

# Club de revista

Carolina Montoya Botero  
Residente de Pediatría II año  
Olga Morales  
Pediatra Neumóloga





CrossMark

# Intravenous magnesium sulfate for acute wheezing in young children: a randomised double-blind trial

Hannele Pruikkonen<sup>1</sup>, Terhi Tapiainen<sup>1,2</sup>, Merja Kallio<sup>1,2</sup>, Teija Dunder<sup>1,2</sup>, Tytti Pokka<sup>1,2</sup>, Matti Uhari<sup>1,2</sup> and Marjo Renko<sup>1,2</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>PEDEGO Research Unit and Medical Research Center Oulu, University of Oulu, Oulu, Finland. <sup>2</sup>Dept of Children and Adolescents, Oulu University Hospital, Oulu, Finland.

**Correspondence:** Hannele Pruikkonen, PEDEGO Research Unit and Medical Research Center Oulu, University of Oulu, BOX 5000, FIN-90014, Oulu, Finland. E-mail: hannele.pruikkonen@oulu.fi

# INTRODUCCION

---

- Sibilancias durante las infecciones virales respiratorias son muy frecuentes entre lactantes y preescolares
- Los CE y Broncodilatadores no son tan efectivos como en los mayores que cursan con exacerbaciones del asma
- La diferencia en la eficacia de los medicamentos según la edad del paciente sugiere que las sibilancias y el asma inducidas por virus tienen diferentes fisiopatologías



# Sulfato de magnesio

El magnesio provoca:

- Relajación del músculo liso al bloquear la liberación de calcio
- Estabilización de las células T,
- La inhibición de la desgranulación de los mastocitos
- La inhibición de la liberación de acetilcolina
- La estimulación de la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina, reduciendo así la obstrucción del flujo de aire

# objetivo

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Evaluar la eficacia de una infusión intravenosa de sulfato de magnesio como tratamiento adicional en niños de 6 meses a 4 años con sibilancias agudas severas durante infecciones virales respiratorias

# excluidos



LOS NIÑOS CON  
CREPITACIÓN  
INSPIRATORIA



SÍNTOMAS DE ASMA  
CRÓNICA ENTRE  
EPISODIOS DE  
INFECCIÓN VIRAL



EDAD GESTACIONAL < 35  
SEMANAS



DISPLASIA  
BRONCOPULMONAR



INMUNODEFICIENCIA,  
DEFECTO CONGÉNITO  
CARDÍACO



ENFERMEDAD  
NEUROLÓGICA



LARINGITIS,  
OBSTRUCCIÓN POR  
CUERPO EXTRAÑO



RDAI SCORE < 6 PUNTOS

# Materiales y Metodos



Este fue un ensayo aleatorizado doble ciego



Controlado con placebo



Grupos paralelos en niños de 6 meses a 4 años con sibilancias durante infecciones respiratorias virales



Hospital de la universidad de Oulu, Finlandia



Reclutados entre marzo 2011 – diciembre 2015



se registró en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)



El comité de ética del Distrito Hospitalario de Ostrobothnia del Norte, Finlandia, aprobó el protocolo de estudio

# Elegibles



Niños entre 6 m y 4 años con sibilancias durante las infecciones respiratorias virales



Sibilancias severas agudas: dificultad respiratoria clasificada en un score  $>6$  (RDAI)



Sintomas infección: sibilancias, tos, rinitis, fiebre



Todos los pacientes tratados inicialmente con salbutamol 2,4 mg dosis medida presurizada con mascara espaciadora



Se realizo PCR para analizar muestra nasofaringea  
y determinar causa viral de la infeccion  
respiratoria

TABLE 1 Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) [13] score

|                    | Points |                                      |                                    |        |     | Maximum points |
|--------------------|--------|--------------------------------------|------------------------------------|--------|-----|----------------|
|                    | 0      | 1                                    | 2                                  | 3      | 4   |                |
| <b>Wheezing</b>    |        |                                      |                                    |        |     |                |
| Expiration         | None   | End                                  | 1/2                                | 3/4    | All | 4              |
| Inspiration        | None   | Part                                 | All                                |        |     | 2              |
| Location           | None   | Segmental: $\leq 2$ of 4 lung fields | Diffuse: $\geq 3$ of 4 lung fields |        |     | 2              |
| <b>Retractions</b> |        |                                      |                                    |        |     |                |
| Supraclavicular    | None   | Mild                                 | Moderate                           | Marked |     | 3              |
| Intercostal        | None   | Mild                                 | Moderate                           | Marked |     | 3              |
| Subcostal          | None   | Mild                                 | Moderate                           | Marked |     | 3              |

The maximum total number of points for wheezing was 8, and the maximum total number of points for retractions was 9. All the children with silent expiratory sounds during auscultation were assigned the maximum score for wheezing.

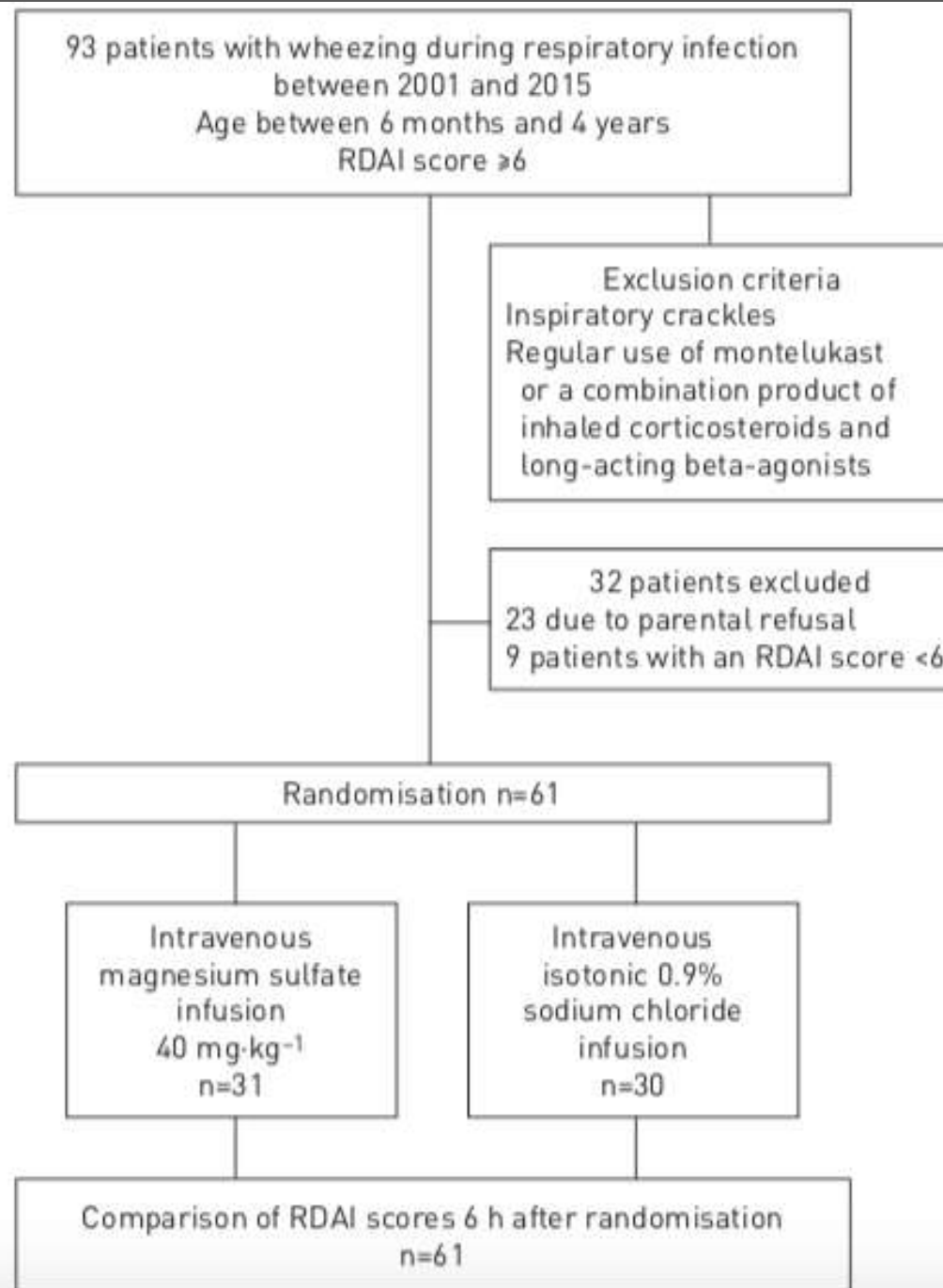


FIGURE 1 Study profile. RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument.

RESULTADOS...





Casi todos los pacientes tenían infección respiratoria aguda



90% tenía tos



80% rinorrea



54% fiebre



Rinovirus se identificó 72%



Algun virus respiratorio en 89%

TABLE 2 Baseline characteristics of the patient groups

|   | Magnesium (n=31) | Placebo (n=30) |
|---|------------------|----------------|
| <b>Age years</b>  | 1.7±0.8          | 2.0±1.0        |
| 6-12 months   | 6 (19)           | 5 (17)         |
| 1-2 years   | 16 (52)          | 9 (30)         |
| 2-3 years   | 7 (23)           | 11 (37)        |
| 3-4 years   | 2 (7)            | 5 (17)         |
| <b>Male sex</b>   | 17 (55)          | 15 (50)        |
| <b>Birth weight g</b>   | 3346±651         | 3544±469       |
| <b>Duration of respiratory infection days</b>                                   | 3.1±3.7          | 3.0±3.6        |
| <b>Duration of wheezing days</b>  | 1.0±0.7          | 1.1±1.4        |
| <b>Number of earlier episodes of wheezing</b>                                   | 5.3±6.7          | 6.1±6.0        |
| <b>Regular use of an inhaled corticosteroid</b>                                 | 7 (23)           | 6 (20)         |
| <b>Patient history of doctor diagnosed atopy</b>                                | 11 (36)          | 6 (20)         |
| <b>Patient history of doctor diagnosed food allergy</b>                         | 3 (10)           | 6 (20)         |
| <b>Parental smoking</b>   | 14 (45)          | 13 (43)        |
| <b>Mother with a diagnosis of asthma</b>  | 6 (19)           | 4 (13)         |
| <b>Father with a diagnosis of asthma</b>  | 2 (7)            | 5 (17)         |
| <b>Pets at home</b>   | 13 (42)          | 13 (43)        |
| <b>Number of doses of short-acting beta-agonists before the study treatment</b> | 6.2±3.7          | 6.2±4.5        |
| <b>Supplemental oxygen before the study treatment</b>                           | 12 (39)          | 12 (40)        |
| <b>Viral aetiology of wheezing</b>  |                  |                |
| Rhinovirus  | 22 (71)          | 15 (50)        |
| Rhinovirus and other virus  | 4 (13)           | 3 (10)         |
| Respiratory syncytial virus   | 2 (7)            | 3 (10)         |
| Adenovirus  | 0 (0)            | 2 (7)          |
| Coronavirus OC43  | 1 (3)            | 0 (0)          |
| Bocavirus   | 0 (0)            | 2 (7)          |
| Negative  | 2 (7)            | 5 (17)         |

Data are presented as mean±SD or n (%).

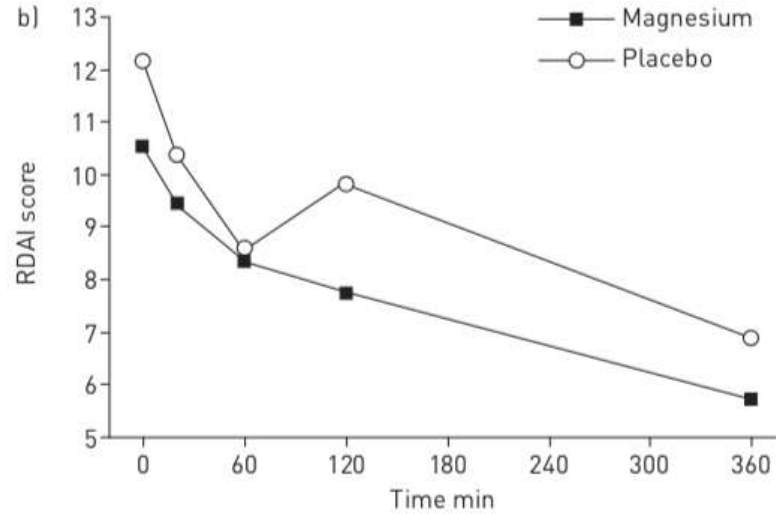
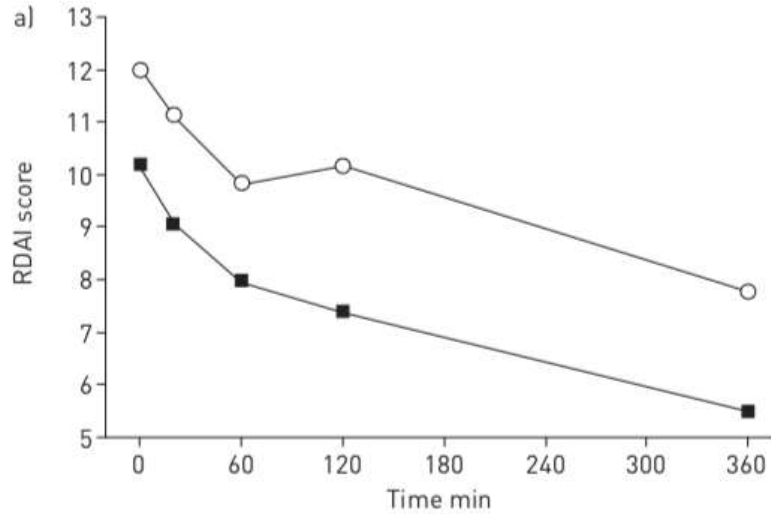


FIGURE 2 Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) scores for magnesium sulfate and placebo groups over time (a). The RDAI scores of both the magnesium sulfate group and placebo group showed a significant difference at baseline and 6 h after the study treatment. The changes in RDAI scores did not differ over time between the groups. RDAI scores for magnesium sulfate and placebo groups with rhinovirus infection over time (b).

**Difference 0.5,**  
**95% CI -1.3 to**  
**2.3; p=0.594**  
 4.7±2.6 in the  
 magnesium sulfate  
 group and 4.2±4.2 in the  
 placebo group

# Resultados primarios y secundarios



Cambio en la puntuación RDAI desde el inicio hasta las 6h después del Tto.



Se informo por separado los que dieron positivo para rinovirus (Factor de riesgo para dx posterior de asma)



Proporción de niños que necesitaban oxígeno suplementario, la proporción de niños que requerían tratamiento en la unidad de cuidados intensivos, la duración de la hospitalización y la aparición de nuevas visitas y reingresos dentro de los 30 días posteriores al tratamiento del estudio



TABLE 3 Outcomes of the patients in the magnesium sulfate and placebo groups

|  | Magnesium<br>(n=31) | Placebo<br>(n=30) | Difference | 95% CI for<br>difference | p-value <sup>#</sup> |
|--|---------------------|-------------------|------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Primary outcomes</b>  |                     |                   |            |                          |                      |
| Change in RDAI score   |                     |                   |            |                          |                      |
| Baseline <i>versus</i> 6 h after the study treatment   | 4.7±2.6             | 4.2±4.2           | 0.5        | -1.3 to 2.3              | 0.594                |
| Baseline <i>versus</i> 20 min after the study treatment  | 1.1±2.7             | 0.9±2.9           | 0.2        | -1.2 to 1.7              | 0.718                |
| RDAI score at baseline   | 10.2±2.6            | 12.0±2.6          | -1.8       | -3.1 to -0.5             | 0.009                |
| RDAI score 6 h after the study treatment   | 5.5±2.8             | 7.8±4.2           | -2.3       | -4.1 to -0.4             | 0.016                |
| RDAI score at baseline, rhinovirus positive  | 10.5±2.7            | 12.2±2.4          | -1.6       | -3.2 to -0.5             | 0.044                |
| RDAI score 6 h after the study treatment, rhinovirus positive  | 5.7±2.9             | 6.9±4.1           | -1.2       | -3.3 to 1.0              | 0.275                |
| <b>Secondary outcomes</b>  |                     |                   |            |                          |                      |
| Number of doses of a short-acting beta-agonist within 6 h after the study treatment                  | 2.8±1.4             | 3.1±1.5           | -0.3       | -1.0 to 0.5              | 0.439                |
| Systemic corticosteroid treatment  | 3 (10)              | 7 (23)            | -13.3      | -33.2 to 5.5             | 0.112                |
| Supplemental oxygen during or after the study treatment  | 17 (55)             | 19 (63)           | -8.5       | -32.1 to 16.1            | 0.453                |
| Duration of the need for supplemental oxygen h   | 19.0±18.2           | 20.5±26.6         | -1.5       | -17.2 to 14.1            | 0.844                |
| Treatment in the intensive care unit   | 3 (10)              | 5 (17)            | -6.9       | -25.7 to 11.2            | 0.310                |
| Duration of hospitalisation h  | 32.9±19.3           | 42.9±48.9         | -10.0      | -28.9 to 8.9             | 0.296                |
| Revisits to the paediatric emergency clinic due to wheezing within 30 days after the study treatment | 3 (10)              | 8 (27)            | -16.9      | -36.7 to 2.7             | 0.064                |
| Treatment in the paediatric ward due to wheezing within 30 days after the study treatment            | 1 (3)               | 6 (20)            | -16.8      | -34.8 to -0.8            | 0.029                |

Data are presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. <sup>#</sup>: standard normal deviate test or t-test, where appropriate. RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument.

TABLE 4 Patient monitoring

|   | Magnesium<br>(n=31) | Placebo<br>(n=30) | Difference | 95% CI for<br>difference | p-value <sup>#</sup> |
|---|---------------------|-------------------|------------|--------------------------|----------------------|
| <b>Patient condition at baseline</b>                        |                     |                   |            |                          |                      |
| Awake and calm  | 18 (58)             | 18 (60)           | -2.0       | -26.0 to 22.4            | 0.999                |
| Sleeping  | 11 (36)             | 2 (7)             | 29.4       | 8.9 to 47.9              | 0.006                |
| Crying  | 2 (7)               | 10 (33)           | -26.8      | -46.2 to -7.4            | 0.006                |
| <b>Patient condition 20 min after the study treatment</b>   |                     |                   |            |                          |                      |
| Awake and calm  | 17 (55)             | 10 (33)           | 21.5       | -3.6 to 44.1             | 0.082                |
| Sleeping  | 5 (16)              | 13 (43)           | -27.2      | -48.0 to -4.2            | 0.016                |
| Crying  | 9 (29)              | 7 (23)            | 5.7        | -16.8 to 27.6            | 0.578                |
| <b>Heart rate at baseline</b>                               | 144.7±13.8          | 150.3±14.8        | -5.6       | -13.0 to 1.7             | 0.129                |
| <b>Heart rate 20 min after the study treatment</b>          | 145.0±15.7          | 145.2±14.5        | -0.2       | -7.9 to 7.5              | 0.959                |
| <b>Respiratory rate at baseline</b>                         | 50.1±11.2           | 51.4±8.9          | -1.3       | -6.5 to 3.9              | 0.608                |
| <b>Respiratory rate 20 min after the study treatment</b>    | 48.2±11.5           | 48.6±9.8          | -0.4       | -5.9 to 5.1              | 0.883                |
| <b>Oxygen saturation at baseline %</b>                      | 92.9±3.0            | 93.1±3.1          | -0.2       | -1.8 to 1.3              | 0.768                |
| <b>Oxygen saturation 20 min after the study treatment %</b> | 92.0±3.6            | 93.3±3.0          | -1.3       | -3.1 to 0.3              | 0.113                |

Data are presented as mean±SD or n (%), unless otherwise stated. <sup>#</sup>: standard normal deviate test or t-test, where appropriate.



No fue una terapia adicional efectiva en el tto de sibilancias severas inducidas por virus

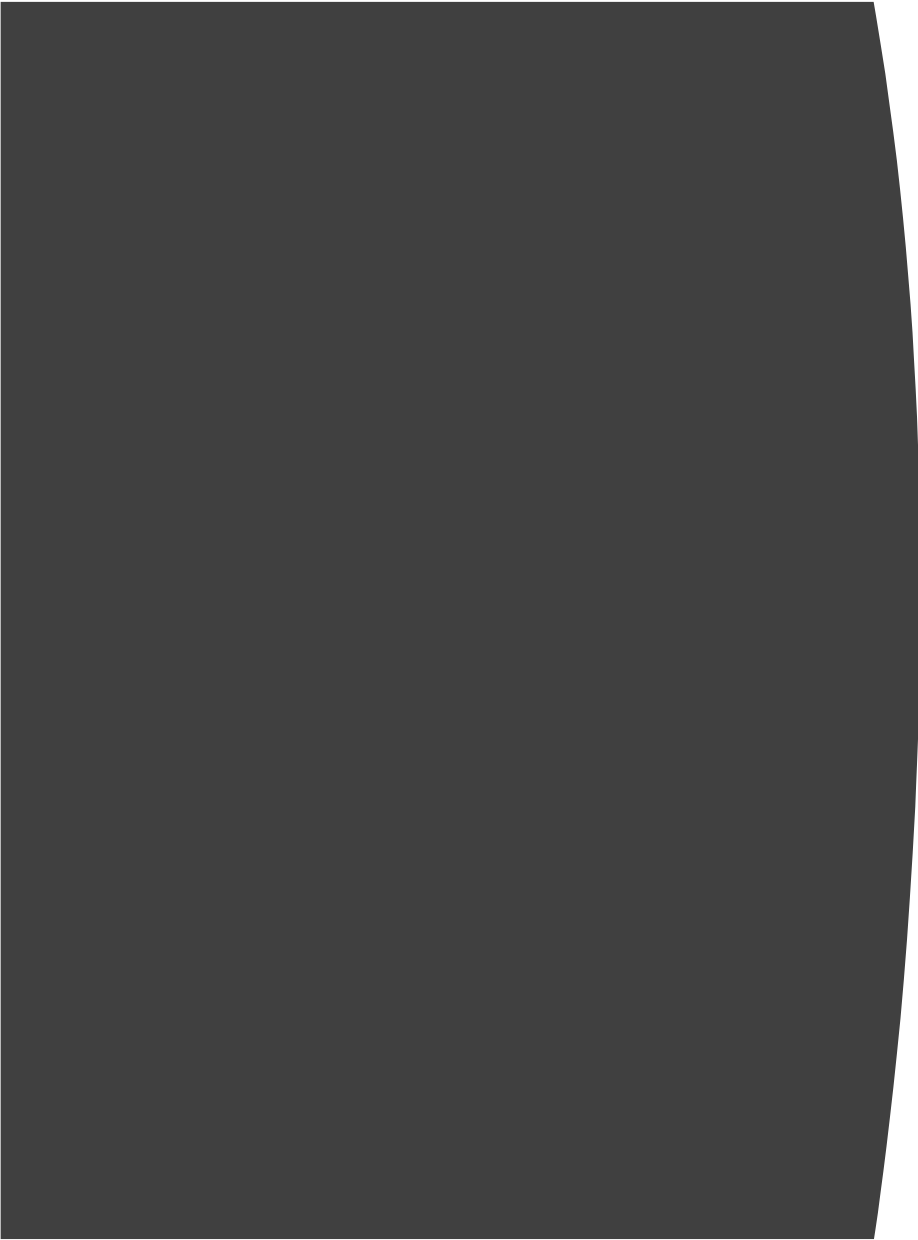


Estudios anteriores mostraron su eficacia en niños mayores con exacerbaciones graves por asma



Metaanálisis anteriores concluyeron que el SM como terapia complementaria en asma grave redujo significativamente el ingreso hospitalario

DISCUSIÓN:



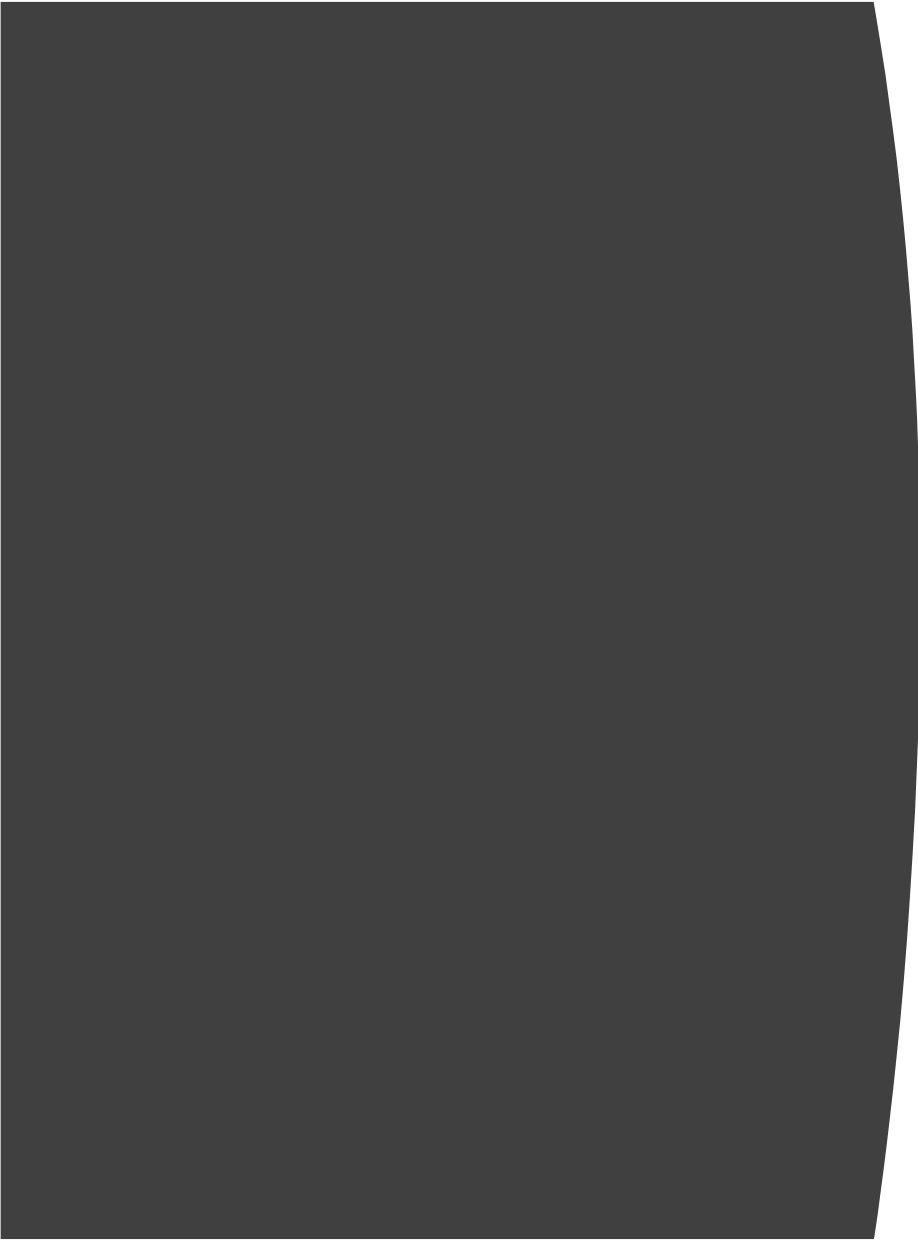
hubo significativamente menos reingresos debido a sibilancias en los 30 días posteriores al tratamiento, lo que indica un posible efecto duradero del sulfato de magnesio

Sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo cuando el análisis se ajustó para las puntuaciones RDAI al ingreso al estudio

La exposición al humo del cigarrillo atenúa la respuesta de las células epiteliales de las vías respiratorias a la infección por rinovirus, lo que lleva a una mayor replicación y producción viral (44%)

# Dificultades

- Los pacientes asignados al azar al grupo de sulfato de magnesio tuvieron más infecciones por rinovirus pero episodios de sibilancias menos graves en comparación con el grupo de placebo
- estudio farmacocinético retrospectivo que sugiere que se debe administrar una dosis de 50-75 mg/kg de magnesio intravenoso para lograr un rango terapéutico objetivo hipotético



No confirió ningún beneficio adicional en términos de :

- Severidad de sibilancias
- Necesidad de oxígeno suplementario
- Necesidad de cuidados intensivos
- Duración de la hospitalización