

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2017	Cochrane Database of Systematic Reviews	6.754	Exacerbación asmática	Knightly R, Milan SJ, Hughes R, Knopp-Sihota JA, Rowe BH, Normansell R, Powell C	Issue 11. Art. No.: CD003898 DOI: 10.1002/14651858.CD003898.pub6

## Texto en inglés

### BACKGROUND

Asthma exacerbations can be frequent and range in severity from mild to life-threatening. The use of magnesium sulfate (MgSO) is one of numerous treatment options available during acute exacerbations. While the efficacy of intravenous MgSO has been demonstrated, the role of inhaled MgSO is less clear.

### OBJECTIVES

To determine the efficacy and safety of inhaled MgSO administered in acute asthma.

Specific aims: to quantify the effects of inhaled MgSO I) in addition to combination treatment with inhaled  $\beta$ -agonist and ipratropium bromide; ii) in addition to inhaled  $\beta$ -agonist; and iii) in comparison to inhaled  $\beta$ -agonist.

### SEARCH METHODS

We identified randomised controlled trials (RCTs) from the Cochrane Airways Group register of trials and online trials registries in September 2017. We supplemented these with searches of the reference lists of published studies and by contact with trialists.

### SELECTION CRITERIA

RCTs including adults or children with acute asthma were eligible for inclusion in the review. We included studies if patients were treated with nebulised MgSO alone or in combination with  $\beta$ -agonist or ipratropium bromide or both, and were compared with the same co-intervention alone or inactive control.

### DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two review authors independently assessed trial selection, data extraction and risk of bias. We made efforts to collect missing data from authors. We present results, with their 95% confidence intervals (CIs), as mean differences (MDs) or standardised mean differences (SMDs) for pulmonary function, clinical severity scores and vital signs; and risk ratios (RRs) for hospital admission. We used risk differences (RDs) to analyse adverse events because events were rare.

## MAIN RESULTS

Twenty-five trials (43 references) of varying methodological quality were eligible; they included 2907 randomised patients (2777 patients completed). Nine of the 25 included studies involved adults; four included adult and paediatric patients; eight studies enrolled paediatric patients; and in the remaining four studies the age of participants was not stated. The design, definitions, intervention and outcomes were different in all 25 studies; this heterogeneity made direct comparisons difficult. The quality of the evidence presented ranged from high to very low, with most outcomes graded as low or very low. This was largely due to concerns about the methodological quality of the included studies and imprecision in the pooled effect estimates.

### ***Inhaled magnesium sulfate in addition to inhaled $\beta$ -agonist and ipratropium***

We included seven studies in this comparison. Although some individual studies reported improvement in lung function indices favouring the intervention group, results were inconsistent overall and the largest study reporting this outcome found no between-group difference at 60 minutes (MD  $-0.3\%$  predicted peak expiratory flow rate (PEFR), 95% CI  $-2.71\%$  to  $2.11\%$ ). Admissions to hospital at initial presentation may be reduced by the addition of inhaled magnesium sulfate (RR 0.95, 95% CI 0.91 to 1.00; participants = 1308; studies = 4;  $I^2 = 52\%$ ) but no difference was detected for re-admissions or escalation of care to ITU/HDU. Serious adverse events during admission were rare. There was no difference between groups for all adverse events during admission (RD 0.01, 95% CI  $-0.03$  to  $0.05$ ; participants = 1197; studies = 2).

### ***Inhaled magnesium sulfate in addition to inhaled $\beta$ -agonist***

We included 13 studies in this comparison. Although some individual studies reported improvement in lung function indices favouring the intervention group, none of the pooled results showed a conclusive benefit as measured by FEV<sub>1</sub> or PEFR. Pooled results for hospital admission showed a point estimate that favoured the combination of MgSO and  $\beta$ -agonist, but the confidence interval includes the possibility of admissions increasing in the intervention group (RR 0.78, 95% CI 0.52 to 1.15; participants = 375; studies = 6;  $I^2 = 0\%$ ). There were no serious adverse events reported by any of the included studies and no between-group difference for all adverse events (RD  $-0.01$ , 95% CI  $-0.05$  to  $0.03$ ; participants = 694; studies = 5).

### ***Inhaled magnesium sulfate versus inhaled $\beta$ -agonist***

We included four studies in this comparison. The evidence for the efficacy of  $\beta$ -agonists in acute asthma is well-established and therefore this could be considered a historical comparison. Two studies reported a benefit of  $\beta$ -agonist over MgSO alone for PEFR and two studies reported no difference; we did not pool these results. Admissions to hospital were only reported by one small study and events were rare, leading to an uncertain result. No serious adverse events were reported in any of the studies in this comparison; one small study reported mild to moderate adverse events but the result is imprecise.

## AUTHORS' CONCLUSIONS

Treatment with nebulised MgSO may result in modest additional benefits for lung function and hospital admission when added to inhaled  $\beta$ -agonists and ipratropium bromide, but our confidence in the evidence is low and there remains substantial uncertainty. The recent large, well-designed trials have generally not demonstrated clinically important benefits. Nebulised MgSO does not appear to be associated with an increase in serious adverse events. Individual studies suggest that those with more severe attacks and attacks of shorter duration may experience a greater benefit but further research into subgroups is warranted.

Despite including 24 trials in this review update we were unable to pool data for all outcomes of

interest and this has limited the strength of the conclusions reached. A core outcomes set for studies in acute asthma is needed. This is particularly important in paediatric studies where measuring lung function at the time of an exacerbation may not be possible. Placebo-controlled trials in patients not responding to standard maximal treatment, including inhaled  $\beta$ -agonists and ipratropium bromide and systemic steroids, may help establish if nebulised MgSO<sub>4</sub> has a role in acute asthma. However, the accumulating evidence suggests that a substantial benefit may be unlikely.

## Sulfato de magnesio inhalado en el tratamiento del asma aguda

### ANTECEDENTES

Las exacerbaciones del asma pueden ser frecuentes y variar en gravedad, desde leves hasta potencialmente mortales. La administración de sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) es una de las numerosas opciones de tratamiento disponibles durante las exacerbaciones agudas. Si bien se demostró la eficacia del MgSO<sub>4</sub> intravenoso, no queda tan claro cuál es la función del MgSO<sub>4</sub> inhalado.

### OBJETIVOS

Determinar la eficacia y la seguridad del MgSO<sub>4</sub> inhalado administrado en el asma aguda.

#### **Objetivos específicos:**

Cuantificar los efectos del MgSO<sub>4</sub> inhalado:

- I. Además del tratamiento combinado con agonistas  $\beta_2$  y bromuro de ipratropio.
- II. Además de los agonistas  $\beta_2$  inhalados.
- III. En comparación con los agonistas  $\beta_2$  inhalados.

### MÉTODOS DE BÚSQUEDA

Se identificaron ensayos controlados aleatorios (ECA) del registro de ensayos del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group register of trials) y en registros de ensayos en línea en septiembre de 2017. Se complementó con búsquedas en las listas de referencias de estudios publicados y mediante contacto con los autores de ensayos.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se consideraron aptos para la inclusión los ECA que incluyeron a adultos o niños con asma aguda. Se incluyeron los estudios si los pacientes se trataron con MgSO<sub>4</sub> nebulizado solo, o combinado con agonistas  $\beta_2$  o bromuro de ipratropio, o ambos; y se compararon con la misma cointervención sola o con control inactivo.

### OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente la selección de los ensayos, la extracción de datos y el riesgo de sesgo. Se realizaron esfuerzos para recopilar datos faltantes de los autores. Los resultados se presentan con los correspondientes intervalos de confianza del 95 %, como diferencias de medias (DM) o diferencias de medias estandarizadas (DME) de la función pulmonar, puntuaciones de gravedad clínica y constantes vitales; y cocientes de riesgos (CR) para el ingreso al hospital. Se utilizaron las diferencias de riesgos (DR) para analizar los eventos adversos porque los eventos fueron poco frecuentes.

### RESULTADOS PRINCIPALES

Fueron elegibles 25 ensayos (43 referencias) de calidad metodológica variable; incluyeron a 2.907 pacientes asignados al azar (2.777 pacientes completaron el tratamiento). Nueve de los 25 estudios incluidos involucraron adultos; cuatro incluyeron pacientes adultos y pediátricos; ocho estudios incluyeron pacientes pediátricos; y en los otros cuatro estudios no se informó de la edad de los participantes. El diseño, las definiciones, la intervención y los resultados fueron diferentes en los 25 estudios; esta heterogeneidad dificultó las comparaciones directas. La calidad de la evidencia presentada varió de alta a muy baja, y la mayoría de los resultados obtuvieron una calificación de baja o muy baja. Esto se debió principalmente a dudas sobre la calidad metodológica de los estudios incluidos e imprecisión en las estimaciones agrupadas del efecto.

### ***Sulfato de magnesio inhalado junto a agonistas $\beta$ e ipratropio***

Se incluyeron siete estudios en esta comparación. Si bien algunos estudios individuales informaron una mejoría en los índices de la función pulmonar a favor del grupo de intervención, en general los resultados no fueron uniformes y el estudio más amplio que informó este resultado no halló diferencias entre los grupos a los 60 minutos (DM -0,3 % de la tasa de flujo espiratorio máximo [TFEM], IC del 95 %: -2,71 % a 2,11 %). Los ingresos al hospital durante la presentación inicial podrían disminuir por la incorporación de sulfato de magnesio inhalado (CR 0,95; IC del 95 %: 0,91 a 1,00; participantes = 1.308; estudios = 4;  $I^2 = 52$  %), aunque no se detectaron diferencias para los reingresos ni la intensificación de la atención en la UCI/unidad de cuidados intermedios. Los eventos adversos graves durante el ingreso fueron poco frecuentes. No hubo diferencias entre los grupos para todos los eventos adversos durante el ingreso (DR 0,01, IC del 95 %: -0,03 a 0,05; participantes = 1.197; estudios = 2).

### ***Sulfato de magnesio inhalado junto a agonistas $\beta$ inhalados***

Se incluyeron 13 estudios en esta comparación. Si bien algunos estudios individuales informaron de una mejoría en los índices de la función pulmonar a favor del grupo de intervención, ninguno de los resultados agrupados reveló un beneficio definitivo según la medición del FEV<sub>1</sub> o de la TFEM. Los resultados agrupados para el ingreso al hospital informaron una estimación puntual que favoreció la combinación de MgSO<sub>4</sub> y agonistas  $\beta_2$ , aunque el intervalo de confianza incluye la posibilidad de mayores ingresos en el grupo de intervención (CR 0,78, IC del 95 %: 0,52 a 1,15; participantes = 375; estudios = 6;  $I^2 = 0$  %). No informaron de eventos adversos graves en ninguno de los estudios incluidos ni diferencias entre los grupos para todos los eventos adversos (DR -0,01; IC del 95 %: -0,05 a 0,03; participantes = 694; estudios = 5).

### ***Sulfato de magnesio inhalado vs. agonistas $\beta$ inhalados***

Se incluyeron 4 estudios en esta comparación. La evidencia de la eficacia de los agonistas  $\beta_2$  en el asma aguda está bien establecida y, por lo tanto, podría considerarse una comparación histórica. Dos estudios informaron un beneficio de los agonistas  $\beta_2$  respecto del MgSO<sub>4</sub> sólo para la TFEM y dos estudios no informaron de diferencias; no se agruparon estos resultados. Sólo un estudio pequeño informó del ingreso al hospital y de que los eventos fueron poco frecuentes, lo que produjo un resultado incierto. No informaron de eventos adversos graves en ninguno de los estudios en esta comparación; un estudio pequeño informó de eventos adversos leves a moderados, aunque el resultado es impreciso.

## **CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

El tratamiento con MgSO<sub>4</sub> nebulizado podría tener beneficios adicionales modestos para la función pulmonar y el ingreso al hospital cuando se agregan a los agonistas  $\beta_2$  inhalados y al bromuro de ipratropio, pero nuestra confianza en la evidencia es baja y sigue habiendo una incertidumbre significativa. Los recientes ensayos amplios y bien diseñados en general no demostraron beneficios de importancia clínica. Al parecer, el MgSO<sub>4</sub> nebulizado no se asocia con un aumento en los

eventos adversos graves. Los estudios individuales sugieren que quienes padecen crisis más graves y de duración más corta podrían presentar un beneficio mayor, aunque se justifica la realización de investigaciones adicionales centradas en los subgrupos.

A pesar de que esta actualización de la revisión incluye 24 ensayos, no fue posible agrupar datos de todos los resultados de interés y esto último restringió la solidez de las conclusiones obtenidas. Se necesita un conjunto de resultados fundamentales sobre el asma aguda. Esto resulta especialmente importante en los estudios pediátricos donde, tal vez, no sea posible medir la función pulmonar en el momento de una exacerbación. Los ensayos controlados con placebo en pacientes que no responden al tratamiento con los máximos estándares, incluidos los agonistas  $\beta_2$  inhalados, el bromuro de ipratropio y los glucocorticoides, podrían ayudar a determinar si el  $MgSO_4$  nebulizado cumple alguna función en el asma aguda. Sin embargo, la evidencia acumulada sugiere que es poco probable que haya un beneficio importante.