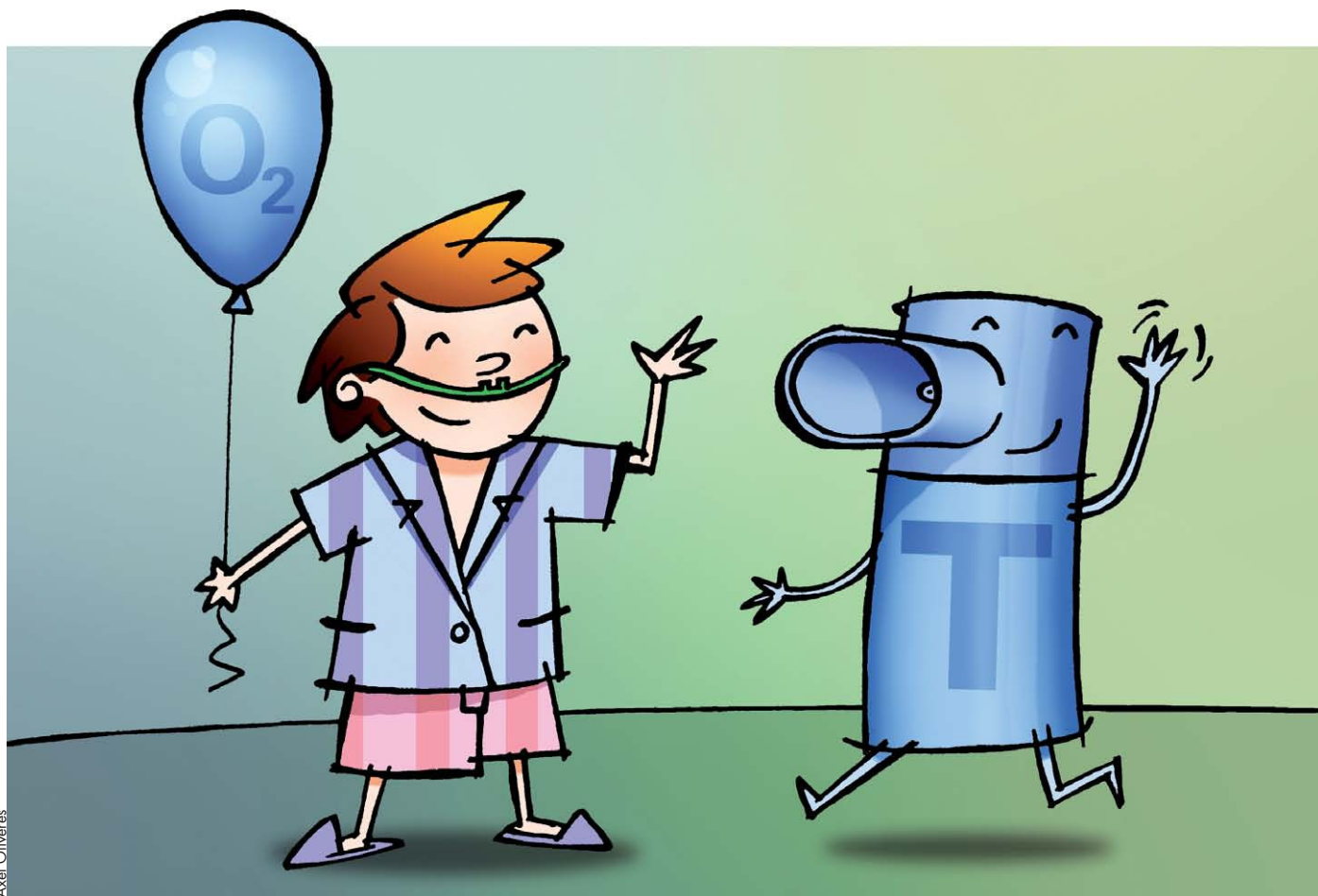


# Teofilinas y sulfato de magnesio en la crisis asmática grave

ANDRÉS JOSÉ ALCARAZ , ESTHER PANADERO Y MARÍA JOSÉ SANTIAGO

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

aalcaraz.hgugm@salud.madrid.org



Áxel Oliveres

La mayoría de pacientes con crisis asmáticas graves que requieren ingreso hospitalario tienen riesgo de deterioro respiratorio y han de considerarse como afectados de una enfermedad de riesgo vital, aunque solamente un pequeño porcentaje de estos pacientes requerirá monitorización y tratamiento en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Para prevenir, en la medida de lo posible, la evolución fatal, es fundamental el reconocimiento precoz de las crisis graves, el tratamiento enérgico con broncodilatadores y antiinflamatorios, y la monitorización estrecha del deterioro en la oxigenación y ventilación. La mayoría de las crisis asmáticas graves, incluyendo aquellas con riesgo vital tratadas en UCIP, responden a tratamiento estándar con broncodilatadores y antiinflamatorios

## Puntos clave

- No se recomienda el tratamiento con teofilina en niños con crisis asmáticas leves, moderadas o graves.
- El tratamiento con teofilina intravenosa puede considerarse en algunos niños con crisis asmática muy grave ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos, que no han respondido a tratamiento enérgico con broncodilatadores inhalados y corticoides.
- No está indicado el tratamiento con sulfato de magnesio en todas las crisis asmáticas que se presentan en urgencias.
- Se recomienda considerar la administración de una dosis de sulfato de magnesio intravenosa en pacientes con crisis asmática grave que no tienen buena respuesta inicial al tratamiento broncodilatador inhalado, y en pacientes con crisis de riesgo vital.

(la mayoría con  $\beta_2$  agonistas inhalados y corticoides sistémicos)<sup>1</sup>. Sin embargo, a veces este tratamiento no es suficiente, y se plantea el uso de otras terapias con efectos contravertidos como el empleo de teofilinas y sulfato de magnesio.

La teofilina y su derivado hidrosoluble aminofilina son metilxantinas que se han utilizado en el tratamiento del asma durante muchos años. Entre sus efectos se incluyen: broncodilatación, mejora de la actividad diafragmática, estimulación directa del centro respiratorio en el sistema nervioso central y diurético, aunque su mecanismo de acción no se conoce bien<sup>2</sup>. Su acción broncodilatadora es relativamente débil cuando se usa sola y no tiene una clara acción broncodilatadora cuando se combina con  $\beta_2$  agonistas inhalados<sup>3,4,5</sup>, lo que ha llevado a plantearse cuál es su utilidad en el tratamiento de la crisis asmática. Además la teofilina tiene un estrecho rango terapéutico, siendo necesario la monitorización de sus concentraciones plasmáticas (recomendadas, 10-20  $\mu\text{g/ml}$ ), y frecuente la toxicidad. También son frecuentes los efectos secundarios, incluso con concentraciones plasmáticas en el rango terapéutico, como náuseas, vómitos, cefalea, palpitaciones y temblor<sup>2</sup>.

El sulfato de magnesio es un fármaco que se ha propuesto como un tratamiento adicional en el asma, aunque ya fue descrito en 1940<sup>6</sup>. El magnesio es un cofactor importante de muchas reacciones enzimáticas y está vinculado a la homeostasis celular. Asimismo, relaja el músculo liso y se ha relacionado con la inhibición de la contracción de los músculos lisos. El efecto del sulfato de magnesio está relacionado con su capacidad de bloquear la entrada del ión calcio a los músculos lisos del aparato respiratorio<sup>7,8</sup>. Existen publicaciones que muestran que el sulfato de magnesio produce una broncodilatación adicional en los pacientes asmáticos<sup>9</sup>, pero se necesita clarificar su indicación<sup>10</sup>. Más recientemente el sulfato de magnesio también se ha administrado de forma inhalada en el tratamiento de la crisis asmática, con resultados dispares en las diferentes publicaciones<sup>11</sup>.

Seguidamente, se presenta un resumen de las revisiones sistemáticas más recientes y relevantes, hasta diciembre de 2005, sobre la utilización de teofilina en el tratamiento de la crisis asmática, y sobre la administración de sulfato de magnesio intravenoso o inhalado para el tratamiento de la crisis asmática.

Mitra A, Bassler D, Goodman K, Larsson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD001276.

## Resumen

Revisión sistemática de The Cochrane Library publicada en 2002 y actualizada en 2005. El objetivo fue determinar si en niños con crisis asmática grave que reciben oxígeno, tratamiento energético con broncodilatadores inhalados y corticoides, el tratamiento adicional con teofilina produce un efecto beneficioso. En la estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios se utilizó la metodología estándar del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group; última búsqueda

hasta diciembre de 2004). En esta revisión sólo se consideraron los ensayos aleatorios controlados que compararon la teofilina intravenosa con placebo. Se incluyeron 7 estudios de gran calidad metodológica (puntuación media 4,7 en la escala de Jadad) que englobaron a 380 pacientes con edad de 2 a 17 años con crisis asmática que requirieron ingreso. El tratamiento adicional con teofilina mejoró el porcentaje del valor teórico del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $\text{FEV}_1$ ) a las 6, 12 y 24 h, y del FEM a las 12 h. Sin embargo, no hubo diferencias en la duración del ingreso, la frecuencia de nebulizaciones y los síntomas. No hubo datos suficientes para evaluar la oxigenación y oxigenoterapia. La utilización de teofilina aumentó 3 veces el riesgo de vomitar y no hubo diferencias en otros efectos secundarios. Los autores concluyen que el tratamiento adicional con teofilina en niños con crisis asmática grave, que reciben  $\beta_2$  agonistas y corticoides, mejora la función pulmonar a las 6-8 h de tratamiento, pero no hay cambio en los síntomas, el número de nebulizaciones y la duración del ingreso hospitalario.

Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD002742.

## Resumen

Revisión sistemática. El objetivo fue determinar si la teofilina intravenosa tiene un efecto broncodilatador adicional en pacientes adultos con crisis asmática que reciben  $\beta_2$  agonistas in-

halados con o sin corticoides. Sólo se incluyeron los ensayos aleatorios controlados. Se seleccionaron 15 estudios (con calidad metodológica moderada), que incluyeron a 739 pacientes. No hubo efecto significativo de la teofilina sobre los resultados del flujo de aire. No hubo relación entre la limitación del flujo de aire al inicio ni del uso de corticoides, sobre el efecto de la teofilina. En esta revisión sistemática los autores concluyen que la utilización de teofilina intravenosa en la crisis asmática no produjo ninguna broncodilatación adicional, comparada con el tratamiento estándar con los beta-agonistas, mientras que la frecuencia de efectos secundarios fue mayor con el empleo de teofilina. Asimismo, no pudo identificarse ningún subgrupo en el que la teofilina pudiera ser más efectiva.

Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001490.

## Resumen

Revisión sistemática. El objetivo fue examinar el efecto del sulfato de magnesio intravenoso en pacientes con crisis asmática tratados en urgencias. Se consideraron los ensayos controlados aleatorios o controlados cuasialeatorios, realizados en pacientes asignados al azar para recibir sulfato de magnesio intravenoso o

placebo a principios del tratamiento en la sala de urgencias. Se incluyeron 7 estudios (5 adultos, 2 pediátricos), englobando 665 pacientes. Los pacientes que recibieron sulfato de magnesio presentaron una mejora no significativa de la tasa de FEM, y este tratamiento no disminuyó el ingreso en el hospital, *odds ratio* 0,31 (intervalo de confianza del 95% 0,09-1,02). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con crisis asmática grave el tratamiento con sulfato de magnesio mejoró el FEM y el FEV<sub>1</sub>, y disminuyeron los ingresos (*odds ratio* = 0,10; intervalo de confianza del 95%, 0,04-0,27). No se comunicaron cambios clínicamente importantes en signos vitales o efectos adversos. Se concluye que los estudios actuales no apoyan el uso rutinario de sulfato de magnesio intravenoso en todos los pacientes con crisis asmática que acuden a urgencias, aunque parece ser beneficioso y seguro en pacientes con crisis asmática grave.

Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003898.

## Resumen

Revisión sistemática. El objetivo fue determinar la eficacia del sulfato de magnesio inhalado, administrado en la crisis asmática, en la función pulmonar y en los ingresos al hospital. Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios, si

los pacientes fueron tratados con sulfato de magnesio nebulizado solo o con  $\beta_2$  agonistas y comparado con  $\beta_2$  agonista solo o placebo. Fueron incluidos 6 estudios (3 sólo adultos, 2 sólo pediátricos) con 296 pacientes. Las pruebas de función pulmonar mejoraron cuando el sulfato de magnesio se nebulizó con el beta2 agonista, sin embargo, las hospitalizaciones fueron similares entre los grupos. El análisis de subgrupos no mostró diferencias entre adultos y niños en función pulmonar, pero sí entre crisis graves y aquellas leves a moderadas. Los autores concluyen que la nebulización de sulfato de magnesio junto con  $\beta_2$  agonistas en la crisis asmática parece tener efectos beneficiosos en la función pulmonar. El beneficio es mayor en las crisis más graves. La heterogeneidad entre los estudios no permite una conclusión más definitiva.

## Discusión

La teofilina y sus derivados son metilxantinas que se han utilizado en el tratamiento del asma durante más de 50 años. Sin embargo, su potencia broncodilatadora es débil, y su utilización ha disminuido de forma progresiva, por el empleo de otros broncodilatadores más potentes como los  $\beta_2$  agonistas, y también por la falta de efecto claro cuando se añaden al tratamiento de broncodilatadores inhalados en la crisis asmática, junto con la presencia asociada a su empleo, de varios efectos secundarios considerables y la necesidad de monitorizar los valores plasmáticos. El rango terapéutico habitual es 10-20  $\mu\text{g/ml}$ , y pueden presentarse bastantes efectos secundarios dentro de este rango. El tratamiento con teofilina también tiene interacciones con una gran cantidad de fármacos (ciprofloxacino, digoxina, dicumarínicos, fenitoína y otros).

Los beneficios de añadir teofilina al tratamiento con  $\beta_2$  agonistas inhalados se han evaluado en más de una revisión sistemática, con resultados muy similares<sup>4,5,12</sup>. La metodología empleada en la revisión de Littenberg<sup>12</sup> fue mejor en la realizada siguiendo las guías de la Cochrane Library<sup>4</sup> y, además, los resultados se evaluaron de una forma diferente, en lugar de comparar el efecto de teofilina con  $\beta_2$  agonistas inhalados<sup>12</sup>, se evaluó el efecto

broncodilatador adicional de la teofilina<sup>4</sup>. Esta revisión sistemática<sup>4</sup> no pudo demostrar ningún efecto broncodilatador adicional de la teofilina intravenosa cuando se añadió al tratamiento con  $\beta_2$  agonistas inhalados en pacientes adultos con crisis asmática. Estos resultados han llevado a que en diversas guías clínicas, incluyendo las de la British Thoracic Society, en 2003<sup>13</sup>, de tratamiento de la crisis asmática en adultos no se recomienda el tratamiento con teofilina.

Más reciente es la revisión sistemática realizada en niños con crisis asmática grave para determinar si el uso adicional de teofilina intravenosa produce algún efecto beneficioso en niños que reciben oxigenoterapia, tratamiento enérgico con broncodilatadores inhalados y corticoides<sup>5</sup>. El tratamiento adicional con teofilina no produjo reducción de la estancia hospitalaria, del ingreso en UCIP ni del número de nebulizaciones recibidas en 24 h. Sin embargo, si muestran que produjo una mejora en el FEV<sub>1</sub> en las primeras horas que persistió hasta las 24 h. No hubo suficientes datos para evaluar la oxigenación y la asistencia respiratoria mecánica. El tratamiento adicional con teofilina supuso un mayor riesgo de vomitar, pero no de otros efectos secundarios.

Algunos niños con crisis asmáticas muy graves no responden al tratamiento con broncodilatadores inhalados y corticoides y pueden requerir ingreso en la UCIP y, a veces, intubación. La ventilación mecánica en estos niños es difícil y complicada, y además hay un riesgo elevado de producir barotrauma (presiones elevadas por resistencias altas al paso del aire) y atrapamiento aéreo con hiperinsuflación dinámica. En estos niños una mejora pequeña de la función pulmonar (que disminuya la presión máxima o el atrapamiento aéreo, y en otros que les evite la intubación) puede ser clínicamente importante. Por tanto, la mejora de la función pulmonar asociada al empleo adicional de teofilina puede ser beneficiosa en algunos de estos niños, aunque la magnitud de este efecto puede ser clínicamente irrelevante, como sucedería en niños fuera del entorno de la UCIP. Esta posibilidad terapéutica también se recoge en las guías clínicas de la British Thoracic Society<sup>13</sup> para niños mayores de 2 años. Dentro de los estudios incluidos en esta revisión sistemática<sup>5</sup>, el realizado por Yung et al<sup>14</sup> es el que ha tenido mayor peso con 163 niños incluidos, y encontró diferencias en cuanto a la función pulmonar, y una tasa de ingreso en UCIP algo menor en el grupo que recibió teofilina.

Cuando se hospitaliza a un paciente con asma y en especial cuando la respuesta al tratamiento estándar no es muy buena, suele intentarse la utilización adicional de otros fármacos, como el sulfato de magnesio, que puedan proporcionar un beneficio añadido. No obstante, hay un debate sobre el beneficio de estos agentes, incluido el sulfato de magnesio, en el tratamiento de las crisis asmáticas.

En la revisión sistemática de Rowe et al<sup>10</sup> se concluye que, aunque el sulfato de magnesio se toleró bien, no se aconseja su uso indiscriminado, debido a que no se encontraron efectos clínicamente relevantes. Sin embargo, aquellos pacientes con crisis asmáticas graves parecían beneficiarse del tratamiento con sulfato de magnesio intravenoso, por mejoría de la función pulmonar y disminución de los ingresos, aunque no se determinó bien la diferencia mínima clínicamente importante en la función pulmonar para considerar mejoría. Por tanto, podría considerarse la administración de sulfato de magnesio a los pacientes con crisis asmáticas graves, y que como han sugerido otros autores<sup>15</sup>, estos pacientes pueden ser bien identificados como aquellos que no responden al tratamiento inicial con  $\beta_2$  agonistas inhalados.

El tratamiento con sulfato de magnesio fue seguro, no se encontraron alteraciones en la frecuencia cardíaca ni respiratoria, y el mínimo cambio en la presión arterial sistólica que se produjo fue clínicamente insignificante. Otros efectos secundarios posibles como hipotensión, hipotonía o alteraciones en los reflejos tampoco se produjeron<sup>10,15</sup>.

Existe una base teórica para el uso del sulfato de magnesio de forma inhalada en la crisis asmática, pero los resultados de los estudios realizados son dispares. Recientemente su efecto se ha evaluado de forma sistemática<sup>11</sup> por primera vez, con el objetivo de proporcionar una estimación del efecto o de la ausencia de efecto de la nebulización de sulfato de magnesio. El único efecto beneficioso se encontró en la función pulmonar, cuando el sulfato de magnesio se nebulizó junto con  $\beta_2$  agonistas, pero la magnitud del efecto fue clínicamente poco relevante. Parece que el sulfato de magnesio con o sin  $\beta_2$  agonista asociado puede ser nebulizado de forma segura a los pacientes con crisis asmática, y usado solo parece no tener ventaja sobre los  $\beta_2$  agonistas, que son más conocidos y con un coste bajo. Actualmente este tratamiento con sulfato de magnesio inhalado no aparece en las guías clínicas de tratamiento de las crisis asmáticas, pero quizá con los resultados aportados por futuras investigaciones pueda encontrarse una indicación en la crisis asmática para este tratamiento.

## Bibliografía



1. Werner HA. Status asthmaticus in children. A review. *Chest*. 2001;119:1913-29.
2. Miech RP, Stein M. Methylxanthines. *Clin Chest*. 1986;7:331-40.
3. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increase the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:283-6.
4. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002742.
5. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Larsson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001276.
6. Haury VG. Blood serum magnesium in bronchial asthma and its treatment by the administration of magnesium sulfate. *J Lab Clin Med*. 1940;26:340-1.
7. Linderman KS, Hirshman CA, Freed AN. Effect of magnesium sulfate on bronchoconstriction in the lung periphery. *J Appl Physiol*. 1989; 66:2527-32.
8. Gourgoulis KI, Chatziparasis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med*. 2001;14:301-7.
9. Okayama H, Aikawa T, Okayama M, Sasaki H, Mue S, Takishima T. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in bronchial asthma. *JAMA*. 1987;257:1076-8.
10. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001490.
11. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003898.
12. Littenberg B. Aminophylline treatment in severe acute asthma: a meta-analysis. *JAMA*. 1988;259:1678-84.
13. British Thoracic Society. British guidelines on asthma management. *Thorax*. 2003;58 Suppl 1:i1- 4.
14. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child*. 1998;79:405-10.
15. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomised, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 1996;129:809-14.