

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a man on horseback, holding a staff, surrounded by various heraldic symbols including castles, a lion, and a crown. The Latin text 'UNIVERSITAS CAROLINA ACADÉMIA COACTEMALENSIS INTER CÆTERAS ORBIS CONSPICUA' is inscribed around the perimeter of the seal.

**MANEJO DE CRISIS ASMÁTICA QUE NO RESPONDE
AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL**

JOSÉ DAVID GRAMAJO BARRIOS

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Marzo 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.01.037.2020

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): José David Gramajo Barrios

Registro Académico No.: 200910464

No. de CUI: 1798883580101

Ha presentado, para su **EXAMEN PÚBLICO DE TESIS**, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **MANEJO DE CRISIS ASMÁTICA QUE NO RESPONDE AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL**.

Que fue asesorado por: Dr. Moisés Israel López Pérez, MSc.

Y revisado por: Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la **ORDEN DE IMPRESIÓN** para **marzo 2020**.

Guatemala, 12 de febrero de 2020.



Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/rdigs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 19 de junio de 2019

Doctor

Oliver Adrián Valiente Hernández

DOCENTE COORDINADOR RESPONSABLE

HOSPITAL ROOSEVELT

MAESTRIAS EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Hospital Roosevelt

Presente

Estimado Dr. Valiente Hernández:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **JOSE DAVID GRAMAJO BARRIOS** carne **200910464**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **MANEJO DE CRISIS ASMÁTICA QUE NO RESPONDE AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL**.

Luego de la asesoría, hago constar que el **Dr. JOSE DAVID GRAMAJO BARRIOS**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Moisés I. López Pérez
Neumología y Alergología Pediátrica
Colegiado No. 8118

Dr. Moisés Israel López Pérez, MSc.
Asesor de Tesis

Guatemala, 19 de junio de 2019

Doctor

Oliver Adrián Valiente Hernández

DOCENTE COORDINADOR RESPONSABLE

HOSPITAL ROOSEVELT

MAESTRIAS EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Hospital Roosevelt

Presente

Estimado Dr. Valiente Hernández:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **JOSE DAVID GRAMAJO BARRIOS** carne **200910464**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **MANEJO DE CRISIS ASMÁTICA QUE NO RESPONDE AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL**.

Luego de la revisión, hago constar que el **Dr. JOSE DAVID GRAMAJO BARRIOS**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas, MSc.
Revisor de Tesis



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas, MSc.**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Hospital Roosevelt

Fecha Recepción: 10 de julio 2019

Fecha de dictamen: 02 de octubre 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

José David Gramajo Barrios

"Manejo de crisis asmática que no responde al tratamiento convencional."

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo
MVPM/karin

INDICE DE CONTENIDO

I. INTRODUCCION.....	1
II. ANTECEDENTES	4
2.1. Bases Teóricas	4
III. OBJETIVOS	10
3.1. Objetivo General	10
3.2. Objetivos Específicos	10
IV. MATERIAL Y METODOS.....	11
V. RESULTADOS.....	18
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	32
6.1. CONCLUSIONES	35
6.2. RECOMENDACIONES	36
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37
VIII. ANEXOS	41

RESUMEN

Antecedentes: Asma es la enfermedad crónica más frecuente de la población infantil y motivo de consulta frecuente a emergencias hospitalarias. Se caracteriza por la frecuencia y gravedad de sus crisis y su tratamiento puede complicarse por múltiples factores con impacto negativo en los pacientes.

Objetivo: Determinar la utilidad terapéutica de adicionar a la terapia convencional el uso de Aminofilina en pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo que no responden al tratamiento convencional ingresados en el Hospital Roosevelt.

Diseño y Método: Se realizó un estudio prospectivo de eficacia para comparar la respuesta clínica de dos grupos de pacientes, de entre 5 y 12 años, ingresados con crisis asmática: uno con tratamiento convencional, y otro con pacientes que no resolvieron con tratamiento convencional y se adicionó Aminofilina.

Resultados: La muestra total fue de 55 pacientes, encontrándose que al comparar la respuesta terapéutica entre ambos grupos **NO** fue estadísticamente significativa ($p=0.33$), aunque en el grupo que recibió Aminofilina el 64% tuvo un 75% de mejoría. A diferencia del grupo control en donde el 65% tuvo un 50% de mejoría. Observándose en el grupo con Aminofilina una reducción significativa del tiempo de estancia hospitalaria ($p=0.006$). La incidencia de efectos adversos entre grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$).

Conclusión: Adicionar Aminofilina a los pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo que no responden al tratamiento convencional favorece la mejora de la crisis asmática, aunque, al comparar la respuesta terapéutica del grupo que recibió Aminofilina con el grupo control **NO** fue estadísticamente significativo.

Palabras clave: Asma, Tratamiento, Aminofilina, Pediatría.

I. INTRODUCCION

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por la frecuencia y gravedad de sus crisis, cuyo tratamiento puede verse complicado en algunos pacientes por su dificultad para alcanzar el control, como consecuencia de una pobre adherencia al tratamiento prescrito, técnica inhalatoria inadecuada, exposición alérgica o a desencadenantes y comorbilidades asociadas (1-3).

Según el sistema de información gerencial en salud (SIGSA), del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en Guatemala, los problemas respiratorios aparecen entre las primeras 20 causas de morbilidad durante la niñez y el asma se constituye en causa de mortalidad; durante el año 2015, se registraron 104 muertes por asma en 7 departamentos (4) y es un motivo frecuente de consulta a la emergencias pediátricas de los hospitales, principalmente durante la época fría (1).

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes (1-3). La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central), estimándose que un 50% de estos pacientes graves tiene un mal control de su enfermedad (3). En España, la prevalencia está entre el 7.1 y el 12.9% en niños de 6 a 7 años, y entre el 7.1 y 15.3% durante la adolescencia entre los 13 y 14 años. Estudios realizados estiman una prevalencia de asma en niños del 2.5%. A pesar de los avances en su tratamiento, el asma grave aún se asocia a una gran morbilidad y a una mortalidad que, aunque ha descendido en los últimos años, sigue siendo apreciable. Además, el asma origina altos costes directos e indirectos y son los pacientes con asma grave los que consumen la mayoría de los recursos dedicados a esta enfermedad (5).

La gravedad es una característica intrínseca de esta enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas, implica tanto la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento. Por otra parte, el control es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento, se reduce el riesgo de exacerbaciones, así como los efectos secundarios derivados de la medicación. La identificación adecuada del paciente con asma grave es esencial para un correcto manejo de la enfermedad, principalmente porque de ello depende el tratamiento y el seguimiento de los pacientes, igualmente una evaluación correcta del nivel de control es fundamental

para ajustar adecuadamente el tratamiento. Sin embargo, las recomendaciones para definir el asma como grave y para evaluar el grado de control varían entre las guías (1, 6).

“Asma difícil de tratar” se utiliza para referirse a los pacientes con dificultad para alcanzar el control, como consecuencia de una pobre adherencia, técnica inhalatoria inadecuada, exposición alérgica o a desencadenantes y comorbilidades asociadas. El término “Asma refractaria o resistente al tratamiento” hace referencia a los sujetos que tras haber confirmado un diagnóstico de asma, identificadas y tratadas comorbilidades, requieren de un tratamiento con altas dosis de corticosteroides inhalados (CSI) más un segundo fármaco controlador (agonista β_2 de acción larga [LABA] y/o corticosteroides sistémicos [CSS]) para prevenir una pérdida del control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar de este, mientras que “Asma grave no controlada” incluye pacientes con asma refractaria y aquellos en los que la respuesta al tratamiento de la comorbilidades es incompleta (3).

A pesar de los avances significativos que el tratamiento del asma ha experimentado en las últimas décadas, las crisis, ataques o exacerbaciones asmáticas (asma aguda) siguen siendo la causa más común de consultas en las unidades de emergencia (UE) en pediatría. Cerca de dos millones de niños consultan anualmente por asma aguda y un 20% de ellos recaen y requieren una nueva visita a la UE en las tres semanas siguientes; y el 30% de los niños tratados por crisis asmáticas en las UE tienen que ser hospitalizados por fracaso del tratamiento. En Estados Unidos, las visitas a las UE y las hospitalizaciones por asma aguda representan tres cuartos de los costos directos por asma, lo que significa 6.2 millones de dólares anuales. En España, casi el 6% de las urgencias hospitalarias se deben a asma aguda. En Chile, las consultas por crisis obstructivas pos infecciones virales son la primera causa de consulta en las UE en los meses de invierno en pediatría (5).

El asma aguda es una emergencia médica que debe ser diagnosticada y tratada rápidamente. Los niños con crisis asmática deben ser evaluados en dos dimensiones, una fase estática (determinación de la gravedad de la crisis al ingreso) y una fase dinámica (su respuesta al tratamiento) (5).

La mayoría de las guías coinciden en que hay que evaluar la gravedad de la enfermedad principalmente según el escalón terapéutico que requiere el paciente para conseguir el control. Sin embargo, la definición de gravedad o control y los escalones terapéuticos no

coinciden. Probablemente en relación con esta falta de homogeneidad, expertos coinciden en considerar que el concepto de asma grave no está claro y depende de cada médico (1).

Ante esta situación cobra importancia contar con alternativas terapéuticas para aquellos casos que no responden al tratamiento convencional, a fin de responder de manera pronta y efectiva a las distintas necesidades que estos pacientes presentan.

Este estudio compara la utilidad del tratamiento convencional vs. El tratamiento con Aminofilina a fin de contar con alternativas terapéuticas que permitan la pronta y efectiva evolución de estos casos, siendo parámetros para determinar su utilidad: la mejora en los síntomas, la mejora en la saturación de oxígeno, la mejora en la fuerza de insuflación, así como la posibilidad de efectos secundarios.

Encontrándose que al comparar la respuesta terapéutica entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, aunque en el grupo que recibió Aminofilina el 64% tuvo un 75% de mejoría. A diferencia del grupo control en donde el 65% tuvo un 50% de mejoría. Observándose en el grupo con Aminofilina una reducción significativa del tiempo de estancia hospitalaria. La incidencia de efectos adversos entre grupos no fue estadísticamente significativa.

II. ANTECEDENTES

La crisis aguda de asma constituye un motivo frecuente de consulta en las unidades de emergencia de los hospitales, en muchas ocasiones conlleva a hospitalización y algunas veces el ingreso a las unidades de cuidados intensivos (UCI) y el uso de ventilación mecánica (1-3).

Bonnemay y col., realizaron un estudio clínico que tuvo como propósito evaluar el rol del Sulfato de Magnesio ($MgSO_4$) inhalado en el manejo de las crisis asmáticas, haciendo énfasis más que en la actividad broncodilatadora del $MgSO_4$, contra salbutamol; en evaluar la posible contribución a la broncodilatación, de añadir al tratamiento convencional, una dosis de 3 ml de $MgSO_4$ nebulizado. Los hallazgos de este estudio evidenciaron que el $MgSO_4$ nebulizado tiene una débil acción broncodilatadora utilizado solo pero, que añadido a dosis de Salbutamol recomendadas en los últimos lineamientos para el manejo de crisis asmáticas, aumenta el efecto broncodilatador del mismo y que este aumento alcanza significancia estadística en los pacientes más severamente obstruidos. Otra alternativa puede ser la Aminofilina, anteriormente utilizada y que ha sido modificada para reducir efectos adversos (5-11).

1.1. Bases Teóricas

Se considera como crisis asmática a un episodio agudo de empeoramiento progresivo de la dificultad respiratoria, tos, sibilancias y opresión en el pecho o alguna combinación de estos síntomas. Estas exacerbaciones pueden caracterizarse por aumento en el tiempo espiratorio, el que se puede cuantificar por medio de pruebas de función pulmonar (flujo espiratorio pico o volumen espiratorio forzado en un segundo). Mediciones que son indicadores de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo en los pulmones (1-3, 5-7).

La crisis asmática puede ser motivada por la exposición a un desencadenante (infección respiratoria, alérgenos, ejercicio físico, irritantes u otros) y puede reflejar también una falla en el manejo de la enfermedad. La gravedad de la exacerbación del asma varía de leve a inminencia de falla respiratoria, pudiendo constituir una amenaza para la vida del paciente. La morbilidad y mortalidad del asma están relacionadas a menudo con la subvaloración por parte del paciente, la familia, incluso el médico (6, 12-13).

El Asma es la enfermedad crónica más frecuente en niños y afecta alrededor de 5 a 10% de la población infantil (6). En Estados Unidos genera, aproximadamente, 400.000 hospitalizaciones al año y 4.000 muertes. La mortalidad general está reportada entre 0 y 5 por 100.000, y es mayor en personas de raza negra que tienen menor acceso a servicios de salud. Según el estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) en Latinoamérica, entre 4,1 y 32,1% de los niños tienen asma. No hay duda de que la prevalencia y la morbilidad por la enfermedad han aumentado. Cerca de 40% de los niños con asma han tenido, al menos, una consulta por urgencias o una hospitalización al año como consecuencia de una crisis, lo que resalta el impacto negativo que causan las crisis en términos de calidad de vida, con ausentismo escolar, laboral y costo económico importantes. Se encuentra que más del 50% de los niños asmáticos tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Predomina en el sexo masculino en niños pequeños; en la edad escolar y la adolescencia se presenta predominantemente en el sexo femenino. La morbilidad y la mortalidad se asocian a sub-diagnóstico y a tratamiento inadecuado (8-9, 14-16).

La encuesta “Percepción y Realidad del Asma en América Latina” (AIRLA, por sus siglas en inglés) es la mayor investigación en su tipo sobre el asma realizada en América Latina (17). El estudio buscó determinar la calidad del tratamiento y control de la enfermedad en América Latina; evaluar el conocimiento, la percepción y las actitudes con respecto al asma y valorar si se consiguen las metas propuestas por la comunidad médica internacional en la Iniciativa Global para el ASMA (GINA), que establecen las pautas recomendadas para los métodos de diagnóstico y tratamiento del asma (6,17-18).

Por otro lado el estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) es un estudio multicéntrico e internacional que tiene como objetivo estudiar la epidemiología de asma y las enfermedades alérgicas, describir la prevalencia y gravedad del asma, rinitis y eczema en los niños que viven en diferentes poblaciones, y hacer comparaciones entre países; obtener mediciones basales para la valoración de la tendencia futura en la prevalencia y gravedad de estas enfermedades; y proporcionar un marco para una posterior investigación etiológica en relación a los factores que afectan a estas enfermedades, de tipo genético, de estilo de vida, de ambiente y de cuidados médicos. Se considera que el ISAAC III permitirá determinar con precisión la prevalencia de los síntomas de asma y enfermedades alérgicas en todo el mundo; establecer modificaciones ocurridas en el tiempo y posiblemente brindar nueva visión en relación con la etiología de

estas patologías. Se anticipa que participarán 1.2 millones de niños y adolescentes de 286 centros en 106 países (2-3, 6,19).

En un paciente asmático, la crisis se inicia luego de la exposición a algún factor desencadenante. El problema fundamental es el aumento en la resistencia de las vías aéreas que se produce por edema de la mucosa, aumento de las secreciones y, principalmente, bronco constricción. En la medida en que el proceso no se revierte tempranamente, genera una serie de efectos pulmonares, hemodinámicos y en los músculos respiratorios que ponen al paciente en riesgo de insuficiencia respiratoria y muerte. En el pulmón el aumento de la resistencia de las vías aéreas produce obstrucción a la salida del aire que lo lleva a hiperinsuflación. Clínicamente se observa como prolongación del tiempo espiratorio y la espiración activa, que normalmente es un proceso totalmente pasivo por las características elásticas del pulmón (1-3, 6).

Al aumentar la presión dentro de los alvéolos por el aire atrapado, es necesario realizar un esfuerzo inspiratorio mayor para generar un gradiente de presión entre la atmósfera y el alvéolo que permita la entrada de aire, lo que produce aumento del trabajo respiratorio. Desde el punto de vista de la gasometría, se encuentra hipoxemia por alteración de la ventilación-perfusión, trastorno de difusión por edema e, inicialmente, alcalosis respiratoria como respuesta a la hipoxemia. En la hemodinamia, el cambio en las presiones intratorácicas generado por la obstrucción y la hiperinsuflación, produce alteraciones que llevan a bajo gasto cardiaco que deben ser reconocidas rápidamente, dado que un porcentaje alto de muertes por asma se debe a colapso circulatorio (1-3).

Durante la inspiración, el aumento de la presión negativa, que puede llegar hasta 100 mmHg, aumenta en forma importante el retorno venoso a la aurícula derecha y el ventrículo derecho, y desplaza el tabique interventricular a la izquierda, lo cual disminuye el volumen de eyección del ventrículo izquierdo y aumenta el flujo pulmonar con riesgo de edema pulmonar. Durante la espiración aumenta la presión intratorácica, la cual se hace positiva alrededor del corazón, y se pierde el gradiente de presiones que permite el adecuado retorno venoso, disminuyéndolo. También por la hiperinsuflación existe un aumento en la resistencia vascular pulmonar que va a disminuir igualmente el retorno venoso. En los músculos respiratorios, la obstrucción aumenta el trabajo respiratorio y la hiperinsuflación los pone en desventaja al no poder llegar a su tamaño después de cada contracción, lo que finalmente lleva a fatiga muscular, disminución del volumen minuto, hipercapnia e insuficiencia respiratoria (1-3, 6, 8).

Los objetivos del tratamiento de las crisis son: revertir con rapidez la obstrucción de la vía aérea, corregir clínicamente la hipoxemia, restaurar la función pulmonar lo antes posible y establecer un plan de manejo a largo plazo para evitar nuevas crisis (1, 3, 19).

Los agonistas $\beta - 2$ de acción rápida son la piedra angular en el tratamiento de la crisis asmática. Actúan estimulando la síntesis de AMP cíclico, que es el metabolito activo responsable de la relajación del músculo liso. Los agonistas $\beta - 2$ inhalados de acción rápida pueden administrarse en intervalos regulares. Los estudios han demostrado que se observan mejores resultados en revertir la obstrucción de la vía aérea con dosis repetidas de estos fármacos; se recomiendan tres tratamientos cada 20 a 30 minutos, cada uno en forma de nebulización o inhalación durante la primera hora de intervención (6, 19-21).

El agonista $\beta - 2$ de acción corta más usado es el salbutamol; en niños, la dosis mínima de salbutamol sugerida para nebulización en el servicio de urgencias es de 2,5 mg. Se puede calcular según el peso, a razón de 0,15 mg/kg, sin pasar de 5 mg por dosis cada 20 minutos por tres dosis, o en nebulización continua, de 10 a 15 mg por hora (0,5 mg/kg por hora) de preferencia con oxígeno a un flujo de 6 a 8 litros por minuto. Se debe diluir con un mínimo de 4 ml de solución salina al 0,9%. Varios estudios han demostrado que también se puede obtener un efecto farmacológico equivalente con agonistas $\beta - 2$ de acción corta con inhalador de dosis medida con espaciador bajo control médico(6, 19-21).

Cuando no se puede realizar la inhalación por la edad del paciente y por falta de coordinación, agitación o dificultad respiratoria, se considera que es más efectiva la broncodilatación con la terapia por nebulización. Las dosis y la frecuencia de administración de los agonistas $\beta - 2$ de acción corta deben ser evaluadas de acuerdo con la respuesta del paciente y los indicadores de posible toxicidad, como taquicardia excesiva y alteraciones electrolíticas. Se sabe que el inicio de acción de los agonistas $\beta - 2$ es temprano, en los primeros 5 minutos, pero la duración del efecto broncodilatador en pacientes con crisis asmática grave permanece incierto. Los agonistas $\beta - 2$ de acción prolongada no se utilizan en el tratamiento de la crisis asmática aguda por su inicio de acción retardada. No obstante, se dispone de un nuevo fármaco, el formoterol, que es un agonista $\beta - 2$ de acción prolongada con efectos farmacológicos terapéuticos dentro de los primeros 5 a 9 minutos después de su administración (2, 6, 19 - 22).

La Aminofilina es una mezcla de teofilina y etilendiamina, que consigue que el principio activo sea 20 veces más soluble en agua. Así 100 mg de Aminofilina equivalen a 81.8 mg

de teofilina anhidra. Y se recomienda para el tratamiento de: bronco constricción y asma agudo grave. El tratamiento debe ir orientado al mantenimiento de niveles plasmáticos estables de Aminofilina entre 10-20 mcg /ml. En infusión continúa 500mcg/kg/hora ajustando la dosis según niveles de teofilina plasmática (7, 10, 14, 16).

Niños: Crisis asmática, 5 mg/kg en inyección lenta. En infusión depende de la edad

- de 6 meses a 9 años: 1mg/kg/hora

- de 10-16 años 800 mcg/kg/hora, ajustando igualmente según niveles.

Contraindicaciones: Alergia al medicamento o bases xánticas. Insuficiencia hepática, renal e insuficiencia cardiaca. Precaución en pacientes con glaucoma, úlcera gástrica, hipertensión grave, hipertiroidismo, lesión miocárdica grave, hipoxemia intensa o recién nacidos (10, 14).

Efectos adversos: Se manifiestan con niveles plasmáticos de teofilina superiores a 20 mcg/ml: -Gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hematemesis o hemorragia intestinal. -Sistema nervioso: irritabilidad, nerviosismo, insomnio, cefaleas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas. -Cardiovascular: palpitaciones, taquicardia, vasodilatación periférica, hipotensión. -Otros: fiebre, hipoglucemia, erupciones cutáneas, reducción del tiempo de protrombina, aumento de GOT sérica (7, 10, 14).

Warren Bierman, William Pierson y Asher Tal, publicaron en 1974 un puntaje de evaluación de crisis asmática empleando como parámetros clínicos la frecuencia respiratoria, sibilancias, relación inspiración/expiración y el uso de musculatura accesoria con lo cual evaluaban la evolución clínica de los pacientes pediátricos con afectación respiratoria (17, 20, 22).

De acuerdo con el GINA 2017, la Aminofilina y la teofilina recaen en la categoría de tratamiento de plan alternativo, con evidencia tipo B, en ediciones previas no se recomendaba su uso de manera rutinaria en exacerbaciones de asma por los efectos secundarios documentados, particularmente en pacientes tratados previamente con teofilina. En ésta edición se incluye en el tratamiento control inicial sobre todo en pacientes adolescentes con síntomas de crisis asmática o necesidad de B2 agonistas de acción corta más de 2 veces a la semana, y en niños como otra opción con sustancias

liberadoras de teofilina a dosis bajas, aunque en niños pequeños se destaca como un tercer controlador (6).

Según referencias de expertos neumólogos, la acción antiinflamatoria de la Aminofilina administrada en dosis bajas es capaz de potenciar notablemente la acción de los corticosteroides sobre la expresión genética de la inflamación característica en los casos de asma de difícil manejo o asma no controlada, por lo que es importante comprobar su efectividad comparándola con el tratamiento convencional de estos casos a fin de establecer su utilidad como tratamiento alternativo (7,10).

III. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Determinar la utilidad terapéutica de adicionar a la terapia convencional el uso de Aminofilina en los pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo que no responden al tratamiento convencional ingresados en el Hospital Roosevelt.

3.2. Objetivos Específicos

3.2.1. Comparar la respuesta al tratamiento de pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo ingresados en el Hospital Roosevelt con Aminofilina frente al tratamiento convencional.

3.2.2. Determinar la utilidad del tratamiento en pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo, ingresados en el Hospital Roosevelt, con Aminofilina y el tratamiento convencional en términos de mejora en la saturación de oxígeno, reducción de las manifestaciones clínicas y mejora en la medida de la fuerza de insuflación.

3.2.3. Determinar la seguridad del uso de Aminofilina en pacientes pediátricos por crisis asmática de difícil manejo ingresados en el Hospital Roosevelt.

3.2.4. Identificar factores que pueden afectar la respuesta al tratamiento de pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo ingresados en el Hospital Roosevelt con Aminofilina frente al tratamiento convencional

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1. Tipo y diseño de la investigación

Se realizó un estudio prospectivo, de eficacia, para comparar la respuesta de dos grupos de pacientes pediátricos ingresados al Hospital Roosevelt con crisis asmática de difícil manejo al tratamiento convencional y tratamiento alternativo con Aminofilina intravenosa.

4.2. Definiciones operacionales

4.2.1. Definición de variables

A fin de determinar la eficacia de los tratamientos probados fueron evaluadas tres variables:

- Crisis asmática de difícil manejo que no responde al tratamiento convencional.
- Respuesta terapéutica con Aminofilina intravenosa
- Efectos adversos al uso de la Aminofilina intravenosa

4.2.2. Pertinencia de variables

Para determinar el grado de eficacia se midió la capacidad de los medicamentos para producir una mejora en la crisis asmática de los pacientes estudiados en esta investigación.

Para tal efecto se utilizó la siguiente fórmula:

$$RA / RE$$

Donde RA= Resultados Alcanzados y RE= Resultados Esperados (24)

Cuantificada como porcentaje de acuerdo a la siguiente tabla:

RANGOS	PUNTOS
0 – 20%	0
21 – 40%	1
41 – 60%	2
61 – 80%	3
81 – 90%	4
> 91%	5

Correspondiendo 5 puntos a la mayor eficacia y el 100% a los resultados esperados (24).

Los criterios para valoración de la eficacia son los siguientes:

CRITERIO	VALOR
Mejora en la evaluación clínica (cede el broncoespasmo, disminuye las sibilancias, disminuye sensación de opresión en el pecho, cede la tos)	25%
Mejora el nivel de saturación de Oxígeno (arriba del 94% con oxígeno ambiental del 21%)	25%
Mejora la fuerza de insuflación (parámetros de acuerdo a edad medidos por espirometría)	25%
Ausencia de complicaciones (arritmia, mareos, náuseas, etc.)	25%

Cada uno de los 4 criterios representó un 25% del total de los parámetros que fueron definidos para determinar la utilidad de la Aminofilina como alternativa terapéutica para los pacientes pediátricos con asma no controlada, comparando su evolución desde la primera vez que se evaluó al paciente al ingreso con el momento del egreso.

El primer criterio se evaluó a través de la mejoría de manifestaciones clínicas de ingreso, el segundo a través de la mejoría de la saturación de oxígeno, el tercero se evaluó por medio de espirometría a través de la mejoría en la fuerza de insuflación comparando con los parámetros de ingreso y el cuarto se evaluó clínicamente a través de falta de complicaciones documentadas luego de haber iniciado el tratamiento.

4.2.3. Operativización de variables

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medida	Escala de Medición
<p>Crisis asmática de difícil manejo que no responde al tratamiento convencional.</p>	<p>Episodio agudo de empeoramiento progresivo de la dificultad respiratoria, tos, sibilancias y opresión en el pecho o alguna combinación de estos síntomas, que requieren de un tratamiento con altas dosis de corticosteroides inhalados (CSI) más un segundo fármaco controlador (agonista β_2 de acción larga [LABA] y/o corticosteroides sistémicos [CSS]) para prevenir una pérdida del control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar de este.</p>	<p>Evaluación de los siguientes criterios (al ingreso y luego de tratamiento convencional):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta clínica a través de la escala de valoración clínica de Tal. • Saturación de oxígeno. • Fuerza de insuflación. <p>Ver Anexo 2</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Presencia de manifestaciones clínicas que identifican crisis asmática</p> <p>Nivel de saturación de oxígeno</p>	<p>Intervalo Escala de Tal</p>

<p>Respuesta terapéutica con Aminofilina intravenosa</p>	<p>La Aminofilina es una xantina que es el complejo de teofilina más etilendiamina la cual proporciona niveles plasmáticos equivalentes al 80 % de los obtenidos con la misma dosis de teofilina anhidra.</p>	<p>Evaluación de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejoría clínica según disminución de puntaje de acuerdo a Escala de Tal. • Aumento de saturación de oxígeno. • Mejora la fuerza de insuflación (parámetros de acuerdo a edad medidos por espirometría) <p>Ver Anexo 2</p>	<p>Fuerza de insuflación</p>	<p>Intervalo (con escala establecida a anteriormente)</p>
<p>Efectos adversos al uso de la Aminofilina</p>	<p>Gastrointestinales -Sistema nervioso -Cardiovascular. -Otros</p>	<p>Complicaciones y riesgos observados por el uso de Aminofilina (ver pg.8)</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>
<p>Factores que pueden</p>	<p>Procedencia: Lugar de origen.</p>	<p>Lugar de procedencia: • Departamento</p>	<p>Lugar</p>	<p>Nominal</p>

afectar la respuesta al tratamiento	<p>Edad: Tiempo desde el nacimiento.</p>	<p>Edad en años de 5 a 12 años</p>	Cualitativa	Años	Nominal
	<p>Sexo: Conjunto de características biológicas que nos dividen en masculino y femenino.</p>	<p>Sexo: • Masculino • Femenino</p>	Cualitativa	Sexo	Nominal
	<p>Factores predisponentes: Afección u observación que aumenta el riesgo de una persona de presentar una afección o enfermedad.</p>	<p>Factores predisponentes: • Asma por antecedente • Bronquitis • PCI • Rinitis alérgica • Tratamiento interrumpido • Tratamiento inadecuado • Otros procesos infecciosos</p>	Cualitativa	Factores predisponentes	Nominal

4.2.4. Concordancia de objetivos y variables

Estas variables contribuyen al logro de los objetivos mediante la valoración de criterios de eficacia y riesgo, en los tratamientos de pacientes pediátricos ingresados por crisis asmática de difícil manejo en el Hospital Roosevelt que cumplen con los criterios de inclusión.

4.3. Selección de la muestra

4.3.1. Selección de sujetos de estudio:

Criterios de inclusión:

Pacientes comprendidos entre los 5 y los 12 años, ingresados en el Hospital Roosevelt, con crisis asmática que no responde a tratamiento convencional y que cumplen alguna de las siguientes características:

- Exacerbaciones graves frecuentes: 2 o más exacerbaciones que requieren el uso de corticosteroides sistémicos durante más de 3 días cada una durante un año previo.
- Exacerbaciones que requieren al menos una hospitalización, ingreso en Unidad de cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica no invasiva durante el año previo.
- Asma controlada que empeora al reducir altas dosis de corticoides inhalados o sistémicos o nuevas terapias biológicas.

Criterios de exclusión:

Pacientes con tratamiento ambulatorio o que no cumplen criterios de inclusión.

4.3.2. Distribución de grupos a estudiar

Los pacientes incluidos en el estudio por cumplir los criterios de inclusión serán distribuidos de forma aleatoria estratificada por conglomerado, en dos grupos:

GRUPO	INDIVIDUOS
A:Casos	Pacientes que habiendo recibido tratamiento convencional, no resolvieron su problema de asma y se les adiciona tratamiento con Aminofilina intravenosa.
B:Controles	Pacientes que recibirán tratamiento convencional con broncodilatadores β 2-agonistas, corticosteroides y oxigenoterapia

4.3.3. Fórmula utilizada para cálculo de la muestra

Durante el diseño de esta investigación se propuso calcular el tamaño de la muestra utilizando la siguiente fórmula

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2 (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

En donde:

n es el tamaño de la muestra

N el tamaño de población de pacientes asmáticos

Z es el nivel de confianza (95%) = 1.96

p es la probabilidad de que los pacientes seleccionados presenten asma

d es el margen de error considerado d^2 (5%)

q es el complemento de p = 1-p

Sin embargo, según fue previsto, dado el reducido número de pacientes ingresados por crisis asmática no controlada, durante el período de ejecución de la investigación, se incluyó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

4.4. Colecta y análisis de la información

4.4.1. Instrumento y procedimiento de la información

Para la colecta de la información se elaboró un formato que incluyó datos generales del paciente, motivo de ingreso, descripción de tratamiento previo y una tabla para anotar las mediciones de los criterios definidos como variables, en tres momentos: al ingreso, al terminar el tratamiento y 48 horas después de concluido el tratamiento o previo a su egreso.

Los recursos necesarios aparecen descritos en el inciso 9, presupuesto.

4.4.2. Aspectos éticos a considerar en la colecta de la información:

Durante todo el desarrollo de esta investigación se respetó los principios éticos de respeto a la autonomía de los pacientes o sus tutores, beneficencia y no maleficencia, garantizando la justicia y la equidad en el trato.

Se tuvo especial cuidado en la prevención del riesgo, disminuyendo y controlando al máximo el posible riesgo que implica el uso de los medicamentos en estudio y considerando la respuesta más efectiva ante la posibilidad de complicaciones.

Para la realización de esta investigación se contó con la autorización de las autoridades del Hospital Roosevelt, incluido el comité de ética, las autoridades de post grado de la Universidad de San Carlos de Guatemala, y el consentimiento de los médicos tratantes de los pacientes incluidos, quienes oportunamente serán informados de los resultados obtenidos.

4.5. Procedimientos de análisis de la información

La información se colectó en una base de datos, elaborada a partir de una hoja de cálculo en Excel, que fue incorporada y analizada con el software estadístico Epiinfo, realizando análisis estadístico de diferencia utilizando P y T para el cálculo de significancia, definida en $P < 0.05$ (IC 95%), los resultados, una vez validados, serán socializados a nivel interno con personal médico del Hospital Roosevelt y se buscará su publicación y presentación en congresos de medicina pediátrica.

V. RESULTADOS

Tabla 1.

Procedencia	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
Chiquimula	0	0.0	1	2.6	1	1.8
El Progreso	0	0.0	1	2.6	1	1.8
Escuintla	2	11.8	3	7.9	5	9.1
Guatemala	11	64.7	28	73.7	39	70.9
Mixco	4	23.5	3	7.9	7	12.7
Sololá	0	0.0	1	2.6	1	1.8
Totonicapán	0	0.0	1	2.6	1	1.8
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.124488
P(T<=t) dos colas	0.248976

La procedencia del paciente no fue estadísticamente significativa entre grupos ($p = 0.24$), y ambos presentaron una distribución similar con un predominio marcado (mayor del 60%) de los pacientes que procedían de la capital de Guatemala.

Tabla 2.

Edad (en años)	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
5	2	11.8	9	23.7	11	20.0
6	1	5.9	6	15.8	7	12.7
7	4	23.5	4	10.5	8	14.5
8	4	23.5	4	10.5	8	14.5
9	3	17.6	5	13.2	8	14.5
10	3	17.6	5	13.2	8	14.5
11	0	0.0	4	10.5	4	7.3
12	0	0.0	1	2.6	1	1.8
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

	Grupo A	Grupo B
Media	7.48	7.07
P(T<=t) una cola	0.010469	
P(T<=t) dos colas	0.020938	

La edad fue estadísticamente significativa entre grupos ($p = 0.02$), sin embargo, hay que tomar en cuenta que hubo diferencia en la distribución de ambos grupos, en el grupo que recibió Aminofilina los pacientes entre 7 y 8 años representaron casi el 50%, a diferencia que en los pacientes del grupo control en los que su distribución por edad fue más homogénea entre cada rango etáreo.

Tabla 3.

Sexo	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
Femenino	8	47.1	16	42.1	24	43.6
Masculino	9	52.9	22	57.9	31	56.4
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.074403
P(T<=t) dos colas	0.148806

El sexo de los pacientes no fue una variable estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0.14$), los cuales presentaron una distribución similar, con un predominio leve del sexo femenino, que en el total de casos representó el 56%.

Tabla 4.

Factores predisponentes	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
Asma por antecedente	15	50.0	17	33.3	32	39.5
Bronquitis	0	0.0	3	5.9	3	3.7
PCI	0	0.0	1	2.0	1	1.2
Rinitis alérgica	2	6.7	1	2.0	3	3.7
Tratamiento interrumpido	4	13.3	7	13.7	11	13.6
Tratamiento inadecuado	2	6.7	3	5.9	5	6.2
Otros procesos infecciosos asociados	7	23.3	19	37.2	26	32.1
Total	30	100.0	51	100.0	81	100.0

P(T<=t) una cola	0.014467
P(T<=t) dos colas	0.028934

Los factores predisponentes que refirieron en la encuesta o que se evidenciaron a través de los estudios realizados durante su estancia hospitalaria fueron: Antecedente de asma, Bronquitis, Hipertrofia amigdalina, Neumonía atípica, Neumonía bacteriana, Neumonía viral, PCI, Rinitis alérgica, Tratamiento interrumpido, y Tratamiento inadecuado. Tener 1 o más factores predisponentes en los pacientes fue estadísticamente significativo entre ambos grupos ($p = 0.02$), sin embargo, hay que tomar en cuenta que hubo diferencia en la distribución de ambos grupos, en el grupo que recibió Aminofilina el factor predisponente fue el antecedente de asma (con más del 50%). En el grupo control, a pesar de que el antecedente de asma representó la tercera parte, los procesos infecciosos representaron el 43% del total de casos, los factores enlistados con mayor frecuencia fueron (de mayor a menor): Antecedente de asma, Neumonía bacteriana, Tratamiento interrumpido.

Tabla 5.

Gravedad ingreso	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
Leve	1	5.9	20	52.6	21	38.2
Moderada	15	88.2	18	47.4	33	60.0
Severa	1	5.9	0	0.0	1	1.8
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.185267
P(T<=t) dos colas	0.370535

Puntaje según Escala de Tal (al ingreso)	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
1	0	0.0	0	0.0	0	0.0
2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
3	0	0.0	3	7.9	3	5.5
4	1	5.9	17	44.7	18	32.7
5	4	23.5	15	39.5	19	34.5
6	6	35.3	2	5.3	8	14.5
7	2	11.8	1	2.6	3	5.5
8	3	17.6	0	0.0	3	5.5
9	1	5.9	0	0.0	1	1.8
10	0	0.0	0	0.0	0	0.0
11	0	0.0	0	0.0	0	0.0
12	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.161099
P(T<=t) dos colas	0.322199

Tabla 6.

Gravedad al terminar tratamiento	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
Leve	17	100.0	38	100.0	55	100.0
Moderada	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Severa	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.211325
P(T<=t) dos colas	0.42265

Puntaje según Escala de Tal (al terminar el tratamiento)	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
1	6	35.3	19	50.0	25	45.5
2	11	64.7	19	50.0	30	54.5
3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10	0	0.0	0	0.0	0	0.0
11	0	0.0	0	0.0	0	0.0
12	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.089520
P(T<=t) dos colas	0.179041

Tabla 7.

Gravedad al egreso	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
Leve	17	100.0	38	100.0	55	100.0
Moderada	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Severa	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.211325
P(T<=t) dos colas	0.42265

Puntaje según Escala de Tal (al egreso)	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
1	5	29.4	23	60.5	28	50.9
2	12	70.6	14	36.8	26	47.3
3	0	0.0	1	2.6	1	1.8
4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10	0	0.0	0	0.0	0	0.0
11	0	0.0	0	0.0	0	0.0
12	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.132189
P(T<=t) dos colas	0.264377

La gravedad de la crisis asmática de los pacientes de ambos grupos, determinada por parámetros clínicos, usando puntaje de la Escala de Tal, no fue estadísticamente significativa en ninguno de los tiempos de evaluación, $p = 0.37$ al ingreso, $p = 0.42$ al terminar el tratamiento, y $p = 0.42$ al egreso. Sin embargo, en la distribución de casos de la gravedad al ingreso, la mayoría de pacientes del grupo que recibió Aminofilina (88%) alcanzó un puntaje entre 5 y 8 (moderada), y en el grupo control, los pacientes que tuvieron puntaje de gravedad leve y moderada fue muy similar (52% vs 47%). Al evaluar puntaje de Escala de Tal al egreso 60% del grupo que recibió Aminofilina disminuyó a 1 punto, en comparación con el grupo control en el que el 70% disminuyó a 2 puntos.

Tabla 8.

Flujo espiratorio máximo (medido por espirometría) al ingreso	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
90 – 100%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
80 – 89%	0	0.0	1	2.6	1	1.8
70 – 79%	2	11.8	22	57.9	24	43.6
60 – 69%	9	52.9	12	31.6	21	38.2
50 – 59%	6	35.3	3	7.9	9	16.4
40 – 49%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
30 – 39%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20 – 29%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Menor a 20%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.166725
P(T<=t) dos colas	0.33345

Tabla 9.

Flujo espiratorio máximo (medido por espirometría) al egreso	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
90 – 100%	1	5.9	3	7.9	4	7.3
80 – 89%	11	64.7	15	39.5	26	47.3
70 – 79%	5	29.4	20	52.6	25	45.5
60 – 69%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
50 – 59%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
40 – 49%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
30 – 39%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20 – 29%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Menor a 20%	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.097508
P(T<=t) dos colas	0.195016

La evaluación de PEF al ingreso y al egreso entre ambos grupos, no fue estadísticamente significativa, $p = 0.33$ al ingreso y $p = 0.19$ al egreso, mostrando una distribución similar entre ambos grupos. Sin embargo, se observa una marcada mejoría en la valoración posterior al tratamiento al egreso, lo que concuerda con la mejoría clínica y descenso de puntaje en la escala de Tal evidenciados en las tablas anteriores.

Tabla 10.

Estancia hospitalaria (en días)	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
1 día	0	0.0	1	2.6	1	1.8
2 días	0	0.0	1	2.6	1	1.8
3 días	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4 días	2	11.8	1	2.6	3	5.5
5 días	6	35.3	9	23.7	15	27.3
6 días	5	29.4	6	15.8	11	20.0
7 días	3	17.6	9	23.7	12	21.8
8 días	1	5.9	4	10.5	5	9.1
9 días	0	0.0	1	2.6	1	1.8
10 días	0	0.0	3	7.9	3	5.5
11 días	0	0.0	2	5.3	2	3.6
12 días o más	0	0.0	1	2.6	1	1.8
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

	Grupo A	Grupo B
Media	5.5071	5.4192
P(T<=t) una cola	0.0033	
P(T<=t) dos colas	0.0066	

La variable que representó mayor significancia estadística entre ambos grupos fue la estancia hospitalaria, con una $p = 0.006$, en donde se evidenció que los pacientes a los que se les administró Aminofilina tuvieron rangos menores de horas de estancia hospitalaria comparados con el grupo control, sin embargo, la diferencia entre las medias de ambos grupos fue mínima.

Tabla 11.

Frecuencia de efectos adversos	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
Más de 4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
3	0	0.0	4	10.5	4	7.3
2	1	5.9	1	2.6	2	3.6
1	8	47.1	17	44.7	25	45.5
Ninguno	8	47.1	16	42.1	24	43.6
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

	Grupo A	Grupo B
Media	0.5882	0.7631
P(T<=t) una cola	0.046254	
P(T<=t) dos colas	0.092508	

Tabla 12.

Efectos adversos	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
Ansiedad	1	5.6	4	8.5	5	7.7
Taquicardia	6	33.3	14	29.8	20	30.8
Temblor	3	16.7	10	21.3	13	20.0
Vómitos	0	0.0	3	6.4	3	4.6
Otros	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ninguno	8	44.4	16	34.0	24	36.9
Total	18	100.0	47	100.0	65	100.0

P(T<=t) una cola	0.007979
P(T<=t) dos colas	0.015958

La incidencia de efectos adversos entre grupos no fue estadísticamente significativa, $p = 0.09$, se observó distribución similar, con 1 o ningún efecto adverso en la mayoría de casos en ambos grupos. En ambos grupos la mayoría no presento efectos adversos y de los pacientes que si los presentaron, el efecto adverso más frecuente fue la taquicardia. Al comparar frecuencia de todos los efectos se obtuvo un resultado significativo con una $p = 0.015$.

Tabla 13.

Respuesta terapéutica	Grupo A (Casos)	%	Grupo B (Controles)	%	Total	%
25% mejoría	0	0.0	0	0.0	0	0.0
50% mejoría	6	35.3	25	65.8	31	56.4
75% mejoría	11	64.7	13	34.2	24	43.6
100% mejoría	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	17	100.0	38	100.0	55	100.0

P(T<=t) una cola	0.16863
P(T<=t) dos colas	0.337261

Al comparar la respuesta terapéutica entre ambos grupos, utilizando los 4 criterios de base establecidos en el inciso 5 (Mejora en la evaluación clínica, Mejora en la saturación de oxígeno, Mejora en la fuerza de insuflación, Complicaciones/Efectos adversos) se estableció que no fue estadísticamente significativo, $p = 0.33$, aunque en el grupo de pacientes que recibió Aminofilina el 64% tuvo un 75% de mejoría, a diferencia del grupo control en donde el 65% tuvo un 50% de mejoría.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Se utilizó un intervalo de confianza del 95%, con significancia determinada a través del valor $P = <0.05$ para el análisis estadístico de los resultados.

La procedencia del paciente no fue estadísticamente significativa entre grupos ($p = 0.24$), y ambos presentaron una distribución similar con un predominio marcado (mayor del 60%) de los pacientes que procedían de la capital de Guatemala.

La edad, por otro lado, si fue estadísticamente significativa entre grupos ($p = 0.02$), sin embargo, hay que tomar en cuenta que hubo diferencia en la distribución de ambos grupos, en el grupo que recibió Aminofilina los pacientes entre 7 y 8 años representaron casi el 50%, a diferencia que en los pacientes del grupo control en los que su distribución por edad fue más homogénea entre cada rango etáreo. Los resultados son similares a los esperados en base a los datos ya obtenidos en donde el rango etáreo más afectado es entre 6 y 7 años.

El sexo de los pacientes tampoco fue una variable estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0.14$), los cuales presentaron una distribución similar, con un predominio leve del sexo femenino, que en el total de casos representó el 56%, resultados compatibles con los esperados según la literatura que reporta predominio en el sexo masculino en niños pequeños y en la edad escolar y la adolescencia se presenta predominantemente en el sexo femenino.

Los factores predisponentes que refirieron en la encuesta o que se evidenciaron a través de los estudios realizados durante su estancia hospitalaria fueron: Antecedente de asma, Bronquitis, Hipertrofia amigdalina, Neumonía atípica, Neumonía bacteriana, Neumonía viral, PCI, Rinitis alérgica, Tratamiento interrumpido, y Tratamiento inadecuado. Tener 1 o más factores predisponentes en los pacientes fue estadísticamente significativo entre ambos grupos ($p = 0.02$), sin embargo, hay que tomar en cuenta que hubo diferencia en la distribución de ambos grupos, en el grupo que recibió Aminofilina el factor predisponente fue el antecedente de asma (con más del 50%), sin embargo en el grupo control, a pesar de que el antecedente de asma representó la tercera parte, los procesos infecciosos representaron el 43%. Del total de casos, los factores enlistados con mayor frecuencia

fueron (de mayor a menor): Antecedente de asma, Neumonía bacteriana, Tratamiento interrumpido.

La gravedad de la crisis asmática de los pacientes de ambos grupos, determinada por parámetros clínicos, usando puntaje de la Escala de Tal, no fue estadísticamente significativa en ninguno de los tiempos de evaluación, $p = 0.37$ al ingreso, $p = 0.42$ al terminar el tratamiento, y $p = 0.42$ al egreso. Sin embargo, en la distribución de casos de la gravedad al ingreso, la mayoría de pacientes del grupo que recibió Aminofilina (88%) alcanzó un puntaje entre 5 y 8 (moderada), y en el grupo control, los pacientes que tuvieron puntaje de gravedad leve y moderada fue muy similar (52% vs 47%). Al evaluar puntaje de Escala de Tal al egreso 60% del grupo que recibió Aminofilina disminuyó a 1 punto, en comparación con el grupo control en el que el 70% disminuyó a 2 puntos.

La evaluación de PEF al ingreso y al egreso entre ambos grupos, tampoco fue estadísticamente significativa, $p = 0.33$ al ingreso y $p = 0.19$ al egreso, con una distribución similar entre ambos grupos en cada caso, observándose una marcada mejoría después del tratamiento al egreso, lo que concuerda con la mejoría clínica y descenso de puntaje en la escala de Tal evidenciados en las tablas anteriores.

La variable que representó mayor significancia estadística entre ambos grupos fue la estancia hospitalaria, con una $p = 0.006$, en donde se evidenció que los pacientes a los que se les administró Aminofilina intravenosa tuvieron rangos menores de horas de estancia hospitalaria comparados con el grupo control, sin embargo, la diferencia entre las medias de ambos grupos fue mínima.

La incidencia de efectos adversos entre grupos no fue estadísticamente significativa, $p = 0.09$, se observó distribución similar, con 1 o ningún efecto adverso en la mayoría de casos en ambos grupos. En ambos grupos la mayoría no presentó efectos secundarios y de los pacientes que si los presentaron, el efecto secundario más frecuente fue la taquicardia, para ambos grupos. Al comparar frecuencia de todos los efectos se obtuvo un resultado significativo con una $p = 0.015$.

Y al comparar la respuesta terapéutica entre ambos grupos, utilizando los 4 criterios de base establecidos en el inciso 5 (Mejora en la evaluación clínica, Mejora en la saturación

de oxígeno, Mejora en la fuerza de insuflación, Complicaciones/Efectos adversos) se estableció que no fue estadísticamente significativo, $p = 0.33$, aunque en el grupo de pacientes que recibió Aminofilina el 64% tuvo un 75% de mejoría, a diferencia del grupo control en donde el 65% tuvo un 50% de mejoría.

El uso de Aminofilina intravenosa redujo de forma significativa el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes tratados, mientras que, no hubo diferencia estadísticamente significativa en las otras variables al comparar ambos grupos.

6.1. CONCLUSIONES

6.1.1. Adicionar Aminofilina intravenosa a la terapia convencional en los pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo que no responden al tratamiento convencional, favorece la mejora de la crisis asmática, sin embargo, al comparar la respuesta terapéutica del grupo que recibió Aminofilina con el grupo control NO fue estadísticamente significativo ($p = 0.33$).

6.1.2. El 64% de pacientes que recibió Aminofilina mostró un 75% de mejoría de la crisis asmática, mientras que, el 65% de los pacientes que recibieron el tratamiento convencional mostró un 50% de mejoría. Esto redujo de forma significativa el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes tratados con Aminofilina ($p = 0.006$), sin embargo, la diferencia entre las medias de ambos grupos fue mínima.

6.1.3. La respuesta de pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo ingresados en el Hospital Roosevelt al tratamiento con Aminofilina es comparativa al tratamiento convencional, esto en términos de mejora de su estado clínico (cede el broncoespasmo, disminuye las sibilancias, disminuye sensación de opresión en el pecho, cede la tos), mejora en el nivel de saturación de Oxígeno ($\geq 94\%$ con oxígeno ambiental), mejora de la fuerza de insuflación (parámetros de acuerdo a edad medidos por espirometría), por lo que puede considerarse como una alternativa terapéutica.

6.1.4. Adicionar Aminofilina intravenosa en el tratamiento de pacientes pediátricos por crisis asmática de difícil manejo ingresados en el Hospital Roosevelt, no incrementó los efectos secundarios ($p = 0.09$).

6.1.5. No se identificó factores que pudieran afectar la respuesta clínica entre ambos grupos que fueran estadísticamente significativos.

6.2. RECOMENDACIONES

6.2.1. En cuanto al uso de la Aminofilina, como tratamiento alternativo en pacientes pediátricos con asma complicada que no responde al tratamiento convencional, se recomienda su uso, sin embargo, es importante mantener vigilancia permanente que permita identificar oportunamente signos de alarma para evitar riesgos, idealmente en una unidad de cuidados intermedios con medición de niveles séricos de Aminofilina. Sabiendo que tanto la Aminofilina como otros tratamientos pueden ocasionar efectos adversos. (Ver información en el apartado de antecedentes).

6.2.2. Resulta conveniente motivar la realización de más estudios de investigación relacionados con alternativas terapéuticas que ofrezcan información objetiva que apoye la decisión terapéutica de los médicos tratantes de los pacientes pediátricos por crisis asmática de difícil manejo.

6.2.3. En próximas investigaciones, es importante determinar el momento en que la Aminofilina resulta de mayor utilidad clínica (después de las primeras 3 nebulizaciones de rescate, después del tratamiento con esteroides, después de tratamiento con sulfato de magnesio) para el tratamiento de los pacientes pediátricos por crisis asmática de difícil manejo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Plaza A, Ibáñez P, Sánchez-Solís M, Bosque-García M, Cabero M, Corzo J, et al. Consenso para el abordaje del asma grave pediátrica en la práctica clínica habitual. *Ana de pediatria* [en línea]. 2016 [citado Feb 2016]; 84 (2): 122.e1-122.e11. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-consenso-el-abordaje-del-asma-articulo-S1695403315003628>
2. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman RE. *Nelson Tratado de Pediatría*. 19 ed. Barcelona, España: ELSEVIER; 2013. vol. 1. Cap.138. p. 816-838.
3. Cisneros C, Melero C, Almonacid C, Perpiña M, Picado C, Martínez E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. *Archiv de Bronconeumo* [en línea]. 2015 [citado May 2015]; 51 (5): 235-246. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-normativa-sobre-asma-grave-no-articulo-S030028961400492X>
4. Sistema Gerencial de Información en Salud, estadísticas por enfermedad [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2016. [actualizado 2016; citado 2016]; Datos de salud [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://sigsa.mspas.gob.gt/datos-de-salud>
5. Castro-Rodríguez JA. Tratamiento de la crisis asmática en pediatría. *Ana de pediatria* [en línea]. 2007 [citado Oct 2007]; 67 (4): 390-400. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-tratamiento-crisis-asmatica-pediatria-articulo-13110615>
6. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention* [en línea]. 2017 [citado 2017]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>.

7. Barnes PJ. Theophiline new perspectives for and old drug. *ATS Journals* [en línea]. 2003 [citado Mar 2003]; 167 (6): [aprox. 7 pant.]. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1142PP>
8. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, Hofbauer P, Magyar P, Schmid-Wirlitsch C, et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* [en línea]. 2006 [citado May 2006]; 96 (5): 679-686. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16729780>
9. Miravittles M, Soller-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano A, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). *Arch de Bronconeumol* [en línea]. 2014 [citado Ene 2014]; 50 (1): 1-16. doi: 10.1016/S0300-2896(14)70070-5
10. Dalabih AR, Bondi SA, Harris ZL, Saville BR, Wang W, Arnold DH, et al. Aminophylline infusion for status asthmaticus in the pediatric critical care unit setting is independently associated with increased length of stay and time for symptom improvement. *Pulm Pharmacol Ther* [en línea]. 2014 [citado Feb 2014]; 27 (1): 57-61. doi: 10.1016/j.pupt.2013.03.001
11. Nievas IF, Anand KJ. Severe Acute Asthma Exacerbation in Children: A Stepwise Approach for Escalating Therapy in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther* [en línea]. 2013 [citado Abr 2013]; 18 (2): 88-104. doi: 10.5863/1551-6776-18.2.88
12. Barril S, Sebastián L, Cotta G, Crespo A, Mateus E, Torrejón M, et al. Utility of induced sputum in routine clinical practice. *Arch de Bronconeumol* [en línea]. 2016 [citado May 2016]; 52 (5): 250-255. doi: 10.1016/j.arbres.2015.10.002
13. Chiner E, Fernández-Fabrellas E, Landete P, Novella L, Ramón M, Sancho-Chust JN, et al. Comparison of Costs and Clinical Outcomes Between Hospital and Outpatient Administration of Omalizumab in Patients With Severe Uncontrolled

- Asthma. Arch de Bronconeumol [en línea]. 2016 [citado Abr 2016]; 52 (4): 211-216. doi: 10.1016/j.arbres.2015.10.004
14. Dalabih A, Harris ZL, Bondi SA, Arnold DH. Contemporary aminophylline use for status asthmaticus in pediatric ICUs. CHEST [en línea]. 2012 [citado Abr 2012]; 141 (4): 1122-1123. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2873>
 15. Okpapi A, Friend AJ, Turner SW. Asthma and other recurrent wheezing disorders in children (acute). BMJ Clin Evid [en línea]. 2012 [citado Jul 2012]; 300 (12): [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390594/>
 16. D'Avila RS, Piva JP, Marostica PJ, Amantea SL. Early administration of two intravenous bolus of aminophylline added to the standard treatment of children with acute asthma. Respir Med [en línea]. 2008 [citado Ene 2008]; 102 (1): 156-161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2007.07.030>
 17. Makino S, Adachi M, Ohta K, Kihara N, Nakajima S, Nishima S, et al. A prospective survey on safety of sustained-release theophylline in treatment of asthma and COPD. Allergol Int [en línea]. 2006 [citado Dic 2006]; 55 (4): 395-402. doi: <https://doi.org/10.2332/allergolint.55.395>
 18. Wiley periodical. Pediatric pulmonology: 14th international congress on pediatric pulmonology [en línea]. 2015 [citado Jun 2016]; 14 (2): 25-28. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/journal/paediatric-respiratory-reviews/vol/14/suppl/S2>
 19. Sanchez Etxaniz J, Mintegi Raso S. Crisis asmática. En: Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de urgencias pediátricas [en línea]. 2 ed. España: Ergón; 2010 [citado Jun 2010]; p. 51-63. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/crisis_asma.pdf
 20. Romero Bonilla J. Terapéutica médica: Uso del sulfato de magnesio de crisis asmáticas que no responden a salbutamol. Rev Med de Costa Rica y

Centroamérica LXXI [en línea]. 2014 [citado 2014]; 809 (1): 145-148. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc141x.pdf>

21. Ocaña Servín HL, Tlatoa Ramírez HM, Hinojosa Juárez AC, Márquez López ML, Aguilar Becerril JA, Gallo Ávalos AF, et al. Manejo de la crisis asmática con soluciones nebulizadas a 3 diferentes temperaturas. Rev de Med e Invest [en línea]. 2015 [citado Dic 2015]; 3 (2): 116-122. doi: 10.1016/j.mei.2015.05.001
22. Pérez Yarza EG, Castro Rodríguez JA, Villa Asensi JR, Garde Garde J, Hidalgo Bermejo FJ. Validación de la versión en español de la prueba de control del asma infantil (ACT) para su uso en España. Ana de pediatr [en línea]. 2014 [citado Ago 2015]; 83 (2): 94-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.10.031>
23. Casares Alonso I, Cano Garcinuño A, Blanco Quiróz A, Pérez García I. Prescripción pediátrica de fármacos antiasmáticos en atención primaria en Castilla y León, Variabilidad geográfica. Ana de pediatr [en línea]. 2014 [citado Sep 2015]; 83 (3): 191-200. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.09.014>
24. Mejía Cañas CA, consultor. Indicadores de Efectividad y Eficacia. [en línea]. Medellín: Documentos Planning; 1998 [citado Oct 1998]; p. 1-4. Disponible en: http://www.planning.com.co/bd/valor_agregado/Octubre1998.pdf

VIII. ANEXOS

ANEXO No. 1: Formulario para colecta de la información

MANEJO DE CRISIS ASMÁTICA CON TRATAMIENTO CONVENCIONAL VS. TRATAMIENTO CON SULFATO DE MAGNESIO Y AMINOFILINA

Valoración de la eficacia del sulfato de magnesio y aminofilina como tratamiento alternativo en los pacientes pediátricos con crisis asmática de difícil manejo ingresados en el Hospital Roosevelt

Nº _____

Nombre _____

Procedencia _____

Edad _____

Sexo Hombre _____ Mujer _____

Factores

predisponentes _____

Grupo A () Grupo B ()

Respuesta	Saturación O ₂	Fuerza insuflación	Resultado Escala de Tal
Al ingreso			
Al terminar el tratamiento			
48 horas post tratamiento o previo egreso			

Respuesta terapéutica

- Mejoría _____

- Observación _____

- Hospitalización _____

Efectos adversos

Vómitos () Temblor () Ansiedad () Taquicardia ()

Otros: _____

ANEXO No. 2: Escala de Tal

Puntaje	FC	Frecuencia respiratoria en 1 minuto		Sibilancias	Uso de musculatura accesoria
		Menor de 6 meses	Mayor de 6 meses		
0	< 120	< 40	< 30	Ausente	Ausente
1	121 – 140	40 - 54	30 – 44	Fin espiración	Tiraje leve intercostal
2	141 - 160	55 – 70	45 - 60	Inspiración Espiración	Tiraje generalizado
3	> 160	> 70	> 60	Sin estetoscopio	Tiraje generalizado + aleteo nasal

A mayor gravedad, mayor puntaje:

Leve: 1 a 4 puntos

Se correlaciona con saturación de oxígeno > 95% respirando aire ambiental

Moderada: 5 a 8 puntos

Se correlaciona con saturación de oxígeno 92 a 95% respirando aire ambiental

Grave: 9 o más puntos

Se correlaciona con saturación de oxígeno <92% respirando aire ambiental

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “**MANEJO DE CRISIS ASMÁTICA QUE NO RESPONDE AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL**” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.