



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Sulfato de magnesio y aminofilina: perfil de uso, respuesta terapéutica y seguridad en el tratamiento de niños y adolescentes hospitalizados

Centro hospitalario Pereira Rossell, julio-octubre 2022.

Ciclo de Metodología Científica 2022 – Grupo 51

Autores:

Br. Sabrina Garaza; Br. Leandro Giordano; Br. Martín Halegua; Br. Andrés Pereira;
Br. Mateo Sánchez; Br. Sebastián Tarigo.

Docentes a cargo:

Asist. Dra. Manuela Arce¹; Prof. Adj. Dr. Martín Notejane¹; Prof. Dra. Loreley
García¹, Aist. Dra. Andrea Rodríguez²

¹ Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

² Cátedra de Pediatría Intensiva. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Índice

Resumen.....	2
Introducción.....	4
Objetivos.....	7
Metodología.....	8
Resultados.....	11
Discusión.....	16
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22
Anexos.....	26

Resumen

Introducción: Sulfato de magnesio y aminofilina son fármacos broncodilatadores de segunda y tercera línea en el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) bronco obstructivas en niños y adolescentes.

Objetivos: Describir la respuesta terapéutica y seguridad del uso de sulfato de magnesio y aminofilina en el tratamiento de niños hospitalizados en cuidados moderados e intensivos del Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP- CHPR) entre julio y octubre de 2022.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo. Se incluyeron a todos los NNA menores de 15 años a los que se prescribieron estos fármacos. Se analizaron características demográficas y clínicas, se evaluó respuesta terapéutica a la administración de ambos fármacos en forma exclusiva y concomitante y presencia de efectos adversos. Se comparó respuesta y seguridad en menores y mayores de 5 años. Se utilizó test de Chi cuadrado.

Resultados: Se incluyeron 79 NNA. La mediana de edad fue 4 años, menores de 5 años 62% (49/79). Recibieron ambos fármacos 55% (43/79), únicamente aminofilina 25% (20/79) y exclusivamente sulfato de magnesio 20% (16/79). En cuanto al uso de sulfato de magnesio y/o aminofilina se observó buena respuesta terapéutica a las 2 horas del tratamiento en 43% (34/79). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre respuesta terapéutica y grupo etario (\leq o $>$ a 5 años). Se registraron efectos adversos en 43% (18/79), la mayoría leves, los más frecuentes taquicardia y excitación psicomotriz. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre presencia de efectos adversos y edad ≤ 5 años ($p = 0,02147$)

Conclusiones: Se registraron variadas indicaciones, la mayoría en niños asmáticos y en un porcentaje menor indicaciones fuera de prospecto. Menos de la mitad de los NNA presentaron buena respuesta terapéutica al uso de sulfato de magnesio y/o aminofilina. Un porcentaje no despreciable presentó efectos adversos, predominando en menores de 5 años.

Palabras claves: *niños, adolescentes, asma, sulfato de magnesio, aminofilina, efectos adversos.*

Summary

Introduction: Magnesium sulfate and aminophylline are second- and third-line bronchodilator drugs used in the treatment of bronchoobstructive acute lower respiratory infections (ARIB) in children and adolescents.

Objectives: To describe the therapeutic response and safety of the use of magnesium sulfate and aminophylline in the treatment of children hospitalized in moderate and intensive care at the Pediatric Hospital, Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) between July and October 2022.

Methods: A descriptive and prospective study were carried out. All children under 15 years of age who were prescribed these drugs were included. Demographic and clinical characteristics were analyzed, therapeutic response to the exclusive and concomitant administration of both drugs and the presence of adverse effects were evaluated. Response and safety were compared in children under and over 5 years of age. Chi square test was used.

Results: 79 children and adolescents were included. Median age 4 years, under 5 years 62% (49/79). 55% (43/79) received both drugs, only 25% aminophylline (20/79) and 20% exclusively magnesium sulfate (16/79). Regarding the use of magnesium sulfate and/or aminophylline, a good therapeutic response was observed 2 hours after treatment in 43% (34/79). No statistically significant association was found between therapeutic response and age group (\leq or $>$ 5 years). Adverse effects were recorded in 43% (18/79), the majority mild, the most frequent being tachycardia and psychomotor arousal. A statistically significant association was found between the presence of adverse effects and age ≤ 5 years ($p = 0,02147$).

Conclusions: Various indications were registered, the majority in asthmatic children and in a lower percentage off-label indications. Less than half of the children and adolescents presented a good therapeutic response to the use of magnesium sulfate and/or aminophylline. Adverse effects were recorded in a non-negligible percentage, predominantly in children under 5 years of age.

Keywords: children, adolescents, asthma, magnesium sulfate, aminophylline, adverse effects.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB), constituyen un importante problema de salud a nivel mundial, sobre todo en países en vías de desarrollo, generando elevada carga de morbimortalidad con impacto a nivel asistencial, económico y social. Durante los meses invernales aumenta en forma significativa el número de niños, niñas y adolescentes (NNA) que consultan y se hospitalizan por IRAB. Este motivo de hospitalización representa la tercera causa de muerte en el período posneonatal y la primera causa de muerte hospitalaria ⁽¹⁾.

Son diversas las IRAB que se presentan con broncoobstrucción durante la infancia, algunas de ellas, como bronquiolitis y asma, tienen protocolizadas la evaluación de severidad de obstrucción bronquial mediante el uso de scores clínicos así como también, su asistencia inicial ⁽²⁻⁵⁾. En otras IRAB, la evaluación y tratamiento se extrapola de las anteriores. En los casos de exacerbaciones del asma el objetivo terapéutico consiste en la reversión de la obstrucción del flujo aéreo mediante fármacos capaces de producir broncodilatación y reducción de la inflamación a nivel bronquial. La mayoría de las crisis de asma son leves a moderadas y responden a fármacos de primera línea como β_2 agonistas de acción inmediata, anticolinérgicos, corticoides sistémicos y oxigenoterapia en caso de insuficiencia respiratoria ⁽²⁻⁵⁾. Sin embargo, la respuesta frente a las medidas terapéuticas iniciales puede no ser la esperada, observándose persistencia de la broncoobstrucción. En estos casos, es necesario el uso de otros grupos farmacológicos de administración intravenosa, como sulfato de magnesio, aminofilina, salbutamol, ketamina entre otros ⁽²⁻⁵⁾. Paralelamente en ocasiones es necesario la implementación de diferentes métodos de oxigenación- ventilación para asistir y mejorar la funcionalidad respiratoria ⁽⁶⁻⁹⁾.

El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) es una sal hidratada poseedora de múltiples efectos farmacológicos de gran importancia clínica. El efecto broncodilatador que provee el $MgSO_4$ se debe a su capacidad para reducir la cantidad de calcio a nivel citosólico de las células musculares lisas de las vías respiratorias. Este fármaco se puede administrar vía endovenosa o nebulizada junto a β_2 agonistas, prefiriendo usualmente la primera debido a su rápido efecto sistémico ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

El uso de $MgSO_4$ no es inocuo, de realizarse una administración intravenosa rápida o sobrepasando los niveles mayores a 3 mg/dl pueden objetivarse múltiples efectos adversos sistémicos. Los principales ocurren a nivel cardiovascular generando hipotensión, prolongación del intervalo electrocardiográfico PR y del QT. En el medio interno hipermagnesemia e hipocalcemia. A nivel neurológico somnolencia, depresión del sistema nervioso central,

arreflexia, parálisis flácida. Si se administra vía oral el $MgSO_4$ puede causar náuseas, distensión abdominal, calambres, vómitos y diarrea ⁽¹¹⁾. De sobrepasarse los 12 mg/dl a nivel plasmático puede generar asistolia, bloqueo cardíaco completo y depresión respiratoria. Se debe de tener especial precaución con la velocidad de infusión, pudiendo llegar a un máximo de 150 mg/minuto. Otras precauciones a tener en consideración incluyen: control de la presión arterial durante la administración intravenosa y la infusión continua y reducción de la dosis en los casos de insuficiencia renal ⁽¹¹⁾. $MgSO_4$ se encuentra contraindicado en caso de reacción de hipersensibilidad a las sales de magnesio, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática, bloqueo cardíaco, daño miocárdico e insuficiencia cardíaca ⁽¹¹⁾.

La evidencia científica respecto al uso de este fármaco para las crisis bronco obstructivas debido al asma es favorable, no habiendo demasiada bibliografía que respalde su uso en otras de las IRAB que cursan con broncoobstrucción. En un ensayo clínico aleatorizado controlado realizado por Torres y colaboradores, se observó que la infusión endovenosa durante la primera hora de ingreso del paciente con asma aguda grave pudo reducir significativamente el porcentaje de niños que requirieron asistencia ventilatoria mecánica (AVM) en conjunto con el tiempo de estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, este efecto beneficioso no se observó en niños menores de cinco años ⁽¹⁵⁾.

Aminofilina es el segundo fármaco que abarca este estudio. Esta es una sal de teofilina perteneciente al grupo de las metilxantinas. Sus mecanismos de acción son la inhibición no selectiva de la enzima fosfodiesterasa (PDE) y sus isoformas la cual eleva las concentraciones adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y guanosín monofosfato cíclico (GMPC), produciendo como resultado relajación del músculo liso bronquial y el antagonismo selectivo de los receptores de adenosina (A1) inhibiendo su actividad broncoconstrictora constitutiva ⁽¹²⁾. Este fármaco se ha utilizado en la práctica clínica por casi un siglo y continúa teniendo vigencia debido a su eficacia como terapia complementaria de segunda o tercera línea en crisis asmáticas moderadas-severas y en otras enfermedades bronco obstructivas ⁽¹²⁾. Su perfil de uso está dirigido al tratamiento de crisis de asma bronquial y de estados broncoespásticos reversibles asociados a bronquitis crónica o enfisema (Nivel de evidencia A), así como el tratamiento de los niños con crisis asmática que no responden a una terapia con dosis máximas de broncodilatadores y corticoides (Nivel de evidencia E) ^(12,16). Las metilxantinas pueden administrarse tanto por vía oral como intravenosa, sin embargo, se prefiere su administración intravenosa por su rápido efecto y mayor biodisponibilidad. La aminofilina tiene buena distribución al igual que la teofilina. La acción broncodilatadora de este fármaco es directamente proporcional a su concentración plasmática; mediante concentraciones

plasmáticas de 5 mg/l se consigue un efecto terapéutico óptimo con un pequeño riesgo aceptable de efectos secundarios. Su metabolización es llevado a cabo por el grupo de las citocromo P450 1A2 (CYP1A2), por este motivo, la madurez y la calidad del tejido hepático es clave en el correcto metabolismo de este fármaco, debiéndose de tener especial cuidado en neonatos prematuros o en aquellos pacientes pediátricos con algún tipo de patología hepática, ya que este grupo puede presentar efectos adversos con mayor facilidad. Su eliminación es hepática y renal ⁽¹⁷⁾.

En cuanto a su posología se ha descrito en guías en referencia al tratamiento de crisis bronco obstructivas, una dosis carga inicial de 5 mg/kg intravenosa durante 20-30 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento que será ajustada en función de la edad, con rangos que varían desde 0,15 mg/kg/hora en neonatos, hasta 0,8 mg/kg/hora en adolescentes hasta 16 años ^(16,18-20). La respuesta a la aminofilina y a las metilxantinas en general, suele variar de individuo a individuo debido a las diferencias en la eliminación del medicamento, su metabolización hepática y edad. Es por esto que se recomienda individualizar la administración del fármaco y dosificar la concentración plasmática del mismo como medida de seguridad. Se sugiere un intervalo terapéutico 5-10 mg/L, evitando así en gran medida los efectos secundarios ⁽¹²⁾.

Los efectos adversos más frecuentes son cefaleas, náuseas, vómitos, dolor abdominal e inquietud. También puede haber una mayor secreción de ácido gástrico y aumento de la diuresis. A concentraciones elevadas, pueden producirse arritmias cardíacas y crisis epilépticas ⁽¹⁶⁾. El uso de este fármaco se encuentra contraindicado en individuos menores de 6 meses, o con antecedentes de hipersensibilidad a la teofilina o alguno de sus excipientes, taquiarritmia aguda, lesión miocárdica aguda, excitación psicomotriz ⁽¹⁶⁾.

Si bien la utilización de aminofilina como tratamiento de las exacerbaciones moderadas y graves del asma ha sido universalizada a lo largo del tiempo, la misma ha caído en desuso a expensas de otros fármacos que han demostrado mayor efectividad y menor riesgo de efectos adversos. Pese a ello, es aún frecuente su uso en la práctica clínica, sobre todo en países con menores recursos sanitarios gracias a su amplia disponibilidad y bajo costo ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Hasta el momento no hay estudios a nivel nacional que exploren el perfil de uso, respuesta terapéutica y efectos adversos de sulfato de magnesio y aminofilina en NNA con IRAB bronco obstructivas. Por tal motivo consideramos pertinente y de interés clínico la realización de este trabajo científico.

Objetivos

Objetivo general

Describir la respuesta terapéutica y seguridad del uso de $MgSO_4$ y/o aminofilina en el tratamiento de niños hospitalizados en cuidados moderados e intensivos del Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) entre julio y octubre de 2022.

Objetivos específicos

1. Evaluar las indicaciones de $MgSO_4$ y/o aminofilina en salas de cuidados moderados y cuidados intensivos.
2. Comparar el perfil de uso, la respuesta terapéutica y presencia de efectos adversos de ambos fármacos en niños según edad (menores o igual de 5 años versus mayores de 5 años).

Metodología

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo.

Se incluyeron a todos los NNA menores de 15 años hospitalizados por IRAB bronco obstructivas a los que se prescribió MgSO₄ y/o aminofilina en salas de cuidados moderados e intensivos del HP-CHPR entre el 01 de julio al 15 de octubre de 2022 y su familiar o cuidador otorgó su consentimiento a participar.

Se excluyeron a todos aquellos pacientes que presentaban alergia conocida a los fármacos a utilizar.

Variables

Para evaluar perfil de uso:

Variable	Concepto	Operacionalización
Edad	(años)	≤ 5 años > 5 años
Sexo	-	Masculino Femenino
Comorbilidades previas	Enfermedad respiratoria previa diagnosticada por un médico Otras enfermedades	Asma Sibilancias recurrentes Broncodisplasia pulmonar Otras
Tratamientos crónicos	Tratamiento con fármacos preventivos o inter críticos indicados en los últimos 3 meses	Corticoides inhalados Antileucotrienos Otros
Patología que motivó hospitalización	Diagnóstico presuntivo o confirmado previo a la indicación del broncodilatador intravenoso	Crisis asmática Bronquiolitis Neumonía viral Neumonía atípica Infección respiratoria aguda baja con broncoosbtrucción no catalogada Otra
Severidad de la obstrucción bronquial al ingreso hospitalario	Objetivado mediante Score de TAL modificado o Score de Asma Pediátrico (PAS) ⁽¹⁶⁾ .	Leve (1) Moderada (2) Severa (3)
Fármacos indicados en la primer hora asistencial (urgencia)		Oxígeno Salbutamol Bromuro de ipratropio Corticoides sistémicos Otros
Dosis de MgSO ₄	(mg/kg)	
Número de dosis administrada		1 2

Infusión continua		SI/NO
Dosis de aminofilina		
Dosis carga	mg/kg	SI/NO
Dosis de infusión continua	mg/kg/hr	Acorde a pautas No acorde
Tiempo de infusión continua	horas	<12 horas 12- 24 horas > 24 horas

Para evaluar respuesta terapéutica:

Variable	Concepto	Operacionalización
Severidad de obstrucción bronquial luego de 2 horas post tratamiento con broncodilatadores intravenosos	Score de TAL modificado/ PAS	Leve Moderada Severa
Necesidad de uso de otros métodos de oxigenación/ventilación	Cánula Nasal de Alto flujo (CNAF) Ventilación no invasiva Ventilación mecánica	Si, ¿Cuál? No
Ingreso a cuidados intensivos		SI/NO

Para evaluar seguridad:

Variable	Concepto	Operacionalización
Efectos adversos	Aparición de efectos no deseados luego del uso de aminofilina y/o sulfato de Mg	-Gastrointestinales (náuseas vómitos, dolor abdominal) -Neurológicos (temblores, irritabilidad, nerviosismo, cefalea) -Cardiovasculares (hipotensión arterial, taquicardia, dolor torácico, palpitaciones/arritmias) -Otros
Necesidad de suspender fármaco por efectos adversos	Requirió suspender tratamiento por comenzar con efectos adversos	SI/NO
Monitorización clínica/multiparamétrica durante la administración	Parámetros clínicos de signos vitales - Frecuencia respiratoria - Frecuencia cardíaca - Saturometría de pulso - Presión Arterial	SI/NO
Dosificación de aminofilina en sangre (teofilinemia)	Concentración de teofilina en sangre en caso de	SI/NO

	haberse utilizado infusión por más de 24 horas.	
--	---	--

Se analizó la respuesta terapéutica y seguridad en forma comparativa según edad (niños ≤ 5 y > 5 años).

Recolección de datos y fuentes de información

Se utilizó un formulario estandarizado para la recolección de datos diseñado para el estudio, **(Anexo 1)**, el mismo fue completado por los prescriptores (staff médico de salas de cuidados moderados y cuidados intensivos del HP-CHPR) y los autores de esta investigación.

Se revisaron historias clínicas en formato papel y electrónico.

Se realizaron previamente instancias de información, sensibilización y entrenamiento del staff médico respecto al proyecto de investigación y los criterios de llenado de la ficha recolectora.

Análisis de datos

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia absoluta y porcentual, mientras que las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y su rango. La asociación de variables se analizó utilizando test de chi cuadrado, tomando un nivel de significancia del 5%.

Definiciones operativas

Se definió como buena respuesta terapéutica a la administración del $MgSO_4$ y/o aminofilina si: luego de las 2 horas de administrado el broncodilatador se observó una disminución del puntaje del score de obstrucción bronquial utilizado (TAL modificado o PAS).

Se definió como mala respuesta terapéutica si: luego de las 2 horas de la administrado el broncodilatador se observó un aumento y/o mantenimiento del puntaje del score de obstrucción bronquial utilizado (TAL modificado o PAS). También se consideró mala respuesta terapéutica a la necesidad de ingreso a UCI y AVM.

Aspectos éticos

Se solicitó consentimiento informado al familiar o cuidador previo a la inclusión en el estudio y asentimiento a los adolescentes. El estudio contó con el aval de la Dirección del HP-CHPR y la aprobación del Comité de Ética de Investigación del HP-CHPR.

Resultados

En el periodo de estudio se incluyeron 79 NNA hospitalizados por IRAB a los que se les prescribió $MgSO_4$ y/o aminofilina en sala de cuidados moderados o intensivos. La mediana de edad fue de 4 años (rango: 2 meses - 14 años), eran menores de 5 años 62% (49/79) y de sexo masculino 54% (43/79). Presentaban alguna comorbilidad 79% (62/79), asma enfermedad 90% (56/62) y sibilancias recurrentes 8% (5/62). Utilizaban fármacos controladores o inter críticos 44% (35/79), corticoides inhalados 91% (32/35). Los principales diagnósticos registrados al ingreso hospitalario fueron crisis asmática 63% (50/79) y neumonía viral 27% (21/79). La severidad de la obstrucción bronquial catalogada al ingreso hospitalario fue severa en 72% (57/79) y moderada 28% (22/79). En la **tabla 1** se presentan las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes incluidos.

Tabla 1: Características epidemiológicas y clínicas de los niños, niñas y adolescentes a los que se les prescribió sulfato de magnesio y/o aminofilina en salas de cuidados moderados e intensivos (N=79).

	Todos (n = 79)	Edad ≤ 5 años (n = 49)	Edad > 5 años (n=30)
Sexo			
Masculino	43	29	14
Femenino	36	20	16
Comorbilidad*	62	39	23
Asma	56	33	23
Sibilante recurrente	5	5	-
Síndrome de Down con cardiopatía congénita	1	1	-
Tratamiento crónico intercrítico**	35	23	12
Corticoides inhalados (CI)	32	18	14
Antileucotrienos	14	4	10
CI + broncodilatador de acción prolongada	2	1	1
Diagnóstico al ingreso hospitalario			
Crisis asmática	50	31	19
Neumonía viral	21	13	8
Bronquiolitis	7	5	2
IRAB*** no catalogada	1	1	1
Fármacos indicados en la urgencia			
Salbutamol	79	49	30
Corticoides sistémicos	68	41	27
Bromuro de Ipratropio	62	33	29
Oxígeno	47	26	21
Adrenalina	6	5	1
Antibióticos	3	2	1
Severidad de obstrucción bronquial al ingreso:			
Moderado	22	9	13
Severo	57	40	17

*En algunos niños se detectaron más de una comorbilidad. **Algunos niños utilizaban más de un fármaco controlador o intercrítico. ***IRAB: Infección respiratoria aguda baja.

Perfil de uso de los fármacos broncodilatadores intravenosos

Del total de NNA recibieron $MgSO_4$ y aminofilina 55% (43/79), únicamente aminofilina 25% (20/79) y exclusivamente $MgSO_4$ 20% (16/79).

Del total de NNA que recibieron $MgSO_4$ (exclusivamente y a los que luego se indicó aminofilina), se le prescribió 2 dosis a 68% (40/59) y una única dosis 32% (19). La media de dosis indicada fue 51,73 mg/kg. No se encontraron registros de indicaciones de infusión continua. Las prescripciones de $MgSO_4$ se realizaron en su totalidad en salas de cuidados moderados.

Del total de NNA que recibieron aminofilina (exclusivamente y a los que luego se indicó $MgSO_4$), 90% (57/63) recibió dosis carga con posterior infusión continua. En 2 casos se prescribió únicamente infusión continua, se trataba de niños menores de 5 años.

La media de dosis de mantenimiento fue 0,56 mg/kg/hora (0,5-0,9), siendo las dosis utilizadas para la carga e infusión continua acordes a las recomendaciones. La administración de infusión continua se realizó en un intervalo mayor a 24 horas en 46% (29/63), entre 12-24 horas 41% (26/63) y menor de 12 horas 13% (8/63). En 71% (45/63) de los casos, la prescripción de aminofilina ocurrió en salas de cuidados moderados y 39% (18/63) en UCI.

Respuesta terapéutica a los fármacos broncodilatadores intravenosos

Al analizar la respuesta terapéutica global al uso de $MgSO_4$ y/o aminofilina se observó una buena respuesta terapéutica a las 2 horas del tratamiento en 43% (34/79), con descenso del puntaje del score de severidad de obstrucción bronquial utilizado.

Se observó buena respuesta terapéutica a la administración consecutiva de $MgSO_4$ y aminofilina en 46% (20/43). La respuesta terapéutica fue buena en 44% (7/16) de los que exclusivamente recibieron $MgSO_4$ y 35% (7/20) únicamente aminofilina.

De los 20 niños que mostraron buena respuesta terapéutica a la administración consecutiva de $MgSO_4$ y aminofilina 55% (11/20) eran menores de 5 años y 45% (9/20) mayores de 5 años.

De los 7 NNA que mostraron una buena respuesta terapéutica a $MgSO_4$ 86% (6/7) tenían edades comprendidas entre 2 a 5 años, un niño era mayor de 5 años.

De los 7 NNA que mostraron buena respuesta terapéutica a aminofilina, 57% (4/7) eran menores de 5 años, y 43% (3/7) mayores. En los gráficos 1 y 2 se presenta la evolución de la severidad del score de obstrucción bronquial previo y posterior a las 2 horas de administrados los broncodilatadores intravenosos según grupo etario y fármaco administrado.

Gráfico 1. Respuesta terapéutica a la administración de sulfato de magnesio y/o aminofilina para pacientes de edad ≤ 5 años. (n=49).

Gráfico 1.1 - Respuesta terapéutica al uso exclusivo de Sulfato de Magnesio según Score de PAS

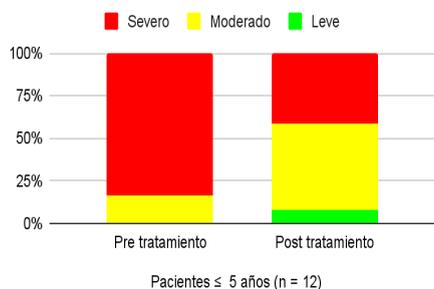


Gráfico 1.2 - Respuesta terapéutica al uso exclusivo de Aminofilina según Score de PAS

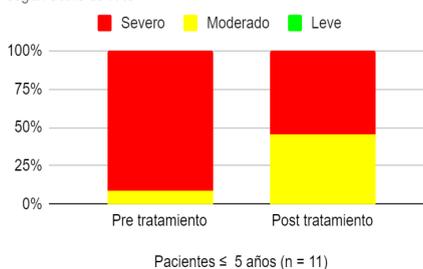


Gráfico 1.3 - Respuesta terapéutica al uso combinado de Sulfato de Mg y Aminofilina según Score de PAS

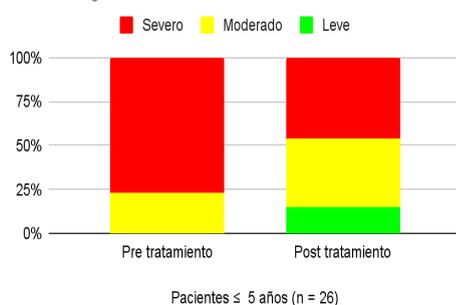


Gráfico 2. Respuesta terapéutica a la administración de sulfato de magnesio y/o aminofilina a pacientes mayores de 5 años. (n=30).

Gráfico 2.1 - Respuesta terapéutica al uso exclusivo de Sulfato de Magnesio según Score de PAS

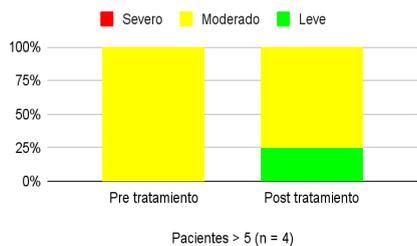


Gráfico 2.2 - Respuesta terapéutica al uso exclusivo de Aminofilina según Score de PAS

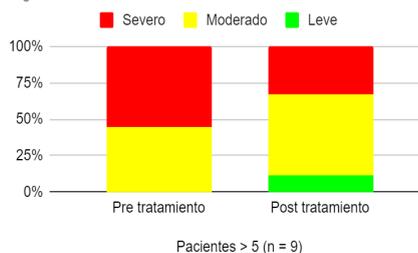
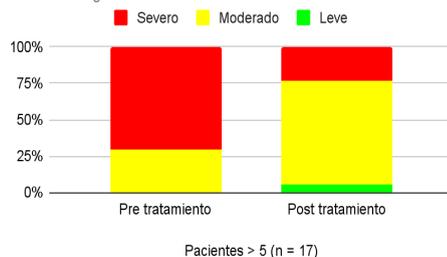


Gráfico 2.3 - Respuesta terapéutica al uso combinado de Sulfato de Mg y Aminofilina según Score de PAS



No se encontró asociación estadísticamente significativa entre respuesta terapéutica a la administración de MgSO₄ y/o aminofilina y edad > 5 años (p=0,7581). Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre respuesta a los broncodilatadores intravenosos y antecedente de asma (p=0,2002).

Al estudiar exclusivamente al grupo de NNA que recibieron MgSO₄ y/o aminofilina en salas de cuidados moderados (61/79) se encontró que: 46% (28/61) utilizó cánula nasal de alto flujo (CNAF) y posterior ventilación no invasiva (VNI); 28% (17/61) requirió exclusivamente CNAF y 6% (5/61) sólo VNI. Del total de NNA incluidos en el estudio 23% (18/79) requirió ingreso a UCI, de estos 61% (11/18) necesitó AVM.

Seguridad de fármacos broncodilatadores intravenosos

En 43% (34/79) de los NNA se registró al menos un efecto adverso, dentro de este grupo, 76% (26/34) eran ≤ 5 años y 24% (8/34) mayores.

En la **tabla 2** se presenta el número de efectos adversos reportados con la administración de MgSO₄ y/o aminofilina.

Tabla 2. Número de efectos adversos reportados según broncodilatador intravenoso indicado y edad. (N=79)

Edad	Efecto adverso	Sulfato de magnesio (n=16)	Aminofilina (n=20)	Sulfato de magnesio + Aminofilina (n=43)	Total
≤ 5 años	Presentó efecto adverso	7	7	12	26
	Sin efecto adverso	5	4	14	23
> 5 años	Presentó efecto adverso	1	5	2	8
	Sin efecto adverso	3	4	15	22
Total	-	16	20	43	79

Los efectos adversos más registrados independientemente de la edad y fármaco utilizado fueron taquicardia en 41% (14/34) y excitación psicomotriz 15% (5/34).

Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de efectos adversos y una edad ≤ 5 años ($p = 0,02147$).

En la **tabla 3** se presentan los efectos adversos reportados según fármaco broncodilatador intravenoso indicado

Tabla 3. Efectos adversos según fármaco broncodilatador intravenoso indicado. (N=79)

	Sulfato de Magnesio (n = 16)	Aminofilina (n = 20)	Sulfato de magnesio + aminofilina (n = 43)
Efectos adversos			
SI	8	12	14
NO	8	8	29
Gastrointestinales*	1	3	2
Diarrea	-	1	2
Vómitos	-	1	-
Dolor abdominal	1	-	-
Náuseas	-	1	-
Neurológicos*	1	3	5
Irritabilidad	-	-	1
Excitación psicomotriz	-	3	2
Cefalea	-	-	1
Delirio	-	-	1
Temblores	1	-	-
Cardiovasculares	4	6	6
Taquicardia	3	6	6
Palpitaciones	1	-	-
Hipotensión	-	-	-
Cutáneos	1	1	-
Rash	1	1	-

*Algunos niños presentaron más de un efecto adverso gastrointestinal

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre presencia de efectos adversos y administración consecutiva de $MgSO_4$ y aminofilina ($p=0,0629$).

En 33% (11/33) de los NNA fue necesario suspender el fármaco broncodilatador intravenoso, los principales motivos fueron taquicardia 55% (6/11), excitación psicomotriz 27% (3/11) y rash cutáneo 18% (2/11). No se reportaron casos de hipotensión en ninguno de los pacientes incluidos.

En todos los pacientes se realizó monitorización clínica, con registro de presión arterial y saturometría de pulso mientras se administraron los fármacos.

En 4 casos se solicitó dosificación de teofilina en plasma, todos ellos hospitalizados en UCI. De estos, solo a un paciente se le suspendió el fármaco por presencia de efectos adversos.

No se registraron fallecimientos en esta serie.

Discusión

Las IRAB constituyen el principal motivo de ingreso hospitalario en pediatría durante los meses invernales, generando gran demanda de asistencia en la urgencia, salas de cuidados moderados y UCI. Los últimos datos nacionales comunicados por Machado y colaboradores en 2014, indicaban que 742 niños menores de 2 años fueron admitidos en el HP-CHPR durante el invierno del mismo año ⁽²¹⁾. La literatura refiere que la edad constituye un factor de riesgo para presentar IRAB e IRAB grave, siendo los niños pequeños los más afectados. Esto se debe en parte a la anatomía de la vía respiratoria, la que se caracteriza por el pobre desarrollo de la musculatura lisa bronquial, siendo éste el sitio final de acción de ambos fármacos broncodilatadores estudiados ⁽²²⁾.

Perfil de uso de MgSO₄ y aminofilina

MgSO₄ y aminofilina tienen indicaciones precisas en pediatría. Según protocolos y guías de práctica clínica nacionales e internacionales, ambos son fármacos de segunda o tercera línea terapéutica para el abordaje de la crisis asmática. MgSO₄ está indicado en episodios broncoobstructivos moderados-severos con escasa o pobre respuesta a los tratamientos de primera línea terapéutica ^(3,16,19,23,24). Aminofilina se encuentra indicada para aquellas crisis bronco obstructivas moderadas-severas que no responden tanto al tratamiento de primera y segunda línea (MgSO₄), siendo la evidencia referida principalmente para episodios de exacerbación del asma enfermedad ^(3,16,19,23,24,25). Es por este motivo que los casos que se describen en esta serie se presentaron al ingreso hospitalario con obstrucción bronquial moderada a severa, requiriendo un abordaje terapéutico particular tanto en lo farmacológico como en los métodos de oxigenación y ventilación. En consonancia con lo descrito anteriormente sobre la evidencia de uso de estos fármacos, la mayoría de los NNA incluidos

tenían diagnóstico clínico de asma, aunque también se registraron prescripciones a NNA con otras IRAB bronco obstructivas como neumonías virales y bronquiolitis. La evidencia disponible sobre el beneficio del uso de estos fármacos en otras patologías broncoobstructivas es escasa e inconsistente, siendo estas indicaciones fuera de prospecto o de uso off label ^(3,11,23,26-29).

En cuanto a las dosis utilizadas de $MgSO_4$, la Asociación Española de Pediatría recomienda indicar dosis de 50 mg/kg a pasar en 20 minutos, aunque se permite un rango de uso entre 25-75 mg/kg ⁽²⁶⁾. Este fármaco puede administrarse tanto en dosis única o repetida así como también en infusión continua. Irazuzta y colaboradores identificaron que el uso de infusión continua disminuyó el tiempo de estadía en el servicio de emergencia en comparación con el uso de monodosis ⁽²⁷⁾. En este trabajo las dosis utilizadas respetaron las recomendaciones y el patrón de uso más frecuente fue la indicación de dosis repetidas, no registrándose infusiones continuas. No se encontró registros de indicaciones de $MgSO_4$ en UCI ya que en general los pacientes lo reciben en etapas precoces, previo a su ingreso a la unidad.

En cuanto a las dosis utilizadas de aminofilina, la revisión sistemática realizada por Cooney y colaboradores, en la que se analizaron 14 estudios sobre la dosificación de aminofilina en pacientes pediátricos con crisis asmática, se observó que las dosis administradas presentaban variabilidad entre sí ⁽²³⁾. En la mayoría de los estudios incluidos se realizó primero una dosis carga (de 4-10 mg/kg) seguida de una infusión continua (de 0,5-1,2 mg/kg/hr) ⁽²¹⁾. Esta variación es debido a que su indicación debe ajustarse en base a la edad y el peso del paciente, lo que implica gran variabilidad tanto en la farmacocinética como en el eventual ajuste de dosis. En esta serie, las dosis utilizadas de aminofilina coincidieron con las descritas en la revisión sistemática siendo acordes a las pautas y guías de prácticas clínicas nacionales e internacionales ^(3,16,19,24,25).

Respuesta clínica al uso de $MgSO_4$ y aminofilina

En esta serie se observó que menos de la mitad de los NNA mostraron una buena respuesta a la broncoobstrucción con el uso de $MgSO_4$ y/o aminofilina. Este hallazgo probablemente esté vinculado a múltiples factores, como la gravedad de la crisis broncoobstructiva o la IRAB que motivó la hospitalización ⁽³⁰⁾. Otro punto que requiere un análisis más exhaustivo es el tiempo a esperar para objetivar una respuesta terapéutica luego de administrado cada uno de los fármacos broncodilatadores. En la literatura no existe consenso en cuanto a este tiempo para el $MgSO_4$ intravenoso; mientras que para aminofilina es esperable encontrar mejoría de los

síntomas 6-8 horas post administración ^(6,31). En este estudio se definió operativamente el análisis de la respuesta terapéutica a las 2 horas de administración de los fármacos.

Del análisis de los datos, se objetiva una buena respuesta clínica al uso de MgSO₄ y/o aminofilina mayormente en niños menores de 5 años.

Evaluando el uso exclusivo de MgSO₄, se observó mejor respuesta terapéutica (44%) respecto al uso exclusivo de aminofilina (35%). Si bien la diferencia no fue significativa, estos resultados son similares a los obtenidos en un ensayo clínico randomizado ⁽³¹⁾. Analizando el uso global de MgSO₄, la mayoría de los NNA (83%) en los que se utilizó MgSO₄ requirió además aminofilina intravenosa. La bibliografía sostiene que la utilización tardía luego de las 2 horas del arribo del paciente a la emergencia y fuera de las edades recomendadas (menores de 2 años), pueden influir a favor de una mala respuesta ⁽³²⁾.

Al analizar la asociación entre la administración exclusiva de aminofilina y respuesta clínica, no se encontraron diferencias significativas en los niños menores o mayores de 5 años.

Si bien la mayoría de los NNA que mostraron buena respuesta terapéutica al uso de MgSO₄ y/o aminofilina eran asmáticos, no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Seguridad del MgSO₄ y aminofilina.

En esta serie, la presencia de efectos adversos por el uso MgSO₄ y/o aminofilina fue relativamente frecuente (4.3 de cada 10 pacientes), si bien fueron en su mayoría efectos leves. Los efectos adversos más frecuentemente registrados fueron taquicardia y excitación psicomotriz, independientemente del fármaco utilizado.

Ambos efectos adversos pueden ser consecuencia de diferentes circunstancias en NNA que cursan una crisis broncoobstructiva, por ejemplo al uso asociado de salbutamol, la presencia de hipoxemia, hipercapnia, fiebre, dolor por punciones entre otros. Por tanto, resulta complejo atribuirse únicamente al uso de estos fármacos, pudiendo ser de causa multifactorial.

La bibliografía reporta que el uso de MgSO₄ es, por lo general, seguro ⁽³¹⁾. Los efectos adversos descritos suelen ser menores (dolor abdominal, rubor facial, boca seca, entumecimiento en el sitio de infusión e hipotensión) y se relacionan con la concentración plasmática del fármaco y la velocidad de infusión ⁽³³⁾. Solo un paciente tuvo dolor abdominal y aunque es conocido su efecto hipotensor, en este estudio no se encontró hipotensión ni durante ni posterior a la administración del mismo en ningún paciente.

Dentro de los efectos adversos graves descritos en la literatura asociados a la presencia de sulfato de magnesio en dosis de toxicidad se encuentran: hipermagnesemia, hipopotasemia y

bradicardia y en menor medida pero vinculados a altos niveles séricos de magnesio: debilidad muscular y arritmias ⁽²⁹⁾. En este estudio no se observaron efectos adversos graves.

La aminofilina es un fármaco capaz de desencadenar numerosos efectos adversos, además de esto su estrecho rango terapéutico favorece la aparición de efectos que pueden ser potencialmente tóxicos como también brindar un tratamiento subóptimo de no adherirse a las pautas posológicas ni de monitorizar su dosificación y concentraciones plasmáticas. Dado su metabolismo y gran número de interacciones, hay notorias variaciones individuales en los niveles en sangre obtenidos con una misma dosis ⁽³⁴⁾. Esto propicia que fácilmente se presenten intoxicaciones. En un porcentaje no menor los fármacos debieron suspenderse por efectos adversos mal tolerados por los NNA. A los pacientes internados en sala de cuidados moderados no se le realizó dosificación de aminofilina en sangre, por lo cual no se puede afirmar la presencia o ausencia de efectos tóxicos al medicamento. En el caso de algunos pacientes que presentaron sintomatología clínica similar a los efectos tóxicos conocidos de este fármaco, o efectos adversos mal tolerados se decidió suspender el uso del mismo. Rodríguez y colaboradores refieren que la necesidad de suspensión del tratamiento puede deberse a diversos motivos, reacciones de hipersensibilidad o porque en un paciente con cinética no lineal, el nivel plasmático del fármaco puede no ser el esperado para la dosis, ya que existe gran variabilidad interindividual de respuesta para el fármaco ⁽³⁵⁾.

La literatura refiere como efectos adversos frecuentes vinculados al uso de aminofilina al dolor abdominal, vómitos, náuseas, cefaleas, inquietud, taquicardia y arritmias , en esta serie la taquicardia fue el más frecuente ^(16,35,36). Cooney y colaboradores reportaron que los efectos adversos aparecieron en niños en los cuales se administró aminofilina a una dosis carga mayor o igual a 7 mg/kg ⁽²³⁾. En el presente estudio se registró un solo caso donde se utilizó 10 mg/kg en dosis carga, el paciente presentó taquicardia como efecto adverso requiriendo la suspensión del tratamiento.

Al analizar los efectos adversos graves atribuibles al uso de aminofilina en niveles tóxicos, se distinguen la vasodilatación periférica resultando en hipotensión, dolor torácico, taquicardia supraventricular e hipertensión pulmonar ⁽³⁷⁾. Ninguno de estos efectos adversos fue registrado.

En esta serie, no se observó diferencia significativa respecto a la frecuencia de efectos adversos según fármaco administrado. Estos datos no son posibles de comparar con la literatura dado que las dosis utilizadas son variables.

Analizando la presencia de efectos adversos según los grupos edad, se encontró que los menores de 5 años presentaron mayor frecuencia de efectos adversos, siendo esta asociación estadísticamente significativa. Estos hallazgos coinciden con lo comunicado por Rodríguez y colaboradores ⁽³⁸⁾.

Para minimizar los riesgos de aparición de efectos adversos es importante conocer la farmacocinética y farmacodinámica de cada uno de los fármacos, pero además es crucial respetar las indicaciones formales y dosis recomendadas, teniendo en cuenta las dosis máximas. El uso off label en edades y patologías en las cuales no están recomendados, la utilización de dosis altas, la escasa monitorización, aumentan la posibilidad de efectos adversos e intoxicaciones. Es importante destacar que en esta serie, a pesar de que la bibliografía evidencia que el uso de ambos fármacos en lactantes pequeños tiene mayor riesgo de toxicidad y efectos adversos, fueron ampliamente utilizados en este grupo etario.

La administración de $MgSO_4$ y aminofilina requieren de monitorización clínica y multiparamétrica continua ^(37,39). Los NNA tratados con estos fármacos necesitan de un estricto control por parte de enfermería, monitorización continua con electrocardiograma (ECG), controles multiparamétricos (pulso, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial y saturación de oxígeno). En forma individualizada se sugiere el control con estudios de laboratorio de los iones en sangre y de la función renal ^(37,39).

En este estudio la monitorización fue exclusivamente clínica con toma de presión arterial y oximetría de pulso en los NNA hospitalizados en cuidados moderados, en cambios los NNA asistidos en UCI cumplieron las recomendaciones mencionadas. Parece necesario reforzar los aspectos vinculados a la seguridad del paciente, que implican en gran parte la monitorización en un área de procedimientos o de reanimación.

Fortalezas y debilidades

La presente investigación constituye la primera descripción de la respuesta terapéutica y seguridad del uso de $MgSO_4$ y aminofilina en el tratamiento de NNA hospitalizados por IRAB en salas de cuidados moderados e intensivos. El diseño metodológico seleccionado, al tratarse de un estudio prospectivo permitió obtener información en tiempo real minimizando los sesgos de olvido y dificultades en los registros médicos.

Como debilidades se encuentra el número de pacientes incluidos, lo cual posiblemente no permitió obtener resultados extrapolables y establecer asociaciones significativas. También la definición operativa del tiempo de espera entre administración de los fármacos y la

objetivación de respuesta terapéutica; no siendo posible determinar si luego de las 2 horas de administrados los fármacos broncodilatadores ocurrió mejoría clínica. Por último, mencionar la dificultad de atribuir efectos deseados y adversos a un solo fármaco, cuando el paciente recibió previamente múltiples tratamientos farmacológicos.

Conclusiones

MgSO₄ y aminofilina son fármacos ampliamente utilizados en NNA con IRAB broncoobstructivas en nuestro medio. En esta serie se registraron variadas indicaciones, la mayoría en niños con diagnóstico de asma y en un porcentaje menor otras indicaciones fuera de prospecto, tanto por edad como por patología.

En la mayoría de las prescripciones de ambos fármacos se respetaron las posologías y vías de administración recomendadas.

Menos de la mitad de los NNA presentaron buena respuesta terapéutica al uso de MgSO₄ y/o aminofilina. Si bien la respuesta terapéutica en valores absolutos fue mayor en niños de edades ≤ 5 años, esta asociación no fue estadísticamente significativa.

En un porcentaje no despreciable se registraron efectos adversos, siendo los más frecuentes la taquicardia y la excitación psicomotriz. Los efectos adversos predominaron en ≤ 5 años, siendo esta asociación estadísticamente significativa. Son necesarios nuevos estudios prospectivos tipo ensayo clínico controlado aleatorizado que incluyan poblaciones mayores, permitiéndonos continuar caracterizando el uso y seguridad de estos fármacos para la optimización de los procedimientos terapéuticos.

Bibliografía

1. Benguigui Y, Lopez Antuñano F, Schmunis G, Yunes J. Infecciones respiratorias en niños. [en línea]. Washington : OMS, 1997. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/3093> [consulta: 10 de mayo de 2022].
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2022. Disponible en: www.ginasthma.org. [citado el 20 Mayo del 2022]. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. Pinchak C, Prego J, Perez W, Badia F, Akiki A, Giachetto G et al. Asma en Pediatría Actualización 2019. Montevideo; 2019 [citado el 16 de Mayo 2022]. Disponible en: <https://suneumo.org/articulos-nacionales/asma-en-pediatria-nueva-guia#attachmentsHeader>
4. GEMA 5.0, Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2020. Disponible en: https://www.semg.es/images/documentos/GEMA_5.0.pdf
5. Pinchak C, Vomero A, Pérez W. Guías de diagnóstico y tratamiento de bronquiolitis [Internet]. Montevideo; 2017 [citado el 25 de Mayo 2022]. Disponible en: https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2019/09/diagnostico_tratamiento_bronquiolitis_05_06_017_hoja.pdf
6. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, Graudins A, Babl FE, Lunny C. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD012977. DOI: 10.1002/14651858.CD012977.pub2.
7. Kokotajlo S, Degnan L, Meyers R, Siu A, Robinson C. Use of intravenous magnesium sulfate for the treatment of an acute asthma exacerbation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014(2):91-7. DOI: 10.5863/1551-6776-19.2.91.
8. Kassisse E, Jiménez J, Mayo N, Kassisse J. Magnesium sulfate vs aminophylline as a second line of treatment in children with severe acute asthma. *Randomized clinical trial. Andes Pediatr.* 2021;92(3):367-374. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.2969.
9. Travers AH, Jones AP, Camargo Jr CA, Milan SJ, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists versus intravenous aminophylline for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 12: CD010256. DOI: 10.1002/14651858.CD010256.
10. Armijo J, Mediavilla A, Florez Beledo J. *Farmacología humana*. 6a. ed. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain; 2013.
11. Sulfato de magnesio [Internet]. *Aeped.es*. [citado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/sulfato-magnesio>
12. Brunton L, Knollmann B, Hilal-Dandan R. *Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13va ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC; 2018.
13. Contreras, J., 2016. Sulfato de magnesio como tratamiento adyuvante en la crisis asmática ¿Cómo usarlo?. Universidad Internacional de Andalucía. Disponible en: <https://dspace.unia.es/handle/10334/3684>. [24 de Mayo 2022].

14. Kapuscinski CA, Stauber SD, Hutchinson DJ. Escalation in Therapy Based on Intravenous Magnesium Sulfate Dosing in Pediatric Patients With Asthma Exacerbations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(4):314-319. DOI: 10.5863/1551-6776-25.4.314.
15. 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. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.eng.291>
16. Teofilina intravenosa. [Internet]. Aeped.es. 2021 [citado el 21 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/teofilina-intravenosa>
17. Ficha técnica [Internet]. Aemps.es. 2015 [citado el 10 Octubre 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1891/FT_1891.pdf
18. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M; Italian Panel for the management of acute asthma attack in children Roberto Bernardini. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):46. DOI: 10.1186/s13052-018-0481-1.
19. Saint GL, Semple MG, Sinha I, Hawcutt DB. Optimizing the dosing of intravenous theophylline in acute severe asthma in children. *Paediatr Drugs.* 2018;20(3):209–214. DOI: 10.1007/s40272-017-0281-x.
20. Al-Shamrani A, Al-Harbi AS, Bagais K, Alenazi A, Alqwaiee M. Management of asthma exacerbation in the emergency departments. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2019;6(2):61–7. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.037.
21. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Atención Pediátrica, normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 9na ed. Montevideo, Uruguay: Oficina del Libro, FEFMUR; 2020.
22. Machado K, Notejane M, Mello M, Pérez MC, Giachetto G, Pérez W. Infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de 2 años. Hospitalizaciones durante el invierno del año 2014. *An Fac Med* [Internet]. 2018;5(1):45–55. <http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2018v5n1a9>
23. Cooney L, Sinha I, Hawcutt D. Aminophylline Dosage In Asthma Exacerbations in Children: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016 Aug 2;11(8):e0159965. doi: 10.1371/journal.pone.0159965.
24. British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline. 2019. London, Great Britain. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>
25. Aralihond A, Shanta Z, Pullattayil A, Powell CVE. Treating acute severe asthma attacks in children: using aminophylline. *Breathe (Sheff).* 2020;16(4):200081. DOI: 10.1183/20734735.0081-2020
26. Torres Borrego J, Casanueva CO, Tortajada-Girbés M. Tratamiento del asma pediátrica. Tratamiento de la crisis de asma. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;2:117-32. [Internet]. Aeped.es. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/08_tratamiento_asma.pdf

27. Irazuzta JE, Chiriboga N. Magnesium sulfate infusion for acute asthma in the emergency department. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov-Dec;93 Suppl 1:19-25. doi: 10.1016/j.jpmed.2017.06.002.
28. Santoro A, Ferreira E, Ferrari AM. Infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de tres años: Referencia a unidades de cuidado intensivo. *Archivos de Pediatría Uruguay* [Internet]. 2002 [citado Nov 10, 2022];73(4):196–202. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492002000400003
29. Norfolk and Norwich university hospitals NHS foundation trust » Intravenous magnesium sulphate in acute severe asthma in children clinical guideline. *Nhs.uk*. [citado el 10 de noviembre de 2022]. <https://www.nnuh.nhs.uk/publication/intravenous-magnesium-sulphate-in-acute-severe-asthma-in-children-clinical-guideline-1-1/>
30. Catenaccio V, Xavier S, Artagaveytia P, Speranza N, Telechea H, Giachetto G. Sulfato de magnesio en la crisis asmática: ¿Cuáles son sus aportes?. *Arch. Pediatr. Urug.* [Internet]. 2015 Jun [citado 2022 Nov 1] ; 86(2): 130-132. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492015000200008&lng=es.
31. Singhi S, Grover S, Bansal A, Chopra K. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatr*. 2014 Dec;103(12):1301-6. doi: 10.1111/apa.12780.
32. López García M, Álvarez Eixéres R, Rosselló Gomila MA, Díaz Pérez D, Osona Rodríguez B. Uso y abuso de sulfato de magnesio en las crisis asmáticas. *An Pediatr (Barc)* 2022; 97(3):213-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.02.004>
33. Davalos Bichara M, Goldman RD. Magnesium for treatment of asthma in children. *Can Fam Physician*. 2009 Sep;55(9):887-9. PMID: 19752254; PMCID: PMC2743582.
34. Zafar Gondal A, Zulfiqar H. Aminophylline. 2022 Aug 8. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—. PMID: 31424759.
35. Alonso Rodríguez D, Dyce Gordon L, Viamontes Romero AJ, Moreno Téllez E, Casas More E, Díaz Martínez M. Relación beneficio/riesgo de la aminofilina en dos grupos de edad. *Acta Pediatr Méx* 2002;23(4):218-22. Disponible en: http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/bitstream/20.500.12103/1375/1/ActPed2002_34.pdf
36. Mitra AAD, Bassler D, Watts K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001276. DOI: 10.1002/14651858.CD001276.pub2
37. Norfolk and Norwich university hospitals NHS foundation trust » Intravenous aminophylline in acute severe asthma in children clinical guideline 1.1. *Nhs.uk*. [citado el 10 de noviembre de 2022]. <https://www.nnuh.nhs.uk/publication/intravenous-aminophylline-in-acute-severe-asthma-in-children-clinical-guideline-1-1/>

- 38.** Alonso Rodríguez D, Reid Montejó J, Chenea Pérez J, Moreno Téllez E, Casas Morell E, Acosta Valdes MA. Monitorización indirecta de aminofilina en niños con crisis aguda de asma bronquial. *Acta Pediatr Méx* 2003; 24 (6): 347-350. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=18657>
- 39.** Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 29;4(4):CD011050. doi: 10.1002/14651858.CD011050.pub2.

ANEXOS

ANEXO 1. Ficha recolectora.

Uso, respuesta terapéutica y seguridad de aminofilina y sulfato de magnesio en el tratamiento de niños y adolescentes hospitalizados en un centro de referencia de Uruguay durante el invierno de 2022.

Datos sobre uso de Aminofilina y/o Sulfato de Magnesio

<p>Fecha de ingreso</p> <input type="text"/>	<p>Sexo</p> <p><input type="radio"/> Masculino</p> <p><input type="radio"/> Femenino</p>	<p>Peso</p> <input type="text"/>	
<p>Edad</p> <input type="text"/>	<p>¿Cual/es?</p> <p><input type="radio"/> Asma</p> <p><input type="radio"/> Sibilancias recurrentes</p> <p><input type="radio"/> Otra (especificar)</p> <p><input type="radio"/> _____</p>	<p>Tratamientos crónicos (últimos 3 meses)</p> <p><input type="radio"/> Corticoides inhalados</p> <p><input type="radio"/> Antileucotrienos</p> <p><input type="radio"/> Otro/s (especificar)</p> <p><input type="radio"/> _____</p>	
<p>Comorbilidades</p> <p><input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No</p>	<p>Patología que motivó hospitalización</p> <p><input type="radio"/> Crisis asmática</p> <p><input type="radio"/> Bronquiolitis</p> <p><input type="radio"/> Neumonía viral</p> <p><input type="radio"/> Neumonía atípica</p> <p><input type="radio"/> Infección respiratoria aguda baja no catalogada</p> <p><input type="radio"/> Otro (especificar)</p> <p><input type="radio"/> _____</p>	<p>Fármaco/s indicados en el episodio</p> <p><input type="radio"/> Salbutamol</p> <p><input type="radio"/> Bromuro de Ipratropio</p> <p><input type="radio"/> Corticoides sistémicos</p> <p><input type="radio"/> Aminofilina</p> <p><input type="radio"/> Sulfato de Magnesio</p> <p><input type="radio"/> Oxígeno</p> <p><input type="radio"/> Otro/s (especificar)</p> <p><input type="radio"/> _____</p>	
<p>Dosis de Aminofilina</p> <input type="text"/>	<p>Dosis carga</p> <p><input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No</p>	<p>Dosis de infusión continua</p> <p><input type="radio"/> Acorde a pautas</p> <p><input type="radio"/> No acorde a pautas</p>	<p>Tiempo de infusión</p> <p><input type="radio"/> <12 horas</p> <p><input type="radio"/> 12-24 horas</p> <p><input type="radio"/> >24 horas</p>
<p>Dosis de Sulfato de magnesio</p> <input type="text"/>	<p>Numero de dosis</p> <p><input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2</p>	<p>Tiempo de infusión</p> <input type="text"/>	

Severidad de la obstrucción previo al inicio del tratamiento de broncodilatadores intravenosos (PAS o TAL)

Leve Moderada Severa

Severidad de la obstrucción 2 horas post inicio de tratamiento de broncodilatadores intravenosos (PAS o TAL)

Leve Moderada Severa

Necesidad ventilatoria (VNI/OAF/AMV)

No ¿Cual? _____

Si

Ingreso a cuidados intensivos

Si No

Efectos adversos

Gastrointestinales

Náuseas

Vómitos

Dolor abdominal

Diarrea

Otro

Neurológicos

Irritabilidad

Temblores

Nerviosismo

Cefalea

Otro

Cardiovasculares

Hipotensión arterial

Taquicardia

Dolor torácico

Palpitaciones/Arritmias

Otro

Otros

Necesidad de suspender fármaco por efectos adversos

Si No

Monitorización clínica previa a la administración del fármaco

Si No

Monitorización clínica durante la administración del fármaco

Si No

Monitorización clínica posterior a la administración del fármaco

Si No

En caso de ingreso a cuidados intensivos

Monitorización multiparamétrica

Durante la administración del fármaco

Si No

Previa a la administración del fármaco

Si No

Posterior a la administración del fármaco

Si No

Dosificación de Teofilina

No

Si

Valor _____

Fecha de alta
