

Sulfato de magnesio endovenoso en la exacerbación asmática: ¿es una terapia útil y segura?

Intravenous magnesium sulfate in asthmatic exacerbation: is it a useful and safe therapy?

Alberto Vidal Grell^a

^aCentro Pediátrico MEDICOP. Santiago, Chile.

El rol del Sulfato de Magnesio (MgSO_4) endovenoso en la exacerbación asmática pediátrica no está claramente definido. El efecto fisiopatológico más estudiado es la activación de la bomba sodio/calcio a nivel celular, lo que provoca disminución del calcio intracelular e inhibición de la interacción calcio-miosina con la consecuente relajación del músculo liso bronquial. Existen otros posibles efectos antiinflamatorios a nivel bronquial como la disminución de la degradación de los mastocitos, disminución de los radicales libres de oxígeno, y también la liberación de óxido nítrico y prostaciclina endógenos¹.

La última actualización de la *Global Initiative for Asthma (GINA)* no recomienda el uso rutinario de MgSO_4 endovenoso, pero sugiere considerarlo en caso de una exacerbación asmática severa que no responde al tratamiento inicial que persiste con hipoxemia (saturación de oxígeno $< 92\%$ en los menores de 6 años y $< 90\%$ en mayores de 6 años). *GINA* propone dosis única endovenosa de 40 a 50 mg/Kg/peso con un máximo de 2 gramos administrado en una infusión lenta de 20 a 60 minutos². La guía chilena de manejo en asma recomienda esta terapia en pacientes con exacerbaciones severas, con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) $< 60\%$ y solo después de 1 hora de terapia inefectiva en dosis única, que podría

continuar una infusión continua a razón de 40 mg/kg/hora por 4 horas³. Las recomendaciones de ambas guías están respaldadas por publicaciones realizadas hasta el año 2018.

Recientemente ha surgido evidencia que cuestiona la eficacia y seguridad del MgSO_4 endovenoso en la exacerbación asmática refractaria al tratamiento inicial. Un estudio multicéntrico realizado en urgencias pediátricas (UP) demostró que las exacerbaciones asmáticas refractarias que recibieron MgSO_4 endovenoso se hospitalizaron casi 10 veces más (OR = 9,76) que aquellas en que no se utilizó esta terapia⁴.

Arnold et al. realizaron un estudio prospectivo con exacerbaciones asmáticas moderadas y severas refractarias en pacientes de 5 a 17 años. Los pacientes que recibieron MgSO_4 endovenoso aumentaron la severidad de la exacerbación a las dos horas medida por una escala de severidad en comparación con los pacientes que no lo recibieron. Además, el grupo que requirió uso de MgSO_4 endovenoso se hospitalizó casi 6 veces más (OR = 5,8) que el grupo que no lo requirió, sin encontrar diferencias en la frecuencia de administración de salbutamol durante la hospitalización (razón de riesgo = 1,2)⁵.

En un estudio retrospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con pa-

Correspondencia:
Alberto Vidal Grell
alberto.vidal@medicop.cl

cientes en estado asmático refractario se midió el efecto del MgSO_4 endovenoso prolongado (mayor de 4 horas). En este estudio se utilizaron infusiones de al menos 15mg/kg/hora, que fueron ajustadas según niveles plasmáticos en rango de 4-6 mg/dl. Los pacientes que recibieron MgSO_4 no registraron menor requerimiento de ventilación mecánica o estaba en UCIP, pero si efectos adversos hasta en el 51,9%, de los cuales el más frecuente fue hipotensión arterial, seguido de vómitos⁶. Otro estudio retrospectivo analizó las consultas en urgencia por exacerbaciones de asma separándolas en tres grupos: los que recibieron MgSO_4 endovenoso precoz (antes de 60 minutos), tardío (después de 60 minutos) y los que no lo recibieron. En este estudio se demostró que el tiempo de administración del MgSO_4 no se asoció con la disminución de la posibilidad de ingresar a UCIP, es más el grupo que recibió precozmente MgSO_4 endovenoso se asoció a mayor posibilidad de ingreso a UCIP (OR=1,63) que en los otros grupos⁷.

Un problema recurrente de los estudios que analizan los efectos clínicos del MgSO_4 endovenoso y que limita la evaluación de la farmacocinética del medicamento es variabilidad en el tratamiento administrado. Por una parte, están los diferentes rangos de dosis del MgSO_4 (25 a 75mg/kg/dosis), el momento en su administración (precoz vs tardío), tipo de administración (dosis única o de mantención) y la duración de la dosis de mantención (> 4 horas o > de 24 h).

Los estudios iniciales que mostraron alguna evidencia beneficiosa MgSO_4 endovenoso utilizaron el nivel plasmático terapéutico o la mejoría de la función pulmonar por espirometría como resultados primarios. Sin embargo, lo que interesa es medir las variables de relevancia clínica que son accesibles para la mayoría de los pediatras que trabajan en las UP o UCIP. Los estudios con MgSO_4 endovenoso que se realizan en las UP deberían enfocarse en la prevención de hospitalizaciones, ingresos a UCIP o necesidad de ventilación mecánica, mientras que los realizados en UCIP en medir la cantidad de días de ventilación mecánica, días de UCIP, días de corticoides sistémicos, necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea o mortalidad.

Es lógico pensar que los pacientes que recibieron

MgSO_4 endovenoso pudieran pertenecer a un grupo de mayor severidad con peores resultados clínicos, sin embargo, en tres de los cuatro estudios mencionados se utilizaron escalas de gravedad de la exacerbación lo que disminuye la posibilidad de que la severidad por sí misma hubiese actuado como variable confundente^{4,5,7}. Pese a lo anterior, no hay una recomendación universal respecto a que escala utilizar para medir la severidad de la exacerbación asmática, lo que sin duda aumentará la heterogeneidad de futuros metaanálisis o revisiones sistemáticas.

Existen otros factores que pueden aumentar el sesgo en el análisis de los estudios de terapia con MgSO_4 endovenoso. Un tipo de sesgo es grado de tolerancia del médico a la gravedad de la exacerbación que lleva a tomar diferentes decisiones terapéuticas y en tiempos diferentes. Otro es el tipo de políticas o guías institucionales de manejo de las exacerbaciones severas (ej. no utilizar MgSO_4 en urgencia o promover el ingreso precoz de los pacientes a UCIP).

El nivel plasmático recomendado de magnesio luego de una infusión continua de MgSO_4 está por sobre los 4 mg/dl y se correlaciona bien con el nivel de magnesio ionizado que es la forma fisiológicamente activa a nivel celular⁸. Los efectos adversos más frecuentes aparecen con niveles sobre 9mg/dl (náuseas, vómitos, hipotensión arterial, retención urinaria y debilidad muscular) y los graves sobre 12mg/dl (bradicardia o depresión respiratoria)¹⁻⁸. Estos dependerán de condiciones que pueden interferir con su volumen de distribución corporal, metabolización y/o excreción que deberían ser informadas o medidas antes de la realización de estos estudios como son la obesidad, la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal y las alteraciones de la conducción cardíaca.

Considerando la evidencia expuesta en este artículo se recomienda evaluar los riesgos vs beneficios antes de administrar MgSO_4 en pacientes con exacerbaciones moderadas o severas refractarias. Si no se cuenta con protocolos institucionales que especifiquen que tipo de paciente debería recibirlo, que dosis administrar, en que tiempo administrarla, el método para monitorizar la respuesta clínica y efectos adversos podría ser riesgoso indicar esta terapia.

Referencias

1. Erumbala G, Anzar S, Tonbari A et al. Stating the obvious: intravenous magnesium sulphate should be the first parenteral bronchodilator in paediatric asthma exacerbations unresponsive to first-line therapy. *Breathe (Sheff)*. 2021;17(4):210113. doi: 10.1183/20734735.0113-2021. PMID: 35035570; PMCID: PMC8753647.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022: www.Ginasthma.org.
3. Herrera AM, Abara S, Álvarez C et al. Consenso chileno SOCHINEP-SER para el diagnóstico y tratamiento del asma en el escolar. *Rev Chil Enferm Respir* 2020; 36: 176-201.
4. Schuh S, Freedman SB, Zemek R et al. Pediatric Emergency Research Canada. Association Between
5. Intravenous Magnesium Therapy in the Emergency Department and Subsequent Hospitalization Among Pediatric Patients With Refractory Acute Asthma: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2117542. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.17542. PMID: 34279646; PMCID: PMC8290299.
6. Arnold DH, Gong W, Antoon JW et al. Prospective Observational Study of

- Clinical Outcomes After Intravenous Magnesium for Moderate and Severe Acute Asthma Exacerbations in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1238-1246. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.028. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34915226; PMCID: PMC9086103.
6. Taher KW, Johnson PN, Miller JL et al. Efficacy and Safety of Prolonged Magnesium Sulfate Infusions in Children With Refractory Status Asthmaticus. *Front Pediatr*. 2022;10:860921. doi: 10.3389/fped.2022.860921. PMID: 35757130; PMCID: PMC9218095.
7. Forster BL, Thomas F, Arnold SR et al. Early Intravenous Magnesium Sulfate Administration in the Emergency Department for Severe Asthma Exacerbations. *Pediatr Emerg Care*. 2023. doi: 10.1097/PEC.0000000000002890. Epub ahead of print. PMID: 36728409.
8. Liu X, Yu T, Rower JE et al. Optimizing the use of intravenous magnesium sulfate for acute asthma treatment in children. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1414-1421. doi: 10.1002/ppul.23482. Epub 2016 May 24. PMID: 27218606.