

Sulfato de magnesio vs aminofilina como segunda línea de manejo en niños con asma aguda severa. Ensayo clínico aleatorizado

Magnesium sulfate vs aminophylline as a second line of treatment in children with severe acute asthma. Randomized clinical trial

Elias Kassis^{a*}, Joanna Jiménez^b, Nelly Mayo^c, Jorge Kassis^{d**}

^aHospital Dr. Santos Aníbal Dominicci, Carúpano, Sucre, Venezuela

^bHospital Tulio Briceño Maaz. San Tomé, Anzoátegui, Venezuela

^cServicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá. Cumaná, Sucre, Venezuela

^dHospital Dr. Alberto Musa Yibirin. El Pilar, Sucre, Venezuela

*Afilación actual: Hospital Clínico Herminda Martín, Chillán, Región del Ñuble, Chile

**Afilación actual: CESFAM Villa Prat, Sagrada Familia, Curicó, Región del Maule, Chile

Recibido el 28 de julio de 2020; aceptado el 19 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En Asma aguda, existen múltiples opciones de tratamiento ante el paciente que falla a la terapia inicial, sin embargo aun no hay recomendaciones sólidas sobre cual usar, como usarlas y cuando usarlas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Estudio que reporta la eficacia del sulfato de magnesio como droga eficaz y segura cuando los agentes de primera de atención en el asma aguda fallan, además sugiere una secuencia lógica de adición de estos agentes de segunda línea.

Resumen

Los medicamentos de segunda línea en el asma aguda generalmente son de administración endovenosa: salbutamol, sulfato de magnesio y aminofilina. **Objetivo:** comparar la eficacia y seguridad del uso de sulfato de magnesio vs aminofilina en niños que no respondieron al tratamiento inicial. **Pacientes y Método:** Ensayo clínico aleatorizado. Los niños que no mejoraron el Score de Índice Pulmonar Modificado (mPSI) fueron aleatorizados a recibir sulfato de magnesio (50 mg/Kg/dosis única) o aminofilina (5 mg/Kg/dosis seguida de infusión continua a 1 mg/kg/hora por 3 h). Resultados primarios: cambios en el mPSI y la saturación de oxígeno; resultados secundarios: tasa de hospitalización, necesidad de traslado a unidad de cuidados intensivos, uso de una tercera intervención y efectos adversos. **Resultados:** Se estudiaron 131 pacientes (66 pacientes en el grupo de la aminofilina y 65 MgSO₄). La edad promedio fue de $5 \pm 2,3$ años, los parámetros demográficos y clínicos no difirieron entre los grupos. En el grupo que recibió sulfato el mPSI y la saturación de oxígeno se modi-

Palabras clave:

Asma Aguda;
Aminofilina;
Exacerbación Asmática;
Sulfato de Magnesio

Correspondencia:
Elías Kassis
ekassis@gmail.com

ficaron favorablemente de forma significativa desde $13,1 \pm 1,3$ hasta $4,9 \pm 2,5$ ($p < 0,001$) y de $3,3 \pm 2,5$; ($p 0,021$), respectivamente. De igual forma en el grupo que recibió el sulfato se redujo el riesgo de admisión (RR 0,68 95% IC [0,56; 0,82]) y el de fallas secundaria (0,16 95% IC 95% [0,07; 0,38]). Solo se registró un evento adverso (taquicardia). **Conclusión:** La administración de una dosis única de sulfato de magnesio demostró ser más eficaz y segura que el uso de la aminofilina como agente de segunda línea.

Abstract

Second-line drugs for acute asthma, such as salbutamol, magnesium sulfate, and aminophylline, are generally intravenously administered. **Objective:** To compare the efficacy and safety of using magnesium sulfate or aminophylline in children who did not respond to initial treatment. **Patients and Method:** Randomized clinical trial. Children who did not improve the Modified Pulmonary Index Score (mPSI) receive at random magnesium sulfate (50 mg/kg/single dose) or aminophylline (5 mg/kg/dose followed by continuous infusion at 1 mg/kg/hour for 3 hours). Primary endpoints were changes in mPSI and oxygen saturation; secondary endpoints: hospitalization rate, need for transfer to the intensive care unit, use of a third intervention, and adverse effects. **Results:** 131 patients were studied (66 patients in the aminophylline group and 65 MgSO₄). The mean age was 5 ± 2.3 years, the demographic and clinical parameters did not differ between the groups. In the group that received magnesium sulfate, the mPSI and oxygen saturation changed significantly in favor from 13.1 ± 1.3 to 4.9 ± 2.5 ($p < 0.001$) and from 3.3 ± 2.5 ; ($p 0.021$), respectively, and their risk of hospital admission (RR 0.68 95% CI [0.56, 0.82]) and of secondary failure (0.16 95% CI 95% [0, 07; 0.38]) decreased. Only one adverse event (tachycardia) was recorded. **Conclusion:** The administration of a single dose of magnesium sulfate proved to be more effective and safe than the use of aminophylline as a second-line drug.

Keywords:

Acute Asthma;
Aminophylline;
Exacerbation;
Magnesium Sulfate

Introducción

La exacerbación del asma se define como un aumento progresivo de los signos y síntomas así como deterioro de la función pulmonar lo suficientemente importante que requiere un cambio en el tratamiento y es en gran medida la responsable de las frecuentes visitas a las salas de emergencias y hospitalizaciones, puede ocurrir en pacientes previamente considerados con el diagnóstico de asma o con menos frecuencia ser la manifestación inicial de la enfermedad¹⁻³.

Cuando se trata una exacerbación asmática, las metas del tratamiento son revertir la obstrucción al flujo aéreo, reducir la inflamación y prevenir las futuras recaídas. Las estrategias de tratamiento inicial generalmente recomendadas bajo buenas evidencias clínicas consisten en la utilización de β_2 agonistas inhalados, bromuro de ipatropio, corticoides sistémicos y suplementación de oxígeno de manera controlada^{1,2,4}.

La mayoría de los niños que presentan exacerbaciones catalogadas como leves a moderadas con respecto a su gravedad responden a los medicamentos considerados como de primera línea, existiendo una proporción de niños que su comportamiento es de mayor gravedad requiriendo tratamientos mucho más intensivos⁵.

En los pacientes con exacerbaciones severas, que no responden o responden parcialmente al tratamiento

inicial se han sugerido otras alternativas consideradas comúnmente por vía endovenosa (EV) y consisten entre la administración del β_2 agonista (salbutamol), sulfato de magnesio (MgSO₄) o aminofilina. Sin embargo, entre estas opciones de tratamiento no está del todo clara cuál es la más efectiva^{6,7}.

Estas amplias opciones de selección sumada a las variaciones que existen en la práctica de atención a este grupo de pacientes complica aún más la toma de decisiones⁸.

En pacientes adultos con exacerbaciones severas el uso del MgSO₄ EV demuestra ser útil y seguro⁹ esta misma conclusión no es del todo compartida para su uso en niños pese a considerarse que pudiera tener uso¹⁰.

Un estudio reciente sobre las preferencias con respecto al uso de estos agentes encuentran que la mayoría de los encuestados prefieren usar el salbutamol EV, el 28% el MgSO₄ EV y el 15% prefieren usar a la aminofilina¹¹.

El uso del MgSO₄ en las guías británicas es recomendado como primera opción de tratamiento para los niños con asma de mayor gravedad y con potencial compromiso de la vida que no responden a los medicamentos de primera línea⁴.

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia y seguridad de utilizar sulfato de magnesio como alter-

nativa de segunda línea de tratamiento o la aminofilina EV, en los niños con asma aguda que no responden al tratamiento inicial en la sala de emergencia.

Pacientes y Método

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en la sala de emergencia pediátrica del Hospital “Antonio Patrio De Alcalá” del Estado Sucre, Venezuela, entre abril 2017 a agosto 2018.

Fueron incluidos aquellos pacientes \geq de 2 años y \leq de 12 años que consultaron por exacerbación asmática. Se consideraron como individuos asmáticos, aquellos en quienes se había realizado el diagnóstico médico previo de asma o en aquellos que habían experimentado más de tres exacerbaciones y que habían mejorado con el uso de broncodilatadores tratados en una sala de emergencia o a nivel ambulatorio de cualquier centro de salud.

Se excluyeron niños con enfermedades crónicas respiratorias, cardíacas, renales, inmunológicas o hematológicas o si habían sido hospitalizados por asma en las últimas 4 semanas o recibido $MgSO_4$ EV. en las últimas 2 semanas.

Todos los pacientes fueron tratados según los protocolos clínicos existentes y aplicados por nuestra institución^{1,2,4}. En la fase inicial los pacientes con asma aguda fueron tratados con salbutamol nebulizado y esteroides sistémicos.

Salbutamol (Salbutamol®, Medifarm, Venezuela, 1 ml/5 mg) calculado a 0,15 mg/kg dosis, suministrado por un nebulizador tipo jet accionado por oxígeno 6 l/min. El volumen máximo de las soluciones nebulizadas fue de 3cc completados con solución salina normal (0,9%). Se colocó una nebulización cada 20 min en la siguiente hora.

El esteroide sistémico EV usado fue la hidrocortisona (Fridalit®, ampollas de 100 mg, GynoPharm, Venezuela) calculada en todos los casos a 5 mg/kg dosis.

La gravedad de la exacerbación fue valorada utilizando el Score de Índice Pulmonar modificado (mPSI por sus siglas en inglés) el cual cuenta con seis parámetros de evaluación: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, utilización de los músculos accesorios, presencia de sibilancias, la relación existente entre inspiración y espiración y la saturación de oxígeno respirando aire ambiente. Cada parámetro tuvo una puntuación entre 0 a 3 dependiendo de la gravedad El puntaje total fue desde 0 a 18 puntos como valor máximo Se consideró como episodio leve si el puntaje fue \leq 6 puntos, moderado entre 6 y \leq 11 puntos y grave \geq 12 puntos¹². Este parámetro fue valorado siempre por un único investigador.

Los cambios en el mPSI fueron evaluados a la hora,

los pacientes que no lograron un descenso de por lo menos de 3 puntos en la escala inicial o los que experimentaron un agravamiento del puntaje inicial, fueron aleatorizados para evaluar las estrategias terapéuticas de segunda línea.

Se constituyeron dos grupos:

Grupo 1: Recibieron una dosis única EV sulfato de magnesio® ($MgSO_4$) (Alfa, al 12 %) a 50 mg/kg/dosis diluidos hasta 30 cc de solución dextrosa 5 % y administrados en un tiempo de 30 min.

Grupo 2: Recibieron aminofilina® (Biotech, Venezuela, 240 mg/10 ml) calculada inicialmente a 5mg/kg diluyéndose con solución dextrosa 5% hasta completar 20 cc administrada de forma EV en 30 min seguida de una infusión continua calculada a 1mg/kg/h para 3 h.

La aleatorización se realizó por medio de una secuencia de números generada bajo el programa Excel, tomando a los pacientes en bloques de 4 para cada estrategia de tratamiento. Una persona no involucrada en la selección de los pacientes generó los números aleatorios. Tanto los pacientes como la persona encargada del análisis estadístico desconocían la estrategia de tratamiento aplicada.

El mPIS fue evaluado a los 30, 60, 90, 120, 150 y 180 min, si al cabo de este tiempo no hubo mejoría significativa del mPSI (\geq 9 puntos) se intercambiaron las estrategias endovenosas usadas extendiendo la valoración de este subgrupo a 4 h más posteriores. A este sub grupo se le considero como falla secundaria a los agentes de segunda línea

Los resultados primarios fueron: las modificaciones del mPSI y la saturación de oxígeno (SpO_2) al final de los 180 min y los resultados secundarios; tasa de hospitalización, necesidad de internación en unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de adicionar otro medicamento al final de los 180 min y los efectos adversos.

Análisis estadístico

Para un nivel de confianza de 95% (error tipo 1 de 0,05) y poder estadístico de 80 % (error tipo 2 de 0,20) el tamaño de la muestra fue estimado entre 52 a 60 pacientes para cada grupo para poder evaluar si el $MgSO_4$ pudo reducir el riesgo relativo de admisión hospitalaria en 25% asumiendo una tasa de admisión hospitalaria de 90% en niños tratados con aminofilina.

Las variables discretas fueron analizadas usando Chi cuadrado, y las variables continuas con el test de Student o la prueba de Mann Whitney y test de Fisher. El nivel de significación estadística se consideró con $p < 0,05$, Los análisis estadísticos se realizaron utilizando Statgraphic Plus 10.0.

El estudio fue evaluado y aprobado por La Comisión de Estudio de Postgrado del Hospital “Antonio Patrio De Alcalá” quien reconoció los aspectos éticos

ajustados a la Declaración de Helsinki y registrado de forma retrospectiva en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos bajo el código RPCEC 00000324 del 09-07-20. De todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado por escrito por parte de sus representantes o cuidadores.

Resultados

Durante el periodo de estudio 1510 pacientes con exacerbación del asma fueron evaluados en la emergencia, solo 131 pacientes fueron considerados para el estudio por no haber mejorado el mPSI de forma significativa. Luego de la aleatorización, 65 pacientes quedaron en el grupo del MgSO₄ y 66 en aminofilina (figura 1).

No se encontraron diferencias en las características

demográficas ni clínicas al ingreso del estudio luego de la asignación aleatoria (tabla 1).

Objetivos primarios. Las variables de resultado primario, razón entre la puntuación de índice pulmonar a 180 min/puntuación de índice pulmonar en la hora 0 y el cambio en la saturación de oxígeno en aire ambiente (ΔSpO_2) calculados a 3 h desde la asignación aleatoria e inicio del MgSO₄ o aminofilina se presentan en la tabla 2.

En la población general hubo cambios significativos en el mPIS así como en la SpO₂ entre la basal y a los 180 min de intervención. Sin embargo estos cambios fueron más significativos en los niños del grupo del MgSO₄ que en los que recibieron aminofilina; luego de 3 h de infusión de MgSO₄ o de aminofilina, la puntuación en el mPIS se redujo desde $13,1 \pm 1,3$ (DE) hasta $4,9 \pm 2,5$; las diferencias entre las medias y sus

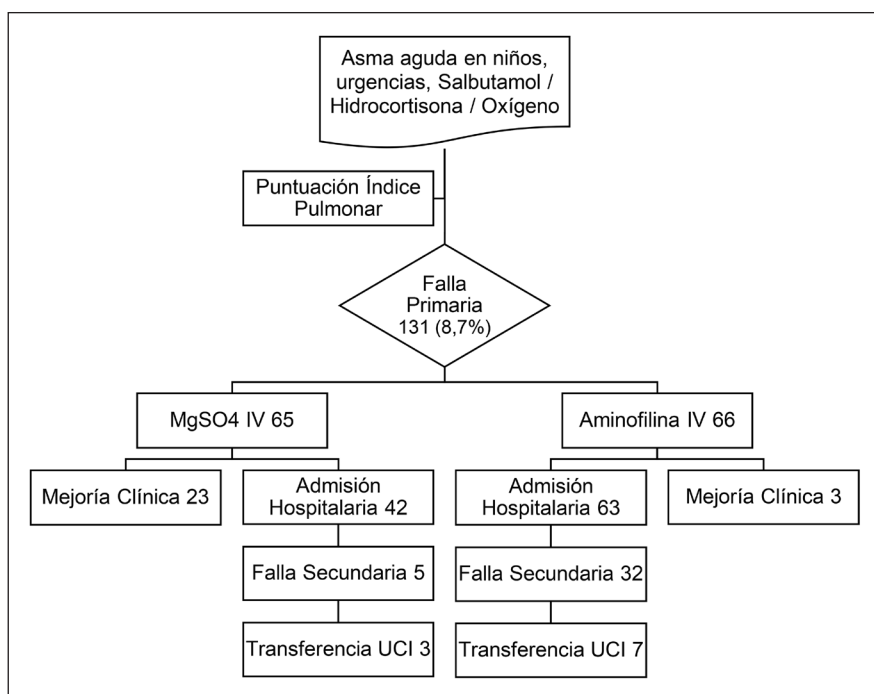


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección y tratamiento de los pacientes

Tabla 1. Características de los pacientes luego de la asignación aleatoria

Variables	Total	Intervención terapéutica		95% IC	P
		MgSO ₄	Aminofilina		
n	131	65	66		
Sexo masculino, n (%)	73 (55,7)	37 (56,9)	36 (54,5)	1,04 (0,8; 1,4)	0,784 [#]
Mediana edad en años	5 (4;7)	5 (4; 6,5)	5,5 (4; 7)		0,261 [#]
Índice pulmonar, media y DE	13,0 ± 1,3	13,1 ± 1,3	12,9 ± 1,2	0,2 (-0,3; 0,6)	0,410 [†]
Saturación de oxígeno, media y DE	94 ± 2	94 ± 1,3	93 ± 2,6	1,0 (0,1; 1,5)	0,028 [†]

[#]Chi cuadrado. [#]U de Mann Whitney, prueba no paramétrica para grupos independientes. [†]Student para grupos independientes.

*Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas en domicilio hasta iniciar la atención médica.

Tabla 2. Variables de resultado primario

Terapia segunda línea	Estado clínico basal		Estado clínico 3 h		Variables de resultado primario	
	PIS ₀	SpO ₂ ₀	PIS ₁₈₀ [†]	SpO ₂ ₁₈₀	PIS ₁₈₀ /PIS ₀ [†]	SpO ₂ ₁₈₀ -SpO ₂ ₀
MgSO ₄ (65) (media y DE)	13,1 ± 1,3	93,9 ± 1,3	4,9 ± 2,5	97,2 ± 2,9	0,37 ± 0,16 ^b	3,3 ± 2,5 [#]
Aminofilina (66) (media y DE)	12,9 ± 1,2	93,1 ± 2,6	8,6 ± 2,8	95,2 ± 3,8	0,66 ± 0,19 ^b	2,1 ± 3,4 [#]
Diferencia de medias (95%IC)	0,2 (-0,26; 0,62)	0,8 (0,1; 1,5)	-3,7 (-4,6; 2,8)	2,0 (0,8; 3,2)	-0,29 (-0,35; -0,23)	1,2 (0,2; 2,3)
P [#]	0,410	0,028	0,001	0,001	0,001	0,021

[†]PIS₁₈₀/PIS₀. Cociente entre la puntuación PIS a 180 min entre la puntuación PIS medida en la hora 0. SpO₂: saturación de oxígeno. [#]P < 0,001, Prueba t muestras no independientes para el contraste contra valores en estado basal. *Prueba t de Student muestras independientes para el contraste entre MgSO₄ y Aminofilina.

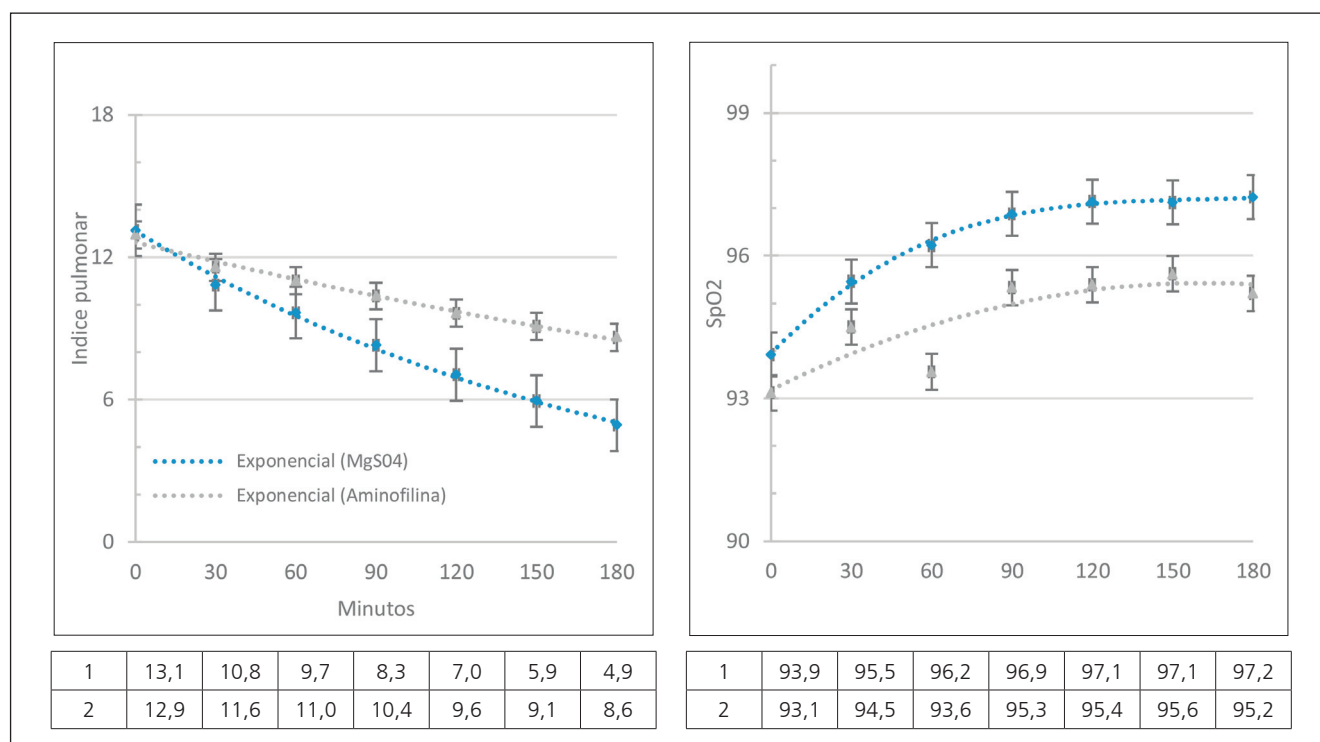


Figura 2. Índice pulmonar (A), saturación de oxígeno (SpO₂) (B) en niños con asma aguda grave, media y error estándar según grupo terapéutico y tiempo en minutos

variaciones porcentuales fueron igualmente altamente significativas (-62,7% ± 16,3; p < 0,001) y desde 12,9 ± 1,2 hasta 8,6 ± 2,8; - 33,9% ± 19,4; p < 0,001).

La mejoría mPIS se asoció con un mayor incremento en la SpO₂ (3,3 ± 2,5 contra 2,1 ± 3,4; diferencia de media e IC95 1,2 (0,2; 2,3); p 0,021] en respuesta a sulfato de magnesio que a aminofilina.

Las variaciones de estos resultados primarios en función del tiempo de evaluación pueden observarse en la figura 2.

La eficacia del MgSO₄ para reducir el mPIS y la

SpO₂ en niños con asma aguda grave fue superior a la de aminofilina en los diferentes puntos de control durante las 3 h.

Objetivos secundarios: Las variables de resultado secundario se presentan en la tabla 3. Se registraron 105 admisiones hospitalarias con puntuación en el mPIS de 7,7 ± 2,8. Este grupo incluyó 42 (64,6 %) de 65 niños tratados con MgSO₄ y 63 (95,5 %) de 66 niños tratados con aminofilina; el riesgo relativo de admisión en niños con asma aguda grave tratados con MgSO₄ fue de 0,68 95 % IC [0,56; 0,82]; p < 0,001.

Tabla 3. Variables de resultados secundarios: Admisión hospitalaria, falla terapéutica e ingreso a UCI

Resultados secundarios	Total	MgSO ₄	Aminofilina	RR (IC95) [†]	P
Admisión hospitalaria					
Sí	105 (80,2)	42 (64,6)	63 (95,5)		
No	26 (19,8)	23 (35,4)	3 (4,5)	0,68 (0,56; 0,82)	0,001
Falla secundaria					
Sí	37 (28,2)	5 (7,7)	32 (48,5)		
No	94 (71,8)	60 (92,3)	34 (51,5)	0,16 (0,07; 0,38)	0,001
Transferencia UCI					
Sí	10 (7,6)	3 (4,6)	7 (10,6)		
No	121 (92,4)	62 (95,4)	59 (89,4)	0,44 (0,12; 1,61)	0,324

Admisión hospitalaria, niños con asma aguda grave, índice pulmonar a 3 h ≥ 4 puntos con una razón $PIS_{180}/PIS_0 > 30$; *falla secundaria*, niños con índice pulmonar ≥ 9 puntos luego de 3 horas de tratamiento con sulfato de magnesio o aminofilina; *admisión a UCI*, niños con asma aguda grave, $SO_2 < 90$. Los datos representan frecuencia absoluta (porcentaje). [†]RR (IC95), Riesgo relativo (intervalo de confianza 95%).

La falla secundaria definida como persistencia de asma aguda severa con $mPIS \geq 9$ puntos luego de 3 h de tratamiento con MgSO₄ o aminofilina, estuvo presente en 5 (7,7%) de 65 niños tratados con sulfato de magnesio y en 32 (48,5%) de 66 tratados con aminofilina, RR 0,16 95 % IC [0,07; 0,38], $p < 0,001$.

Diez niños (7,63 %) requirieron ingresos a UCI; solo 3 pacientes del grupo MgSO₄ vs. 7 del grupo de aminofilina ($p = 0,3360$).

Solo se registró un evento adverso (taquicardia) correspondiente al grupo de la aminofilina, la misma se observó a los 90 min de iniciada la infusión sin impacto clínico y sin necesidad de discontinuar la administración de la misma.

Discusión

Este estudio aleatorizado abierto demuestra la eficacia de usar MgSO₄ en niños con asma aguda que no respondieron a los medicamentos de primera línea considerados como terapia estándar de atención.

Al comparar los casos de gravedad leve a moderada con los casos más severos las prácticas de atención varían de forma importante, esto pudiera estar condicionado por los conflictos existentes entre las distintas publicaciones para hacer las sugerencias en estos casos¹³.

En el Reino Unido sugieren que la aminofilina debe ser reservada para los casos de mayor gravedad que no han respondido a la máxima dosis de esteroides y broncodilatadores mientras que para el uso del MgSO₄ a pesar que lo consideran como una droga segura su eficacia en la edad pediátrica plantean que no ha sido establecida¹⁴.

Singhi y col comparan la utilidad de adicionar terbutalina, MgSO₄ o aminofilina en aquellos pacientes que responden pobremente a la terapia estándar observando que el grupo del MgSO₄ tuvo mejor respuesta

con cambios en el tiempo mucho más marcados que cuando se usaban las otras dos estrategias¹⁵.

Nuestros resultados son iguales a los reportados por Singhi donde se demuestra que no solo se alcanza en menor tiempo la modificación de la gravedad sino en mucha mayor proporción de pacientes.

Una revisión sistemática del año 2006, sobre la base de 5 estudios, evaluó la utilidad de usar MgSO₄ por vía endovenosa comparado con placebo cuando la estrategia de primera línea no fue suficiente para aliviar la exacerbación, encontrando que su administración fue capaz de reducir la admisión hospitalaria en un 68% (OR 0,32, IC95[0,14-0,74])¹⁶.

Mucho más reciente se encontró que el grupo que usa MgSO₄ tuvo mejoría significativamente mayor tanto de la función pulmonar (SMD 1,94; IC95% 0, 80, 3,08; $p = 0,0008$) como en la reducción del número de hospitalizaciones, estas se redujeron en un 45% (RR 0,55; CI95% 0,31-0,95; $p = 0,03$)¹⁷.

La tasa de hospitalización de nuestra investigación fue alta y era de esperarse si consideramos que eran pacientes refractarios y de gravedad mucho mayor no modificable con la intervención de primera línea, es de resaltar que la tasa de hospitalización del grupo que recibió el MgSO₄ fue significativamente menor.

Las admisiones a UCI fueron relativamente bajas (< 10%) cifras estas relacionados de la misma forma con el reporte de varios estudios¹⁸⁻²⁰.

Torres y col. en un estudio aleatorizado controlado en niños con asma aguda, evaluaron la eficacia de la adición de MgSO₄ a la terapia estándar para prevenir el uso de ventilación mecánica. Al compararlos con la terapia estándar solo el 5% de los que recibieron magnesio requirió soporte ventilatorio vs en el 33 % en del grupo de terapia estándar ($p = 0,001$), concluyendo que su uso durante la primera hora de hospitalización reduce de manera significativa el porcentaje de niños que requirieron soporte ventilatorio²¹.

Nuestros resultados comparten esa observación ya que además de la disminución en la tasa de hospitalización los pacientes que usaron $MgSO_4$ igualmente mejoraron la oxigenación (relacionada con la SpO_2) de forma significativa tanto en la variación en el tiempo como en el porcentaje de pacientes que alcanzaron corrección de la misma.

Un estudio prospectivo observacional y multicéntrico demuestra una alta variabilidad en el tratamiento de los niños con exacerbaciones de mayor gravedad con respecto a la selección de estos agentes de segunda línea, en el 52 % se utilizó solo uno, en el 32% la combinación de dos y el 16 % la combinación de los tres, una razón importante para la consideración de la administración endovenosa estaba relacionada con la baja SpO_2 al momento de la evaluación inicial²².

Este último estudio indica que no hay evidencia para un enfoque óptimo y en la actualidad ninguno de los lineamientos ampliamente utilizados ofrece orientación para la práctica en términos de combinaciones y secuencias de administración de estos agentes. El orden comúnmente encontrado para estos agentes fue primero salbutamol endovenoso, luego el $MgSO_4$ y por último la aminofilina²².

En la última parte de nuestro estudio, analizamos la evolución de los pacientes que a los 180 min no alcanzaron modificar su mPIS y debieron necesitar de otra opción terapéutica, el resultado de este análisis sugiere lo señalado por Morris y col ya que observamos que en los pacientes que habiendo usado inicialmente la aminofilina tuvieron mucho más necesidad de usar el $MgSO_4$ en comparación a aquellos recibieron inicialmente el $MgSO_4$ y se les adicionó la aminofilina, tanto la gravedad en términos de cambios en mPIS como el porcentaje de niños que mejoraron fue mucho mayor cuando se le adicionó el $MgSO_4$ ratificando la combinación y secuencia descrita²².

La utilización del $MgSO_4$ es segura reportándose eventos adversos menores y poco frecuentes²³. En el meta análisis de Cheuk y col., al comparar su uso con placebo no identificó la presencia de eventos adversos alguno concluyendo que su uso no solo es beneficioso

en reducir el riesgo de hospitalizaciones, sino que además es una droga de uso seguro en las salas de emergencia²⁴.

No pudiera citarse como una limitación al estudio la falta de placebo ya que en este grupo de pacientes con enfermedad severa no sería ético la utilización del mismo, quizás la mayor limitación pudiera estar el no haber sido multicéntrico con lo cual se puede aumentar el tamaño de la muestra sin embargo consideramos que el tamaño ha sido suficiente para hacer las sugerencias en la población estudiada.

En conclusión, la administración de una dosis única endovenosa de $MgSO_4$ luego de la primera hora en los pacientes con asma aguda que no responden a la terapia inicial, demostró mejorar de forma significativa el mPIS, la SpO_2 con una disminución importante del ingreso hospitalario por lo que se considera mucho más eficaz y segura que el uso de la aminofilina.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma-GINA. 2020. [última visita 22 de septiembre de 2020]. Disponible desde: <http://www.ginasthma.org/gina-report-globalstrategyfor-asthma-management-and-prevention/>
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:59-99.
- Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, et al. Asthma exacerbations: origin, effect and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1165-74.
- Levy ML, Thomas M, Small I, Pearce L, Pinnock H, Stephenson P. Summary of the 2008 BTS/SIGN British Guideline on the management of asthma. *Prim Care Respir J.* 2009; 18 Suppl 1:S1-16.
- O'Connor MG, Saville BR, Hartert TV, Arnold DH. Treatment variability of asthma exacerbations in a pediatric emergency department using a severity-based management protocol. *Clin Pediatr (Phila).* 2014; 53:1288-90.
- Grover S, Jindal A, Bansal A, Singhi S. Acute bronchial asthma. *Indian J Pediatr* 2011; 78: 1388-95.
- Rogers L, Reibman J. Pharmacologic approaches to life-threatening asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 397-408.
- Biagini Myers JM, Simmons JM, Kercsmar CM, et al. Heterogeneity in

- asthma care in a statewide collaborative: the Ohio Pediatric Asthma Repository. *Pediatrics*. 2015; 135:271-9.
9. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD010909.
 10. Albuali WH. The use of intravenous and inhaled magnesium sulphate in management of children with bronchial asthma. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014; 27:1809-15.
 11. Lyttle MD, O'Sullivan R, Doull I, Hartshorn S, Morris I, Powell CV, PERUKI. Variation in treatment of acute childhood wheeze in emergency departments of the United Kingdom and Ireland: an international survey of clinician practice. *Arch Dis Child*. 2015; 100:121-5.
 12. Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:355-9.
 13. Babl FE, Sheriff N, Borland M, et al. Paediatric acute asthma management in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *Arch Dis Child* 2008; 93:307-12.
 14. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma: A National Clinical Guideline. British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network, revisada junio 2019 .<http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines/asthma-guidelines.aspx>
 15. 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; 103:1301-6.
 16. 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.
 17. Su Z, Li R, Gai Z. Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for Treating Acute Asthma in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2018; 34:390-5.
 18. Boeschoten SA, Buysse CMP, Merkus PJFM, et al; SKIC Dutch collaborative PICU research network. Children with severe acute asthma admitted to Dutch PICUs: A changing landscape. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53:857-65.
 19. Ibiebele I, Algert CS, Bowen JR, Roberts CL. Pediatric admissions that include intensive care: a population-based study. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:264.
 20. Carroll CL, Uygungil B, Zucker AR, Schramm CM. Identifying an at-risk population of children with recurrent near-fatal asthma exacerbations. *J Asthma*. 2010; 47:460-4.
 21. Torres S, Sticco N, Bosch J, et al. Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110:291-6.
 22. Morris I, Lyttle MD, O'Sullivan R, Sargent N, Doull IJ, Powell CV; PERUKI network. Which intravenous bronchodilators are being administered to children presenting with acute severe wheeze in the UK and Ireland? *Thorax*. 2015; 70:88-91.
 23. Davalos Bichara M, Goldman RD. Magnesium for treatment of asthma in children. *Can Fam Physician*. 2009;55(9):887-9.
 24. Cheuk DKL, Chau TCH, Lee SLA meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma *Archives of Disease in Childhood* 2005;90:74-7.