 2007. México DF.
4. Bateman ED, Hurd SS, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-78.
5. Cairns CB, Kraft M. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 1093-97.
6. Britton J, Pavord I, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994; 344: 357-62.
7. Hill J, Micklewright A, et al. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 2225-29.
8. Rowe BH, Bretzloff, et al. Magnesium sulphate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 1: CD001490.
9. Mohammed S and Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2007; 24: 823-30.
10. Menezes AM, Perez-Padilla R, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in five Latin American sites (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-881.
11. Derom E, van Well C, et al. Primary Care Spirometry. *Eur Respir J* 2008; 31: 197-203.
12. Lin RY, Pesola GR, et al. Rapid improvement of peak flow in asthmatic patients treated with parenteral methylprednisolone in the emergency department: A randomized controlled study. *Ann Emerg Med* 1999; 33 (5): 487-94
13. Lin RY, Pesola GR, et al. Early parenteral corticosteroid administration in acute asthma. *Am J Emerg Med* 1997; 15 (7): 621-25.
14. Lawrence M and Cole S. Early administration of corticosteroids in emergency room treatment of acute asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 822-27.
15. Nannini LJ and Hofer D. Effect of inhaled magnesium sulfate on sodium metabisulfite-Induced Bronchoconstriction in Asthma. *Chest* 1997; 111: 856-61.

16. Bessmertrny O, DiGregorio RV, et al. A randomized clinical trial of nebulized magnesium sulfate in addition to albuterol in the treatment of acute mild to moderate asthma exacerbations in adults. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 585-91.
17. Hughes R, Goldkorn A, et al. Use of isotonic nebulised magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2114-17.
18. Juniper FE, Gordon HG, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76-83.
19. Mendez-Guerra M, Salas-Hernández J. Calidad de vida en pacientes asmáticos mexicanos. *Rev Inst Natl Respir* 2005; 16 (4): 234-42.
20. Chapman KR, Verbeek PR, et al. Effect of a short course of prednisone in the prevention of early relapse after the emergency room treatment of acute asthma. *NEJM* 1991; 324 (12): 788-94.
21. O'Driscoll BR, Kalra S, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341 (8841): 324-27.
22. Rowe BH, Bota GW. Inhaled budesonide in addition of oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 2119-26.
23. Nannini LJ, Pendino JC, et al. Magnesium Sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med* 2000; 108: 193-97.
24. Mangat HS, D'Souza GA, et al. Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: a clinical trial. *Eur respir J* 1998; 12: 341-44.
25. Aggarwal P, Sharad S, et al. Comparison of nebulised magnesium sulphate and salbutamol combined with salbutamol alone in the treatment of acute bronchial asthma: a randomized study. *Emerg Med J* 2006; 23: 358-62.
26. Kokturk N, Turktas, et al. A randomized clinical trial of magnesium sulphate as a vehicle for nebulized salbutamol in the treatment of moderate to severe asthma attacks. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 416-21.
27. Blitz M, Blitz S, et al. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma. A systematic review. *Chest* 2005; 128: 337-44.
28. Blitz M, Blitz S, Beasley R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2, 2009 (status in this issue: Unchanged).
29. Enright PL, Lebowitz M, et al. Physiologic measures: pulmonary function tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S9-18.

## GLOSARIO

$\beta_2$ -agonistas 6, 7  
Aggarwal 21, 22  
Análisis de regresión múltiple 16, 20,  
Análisis de regresión univariado 16, 20  
Asma 6, 11,  
Bessmertny 21,  
Blitz 8,  
Calidad de vida 10,  
Calidad de vida 14, 16, 21,  
Combivent 13,  
Consenso Mexicano de Asma 6  
ECG 14,  
Espirometría 9, 13  
Esteroides 6, 7, 14  
Examen físico 11,  
Gasometría 12,  
GINA 7, 10, 22  
Hospitalizaciones 10, 14, 18, 24  
Hughes 21, 22,  
Implicaciones éticas 17,  
INER 6, 9, 11, 17,  
Inhaloterapia 13,  
Junniper 14, 16  
Kokturk 21  
Mangat 21,  
Metaanálisis 7, 22, 23,  
Metilpredinsolona 13,  
MgSO<sub>4</sub> 7, 8, 9, 10, 13, 14, 20, 21, 22, 24, 25  
Mohammed 8,  
MRC 11,  
Nannini 21, 22,  
Nebulizaciones 13,  
PEF 21,  
Pérez-Padilla 13,  
Prueba T 16,  
Riesgo Relativo 8, 19, 24  
Ruido espiratorio Forzado 15,  
Significancia estadística 16, 19, 20,  
SPO<sub>2</sub> 9, 14, 16, 18, 20  
Tamaño de la muestra 17,  
Tiempo de Apnea 15,  
Tratamiento asma 6  
Urgencias 10, 13, 14, 18, 24  
VEF1 7, 9, 10, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 24  
X2 16

ANEXO

Autor	Comparación PP	n	PFR PREBD (L/min /%vp)	PFR POSBD (L/min /%vp)	P	Dosis	MgSO <sub>4</sub> (mg)	CSEi	CSEs
Magnat India 1998	Salb/10mg	17	133±49 /34±10	295±90 / 76±22	NE	4/20"	380	NO	SI
	MgSO <sub>4</sub> PEF/2 hrs.	16	166±61/41±18	309±111 /77±31					
Nannini Argentina 2000	Salb/2.5mg/SS	16	198±105/ 38±18	332±119 / 54±19	0.05	1/20 "	225	SI	NO
	Salb/2.5mg/MgSO <sub>4</sub> PEF/20 min.	19	195±60 /38±12	282±107 /65±18					
Bessmertny USA 2002	Salb/7.5mg/SS	37	242±55 / 52±13	VEF <sub>1</sub> 64% vp	NE	3/20 "	1151	NO	SI
	Salb/7.5mg/MgSO <sub>4</sub> PEF/VEF <sub>1</sub> /125min	37	236±60 /50±12	VEF <sub>1</sub> 59% vp					
Hughes N. Zealand 2003	Salb/10mg/SS	28	1.20±45 / 32±10	1.55±.45 / 41±9	0.003	4/20 "	453	SI	SI
	Salb/10mg/MgSO <sub>4</sub> VEF <sub>1</sub> /90 min.	24	1.24±44 /31±9	1.96±.55 /51±10					
Kokturk Turquia 2005	Salb/10mg/SS	14	44±13 %vp	61±23 %vp	NE	6/20 "	1015	NO	SI
	Salb/10mg/MgSO <sub>4</sub> PEF/ 240 min	12	50±18 %vp	65±18 % vp					
Aggarwal India 2006	Salb/1.5mg/SS	50	111±46 L/min	236±61 L/min	NE	3/20 "	1500	NO	NO
	Salb/1.5mg/MgSO <sub>4</sub> PEF / 120min	50	118±41 L/min	237±56 L/min					

CUADRO 1. Antecedentes del empleo de MgSO<sub>4</sub> inhalado. Para mayores detalles leer texto.

DIAGRAMA 1. FLUJOGRAMA DEL ESTUDIO

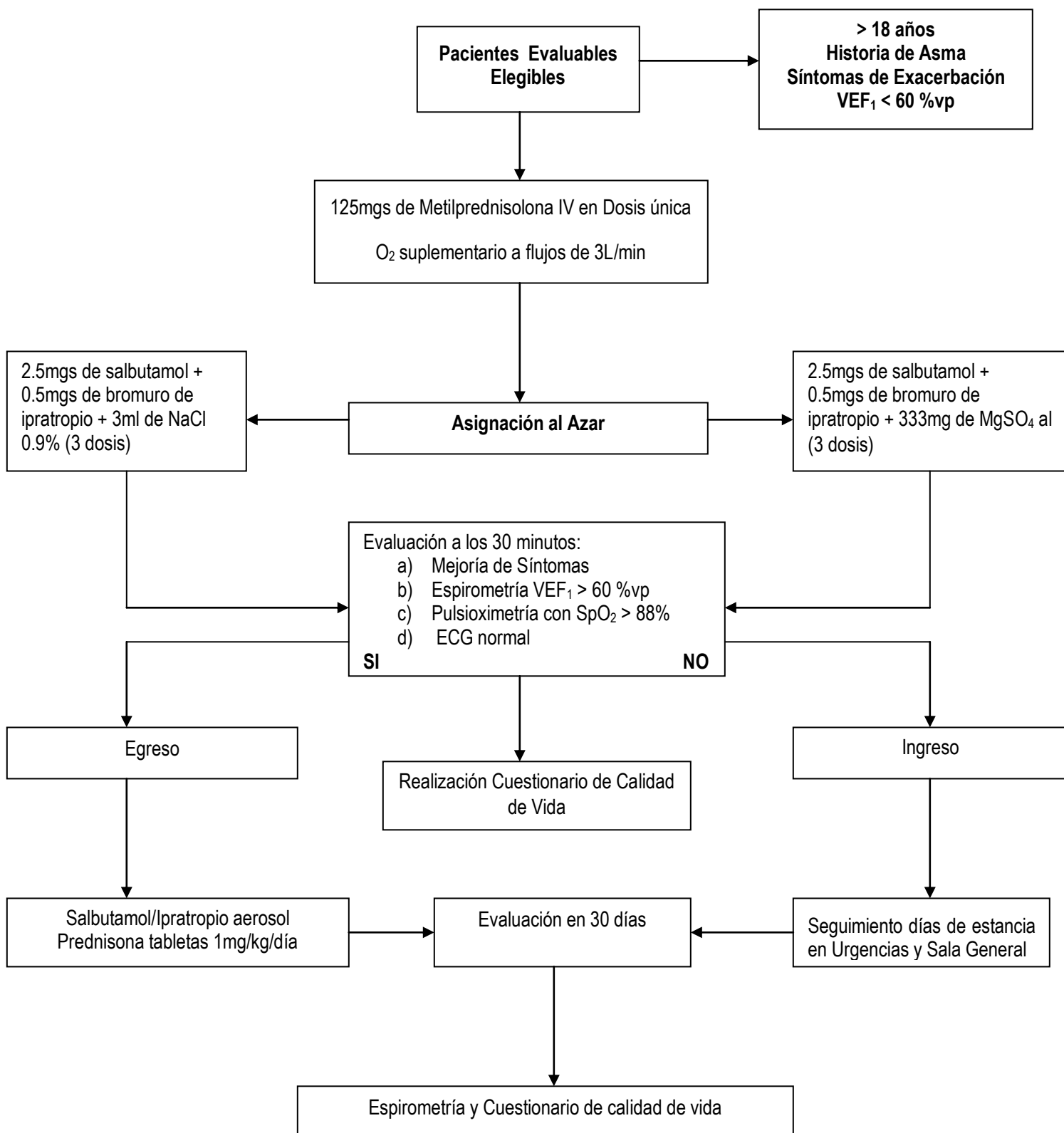
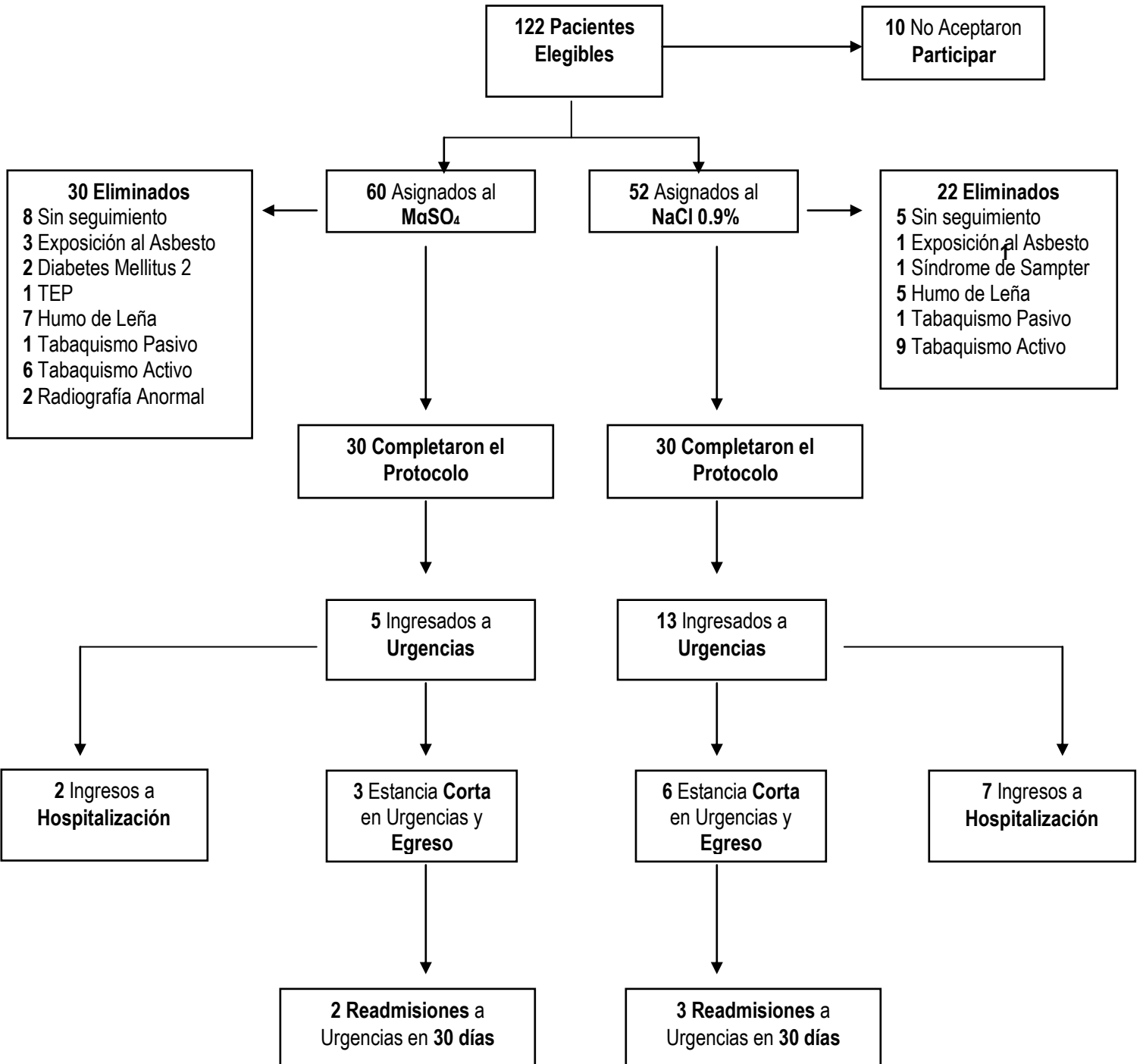


DIAGRAMA 2. PERFIL DEL ESTUDIO



Variable	GT (n=30)	GC (n=30)
Edad (años)	40.3±11.6	34.3±12.4
Genero (n/%)		
Hombre	9(30)	9(30)
Mujer	21(70)	21(70)
Antecedentes Familiares de Asma (n/%)	11(36)	8(26)
Diagnostico dentro de la Institución (n/%)	12(40)	8(26)
Cronicidad del Asma (años)	14±10.3	11.8±10.6
Manejo por Neumólogo (n/%)	21(70)	15(50)
Ultima Valoración Neumológica (meses)	4.6±6.4	4.2±5.9
No. Hospitalizaciones por Asma	3.1±4.5	3.9±5.9
Ultima Hospitalización (meses)	16±19.5	14.6±22.2
Con tratamiento Actual (n/%)&	30 (100)	24(80)
Uso de BDAC (n/%)	19(63)	14(46)
Posología (mcgs.) &	1426±477	1066±648
Vehículos usados último mes	1.75±0.7	1.43±0.8
Tratamiento combinado (n/%)	11(36)	4(13)
Uso de Esteroides Inhalados (n/%)	11(36)	7(23)
Uso de BDAL (n/%)	7(23)	3(10)
Evolución de la Crisis (días)	15.5±17.7	23.5±37.8
Síntomas Nocturnos (n/%)	27(90)	26(86)
Despertares por Noche (#)	3.0±1.6	3.1±1.5
Tratamiento Previo (n/%)	13(43)	10(33)
Síntomas		
Tos	25(83)	29(96)
Expectoración	14(46)	10(33)
Purulencia	11(36)	9(30)
Disnea	26(86)	24(80)
MRC	2.7±1.2	3.3±1.2
Fiebre	10(33)	6(20)
Constantes al Ingreso		
IMC (m <sup>2</sup> /kg)	28.5±3.4	26.7±4.6
Presión Arterial Sistólica/Diastólica (mmHg)	110.3±11.2 / 68±12	110.3±10.6 / 68±7
Frecuencia Respiratoria	26.8±2.4	26.4±2.3
Frecuencia Cardíaca	113.5±18.3	108.9±12.5
sPO <sub>2</sub> FiO <sub>2</sub> 21% (%)	86±2.6	85.8±2.1
VEF <sub>1</sub> (L) Basal	1.32±0.52	1.45±0.39
VEF <sub>1</sub> (%vp) Basal	42.2±10.2	43.4±8.3
Calidad de Vida		
Limitación Actividades	3.0±1.2	3.1±1.3
Emociones	2.8±1.2	3.2±1.2
Síntomas	2.5±0.9	2.9±1.0
Exposiciones	3.0±1.4	3.5±1.4
Calificación Global	2.8±0.9	3.2±1.03

**TABLA 1.** Características Basales de los Pacientes\* \*mas-menos son medias ± DE. Las diferencias se marcan con & = p<0.05. Para mayores comentarios ver texto de Resultados.



Variable	GT (n=30)	GC (n=30)	P	IC 95%
<b>Función Pulmonar:</b>				
VEF <sub>1</sub> (L)	2.16±0.66	2.01±0.51	.333	(-0.15 a 0.46)
<b>VEF<sub>1</sub> (%vp)</b>	<b>69.7±13.3</b>	<b>61.13±12.7</b>	<b>.014</b>	<b>(1.81 a 15.31)</b>
CVF (L)	2.94±0.79	3.21±0.97	.243	(-0.73 a 0.18)
CVF (%vp)	77.2±11.8	79.7±16.7	.497	(-10.0 a 4.95)
<b>VEF<sub>1</sub>/CVF (%)</b>	<b>77±13.3</b>	<b>67.1±10.9</b>	<b>.003</b>	<b>(3.65 a 16.2)</b>
<b>sPO<sub>2</sub> FiO<sub>2</sub> 21% (%)</b>	<b>92.5±4.2</b>	<b>88.9±5.3</b>	<b>.006</b>	<b>(1.04 a 6.08)</b>
<b>Ingreso a Urgencias (n/%)</b>	<b>5(16)</b>	<b>13(43)</b>	<b>.047</b>	
<b>Horas de Observación</b>	<b>3.4±3.5</b>	<b>7.9±6.9</b>	<b>.003</b>	<b>(-7.3 a -1.5)</b>
Ingreso a Sala General (n/%)	2(7)	7(23)	.145	
Estancia (días)	0.8±3.0	2.3±4.6	.139	(-3.5 a .513)
Reingreso a Urgencias	2 (7)	3(10)	1.0	

**TABLA 2.** Puntos primarios del estudio, tras 2 horas de tratamiento. \*mas-menos son medias ± DE. Para mayores comentarios ver texto de Resultados.

Variable	GT (n=30)	GC (n=30)	P	IC 95%
<b>Diferencia VEF<sub>1</sub> (L)</b>	<b>0.835±0.38</b>	<b>0.564±0.36</b>	<b>.007</b>	(0.07 a 0.46)
Diferencia VEF <sub>1</sub> (%vp)	27.4±13.1	17.7±11.4	.003	(3.33 a 16.06)
<b>Diferencia CVF (L)</b>	<b>0.806±0.46</b>	<b>0.561±0.44</b>	<b>.040</b>	(0.01 a 0.47)
Diferencia CVF (%vp)	22.4±14.3	14.7±11.5	.026	(0.94 a 14.3)
Diferencia sPO <sub>2</sub> (%)	14.8±13.6	11.4±13.1	.335	(-3.5 a 10.2)

**TABLA 3.** Comparación de la diferencia de las pruebas post broncodilatadoras menos las pruebas pre broncodilatadoras de acuerdo al tipo de Tratamiento recibido. \*mas-menos son medias ± DE. Para mayores comentarios ver texto de Resultados.

Variable	r <sup>2</sup> COX	p	IC 95%
Tipo de Tratamiento	.083	.029	(.079 a .870)
Tratamiento Previo por Otro Medico	.088	.031	(.055 a .874)
Diagnostico en el INER	.051	.078	(.891 a 8.91)
Purulencia en el esputo	.088	.020	(1.24 a 12.8)
VEF <sub>1</sub> POSBD (%vp)	.483	.001	(1.13 a 1.58)
VEF <sub>1</sub> POSBD (L)	.189	.003	(2.02 a 31.6)
CVF POSBD (L)	.051	.095	(.89 a 3.88)
CVF POSBD (%vp)	.190	.002	(1.03 a 1.14)

**Tabla 4.** Variables predictoras con significancia estadística en el análisis univariado de ingreso a Urgencias.

Variable	r <sup>2</sup>	β	p	IC 95%
Tipo de Tratamiento	.100	-.317	.014	(-15.3 a -1.82)
Meses ultima sesión de INH	.045	.235	.070	(-0.02 a .59)
Tratamiento Previo por Otro Medico	.074	-.272	.035	(-14.6 a -.535)
Mejoría Tras 2 horas	.154	.393	.002	(.222 a .931)
Antibiótico al Egreso	.325	.570	.000	(9.95 a 22.07)
VEF <sub>1</sub> PREBD (%vp)	.420	-.648	.000	(-25.4 a -13.4)
VEF <sub>1</sub> POSBD (L)	.453	.673	.000	(10.9 a 19.7)
CVF POSBD (L)	.126	.354	.005	(1.66 a 9.17)
CVF POSBD (%vp)	.370	.608	.000	(.377 a .771)
Relación VEF <sub>1</sub> /CVF POSBD (%)	.302	.550	.000	(.343 a .801)
PEF POSBD (L/S)	.305	.553	.000	(2.61 a 6.04)
sPO <sub>2</sub> POSBD (%)	.541	.735	.000	(1.47 a 2.41)
Ingreso a Urgencias	.435	.660	.000	(13.6 a 23.3)
Horas de Observación Urgencias	.420	-.648	.000	(-1.95 a -1.03)
Ingreso a Pabellón	.343	.586	.000	(14.11 a 30.2)
Días de estancia en Sala General	.362	-.602	.000	(-2.77 a -1.34)

**Tabla 5.** Variables predictoras con significancia estadística en el análisis univariado de VEF<sub>1</sub> en %vp POSBD

Variable	r <sup>2</sup>	β	p	IC 95%
Tipo de Tratamiento	.122	-.349	.006	(-6.08 a -1.04)
Empleo o No Profesionalista	.093	.305	.018	(0.65 a 6.70)
Purulencia en la Expectoración	.049	.221	.089	(-.37 a 5.17)
Tratamiento Previo por Otro Medico	.078	-.280	.030	(-5.59 a -.291)
Mejoría tras 2 horas de tratamiento	.789	-.888	.000	(-11.4 a -8.70)
Antibiótico al Egreso	.500	.707	.000	(5.52 a 9.47)
VEF <sub>1</sub> POSBD (L)	.239	.489	.000	(2.23 a 6.18)
VEF <sub>1</sub> POSBD (%vp)	.541	.735	.000	(.210 a .345)
CVF POSBD	.061	.247	.057	(-.044 a 2.89)
CVF POSBD (%vp)	.209	.457	.000	(.080 a .246)
Relación VEF <sub>1</sub> /CVF POSBD (%)	.253	.503	.000	(.109 a .287)
PEF POSBD (L/S)	.154	.393	.002	(.446 a 1.87)
Ingreso a Urgencias	.876	.936	.000	(9.40 a 11.4)
Horas de Observación Urgencias	.838	-.915	.000	(-.88 a -.70)
Ingreso a Pabellón	.350	.591	.000	(5.43 a 11.4)
Días de estancia en Sala General	.324	-.569	.000	(-1.01 a -.456)

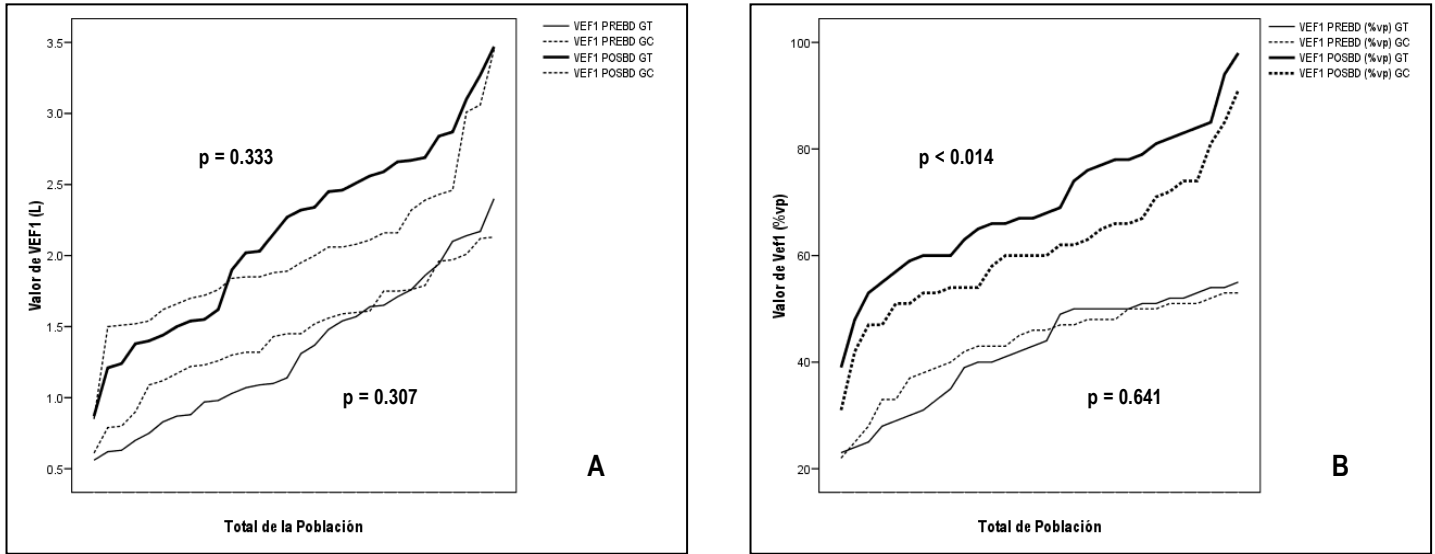
**Tabla 6.** Variables predictoras con significancia estadística en el análisis univariado de sPO<sub>2</sub> POSBD.

Variable	Ingresados (n=5)	Egresados (n=25)	p	IC 95%
Edad (años)	46.4±13.6	39.1±11.1	.313	(-9.35 a 23.9)
<b>Purulencia de Espudo (n/%)</b>	<b>4(80)</b>	<b>7(28)</b>	<b>.047</b>	
<b>Antibiótico al egreso</b>	<b>4(80)</b>	<b>3(12)</b>	<b>.006</b>	
IMC (m <sup>2</sup> /kg)	31±3.2	28.1±3.3	.117	(-0.98 a 6.7)
Frecuencia Cardíaca	130±20.3	110.2±16.4	.096	(-4.9 a 44.4)
Función Pulmonar Basal				
<b>VEF<sub>1</sub> (L)</b>	<b>0.94±0.21</b>	<b>1.4±0.53</b>	<b>.006</b>	<b>(-0.76 a -0.15)</b>
VEF <sub>1</sub> (%vp)	36.2±9.7	43.4±10.1	.181	(-19.0 a 4.5)
sPO <sub>2</sub> FiO <sub>2</sub> 21% (%)	84±2.3	86.4±2.5	.077	(-5.3 a 0.36)
Función Pulmonar Tras Manejo				
<b>VEF<sub>1</sub>(L)</b>	<b>1.38±0.47</b>	<b>2.32±0.59</b>	<b>.007</b>	<b>(-1.51 a 0.35)</b>
<b>VEF<sub>1</sub>(%vp)</b>	<b>50.4±7.19</b>	<b>73.5±10.7</b>	<b>.000</b>	<b>(-32.0 a 14.2)</b>
<b>sPO<sub>2</sub> FiO<sub>2</sub> 21% (%)</b>	<b>84±1.5</b>	<b>94.2±1.8</b>	<b>.000</b>	<b>(-12.1 a -8.3)</b>
<b>Reingreso a Urgencias (n/%)</b>	<b>2 (40)</b>	<b>0(0)</b>	<b>.023</b>	

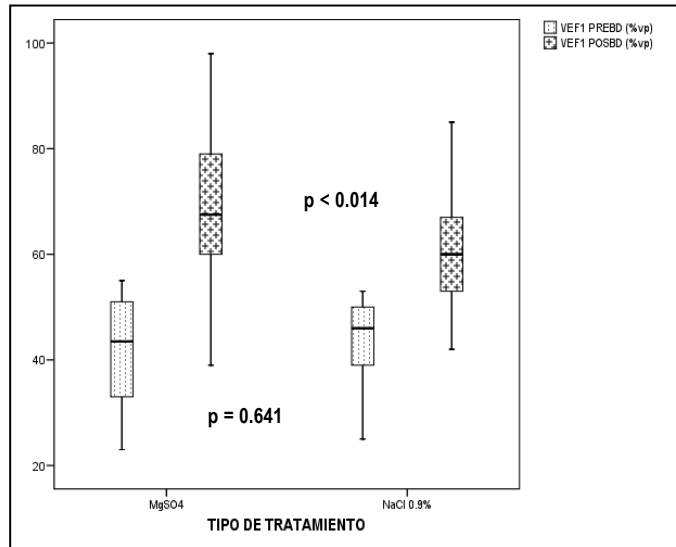
**TABLA 7.** Comparación del Grupo de Tratamiento entre pacientes ingresados y egresados. \*mas-menos son medias ± DE. Para mayores comentarios ver texto de Resultados.

Variable	GT (n=5)	GC (n=13)	p	IC 95%
Edad (años)	46.4±13.6	33.7±14.9	.126	(-0.26 a 12.1)
Peso (kgs.)	74.4±9.2	72±13.1	.672	(-9.8 a 14.60)
<b>Talla (mts.)</b>	<b>1.54±0.06</b>	<b>1.66±0.08</b>	<b>.011</b>	<b>(-0.20 a -0.03)</b>
<b>IMC (m<sup>2</sup>/kg)</b>	<b>31±3.2</b>	<b>25.8±3.7</b>	<b>.019</b>	<b>(1.08 a 9.15)</b>
<b>Frecuencia Cardíaca</b>	<b>130±20.3</b>	<b>109.6±11.7</b>	<b>.088</b>	<b>(-4.33 a 45.1)</b>
Función Pulmonar Basal				
<b>VEF<sub>1</sub> (L)</b>	<b>0.94±0.21</b>	<b>1.5±0.43</b>	<b>.003</b>	<b>(-0.88 a -0.22)</b>
VEF <sub>1</sub> (%vp)	36.2±9.7	42.2±8.8	.268	(-17.9 a 5.88)
sPO <sub>2</sub> FiO <sub>2</sub> 21% (%)	84±2.3	86.1±1.7	.114	(-5.00 a 0.69)
Función Pulmonar Tras Manejo				
VEF <sub>1</sub> (L)	1.38±0.47	1.82±0.42	.113	(-1.02 a 0.13)
VEF <sub>1</sub> (%vp)	50.4±7.19	52.3±12	.687	(-11.9 a 8.14)
sPO <sub>2</sub> FiO <sub>2</sub> 21% (%)	84±1.5	83.2±1.5	.382	(-1.17 a 2.71)
<b>Calificación Global</b>	<b>2.1±1.1</b>	<b>3.7±0.8</b>	<b>.027</b>	<b>(-2.98 a -0.25)</b>
<b>Limitación Actividades</b>	<b>2.1±1.01</b>	<b>3.6±1.2</b>	<b>.028</b>	<b>(-2.78 a 0.19)</b>
<b>Emociones</b>	<b>2±1.1</b>	<b>3.5±1.2</b>	<b>.043</b>	<b>(-2.94 a -0.06)</b>
<b>Síntomas</b>	<b>2±1</b>	<b>3.3±1.1</b>	<b>.040</b>	<b>(-2.61 a -0.06)</b>
<b>Exposiciones</b>	<b>2.3±1.4</b>	<b>4.4±1.0</b>	<b>.024</b>	<b>(-3.86 a -0.39)</b>

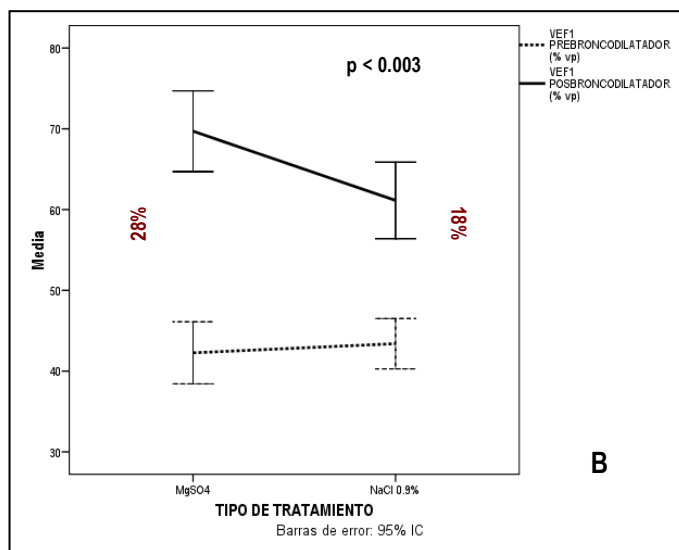
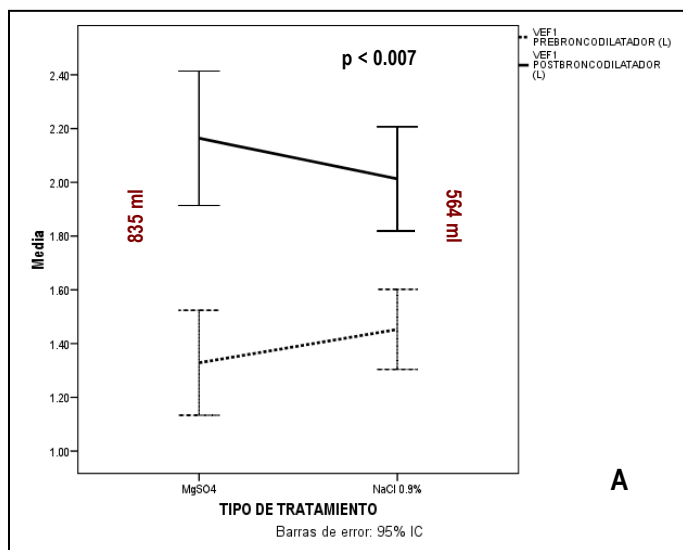
**TABLA 8.** Comparación de todos los ingresados de acuerdo al tipo de Tratamiento recibido. \*mas-menos son medias ± DE. Para mayores comentarios ver texto de Resultados.



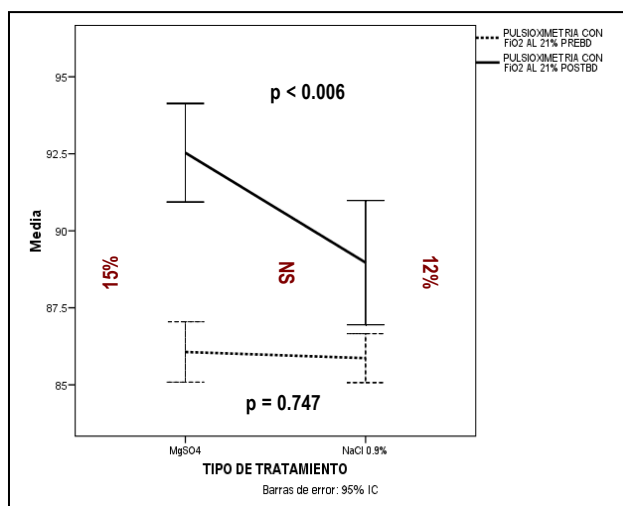
**Figura 1 .** Valores en escala ascendente del VEF1 en litros (A) y VEF1 %vp (B), de todos los pacientes, tanto valores PREBD y POSBD para cada uno de los grupos, con las diferencias entre ellos.



**Figura 2 .** Comparativo del VEF1 %vp medio PREBD y POSBD de acuerdo al tratamiento recibido.



**Figura 3 .** Mostramos la tendencia de cambio en los valores medios de VEF1 en litros (A) y VEF1 %vp (B), de los 2 grupos tanto PREBD como POSBD. Presentamos la diferencia en ml de cambio para cada uno de los grupos.



**Figura 4 .** Mostramos la tendencia de cambio en los valores medios de sPO2, de los 2 grupos tanto PREBD como POSBD. Presentamos la diferencia en % de cambio para cada uno de los grupos.

### Consentimiento Informado

Acepto participar en el estudio: "UTILIDAD DEL SULFATO DE MAGNESIO DE FORMA INHALADA EN EL MANEJO COADYUVANTE EN LA CRISIS DE ASMA GRAVE, EN UNA SALA DE URGENCIAS EN LA CIUDAD DE MÉXICO". Que se realiza en el INER. Estoy enterado que todas las personas con crisis asmática mayores de 15 años pueden participar voluntariamente en dicho estudio.

Durante el estudio, el médico responsable indicará las pruebas necesarias para la adecuada atención. Los estudios adicionales a los indicados por el médico tratante (que se hacen de manera rutinaria ) y que son parte del estudio de investigación, no incluyen NINGUNA prueba invasiva o peligrosa.

Procedimientos: Mi participación consiste en lo siguiente:

- Se me interrogaran antecedentes de mi enfermedad que es el Asma, así como se me evaluara con un examen físico la gravedad de la crisis en la que me encuentro.
- Posterior a ello se me medirán mis constantes vitales, la estatura y peso.
- Se me preguntará sobre cuanto falta de aire tengo y lo reflejaré en una escala de acuerdo a las actividades que realizo y en que momento se presenta.
- Realizaré una inspiración profunda y me mantendré sin respirar "aguantando la respiración" el tiempo máximo que tolere y esta maniobra podrá repetirse dos o tres veces, pudiendo abandonar la prueba en cualquier maniobra con sólo expresarlo al investigador. Durante este tiempo me mantendrán bajo vigilancia de la oxigenación y la frecuencia cardiaca mediante un oxímetro en mi dedo índice derecho.
- Se me medirá 6 veces la saturación de mi sangre por medio de un aparato en mi dedo índice que emite una luz la cual mide la cantidad de oxígeno que hay en mi sangre. Cada medición dura 10 segundos.
- Luego me realizarán un examen de la función de los pulmones que consiste en soplar en un aparato pequeño, llamado espirómetro con una boquilla estéril. Este paso se puede repetir hasta nueve veces dependiendo de cómo realizo la prueba, igualmente podré abandonar la prueba con sólo expresarlo al investigador.
- En caso de que se encuentre comprometida mi oxigenación me realizaran una toma de muestra de sangre arterial que corrobora la gravedad de mi enfermedad en este momento.
- Se me administrara un medicamento que mejorara la función de mis bronquios llamado salbutamol con ipratropio, así mismo se me administrara una droga la cual es el motivo de estudio que se llama sulfato de magnesio el cual recibiré por la vía inhalada y que es seguro su administración, pero en caso de que presente alguna alteración relacionada por el medicamento, tendré la asistencia medica inmediata.
- Así mismo como parte de mi tratamiento recibiré una punción en mi vena del brazo para la administración de un medicamento que disminuirá la inflamación de mis pulmones, que se llama metilprednisolona.
- Me evaluaran a los 90 minutos de recibir mi tratamiento con los estudios ya mencionados previamente.
- Por último contestaré un cuestionario de calidad de vida del paciente asmático antes del momento de mi egreso de urgencias.
- En caso de no mejorar de mis condiciones de respiración, seré hospitalizado para continuar con mi tratamiento.

Utilizare una pinza esterilizada en mi nariz mientras que se realiza el examen de espirometría para que no se escape aire de mis pulmones por mi nariz, sino a través del aparato. Permaneceré sentado durante el

examen. Duración: La duración del estudio en urgencias varía, en promedio 120 min. Y se me citará al mes de ser egresado del INER.

Posibles reacciones al examen de la función pulmonar: Se me ha informado que al vaciar mis pulmones de aire podría tener un leve mareo que se me pasará en unos minutos y por esta razón debe permanecer sentado. También se me informo que no habrá riesgo de contaminación por ninguna enfermedad a través del aparato porque se usarán boquillas estériles. No hay efectos adversos por el uso del sulfato de magnesio inhalado, pese a ello se me comento que administrado en las venas puede disminuir la presión arterial, ocasional mareos, y nauseas, y en algunas ocasiones precipita arritmias del corazón, en caso de recibir punción de mi arteria puedo tener dolor por 15 días.

Ventajas: El estudio sirve para mejorar el tipo de tratamiento del asma en la crisis, y puede llegar a servir para disminuir la probabilidad de que me hospitalice, además de que evaluaran mi calidad de vida por el cuestionario.

### AUTORIZACIÓN PARA PARTICIPAR

Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre para retirarme en cualquier momento sin que sean afectados mi cuidado médico y derechos legales.

Estoy de acuerdo en participar en este estudio y cooperar completamente. Estoy de acuerdo en proporcionar al investigador cualquier información que pueda ser importante para el estudio.

Entiendo que la información colectada durante mi participación en este estudio es clasificada como datos personales sensibles y que no se hará referencia a mi persona por mi nombre en la base de datos del estudio o en algún reporte o publicación relacionada a este estudio. Yo entiendo que la información será usada en cumplimiento de las leyes y regulaciones aplicables.

Estoy de acuerdo en que mis datos médicos estén disponibles para los miembros del Comité de Ética y autoridades sanitarias.

Estoy de acuerdo en que si me retiro del estudio, los datos del estudio colectados antes de mi retiro pueden aun ser procesados con otros datos colectados como parte del estudio clínico.

Entiendo que recibiré una copia de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

Fecha \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Testigo 1 Nombre, firma y relación con el paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 1 Domicilio completo

### DECLARACIÓN DEL (SUB) INVESTIGADOR (MÉDICO DEL ESTUDIO)

Yo, el abajo firmante, certifico que de acuerdo a mi mejor conocimiento, el sujeto que firma esta forma de consentimiento recibió una explicación completa y cuidadosa por mi parte y que entiende claramente la naturaleza, riesgos y beneficios de su participación en este estudio.

\_\_\_\_\_  
Firma del (sub) investigador (médico del estudio)

\_\_\_\_\_  
Fecha









26. ¿Experimentó síntomas de asma como RESULTADO DE ESTAR EXPUESTO A OLORES O PERFUMES FUERTES?

27. ¿Se sintió ASUSTADO POR QUEDARSE SIN ALIENTO?

28. ¿Sintió que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O ENTORNO DEBIDO A LOS OLORES O PERFUMES FUERTES?

29. ¿Su asma ha INTERFERIDO CON DORMIR BIEN POR LA NOCHE?

30. ¿Ha sentido que LUCHA POR AIRE?

¿CUÁN LIMITADO HA ESTADO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

La mayoría no realizadas      Diversas no realizadas      Muy pocas no realizadas      Ninguna limitación

31. Piense en LA GAMA GENERAL DE ACTIVIDADES que le gustaría haber hecho durante las últimas 2 semanas. ¿Qué tanto de la gama de actividades se han limitado por su asma?

Totalmente limitado      Extremadamente limitado      Muy limitado      Limitación moderada      Algo de limitación      Un poco de limitación      Para nada limitado

32. ¿En general, entre TODAS LAS ACTIVIDADES que ha hecho durante las últimas dos semanas, cuán limitado ha estado por el asma?

