

# Sulfato de magnesio en la crisis asmática: ¿Cuáles son sus aportes?

Magnesium sulfate in acute asthma: What are its contributions?

Valentina Catenaccio<sup>1</sup>, Silvia Xavier<sup>1</sup>, Pia Artagaveytia<sup>2</sup>, Noelia Speranza<sup>3</sup>, Héctor Telechea<sup>4</sup>, Gustavo Giachetto<sup>5</sup>

## Justificación

Las exacerbaciones del asma son causa importante de morbilidad, ausentismo escolar y laboral. El tratamiento de primera línea se basa en la broncodilatación con agonistas de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, bromuro de ipratropio y la acción antiinflamatoria de los corticoides sistémicos. Estos fármacos son recomendados con nivel de evidencia A en las guías de práctica clínica como Global Initiative for Asthma (GINA) y en las guías nacionales<sup>(1,2)</sup>. En aquellos pacientes en los cuales la crisis asmática se cataloga como severa se continúan evaluando opciones terapéuticas para mejorar los resultados.

El  $Mg^{++}$  es un cofactor en varias reacciones enzimáticas. A nivel del músculo liso, la hipermagnesemia causa relajación. En 1912 Trendelenburg observó el efecto broncodilatador en vacas, valorado en personas en 1936 por Rosello y Pla. Se plantea que la broncodilatación es secundaria al bloqueo de la entrada de  $Ca^{++}$  a la célula, inhibición de la liberación de  $Ca^{++}$  desde el retículo endoplasmático y la activación de bombas de intercambio de  $Na^+-Ca^{++}$ . Se describen también efectos antiinflamatorios por estabilización de células T e inhibición de la degranulación de mastocitos. Con respecto al perfil de seguridad sus efectos adversos frecuentes son dolor epigástrico, rubor facial, boca seca e hipotensión arterial. Los efectos tóxicos incluyen alteraciones de la conducción cardíaca, ausencia de reflejos y depresión respiratoria<sup>(3,4)</sup>. Debido a estos efectos se han planteado potenciales beneficios en el tratamiento de la crisis asmática.

## Objetivo

Analizar la evidencia disponible acerca de la eficacia terapéutica del sulfato de  $Mg^{++}$  en la crisis asmática.

## Búsqueda

Se realizó una búsqueda en Pubmed, utilizando las siguientes palabras clave: “magnesium sulfate”, “asthma” y “children”, limitando las fechas de los estudios desde 1995 al año 2014 inclusive.

## Resultados

Se encontraron 87 estudios con las palabras clave utilizadas y el límite de tiempo establecido. A continuación se presentan los de mayor relevancia en función del tipo de estudio, el número de participantes y la importancia de las variables analizadas.

Un metanálisis (MA) publicado en 2005, que incluyó 182 pacientes menores de 18 años, comparó el uso de sulfato de  $Mg^{++}$  intravenoso (i/v) frente a placebo en la crisis moderada a severa. Las variables analizadas fueron necesidad de hospitalización, puntajes en escores clínicos y estudios de función pulmonar. En cuatro de los cinco ensayos clínicos controlados (ECC) incluidos en el MA, se observaron diferencias significativas a favor del sulfato de  $Mg^{++}$ . La variable primaria, prevención de hospitalización, mostró un RR de 0,290 (IC 95%: 0,143-0,589). Los estudios incluyeron regímenes de dosificación variables: 25 mg/kg (2ECC), 40 mg/kg (2ECC) y 75 mg/kg (1ECC). Se destaca que el estudio que no demostró eficacia incluyó el 30% de todos los pacientes del MA. Esto representa un número considerable. Por último, es necesario considerar la importante heterogeneidad que presentó este MA en relación a criterios de inclusión, valoración de la severidad de la crisis y dosis utilizadas. Esto sumado al uso de variables “blandas” determina que la interpretación de los resultados del mismo se deban tomar con cautela<sup>(5)</sup>.

1. Asistente Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología SUP.

2. Ayudante Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR. Residente de Pediatría. Comité de Farmacología SUP.

3. Prof. Agda. Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. UDELAR. Pediatra. Comité de Farmacología SUP.

4. Prof. Adj. Farmacología y Terapéutica. Prof. Adj. UCIN. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología SUP.

5. Prof. Dr. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología SUP.

Fecha recibido: 20 de mayo de 2015

Fecha aprobado: 22 de mayo de 2015

En el año 2007 Mohammed y colaboradores realizaron una revisión sistemática sobre la eficacia del sulfato de  $Mg^{++}$  i/v y nebulizado. En la misma se incluyeron 15 ECC (n=1.137) con  $Mg$  i/v (10 en adultos, 5 en niños) y 9 ECC con  $Mg$  nebulizado (n=532) (7 en adultos, 2 en niños). La mayoría de los estudios considerados incluyeron exacerbaciones de asma moderada y severa. Al aplicarle la técnica de metanálisis se observó que en adultos el uso de sulfato de  $Mg^{++}$  i/v no presentó beneficios sobre la prevención de la admisión hospitalaria (RR: 0,87, IC 95%: 0,70-1,08). En cambio, en niños se observó un efecto protector frente a la hospitalización por crisis asmática (RR: 0,70 IC: 95%: 0,54-0,90). También se observó mejoría significativa en los parámetros espirométricos y pico flujo espiratorio (PFE). Estos beneficios no se observaron con el uso nebulizado. No se explicita en la revisión si existieron diferencias según la severidad de la crisis<sup>(6)</sup>.

En una revisión Cochrane del año 2009 se incluyeron 7 ECC (n=665) (5 en adultos, 2 en niños) que comparaban la eficacia de sulfato de  $Mg^{++}$  i/v versus placebo en la crisis moderada y severa. En la mayoría de los ECC se definió la severidad por parámetros espirométricos. No hubo diferencias significativas en la variable primaria (admisión hospitalaria) entre pacientes que recibieron sulfato de  $Mg^{++}$  y placebo (OR 0,31, IC 0,09-1,02). Cuando se analizó el resultado en función de la severidad, el subgrupo de asma grave tratados con sulfato de  $Mg^{++}$  presentó menor riesgo de hospitalización OR: 0,1 (IC 95%: 0,04-0,27); no se observaron beneficios sobre la hospitalización en el grupo de asma moderada. En cuanto a las variables secundarias, PFE y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF 1) no se encontraron diferencias significativas en el grupo que recibió sulfato de  $Mg^{++}$  y placebo en el análisis global. Sin embargo, en el análisis según severidad, el grupo con exacerbación severa presentó mayor aumento en el VEF 1 y el PFE. La mejoría en el VEF 1 fue 9,8% y 52,3 l/min en el PFE. No se observaron diferencias entre adultos y niños en los efectos del sulfato de  $Mg^{++}$ , destacando que la mayoría de los niños incluidos fueron mayores de 6 años<sup>(7)</sup>.

La guía de práctica clínica GINA no recomienda rutinariamente el sulfato de  $Mg^{++}$  i/v en la crisis asmática, pero lo consideran una alternativa en la crisis asmática severa. Basan sus recomendaciones en el MA Cochrane mencionado y en dos ECC cuyos principales resultados se presentan a continuación<sup>(1)</sup>.

Uno de estos ECC publicado en 2010 evaluó el sulfato de  $Mg^{++}$  inhalado en la crisis asmática severa en adultos. Las variables primarias fueron la función pulmonar (VEF 1- posbroncodilatador) y la saturación del oxígeno. El número de pacientes fue 60 (30 recibieron

sulfato de  $Mg^{++}$  nebulizado con salbutamol y 30 suero salino con salbutamol). No hubo diferencias significativas en el VEF 1 entre ambos grupos, la saturación de oxígeno ventilando al aire fue mayor en el grupo tratado con  $Mg^{++}$ . La admisión al servicio de emergencia fue una variable secundaria, siendo más frecuente en el grupo tratado con placebo<sup>(8)</sup>.

El ECC 3Mg trial (n=1.109) evaluó el sulfato de  $Mg^{++}$  i/v y nebulizado en la crisis asmática severa en adultos (> 16 años). Se realizaron 3 grupos de tratamiento: sulfato de  $Mg^{++}$  i/v, otro con sulfato de  $Mg^{++}$  nebulizado y otro con placebo, todos junto a terapia estándar. Las variables primarias fueron hospitalizaciones y la intensidad de la dificultad respiratoria medida con una escala analógica a las 2 horas de iniciado el tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de admisión hospitalaria ni en la dificultad respiratoria entre los pacientes tratados con sulfato de  $Mg^{++}$  versus el placebo. El sulfato de  $Mg^{++}$  i/v presentó un RR en la prevención de la hospitalización de 0,73 (IC: 95% 0,51-1,04) frente al placebo y el nebulizado 0,96 (IC 95%: 0,65-1,40). Los eventos adversos fueron mayores en el grupo de tratamiento versus el grupo control (OR 1,68 P 0,014), y en el grupo que recibió sulfato de  $Mg^{++}$  intravenoso se observaron más reacciones adversas que en el grupo que recibió nebulizado<sup>(9)</sup>.

Se dispone de un MA publicado en 2013 que evaluó la eficacia del sulfato de  $Mg^{++}$  i/v y nebulizado en la crisis asmática en niños y adultos. Incluyó 25 ECC (n= 1.754) (16 i/v, 9 nebulizado). Con respecto al  $Mg^{++}$  i/v 12 ECC (entre los años 1989 y 2008) fueron realizados en adultos en los que se encontró una diferencia significativa a favor el sulfato de  $Mg^{++}$  solamente en la función respiratoria. En niños se incluyeron 4 ECC realizados entre los años 1996 y 2000, con escaso número de pacientes (rango 20 a 50), la mayoría mayores de 5 años; que muestran efecto beneficioso de sulfato de  $Mg^{++}$  tanto en la función respiratoria como en la admisión hospitalaria. Administrado por vía nebulizada se observó mejoría de la función respiratoria y admisión hospitalaria en adultos (9 ECC) y en niños no se encontraron diferencias (1 ECC). No se evaluaron reacciones adversas<sup>(10)</sup>.

En el año 2012 se publicó un ECC realizado en Argentina sobre el uso de sulfato de  $Mg^{++}$  i/v en el tratamiento de la crisis asmática. Se incluyeron 143 niños, 76 tratados con sulfato de  $Mg^{++}$ , entre 2 a 15 años con diagnóstico de crisis asmática severa. En el grupo tratado con  $Mg^{++}$  4 requirieron ventilación mecánica (3 no invasiva) y en el grupo control 22 de 67 (16 no invasiva). A su vez los pacientes tratados con sulfato de  $Mg^{++}$  presentaron menor estadía en cuidados intensivos (2 versus 10

días) y menor estadía hospitalaria global (7 versus 19 días)<sup>(11)</sup>.

## Conclusiones

Para el caso del sulfato de  $Mg^{++}$ , la gran mayoría de los datos disponibles sobre su eficacia se centran en variables blandas (PFE, VEF1 y admisión hospitalaria). Si bien la hospitalización como variable no da lugar a interpretación, si el motivo que determina la misma. En la variable hospitalización influye la subjetividad del clínico sobre todo en función del mal medio social y no necesariamente por la severidad de la crisis por sí misma. Las variables subrogadas (blandas) suelen utilizarse como probables indicadores de un beneficio terapéutico. En el caso del  $Mg^{++}$  el efecto sobre los volúmenes pulmonares, scores clínicos, oximetría de pulso e incluso la necesidad de hospitalización pueden ser consideradas como “blandas”. A su vez el efecto sobre estas variables no fue uniforme en todos los ECC y MA analizados.

Si bien se dispone de un único ECC que evidencia disminución en la necesidad de ventilación mecánica (VM) y de la estadía en cuidados intensivos asociado al uso de sulfato de  $Mg^{++}$ , es necesario reflexionar sobre el mismo y sus limitantes. En primera instancia incluyó un pequeño número de pacientes en comparación con los MA y ECC disponibles. El otro hecho a considerar es que un efecto beneficioso de tal magnitud, no haya sido detectado previamente tanto en los MA como ECC disponibles.

Del análisis presentado surge la necesidad de continuar realizando estudios, centrados en variables “duras” que permitan determinar el rol del sulfato de  $Mg^{++}$  en la crisis asmática.

## Referencias bibliográficas

1. **Global Initiative for Asthma.** Global Strategy for Asthma Management and Prevention: updated 2015. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>. [Consulta: 5 de abril de 2015].
2. **Sociedad Uruguaya de Pediatría. Comité de Neumología.** Pautas de Asma en Pediatría. Montevideo: SUP, 2011. Disponible en: [http://www.sup.org.uy/Descarga/Pautas\\_del\\_asma\\_GSK.pdf](http://www.sup.org.uy/Descarga/Pautas_del_asma_GSK.pdf). [Consulta: 5 de abril de 2015].
3. **Bruton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds.** Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México: McGraw-Hill, Interamericana, 2011.
4. **Davalos Bichara M, Goldman RD.** Magnesium for treatment of asthma in children. *Can Fam Physician* 2009; 55(9):887-9.
5. **Cheuk DK, Chau TC, Lee SL.** A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 2005; 90(1):74-7.
6. **Mohammed S, Goodacre S.** Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2007; 24(12):823-30.
7. **Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr.** Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001490.
8. **Gallegos-Solórzano MC, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno RJ.** Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(5):432-7.
9. **Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Benger J, Coats T; 3Mg Research Team.** Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(4):293-300.
10. **Shan Z, Rong Y, Yang W, Wang D, Yao P, Xie J, et al.** Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2013; 107(3):321-30.
11. **Torres S, Sticco N, Bosch JJ, Iolster T, Siaba A, Rocca Rivarola M, et al.** Eficacia del sulfato de magnesio como tratamiento inicial del asma aguda grave pediátrica: estudio aleatorizado y controlado. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110(4): 291-7.

**Correspondencia:** Dr. Héctor Telechea.  
Correo electrónico: [hmteleo@gmail.com](mailto:hmteleo@gmail.com)