

Effect of nebulized magnesium vs placebo added to albuterol on hospitalization among children with refractory acute asthma treated in the emergency department: a randomized clinical trial

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2020	JAMA	8,48	Tratamiento del asma del niño	Schuh S, Sweeney J, Rumantir M, Coates AL, Willan AR, Stephens D, et al; Pediatric Emergency Research Canada (PERC) Network.	324(20):2038-47

Texto en inglés

Importance: While intravenous magnesium decreases hospitalizations in refractory pediatric acute asthma, it is variably used because of invasiveness and safety concerns. The benefit of nebulized magnesium to prevent hospitalization is unknown.

Objective: To evaluate the effectiveness of nebulized magnesium in children with acute asthma remaining in moderate or severe respiratory distress after initial therapy.

Design, setting and participants: A randomized double-blind parallel-group clinical trial from September 26, 2011, to November 19, 2019, in 7 tertiary-care pediatric emergency departments in Canada. The participants were otherwise healthy children aged 2 to 17 years with moderate to severe asthma defined by a Pediatric Respiratory Assessment Measure (PRAM) score of 5 or greater (on a 12-point scale) after a 1-hour treatment with an oral corticosteroid and 3 inhaled albuterol and ipratropium treatments. Of 5.846 screened patients, 4.332 were excluded for criteria, 273 declined participation, 423 otherwise excluded, 818 randomized, and 816 analyzed.

Interventions: Participants were randomized to 3 nebulized albuterol treatments with either magnesium sulfate ($n = 410$) or 5.5 % saline placebo ($n = 408$).

Main outcomes and measures: The primary outcome was hospitalization for asthma within 24 hours. Secondary outcomes included PRAM score; respiratory rate; oxygen saturation at 60, 120, 180, and 240 minutes; blood pressure at 20, 40, 60, 120, 180, and 240 minutes; and albuterol treatments within 240 minutes.

Results: Among 818 randomized patients (median age, 5 years; 63 % males), 816 completed the trial (409 received magnesium; 407, placebo). A total of 178 of the 409 children who received magnesium (43.5 %) were hospitalized vs 194 of the 407 who received placebo (47.7 %) (difference, -4.2 %; absolute risk difference 95 % [exact] CI, -11 % to 2.8 %; $p = 0.26$). There were no significant between-group differences in changes from baseline to 240 minutes in PRAM score

(difference of changes, 0.14 points [95 % CI, -0.23 to 0.50]; $p = 0.46$); respiratory rate (0.17 breaths/min [95 % CI, -1.32 to 1.67]; $p = 0.82$); oxygen saturation (-0.04 % [95 % CI, -0.53 % to 0.46 %]; $p = .88$); systolic blood pressure (0.78 mmHg [95 % CI, -1.48 to 3.03]; $p = 0.50$); or mean number of additional albuterol treatments (magnesium: 1.49, placebo: 1.59; risk ratio, 0.94 [95 % CI, 0.79 to 1.11]; $p = .47$). Nausea/vomiting or sore throat/nose occurred in 17 of the 409 children who received magnesium (4 %) and 5 of the 407 who received placebo (1 %).

Conclusions and relevance: Among children with refractory acute asthma in the emergency department, nebulized magnesium with albuterol, compared with placebo with albuterol, did not significantly decrease the hospitalization rate for asthma within 24 hours. The findings do not support use of nebulized magnesium with albuterol among children with refractory acute asthma.

Efecto del magnesio nebulizado frente a placebo agregado al albuterol en la hospitalización de niños con asma aguda refractaria tratados en el departamento de Urgencias: un ensayo clínico aleatorizado

Importancia. Si bien el magnesio intravenoso disminuye las hospitalizaciones en el asma aguda pediátrica refractaria, su uso es irregular, debido a problemas relacionados con el carácter invasivo y la seguridad del tratamiento. Se desconoce el beneficio del magnesio nebulizado para prevenir las hospitalizaciones.

Objetivo. Evaluar la efectividad del magnesio nebulizado en niños con asma aguda que permanecen con dificultad respiratoria moderada o grave después del tratamiento inicial.

Diseño, ajuste y participantes. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, desde el 26 de septiembre de 2011 hasta el 19 de noviembre de 2019, en 7 departamentos de Urgencias Pediátricas de Atención Terciaria en Canadá. Los participantes eran niños, por lo demás sanos, de 2 a 17 años, con asma de moderada a grave, definida por una puntuación de la Medida de Evaluación Respiratoria Pediátrica (Pediatric Respiratory Assessment Measure [PRAM]) de 5 o más (en una escala de 12 puntos) después de un tratamiento de 1 hora con un glucocorticoide oral y 3 sesiones de tratamiento inhalado con salbutamol e ipratropio. De 5.846 pacientes evaluados, 4.332 fueron excluidos de los criterios, 273 rechazaron la participación, 423 fueron excluidos por otras causas, 818 fueron asignados al azar y 816 analizados.

Intervenciones. Los participantes fueron asignados al azar a 3 sesiones de tratamiento nebulizado con salbutamol al que se añadió sulfato de magnesio ($n = 410$) o un placebo de solución salina al 5,5 % ($n = 408$).

Principales resultados y medidas. El resultado primario fue la hospitalización por asma dentro de las 24 horas. Los resultados secundarios incluyeron la puntuación PRAM; la frecuencia respiratoria; la saturación de oxígeno a los 60, 120, 180 y 240 minutos; la presión arterial a los 20, 40, 60, 120, 180 y 240 minutos; y los tratamientos con salbutamol en los siguientes 240 minutos.

Resultados. Entre los 818 pacientes aleatorizados (mediana de edad, 5 años; 63 % varones), 816 completaron el ensayo (409 recibieron magnesio; 407, placebo). Un total de 178 de los 409 niños que recibieron magnesio (43,5 %) fueron hospitalizados frente a 194 de los 407 que recibieron placebo (47,7 %) (diferencia, -4,2 %; diferencia de riesgo absoluto, IC del 95 % [exacto], -11 % a 2,8 %); $p = 0,26$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en los cambios desde el inicio hasta los 240 minutos siguientes en la puntuación PRAM (diferencia de cambios, 0,14 puntos [IC del 95 %, -0,23 a 0,50]; $p = 0,46$); frecuencia respiratoria (0,17 respiraciones/min [IC del 95 %,

-1,32 a 1,67]; $p = 0,82$); saturación de oxígeno (-0,04 % [IC del 95 %, -0,53 % a 0,46 %]; $p = 0,88$); presión arterial sistólica (0,78 mm Hg [IC del 95 %, -1,48 a 3,03]; $p = 0,50$); o número medio de tratamientos adicionales con salbutamol (magnesio: 1,49, placebo: 1,59; riesgo relativo, 0,94 [IC del 95 %, 0,79 a 1,11]; $p = 0,47$). Se produjeron náuseas, vómitos o dolor de garganta o nariz en 17 de los 409 niños que recibieron magnesio (4 %) y 5 de los 407 que recibieron placebo (1 %).

Conclusiones y pertinencia. Entre los niños con asma aguda refractaria en el departamento de Urgencias, el magnesio nebulizado con salbutamol, en comparación con el placebo con salbutamol, no disminuyó significativamente la tasa de hospitalización por asma en las primeras 24 horas. Los hallazgos no apoyan el uso de magnesio nebulizado con salbutamol entre niños con asma aguda refractaria.

Comentario del autor (Dr. Miguel Ángel Lobo Álvarez)

Los autores del ensayo clínico que aquí se comenta, conscientes del poco uso que habitualmente se hace del tratamiento con sulfato de magnesio, intentan fundamentar el empleo de este por la vía inhalada en el caso de niños de entre 2 y 17 años. Para ello realizaron un ensayo clínico comparando el sulfato de magnesio nebulizado (600 mg por nebulización) con placebo en un total de 818 pacientes reclutados en un periodo de 8 años, administrando tres nebulizaciones consecutivas. El objetivo primario del estudio fueron los ingresos hospitalarios. Otros objetivos fueron la puntuación PRAM, la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno a los 60, 120, 180 y 240 minutos, la presión arterial a los 20, 40, 60, 120, 180 y 240 minutos y los tratamientos con salbutamol en los siguientes 240 minutos. En ninguno de estos parámetros se observó una diferencia entre los dos grupos de tratamiento establecidos que resultara estadísticamente significativa.

El estudio estaba diseñado de manera que los pacientes, antes de ser reclutados y aleatorizados, recibían una hora de tratamiento convencional en el departamento de emergencias. Este tratamiento incluía una dosis de glucocorticoide oral (dexametasona, 0,3-0,6 mg/kg o equivalente de prednisolona) y tres inhalaciones consecutivas de salbutamol y bromuro de ipratropio. Se excluyeron los pacientes que requirieron intubación, los pacientes con comorbilidades graves, los alérgicos al magnesio y aquellos a los que el médico del departamento de Urgencias había decidido suministrar sulfato de magnesio IV. Los autores que diseñaron el estudio resolvieron emplear para la administración del sulfato de magnesio un nebulizador de alta eficacia que garantizase el adecuado suministro del fármaco a la vía aérea. Mediante este nebulizador se administraba también el salbutamol, tanto al grupo de participantes en los que se empleaba el sulfato de magnesio como al grupo del placebo. Los autores argumentan que de este modo los dos grupos han podido recibir una dosis efectiva de salbutamol mayor de la habitual, lo que podría haber disminuido las diferencias derivadas del uso del sulfato de magnesio.

El sulfato de magnesio intravenoso se utiliza, fuera de la indicación de su ficha técnica (uso *off-label*), en las agudizaciones graves de asma. Su posible empleo está reflejado en las dos guías clínicas de asma más consultadas en nuestro medio. En el caso de la GINA de 2021, se indica que se puede considerar su uso en adultos con $FEV_1 < 25$ % del teórico, en adultos y niños que no responden al tratamiento inicial y presentan hipoxemia y en niños que no consiguen que su FEV_1 remonte hasta el 60 % del teórico después de una hora de tratamiento convencional en el departamento de Urgencias. En el caso de la GEMA 5.1, se habla de la posibilidad de su uso en pacientes seleccionados, con obstrucción grave (FEV_1 25-30 % del teórico) o hipoxemia persistente. En la clínica habitual, su empleo no está

generalizado, especialmente en Pediatría, dada la necesidad de la vía intravenosa.

El sulfato de magnesio inhalado también se encuentra en situación *off-label* y su empleo en la clínica habitual se ha empezado a proponer más recientemente. La GINA 2021 habla de la posibilidad de considerar su uso en niños de dos o más años con asma grave, especialmente si la crisis ha comenzado en las seis horas previas, recomendando una dosis de 150 mg repetida tres veces en el plazo de una hora. La GEMA 5.1, por su parte, considera el posible uso de sulfato de magnesio nebulizado a una dosis de 145-384 mg, indicando que podría reducir los ingresos hospitalarios y mejorar discretamente la función pulmonar. Para ello se basa en una referencia bibliográfica que es un metaanálisis de 2017 en el que se concluye que se pueden observar unos resultados modestos sobre los ingresos hospitalarios y sobre la función pulmonar, aunque reconocen que los ensayos clínicos más recientes, con suficiente muestra y mejor diseño, no demuestran beneficios de importancia clínica.

Los autores del estudio que aquí se comenta señalan unas posibles limitaciones de su estudio, pero ninguna de ellas es lo suficientemente importante como para sesgar el resultado de este. Únicamente podría considerarse el comentario anterior relativo al empleo del nebulizador de alta eficacia, pero ello solo disminuiría discretamente la diferencia en el resultado obtenido en ambos grupos. En cualquier caso, este estudio permite poner en duda el uso del sulfato de magnesio nebulizado en pacientes pediátricos con agudización grave.