

Efecto del sulfato de magnesio intravenoso en la exacerbación de la EPOC que precisa hospitalización: estudio aleatorizado controlado con placebo

Juan Abreu González^a, Concepción Hernández García^a, Pedro Abreu González^b, Candelaria Martín García^a y Alejandro Jiménez^c

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

^bDepartamento de Fisiología Humana. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

^cUnidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

OBJETIVO: El sulfato de magnesio (SM) ha demostrado tener en el asma bronquial un efecto broncodilatador, que resulta dudoso en el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por ello hemos llevado a cabo un estudio con el objetivo de investigar el posible efecto broncodilatador del SM intravenoso en la EPOC agudizada.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se estudió a 24 pacientes diagnosticados de EPOC agudizada que requirieron ingreso en la Unidad de Hospitalización de Neumología. A cada uno se le realizó una espirometría basal. Posteriormente, se efectuó una aleatorización a doble ciego y cruzada de los pacientes para recibir 1,5 g de SM o placebo en solución intravenosa (20 min). A quienes el primer día recibieron SM se les administró placebo el segundo día, y al revés. Se realizaron espirometrías a los 15, 30 y 45 min de la administración de SM o placebo. Por último, se administraron 400 µg de salbutamol inhalados mediante cámara espaciadora y a los 15 min se realizó una última espirometría. Todos los enfermos recibieron además tratamiento con esteroides, antibióticos intravenosos, oxígeno y broncodilatadores pautados (salbutamol y bromuro de ipratropio cada 6 h).

RESULTADOS: Cuando se compararon los incrementos absolutos (en ml) y porcentuales del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) obtenidos con SM y placebo a los 15, 30 y 45 min, no se encontraron diferencias significativas. Al comparar los incrementos absolutos y porcentuales del FEV₁ tras la administración de salbutamol se observaron incrementos significativos con el SM (incrementos absolutos FEV₁ SM/placebo: 0,185 ± 0,42 frente a 0,081 ± 0,01 l; p = 0,004. Incrementos porcentuales FEV₁ SM/placebo: 17,11 ± 3,7% frente al 7,06 ± 1,8%; p = 0,008).

CONCLUSIONES: La administración de SM intravenoso carece de efecto broncodilatador en pacientes con EPOC agudizada; sin embargo, sí potencia dicho efecto de los betamiméticos inhalados.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sulfato de magnesio. Broncodilatadores.

Effect of Intravenous Magnesium Sulfate on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization: A Randomized Placebo-Controlled Trial

OBJECTIVE: Magnesium sulfate has been shown to have a bronchodilating effect in asthma, but this effect has not been clearly established in the context of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). For this reason we investigated the possible bronchodilating effect of magnesium sulfate in COPD exacerbations.

PATIENTS AND METHODS: We studied 24 patients with exacerbated COPD who required admission to our hospital's pneumology department. All patients underwent baseline spirometry and were subsequently randomized to groups in a double-blind crossover design. Patients received 1.5 g of magnesium sulfate or placebo in an intravenous solution for 20 minutes. Those who received magnesium sulfate the first day were given placebo the second day, and vice versa. Spirometry was performed 15, 30, and 45 minutes after administration of magnesium sulfate or placebo. Finally, 400 µg of salbutamol were administered using a spacer and a final spirometry was performed 15 minutes later. All patients also received treatment with corticosteroids, intravenous antibiotics, oxygen, and regularly-scheduled bronchodilator therapy (salbutamol and ipratropium bromide every 6 hours).

RESULTS: When we compared absolute increase in milliliters and percentage increase in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) obtained with magnesium sulfate application to the increases obtained with placebo after 15, 30, and 45 minutes, no significant differences were found. When we compared absolute and percentage increases in FEV₁ after administering salbutamol, we found significantly greater increases after magnesium sulfate administration. The mean (SD) absolute increase in FEV₁ was 0.185 (0.42) L after magnesium sulfate administration and 0.081 [0.01] L after placebo (P=.004). The percentage increase in FEV₁ was 17.11% (3.7%) after magnesium sulfate and 7.06% (1.8%) after placebo (P=.008).

CONCLUSIONS: Intravenous administration of magnesium sulfate has no bronchodilating effect in patients with COPD exacerbations. It does, however, enhance the bronchodilating effect of inhaled β₂-agonists.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, COPD. Magnesium sulfate. Bronchodilator agents.

Correspondencia: Dr. J. Abreu González.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Canarias. Ofra, s/n. 38320 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España. Correo electrónico: juan_abre@hotmail.com

Recibido: 3-5-2005; aceptado para su publicación: 3-1-2006

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una entidad clínica caracterizada por una obstrucción bronquial, en su mayoría irreversible, secundaria a un proceso inflamatorio subyacente, contracción anómala de la fibra muscular lisa bronquial y presencia de un exceso de moco notablemente viscoso, difícil de movilizar mediante la tos o el movimiento ciliar del epitelio bronquial¹. Durante la exacerbación de la EPOC se produce un empeoramiento de la obstrucción bronquial, con la consiguiente alteración del proceso de hematosis y la posibilidad de que se origine una insuficiencia respiratoria.

Clásicamente el tratamiento de la EPOC agudizada ha incluido el uso de broncodilatadores, esteroides sistémicos, oxígeno y, en caso de acidosis respiratoria grave, ventilación asistida (tanto en su versión clásica, mecánica con intubación orotraqueal, como en la recientemente introducida forma no invasiva)². Una de las piedras angulares del tratamiento de la EPOC agudizada la constituyen los broncodilatadores, especialmente por vía inhalada y a dosis elevadas. De éstos, los más usados son los betasimpaticomiméticos (salbutamol y terbutalina) y los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio). Si bien los broncodilatadores tienen un efecto mucho más limitado (en cuanto a potencia broncodilatadora) que en el asma —incrementos menores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)—, su administración se acompaña de una mejoría tanto de la disnea como de las alteraciones gasométricas que estos pacientes presentan, en especial durante las agudizaciones^{3,4}. Dicha mejoría se debe no sólo a su efecto relajante directo sobre la fibra muscular lisa bronquial, sino también a la capacidad de reducir la hiperinsuflación pulmonar mediante la disminución de la capacidad residual funcional y, por tanto, de la compresión dinámica de la vía aérea^{5,6}.

El sulfato de magnesio (SM), sobre todo si se administra por vía intravenosa, ha mostrado comportarse como un broncodilatador discreto, especialmente en el asma bronquial agudizada⁷. Por otro lado, la administración precoz de SM intravenoso en un servicio de urgencias reduce el número de ingresos de los enfermos con asma bronquial agudizada en relación con aquellos que reciben un tratamiento convencional⁸. Asimismo, se ha observado que este efecto broncodilatador se produce especialmente en los enfermos con asma bronquial agudizada refractaria al tratamiento convencional con betamiméticos⁹⁻¹¹. En cuanto al uso del SM parenteral en la EPOC agudizada, los trabajos han sido escasos y no concluyentes¹².

En el presente trabajo nos hemos propuesto llevar a cabo un estudio con los siguientes objetivos: *a*) estudiar si el SM intravenoso tiene efecto broncodilatador en la EPOC agudizada, y *b*) observar si su administración potencia el efecto broncodilatador de los simpaticomiméticos.

Pacientes y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio controlado con placebo, aleatorizado cruzado y a doble ciego, en el que se incluyó a 24 pacientes de sexo masculino, con una edad media (\pm des-

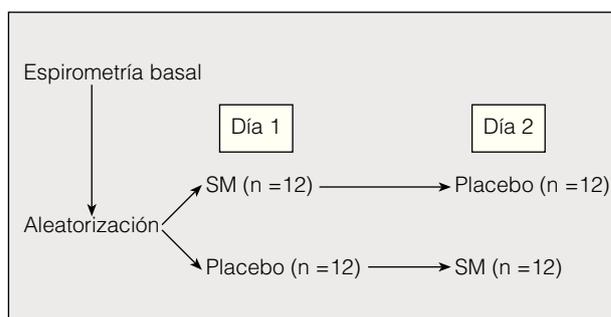


Fig. 1. Protocolo de estudio. SM: sulfato de magnesio intravenoso.

viación estándar) de 63 ± 3 años, diagnosticados de EPOC agudizada que requirieron ingreso de forma consecutiva en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Canarias entre octubre de 2003 y septiembre de 2004, y que tenían un buen nivel de colaboración. En todos los casos se obtuvo previamente el consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité ético local. El tiempo medio entre el ingreso y la realización del estudio fue de 24 h. Cada paciente recibió un tratamiento estándar consistente en metilprednisolona intravenosa, fluidoterapia parenteral, antibióticos (amoxicilina-ácido clavulánico; en caso de alergia a betalactámicos, una quinolona), broncodilatadores inhalados mediante cámara espaciadora (salbutamol y bromuro de ipratropio) y oxígeno (para conseguir una saturación transcutánea superior al 90%). Se excluyó a los pacientes diagnosticados de neumonía, insuficiencia cardíaca, arritmias o insuficiencia renal, o que no se mostraban colaboradores. Se realizó a todos los pacientes una espirometría simple en situación basal, en sedestación, según la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹³, con un neumotacógrafo tipo Datospir (Sibelmed, Barcelona), que se calibró diariamente con una jeringa de 3 l. Posteriormente, el día 1, a 12 pacientes se les administraron mediante aleatorización (diseño cruzado) (fig. 1) 1,5 g de SM disuelto en 100 ml de suero salino al 0,9%, y a los otros 12 pacientes, 100 ml de suero salino al 0,9% (placebo) por vía intravenosa en 20 min, sin distintivo alguno que diferenciara ambas soluciones; el día 2, a los 12 pacientes que habían recibido placebo se les administró SM, y a los 12 que habían recibido el día anterior SM, placebo. La administración de SM y placebo se realizó 6 h después de la última dosis de los broncodilatadores inhalados. Una vez finalizada la infusión de cada una de las soluciones, se realizaron espirometrías seriadas a los 15, 30 y 45 min. Por último, se procedió a la administración de 400 μ g de salbutamol inhalado mediante una cámara espaciadora (Volumatic, Glaxo Wellcome) y a los 15 min se realizó un último estudio espirométrico. Durante todo el experimento se controlaron la presión arterial, el pulso y la frecuencia respiratoria con el fin de detectar cualquier efecto secundario.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan con medias (desviación estándar). Las variaciones del FEV₁ se expresan tanto en puntuaciones directas absolutas (ml) como en porcentajes. Estos porcentajes definen la variabilidad (FEV₁ final-FEV₁ basal/ FEV₁ basal \times 100). Las comparaciones de medias se realizaron con la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon. Se consideró significativo todo valor de $p < 0,05$ en cualquier contraste. Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico informático SPSS 12.0 para Windows (Chicago, Ill, EE.UU.).

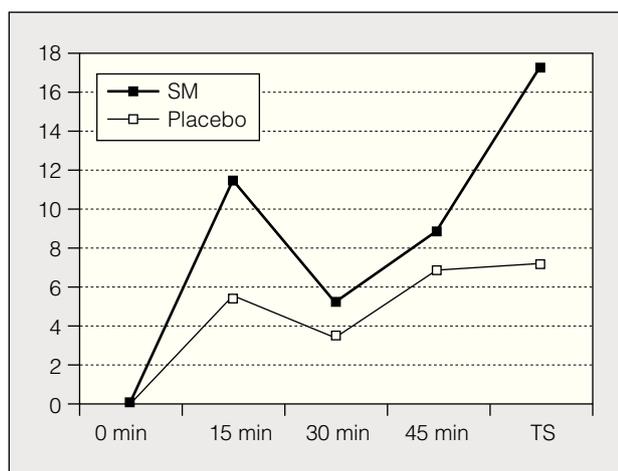


Fig. 2. Incrementos porcentuales del volumen espiratorio forzado en el primer segundo en pacientes que recibieron sulfato de magnesio (SM) y placebo. TS: tras salbutamol.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 24 pacientes de sexo masculino, con una edad media de 64 años (rango: 57-78 años), 76 ± 7 kg de peso (rango: 67-98 kg) y 162 ± 13 cm de talla (rango: 157-176 cm). Los valores medios del FEV₁ basal en los días 1 y 2, tanto en quienes recibieron SM intravenoso como placebo, eran similares (tabla I). Los incrementos absolutos y porcentuales del FEV₁ en ambos grupos a los 15, 30 y 45 min y después de la administración de salbutamol se recogen en la tabla II.

Cuando se compararon los incrementos porcentuales del FEV₁ obtenidos en los sujetos que recibieron SM y placebo a los 15, 30 y 45 min, los del grupo que recibió SM intravenoso fueron superiores, si bien no alcanzaron la significación estadística. Sin embargo, en la comparación de los incrementos porcentuales del FEV₁ en-

tre los 45 min y después de la administración de salbutamol se obtuvo un aumento significativo del FEV₁ en el grupo que recibió SM intravenoso (incrementos absolutos del FEV₁ SM/placebo: $0,185 \pm 0,42$ frente a $0,81 \pm 0,17$ l; $p < 0,004$. Incrementos porcentuales del FEV₁ SM/placebo: $17,11 \pm 3,74\%$ frente a $7,06 \pm 1,85\%$; $p < 0,008$) (fig. 2). No se observaron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial entre los grupos que recibieron SM o placebo.

Discusión

En nuestro estudio se observó que la administración de 1,5 g de SM intravenoso carece de efecto broncodilatador en los pacientes con EPOC agudizada. Estos resultados son diferentes de los obtenidos por autores como Skorodin et al¹², quienes encontraron un efecto broncodilatador en pacientes con exacerbación aguda de la EPOC; dicho efecto era superior al conseguido únicamente por un betasimpaticomimético inhalado. Estos autores valoraron el efecto broncodilatador únicamente mediante las mediciones seriadas de flujo máximo espiratorio, no mediante espirometría convencional, como en nuestro estudio. La discordancia entre los resultados obtenidos por dicho grupo y los nuestros podría deberse quizá a la técnica usada para medir el grado de obstrucción bronquial (flujo máximo frente a un espirómetro). Por otro lado, es conocido que el flujo máximo espiratorio tiene menor sensibilidad que el FEV₁ para cuantificar el grado de obstrucción al flujo aéreo y que puede infraestimar el grado de obstrucción bronquial¹⁴⁻¹⁶.

Por otro lado, en nuestro estudio observamos un incremento significativo del efecto broncodilatador del salbutamol únicamente cuando se administró después de la infusión de SM intravenoso. Es decir, el SM parece "potenciar" el efecto broncodilatador de un betasimpaticomimético inhalado en pacientes con EPOC agudizada. Nuestros resultados a este respecto coinciden con los de otros autores como Nannini et al¹⁷, quienes demostraron que la administración de SM isotónico inhalado (como vía de nebulización) y salbutamol tenía un mayor efecto broncodilatador que el salbutamol más suero salino en el asma bronquial agudizada. Por otro lado, Skorodin et al¹⁸ observaron que en sujetos sanos el SM intravenoso potenciaba los efectos metabólicos y cardiovasculares de la terbutalina. Se supone que el magnesio incrementaría la respuesta broncodilatadora de los betasimpaticomiméticos al aumentar la afinidad receptorial del agonista, o bien al facilitar la exterioriza-

TABLA I
Valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de los pacientes que recibieron sulfato de magnesio (SM) y placebo

	FEV ₁		p
	Día 1	Día 2	
SM	855 ± 108 ml (32,5 ± 3,2%)	865 ± 86 ml (30 ± 3,2%)	0,9
Placebo	846 ± 92 ml (28 ± 3%)	867 ± 108 ml (30,7 ± 3,3%)	0,8
p	0,4	0,6	

TABLA II
Incrementos porcentuales y absolutos del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de pacientes que recibieron sulfato de magnesio (SM) y placebo

	Incremento FEV ₁						
	15 min	p	30 min	p	45 min	p	Tras salbutamol
SM	11,43 ± 5,17%	0,16	5,25 ± 1,92%	0,06	8,84 ± 2,7%	0,1	17,11 ± 3,7% p = 0,008
Placebo	3,45 ± 1,29%	0,6	3,34 ± 1,16%	0,6	6,74 ± 1,9%	0,2	7,06 ± 1,85% p = 0,004
	0,05 ± 0,01 l		0,06 ± 0,01 l		0,07 ± 0,02 l		0,08 ± 0,01 l

ción del receptor en la superficie externa de las membranas celulares del órgano diana¹⁹. La EPOC se define como una enfermedad cuyo fenómeno obstructivo es irreversible y con escasa respuesta broncodilatadora²⁰⁻²². Creemos que el efecto "potenciador" de la broncodilatación inducida por el salbutamol que hemos observado con el SM intravenoso en pacientes con EPOC agudizada es digno de reseñar, dado el limitado efecto broncodilatador que tienen en la EPOC los betamiméticos en sí y porque, al contrario de lo que ocurre con el asma, no hay fármacos que aumenten dicho efecto. Es conocido que los corticoides, tanto sistémicos como inhalados, tienen en el asma bronquial la capacidad de aumentar el efecto broncodilatador de los betamiméticos²³. Por todo ello, lo encontrado en nuestro estudio a ese respecto podría constituir quizá un avance terapéutico futuro para mejorar dicha situación. La administración de SM intravenoso en pacientes con EPOC agudizada podría reducir el número de ingresos o estancias hospitalarias, e incluso la necesidad de ventilación asistida.

En conclusión, la administración de SM intravenoso a pacientes con EPOC agudizada carece de efecto broncodilatador. Sin embargo, sí potencia dicho efecto de los betamiméticos inhalados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Roisin R, Macnee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1998;7:107-26.
2. Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:315-25.
3. Calverley PMA. Patient selection for COPD therapy. *Eur Respir Rev*. 1999;9:179-83.
4. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. *Chest*. 2000;117:42S-7S.
5. Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1998;12:799-804.
6. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, et al. Bronchodilator in chronic air-flow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1069-74.
7. Sharma SK, Bhargava A, Pande JN. Effect of parenteral magnesium sulfate on pulmonary functions in bronchial asthma. *J Asthma*. 1994;31:109-15.
8. Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greenspont L. Intravenous magnesium sulfate for treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA*. 1989;262:1210-3.
9. Devi PR, Kumar L, Singhi SC, Prasad R, Singh M. Intravenous magnesium sulfate in acute severe asthma not responding to conventional therapy. *Indian Pediatr*. 1997;34:389-97.
10. Silverman RA, Osborn H, Runge J, Gallagher EJ, Chian W, Feldman J, et al; Acute Asthma/Magnesium Study Group. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest*. 2002;122:489-97.
11. Glover ML, Machado C, Totapally BR. Magnesium sulphate administered via continuous intravenous infusion in pediatric patients with refractory wheezing. *Br J Crit Care*. 2002;17:255-8.
12. Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, Owen KA, Waller RF, Khandelwahl S, et al. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1995;155:496-500.
13. Sanchís Aldás J, Casan Clarà P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Espirometría forzada. En: Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Ediciones Doyma S.A.; 1998. p. 1-18.
14. Clark NM, Evans D, Mellis RB. Patient use of peak monitoring. *Am Rev Respir Dis*. 1992;154:722-5.
15. Haren DL, Marion RJ, Kotses H, Creer JL. Effect of subject effort on pulmonary function measures: a preliminary investigation. *J Asthma*. 1984;21:295-8.
16. Cross D, Nelson HS. The role of the peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87:120-8.
17. Nannini LJ, Pendino JC, Corna RA, Mannarino S, Quispe R. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med*. 2000;108:193-7.
18. Skorodin MS, Freebeck PC, Yetter B, Nelson JE, Van de Graff WB, Walsch J. Magnesium sulfate potentiates several cardiovascular and metabolic actions of terbutaline. *Chest*. 1994;105:701-5.
19. Classen HG, Jacob R, Schimatschek H. Interactions of magnesium with direct and indirect-acting sympathomimetic amines. *Mag Bull*. 1987;9:80-7.
20. Pauwles RA, Buits AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHL/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
21. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
22. Watson A, Lim TK, Joyce H, Pride NB. Failure of inhaled corticosteroids to modify bronchoconstrictor or bronchodilator responsiveness in middle-aged smokers with mild airflow obstruction. *Chest*. 1992;101:350-5.
23. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax*. 2005;60:730-4.