

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DEL SULFATO DE MAGNESIO O DE LA AMINOFILINA ADICIONADOS A LA TERAPIA CONVENCIONAL EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CRISIS ASMÁTICA SEVERA

A COMPARATIVE STUDY ABOUT EFFICACY OF MAGNESIUM SULPHATE
OR AMINOPHYLLINE ADDED TO THE CONVENTIONAL THERAPY FOR
THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA ATTACK

Osmin Tovar-Peña*, Cecilia Varela-Martínez**

RESUMEN. OBJETIVO. Demostrar el beneficio que ofrece la adición de sulfato de magnesio o aminofilina a la terapia convencional con esteroides sistémicos y B-agonistas inhalados en el manejo de crisis asmáticas severas.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio longitudinal, experimental, comparativo donde se incluyeron todos los pacientes con asma aguda severa que se presentaron a la Emergencia de adultos del Hospital Escuela desde el 15 de mayo hasta el 15 de octubre del 2001- Se clasificó la severidad según parámetros clínicos y medición del flujo expiratorio pico. Se asignó a los pacientes en forma secuencial a tres grupos de terapia, en el plan A se utilizó la terapia convencional, en el plan B se adicionó sulfato de magnesio, y en el plan C se agregó aminofilina.

RESULTADOS. Se incluyó un total de 119 pacientes, 37 % fueron del sexo masculino y 63 % del femenino. La edad promedio de los pacientes fue de 37.4 años. Se hospitalizó el 22.7 % de los pacientes tratados con el plan A, el 13.1 % de los tratados con el plan B y el 10.8 % de los pacientes con el plan C. La reducción observada en la frecuencia de hospitalización de los pacientes asignados a los planes B y C, comparada con la de los asignados al plan A, fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El 41.2 % de los pacientes en el plan A, se egresaron antes de 3 horas; lo mismo ocurrió en 27.3 % y 46.9% de los pacientes en los planes B y C, respectiva

mente ($p < 0.05$).

CONCLUSIÓN. Tanto la aminofilina como el sulfato de magnesio reducen significativamente la frecuencia de hospitalización cuando se adicionan a la terapia convencional. Cuando se adiciona sulfato de magnesio a la terapia convencional en crisis asmáticas agudas se prolonga ligeramente el tiempo para lograr una broncodilatación máxima.

PALABRAS CLAVE: Aminofilina, sulfato de magnesio, asma aguda.

ABSTRACT. OBJECTIVE. To demonstrate the benefit of adding magnesium sulphate or aminophylline to the conventional therapy that uses systemic steroids and inhaled beta agonists for the management of severe asthma attacks.

MATERIAL AND METHODS. A longitudinal, experimental and comparative study that included all the patients that attended the emergency room of Hospital Escuela from May, 15 to October, 15, 2001 was realized. Severity was classified according to clinical parameters and peak expiratory flow rate. The patients were assigned in three sequential therapy groups, Plan A with conventional therapy; Plan B, with magnesium sulphate added and Plan C, adding aminophylline. **RESULTS.** 119 patients were included, 37% were male and 63% female. The patients mean age was 37.4 years.

* Residente de III año Postgrado de Medicina Interna. Universidad Nacional Autónoma de Honduras (U.N.J.H.)

** Postgrados de Medicina Interna. U.N.A.H.

22.7% of patients managed according to Plan A, 13.1% of Plan B and 10.8% of Plan C were hospitalized. The less hospitalization rate of the Plan B and C compared with Plan A was statistically significant ($P < 0.05$). 41.2% of patients in Plan A were discharged before 3 hours, the same happened in 27.3% and 46.9% of patients in Plan B and C respectively ($P < 0.05$). **CONCLUSIÓN.** Both, aminophylline and magnesium » sulphate significantly decrease the hospitalization rate when added to conventional therapy. When magnesium sulphate is added to conventional treatment for acute asthma attacks the time for maximum bronchodilatation is slightly increased.

KEY WORDS: Aminophylline, magnesium sulphate, acute asthma.

INTRODUCCIÓN.

El asma afecta aproximadamente el 7 % de los adultos en Norteamérica (1) y esto se refleja en más de 1.8 millones de visitas al departamento de emergencia anualmente en los US, conduciendo a casi 500,000 hospitalizaciones (2). La prevalencia del asma bronquial en Honduras se desconoce; sin embargo, esta enfermedad se encuentra entre las primeras 20 causas de egreso hospitalario según diagnóstico principal (3). Durante el año 2000 se atendieron 200 casos de asma bronquial en crisis en el Hospital Escuela (4). Esta condición impacta tanto a los pacientes como al personal médico que se encarga de su atención. Conforme se necesitan más hospitalizaciones por asma, se necesitan estrategias de control ambulatorio más efectivas para reducir la necesidad de hospitalizaciones (2), disminuir costos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El control de la inflamación se ha convertido en la piedra angular de la terapia del asma aguda. Los esteroides reducen la inflamación de la vía aérea, pero su efecto puede tardar hasta 4 horas en lograrse. Debido a que en situaciones de emergencia se necesita una rápida broncodilatación, se ha enfocado en los B-agonistas como el manejo inicial del asma agudo. El papel potencial de otros agentes en el manejo inicial del asma agudo no está claro (1).

Recientemente se ha cuestionado el uso de las metilxantinas (5) y del sulfato de magnesio (6) en las crisis severas de asma. El mecanismo de acción de las metilxantinas no está completamente definido, pero se cree que, además de su acción broncodilata-

dora, mediada por la inhibición de la fosfodiesterasa, las metilxantinas también aumentan la contractilidad del diafragma, tienen efecto inotrópico positivo y diurético, y tienen efectos vagolíticos y antiinflamatorios (7,8). La adición de aminofilina intravenosa permanece controversial, probablemente por el temor a sus efectos indeseables (9).

El sulfato de magnesio es un catión bivalente con propiedades broncodilatadoras. El magnesio causa relajación del músculo liso bronquial mediante la inhibición de la entrada de calcio dentro de las células de músculo liso de la vía aérea (10). También disminuye la cantidad de neurotransmisores liberados en las terminaciones nerviosas motoras, disminuye la acción despolarizante de la acetilcolina en la placa neuromuscular y deprime la excitabilidad de la membrana del músculo liso. También se ha descrito que el magnesio disminuye la producción de superóxido de los neutrófilos, proporcionando evidencia de un efecto antiinflamatorio (2). Hay evidencia que no sostiene el uso de rutina del sulfato de magnesio en todos los pacientes con asma aguda que se presentan al departamento de emergencia (11). Sin embargo, parece benéfico y seguro en los pacientes que se presentan con asma agudo severo (5,12,13), reduciendo también la tasa de hospitalizaciones (14,15).

Sobre la base de estas consideraciones, decidimos investigar si en la población de pacientes asmáticos que se presentan a la Emergencia del Hospital Escuela con asma aguda se obtienen beneficios en términos del tiempo de permanencia, mejoría en los parámetros de función pulmonar y reducción de la tasa de hospitalizaciones, y comparar la tasa de efectos indeseables adicionando sulfato de magnesio o aminofilina parenterales a la terapia farmacológica actualmente aceptada para el manejo del asma agudo (16-18); es decir, corticosteroides sistémicos más agonistas B-adrenérgicos inhalados.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Este es un estudio experimental, longitudinal, comparativo, donde se incluyeron todos los pacientes, sin límite de edad, previo su consentimiento y que se presentaron a la sala de Terapia Respiratoria de la Emergencia de Adultos del Hospital Escuela del 15 de mayo al 15 de octubre del 2001, que reunie-

ron los criterios siguientes: Primero, el paciente debe tener diagnóstico por un médico, de asma bronquial antes de los 35 años de edad, ya que menos de un cuarto de los pacientes desarrollan asma después de la tercera década de la vida (19). Segundo, debe tener evidencia clínica de empeoramiento de sus síntomas (tos, disnea, sibilancias y/o sensación de opresión torácica) y evidencia objetiva de reducción de la función pulmonar mediante la medición de su flujo expiratorio pico (PEFR) utilizando el flujometro de Monaghan. Esta medición se realizó pidiéndole al paciente que después, de una inhalación profunda expire rápidamente el mayor volumen que pueda, la medición se repitió en tres ocasiones, utilizando el mayor valor obtenido como representativo de su PEFR (20), y se comparó con valores normales según edad, sexo y talla. Tercero, ningún paciente deberá ser fumador activo. Finalmente, se excluyeron los pacientes que tenían evidencia clínica, hematológica o radiológica de enfermedades intercurrentes, que puedan confundirse con asma bronquial; esto es, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía, obstrucción de la vía aérea superior, aspiración de cuerpo extraño, estenosis endobronquial o endotraqueal, insuficiencia cardíaca congestiva (asma cardíaca) y embolia pulmonar (11).

A los pacientes que reunieron criterios de inclusión, se les clasificó su crisis de asma utilizando los criterios de severidad definidos por Prada (19). Se llevó a cabo una valoración incluyendo parámetros clínicos y laboratoriales. Sin embargo, debido a la imposibilidad para realizar el análisis de gases arteriales en el Hospital Escuela, durante la primera y la última evaluación de los pacientes, se omitió la presión de CO₂ y el pH como parámetros al momento de clasificar la severidad de los pacientes asmáticos. Todos los pacientes fueron evaluados por un médico interno rotatorio, a quienes previamente se les instruyó acerca de los parámetros que se deben determinar y como hacerlo.

Una vez realizada la evaluación de la severidad, se procedió a asignar en forma secuencial, no aleatoria, a todos los pacientes en cualquiera de los tres grupos terapéuticos siguientes:

- A. El primer grupo recibió prednisona oral (1mg/kg vía oral) o hidrocortisona intravenosa (4 mg/kg) en una sola dosis, más salbutamol en nebulización (0.03 a 0.05 mg/kg/nebulización en 2.5 ml de solución salina normal (SSN) cada 20 minutos, de acuerdo a la necesidad del paciente.
- B. El segundo grupo recibió prednisona oral (1 mg/kg) o hidrocortisona intravenosa (4 mg/kg), más salbutamol en nebulización (0.03 a 0.05 mg/kg/nebulización en 2.5 ml de SSN) cada 20 minutos, según fuese necesario, más sulfato de magnesio 2 g vía intravenosa en una dosis durante 15 a 30 minutos seguido de una infusión de 6 g en 500 ml de SSN a pasar a una velocidad de 1 g por hora durante las siguientes 6 horas.
- C. El tercer grupo recibió prednisona oral (1 mg/kg) o hidrocortisona vía intravenosa (4 mg/kg) en una sola dosis, más salbutamol nebulizado (0.03 a 0.05 mg/kg/nebulización en 2.5 ml de SSN) cada 20 minutos, según fuese necesario, más aminofilina en una dosis de carga de 5 mg/kg en 250 ml de SSN a pasar en 20 a 30 minutos, más una infusión de 0.3-0.9 mg/kg/h diluida en 500 ml de SSN durante las siguientes 6 horas. La dosis de carga se omitió en los pacientes que ya se encontraban tomando metilxantinas.

Si el paciente, en cualquiera de los tres grupos de terapia, de acuerdo a criterios de mejoría o deterioro, se egresó o se ingresó al hospital antes de que transcurrieran las primeras 6 horas de terapia, se suspendió su tratamiento mientras tanto se trasladaba a la sala a la cual fue asignado. Las infusiones se aplicaron con microgotero por su fácil disponibilidad en el Hospital Escuela. Se monitorizó clínicamente los efectos indeseables que pueden presentarse con el uso de estos medicamentos: cefalea, mareos, náusea, vómitos, nerviosismo, visión borrosa, flebitis, arritmias y las convulsiones (21).

De acuerdo a Turcios et al (22), los pacientes con asma en crisis deben tener definido su ingreso o egreso al cabo de 6 horas de permanencia en la sala de Terapia Respiratoria. Por tanto, al final de este periodo se ingresaron los pacientes que no mostraron una mejoría mayor del 15 % en la PEFR, que no resolvieron sus síntomas, o quienes por el contrario mostraron mayor deterioro de los parámetros de

severidad (frecuencia cardiaca <60 o >140 , frecuencia respiratoria <12 o >30 , pulso paradójico >20 mm Hg, presencia de cianosis, uso de músculos accesorios, alteración de la conciencia, presencia de diaforesis, y un PEFR menor de 100l litros/minuto. También se ingresaron los pacientes que presentaron efectos indeseables severos o intolerables por el paciente.

Se egresaron los pacientes que resolvieron satisfactoriamente sus síntomas, que presentaron una mejoría mayor del 15 % en la PEFR y que no sufrieron efectos indeseables atribuidos a la terapia farmacológica que fuesen muy severos o intolerables para los pacientes. Para el análisis de datos, se utilizó la prueba t para varianzas desiguales.

RESULTADOS.

Durante el período de estudio, se atendieron 144 pacientes con asma bronquial; 119 reunieron los criterios de inclusión. De estos últimos, 44 (37 %) fueron hombres y 75 (63 %) mujeres, presentando una relación femenino/masculino de 1.7/1. El paciente con menor edad tiene 14 años y el de mayor edad 82 años, con una media de 37.4 años.

El análisis del tiempo de permanencia en la sala de Terapia Respiratoria de los pacientes que fueron egresados (100 sujetos), demostró que el 41.2 % de los asignados al plan A, el 27.3 % de los asignados al plan B y el 46.9 % de los pacientes asignados al plan C se egresaron en el transcurso de las primeras 3 horas de haber llegado a dicha sala; para el resto de los pacientes esta decisión se tomó entre las 3 y 6 horas después de su llegada. El retraso observado para la toma de decisiones en los pacientes asignados al plan B antes de las primeras 3 horas, fue estadísticamente significativo ($p<0.05$). Aunque se observó una tendencia a mejorar en menos tiempo en los pacientes asignados al plan C, esto no fue estadísticamente significativo (Tabla 1).

De los pacientes asignados al plan A, se hospitalizó al 22.7 %, comparado con 13.1 % y 10.8 %, para el plan B y C, respectivamente. No hubo diferencia estadística en la frecuencia de hospitalización con los planes B y C, pero ambos planes mostraron una tasa de hospitalización significativamente menor que con el plan A ($p<0.05$)(Tabla 2).

TABLA 1

TIEMPO DE PERMANENCIA EN LA SALA DE TERAPIA RESPIRATORIA*

Tiempo	Plan A (%)	Plan B (%)	Plan C (%)
< 3 h	14 (41.2)	9 (27.3)	15 (46.9)
\geq 3 h	20 (58.8)	24 (72.3)	18 (53.1)
Total	34 (100)	33 (100)	33 (100)

* $p<0.05$

TABLA 2

FRECUENCIA DE HOSPITALIZACIONES*

Ingresos	Plan A (%)	Plan B (%)	Plan C (%)
Sí	10 (22.7)	5 (13.1)	4 (10.8)
No	34 (77.3)	33 (86.9)	33 (89.2)
Total	44 (100)	38 (100)	37 (100)

* $p<0.05$

La medición del flujo expiratorio pico mostró una mejoría menor de 15 % del esperado en 11.4 % de los pacientes asignados al plan A. Esta escasa mejoría fue 5.3 % y 8.1 % en los pacientes asignados a los planes B y C, respectivamente (Tabla 3). A la inversa, la mejoría en el flujo expiratorio pico fue mayor del 15 % del esperado en 88.6 %, 94.7 % y 92 %, con los planes A, B y C, respectivamente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0.05$). De esta manera, los datos arrojados por la medición del flujo expiratorio pico son correspondientes con las tasas de hospitalización en cada uno de los grupos.

TABLA 3

MEJORÍA EN EL FLUJO EXPIRATORIO PICO (PEFR)

Mejoría del PEFR	Plan A (%)	Plan B (%)	Plan C (%)
< 15 %	5 (11.4)	2 (5.3)	3 (8)
\geq 15 %	39 (88.6)	35 (94.7)	33 (92)
Total	44 (100)	37 (100)	37 (100)

* $p<0.05$

Los efectos indeseables fueron menos frecuentes (34.1 %) en los pacientes asignados al plan A que en los asignados al plan B (44.7 %)($p<0.05$). De

igual manera, estos efectos fueron menores en los pacientes asignados al plan B que a los asignados al plan C (45.9 %)(Tabla 4). La diferencia entre el plan B y C no fue estadísticamente significativa.

TABLA 4
INCIDENCIA DE EFECTOS INDESEABLES*

Efectos indeseables	Plan A(%)	Plan B(%)	PlanC(%)
Ninguno	29(65.9)	44(55.3)	20(54.1)
Más de 1	15(34.1)	17(44.7)	17(45.9)
Total	44(100)	38(100)	37(100)

*p<0.05

DISCUSIÓN.

El presente estudio encontró una relación mujeres/hombres de 1.7:1, similar a la relación 2:1 encontrada en una población similar (21) hace 17 años, pero diferente a la reportada en otros países (23).

En nuestro análisis se definió una conducta antes de 3 horas en 31.9 % de todos los pacientes egresados, sin importar a que plan se asignaron. Este porcentaje ha sido mayor en otros estudios. Por ejemplo, en un reporte (22), en más del 60 % de los pacientes se había tomado una decisión antes de las primeras 4 horas. No hubo diferencia en cuanto al tiempo de permanencia en la sala de Terapia Respiratoria para los planes A y C; sin embargo, se observó un tiempo mayor para el plan B, probablemente reflejando un inicio de acción más lento cuando se adiciona el sulfato de magnesio.

Los hallazgos en el presente estudio en cuanto a efectividad de los medicamentos utilizados para reducir la frecuencia de hospitalización están de acuerdo con la literatura internacional (19,14), donde se ha encontrado que el sulfato de magnesio intravenoso redujo las admisiones hospitalarias en pacientes con asma aguda severa (14,15).

Este estudio también encontró que la aminofilina reduce la frecuencia de hospitalizaciones en pacientes con asma severa cuando se adiciona al régimen convencional de esteroides y beta agonistas, de acuerdo con lo indicado por Corbridge (20).

El sulfato de magnesio a las dosis recomendadas es seguro y efectivo (24). Sin embargo, existe temor en cuanto a la ocurrencia de efectos colaterales con la aminofilina debido a su estrecho rango terapéutico (21). En este estudio, ningún paciente presentó uno o más efectos colaterales suficientemente severos (convulsiones, arritmias) o insoportable para los pacientes, que ameritara el retiro del medicamento (en ninguno de los tres grupos), contrario a lo encontrado en otras publicaciones (6). Este hallazgo probablemente sea reflejo del corto tiempo de utilización y relativamente bajas dosis utilizadas en este estudio.

CONCLUSIÓN.

La aminofilina y el sulfato de magnesio no reducen el tiempo de permanencia en la sala de Terapia Respiratoria; ambos medicamentos producen una significativa reducción en la frecuencia de ingresos hospitalarios; sin embargo, también aumentan la incidencia de efectos colaterales, pero estos no son severos si se administran los medicamentos a las dosis recomendadas y por el tiempo indicado.

Agradecimiento: A Dafne, sin ella este trabajo no sería posible.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rowe BH, et al. Intravenous Magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann emerg Med.* 2000; 36:181-190.
2. Silverman R. The pathobiology of asthma: implications for treatment. *Clin Chest Med.* 2000; 21: 1-23.
3. Secretaria de Salud Publica de Honduras. Boletín estadístico de atención hospitalaria. 1999.
4. Departamento de *Estadística* del Hospital Escuela para el año 2000. Biblioteca Central de la Secretaria de Salud (en prensa).
5. Belda J, et al. Addition of intravenous aminophylline to beta-2 agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Review.* Issue 2, 2001 [cited 2001 jun 18]; [2 pantallas]. Disponible en <http://www.update-software.com/abstracts/ab002742.htm>.
6. Rowe BH, et al. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Review.* [publicación en serie electrónica] issue 2, 2001 [cited 2001 jun 18]; [2 pantallas] Disponible de <http://www.update-software.com/abstracts/ab001490.htm>.
7. Bone. Management of Asthma Acute. In: *Pulmonary and Critical Care Medicine*, 1998 ed. Mosby Year Book, Inc. [Publicación en serie electrónica] 1998 [cited 2000 sep

- 17]; [17 pantallas] Disponible de MD Consult-Book Text L.L.C. <http://www.mdconsult.com/979.html>
8. Vassallo R, Lipsky J. Theophylline: recent Advances in the understanding of its mode of action and uses in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73:346-54.
 9. NAEPP Expert Panel Report II: Pharmacologic Therapy: Managing exacerbations of asthma (part I). *Up To Date.* 1999; 7: 1-10.
 10. Fanta CH. Treatment of Acute Exacerbations of Asthma. *UpToDate.* 1999; 7: 1-7.
 11. Corbridge T. Estado asmático. En: *Manual de Cuidados Intensivos.* 2 ed. México. McGraw- Hill. 2000. pp 213-26.
 12. Gurkan F, et al. Magnesium Sulfate intravenous in the management of moderate to severe acute asthmatic children nonresponding to conventional therapy. *Eur J Emerg Med.* 1999; 6: 201-5.
 13. Okayama H, et al. Bronchodilating effects of intravenous magnesium sulfate in bronchial asthma. *JAMA.* 1987; 257: 1076-8.
 14. Rowe BH, et al. Rowe: B:H: Review Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *Evidence Based Medicine (publicación en serie electrónica)* 1999 [cited 2001 jun 18]; [3 pantallas]. Disponible de: <http://www.acponline.org/shell/cgi/printhappy.pl/journals/ebm/scpoc99/ro\ve.html>.
 15. Bloch H, et al. Intravenous magnesium sulfate as an adjuvant in the treatment of acute asthma. *Chest.* 1995. 107:1576-81.
 16. Sheffer AL, Taggart VS: The National Education Program. Expert Panel Report Guidelines for the diagnosis and management of Asthma. *MedCare.* 1993; 31; MS20.
 17. Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH publication. 1997; 97-4051: 105-118.
 18. Alt N, Enarson DA. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: Management of asthma in adults. A guide for low income countries 1996.
 19. Prada GD. Manejo de la crisis aguda de asma. En: *Manejo integral de urgencias.* 2 ed. Colombia. Panamericana. 1997. Pp 142-51.
 20. McFadden ER, Hejal R. Asthma. *Lancet.* 1995; 345:1215-20.
 21. Serafin WE. Fármacos utilizados para el tratamiento del asma. En: *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 9 cd. México. McGraw-Hill 1996. pp 707-31.
 22. Turcios M, et al. Índice predictivo para hospitalización y/o manejo ambulatorio del paciente con asma bronquial aguda. *Revista Medica Hondureña.* 1984; 52: 188-93.
 23. McFadden ER. Asthma. in: *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 15 ed. Boston. McGraw-Hill. 2001, pp 1456-63.
 24. Skorodin MS et al. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1995; 155:496-500.