

Eficacia del sulfato de magnesio como tratamiento inicial del asma aguda grave pediátrica. Estudio aleatorizado y controlado

Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children. A randomized, controlled trial

Dr. Silvio Torres^a, Dr. Nicolás Sticco^a, Dr. Juan José Bosch^a, Dr. Tomás Iolster^a,
Dr. Alejandro Siaba^a, Dr. Manuel Rocca Rivarola^a y Dr. Eduardo Schnitzler^a

RESUMEN

Introducción. El sulfato de magnesio es un antagonista del calcio que inhibe la contracción del músculo liso bronquial y favorece la broncodilatación. Se utiliza en el manejo del asma aguda grave en pediatría no obstante haber sido la mayoría de los estudios desarrollados en adultos.

Objetivo. Evaluar la eficacia del sulfato de magnesio endovenoso para exacerbaciones graves de pacientes asmáticos pediátricos.

Población y métodos. Se realizó un estudio clínico, controlado y aleatorizado, entre marzo de 2006 y marzo de 2011 en el Hospital Universitario Austral. Los pacientes con asma aguda grave admitidos en Emergencias se aleatorizaron en dos grupos. Grupo A: protocolo inicial estándar de exacerbación asmática aguda grave. Grupo B: protocolo de intervención con sulfato de magnesio de exacerbación asmática aguda grave. La variable principal de resultado fue la necesidad de soporte invasivo o no invasivo ventilatorio mecánico.

Resultados. Se analizaron 143 pacientes aleatorizados en 2 grupos. El grupo de intervención de 76 pacientes que recibieron tratamiento con sulfato de magnesio dentro de la primera hora de iniciado el tratamiento de rescate en el hospital, y el grupo control testigo de 67 pacientes que no recibieron tratamiento con sulfato de magnesio. El 33% (n= 22) de los pacientes del grupo control requirió asistencia ventilatoria mecánica, en comparación con solo 4 (5%) de los pacientes del grupo intervención (p= 0,001).

Conclusiones. El uso de sulfato de magnesio en infusión endovenosa en la primera hora de ingreso del paciente con asma aguda grave redujo significativamente el porcentaje de niños que requirieron asistencia ventilatoria mecánica.

Palabras clave: sulfato de magnesio, asma aguda grave en pediatría, puntaje de Wood, asistencia ventilatoria mecánica, departamento de emergencias.

SUMMARY

Introduction. Magnesium sulfate is a calcium antagonist that inhibits bronchial smooth muscle contraction promoting bronchodilation. It is frequently used for the management of acute severe asthma in children; however most of the studies evaluating its efficacy have been performed in adults.

Objective. To evaluate the effectiveness of intravenous magnesium sulfate for the treatment of pediatric patients with acute severe asthma.

Population and methods. We conducted a clinical, randomized, controlled trial between March 2006 and March 2011 at the Hospital Universitario Austral. Children with severe acute asthma admitted to the Emergency department were randomized into two groups. Group A (control group) used our standard guideline for the treatment of acute asthma exacerbation. Group B (Intervention group) used the same guideline plus the use of Magnesium Sulfate. The primary outcome was the requirement of invasive or non invasive mechanical ventilation.

Results. We analyzed 143 patients randomized into 2 groups. The intervention group included 76 patients that received magnesium sulfate within the first hour of treatment, and the control group included 67 patients treated with the standard guideline. 33% (n= 22) of patients in the control group need mechanical support compared to only 4 (5%) of patients in the treatment group (p= 0.001).

Conclusions. Intravenous magnesium sulfate during the first hour of treatment of acute severe asthma reduced the proportion of children needing mechanical ventilation.

Key words: magnesium sulphate, acute severe asthma in children, Wood's score, mechanical ventilation, emergency department.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.291>

a. Departamento Materno infantil. Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Silvio Torres:
storres@cas.austral.edu.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 1-12-2011
Aceptado: 26-4-2012

INTRODUCCIÓN

El sulfato de magnesio es un antagonista fisiológico del calcio, que actúa inhibiendo la contracción del músculo liso bronquial mediada por éste. Además, interfiere con la estimulación parasimpática e impide la liberación de acetilcolina en la terminal axonal, con lo cual potencia el efecto

broncodilatador.¹ También se le atribuye un rol en la reducción de la inflamación, al inhibir la desgranulación mastocitaria y reducir la circulación de tromboxano, histamina y leucotrienos.

La primera publicación sobre la utilización de sulfato de magnesio para el tratamiento del asma fue el informe de un caso² hace 60 años, pero recién en 1989 Skobeloff et al. publicaron el primer estudio controlado, aleatorizado, con placebo a doble ciego, acerca de los beneficios del sulfato de magnesio en las exacerbaciones agudas del asma.³

Numerosas publicaciones posteriores demostraron la eficacia del fármaco en su utilización tanto en la sala de emergencias como en la unidad de cuidados intensivos.^{4,5}

Diversos trabajos analizaron la eficacia del sulfato de magnesio en los episodios de asma aguda grave en los últimos años, como tratamiento en forma endovenosa o mediante vía inhalatoria combinado con broncodilatadores. Pero, la gran mayoría se desarrolló en poblaciones adultas, como lo demuestra una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane de 2000.⁶

En poblaciones pediátricas se destaca el trabajo de Ciarallo et al., con un diseño controlado, aleatorizado y a doble ciego basado en pruebas de función pulmonar. Entre sus debilidades cabe mencionar que solo incluye pacientes mayores de 6 años y que la medición de la función pulmonar ha sido errática, tal como se destaca en la discusión editorial del trabajo.⁷

La carencia de estudios en Pediatría se ha relacionado con la dificultad que supone medir la función pulmonar en los niños menores y con la falta de colaboración en los niños mayores. Por tal motivo, los estudios desarrollados en esta franja etaria buscaron medir: mejoría en los puntajes respiratorios, estadía de internación y el ingreso o no a la AVM.^{6,8}

OBJETIVO

Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia del sulfato de magnesio endovenoso para exacerbaciones asmáticas graves de pacientes pediátricos.

Siglas:

SO₄mg: Sulfato de magnesio.

HUA: Hospital Universitario Austral.

AVM: Asistencia ventilatoria mecánica.

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

GPC: Guía de práctica clínica.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico, abierto, controlado y aleatorizado, durante el período comprendido entre marzo de 2006 y marzo de 2011, en el Hospital Universitario Austral (HUA). El protocolo de intervención clínica fue aprobado por el Comité de Ética y por la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Universitario Austral. La guía de práctica clínica sobre asma aguda grave utilizada fue confeccionada por el Subcomité de Guías de prácticas clínicas del HUA y aprobada por el Comité de Ética.

Se incluyó en el estudio a los pacientes de 2-15 años que consultaban al servicio de Emergencias del hospital por asma aguda grave, categorizada según el puntaje de Wood (*Tabla 1*) cuando éste era ≥ 5 .

Esta evaluación fue realizada por médicos de planta de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) quienes, tras categorizarla, indicaban su internación en cuidados intensivos (si el puntaje de Wood era ≥ 5). Se excluyeron pacientes con hipertermia (temperatura $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$), tensión arterial sistólica < percentilo 25 para la edad, tratamiento en las últimas 48 h con teofilina o aminofilina y niños con antecedentes de enfermedades renal, cardíaca o pulmonar crónica restrictiva.

Tabla 1. Puntaje de Wood

Variables	0	1	2
PaO ₂	70-100 en aire ambiente	<70 en aire ambiente	<70 en O ₂ al 40%
Cianosis	No	En aire ambiente	En O ₂ al 40%
Murmullo inspiratorio	Normal	Desigual	Disminuido o ausente
Uso de accesorios	No	Moderado	Máximo
Sibilancias espiratorias	No	Moderadas	Marcadas
Función cerebral	Normal	Deprimido o agitado	Coma

Un puntaje > 5 implica una crisis grave.

Se solicitó a los padres o tutores legales el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio tras la comprensión de los objetivos, alcances y riesgos probables del estudio.

La aleatorización se realizó mediante una secuencia de números aleatorios, mediante una computadora y el programa STATA 8.0. Dos médicos responsables del estudio armaron las series de aleatorización, tras lo cual se procedió a la asignación a través de sobres opacos. Dichos sobres sellados se enumeraron secuencialmente, asegurando su ocultamiento. Los profesionales que participaron en la aleatorización eran diferentes de quienes realizaron el reclutamiento y el análisis de los datos.

Se confeccionó una base de datos con las variables: edad, sexo, estadía en UCIP, necesidad de AVM, días de estadía en AVM, estadía en AVM, estadía en Terapia Intensiva, estadía hospitalaria, antecedentes familiares de asma (Sí/No), antecedentes de al menos una internación en Terapia Intensiva o Terapia Intermedia (Sí/No), tratamiento ambulatorio de base con broncodilatadores, tratamiento ambulatorio de base con corticoides inhalados.

Protocolo de intervención

Los pacientes con asma aguda grave en Emergencias cuyos padres hubieran dado el consentimiento del estudio fueron incorporados y asignados a uno de los dos grupos:

- Grupo A: Protocolo de intervención con sulfato de magnesio de exacerbación aguda grave de asma. (Tabla 2a)
- Grupo B: Protocolo inicial estándar de exacerbación aguda grave de asma. (Tabla 2b)

Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con 3 dosis de β 2-adrenérgicos inhalados en nebulización (salbutamol) a 0,15 mg/kg/dosis (mínimo 2,5 mg y máximo 10 mg cada 20 minutos en la primera hora), y metilprednisolona 1 mg/kg/dosis e.v.⁴ Los pacientes en el Grupo intervención recibieron sulfato de magnesio endovenoso, a 25 mg/kg (máximo 2 g) en un lapso de infusión de 20 minutos, dentro de la primera hora de ingreso al hospital.⁹

Una enfermera permanecía al lado del niño durante toda la duración de la infusión, supervisada por el médico que indicó el tratamiento. Se

TABLA 2. Protocolo de intervención con sulfato de magnesio e.v, incluido en la Guía de Práctica Clínica del Hospital Universitario Austral

TABLA 2A. Grupo intervención

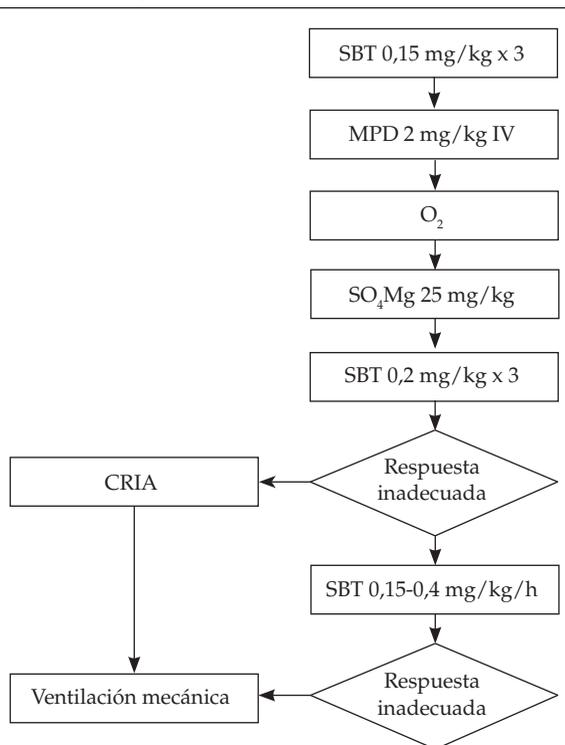
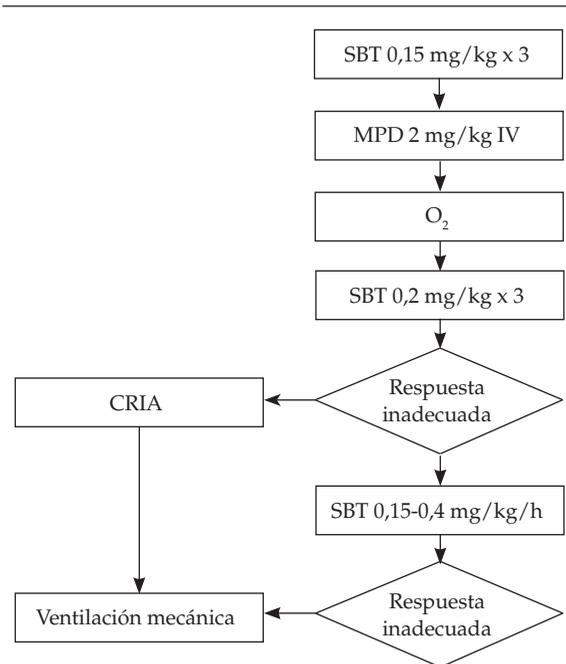


TABLA 2B. Grupo control



SBT: Salbutamol. MPD: Metilprednisolona. SO₄Mg: Sulfato de magnesio. CRIA: Claudicación respiratoria inminente aguda.

monitorizaron en forma continua los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturometría y tensión arterial. La farmacia del Hospital Austral proveyó la medicación para el estudio, en la forma comercial que usualmente se utiliza para niños y adultos.

Criterios de suspensión

Se consideraba suspender el protocolo de intervención y pasar a la siguiente etapa de la GPC, si sucedía alguno de los siguientes hechos durante la infusión del fármaco:

- Saturación de oxígeno <88% con máscara (FiO₂ 0,35).
- Deterioro clínico notorio evidenciado por aumento de >2 puntos del puntaje de Wood respecto de su puntuación basal de ingreso al estudio.
- Hipotensión arterial (<25 percentilo para la edad).
- Frecuencia cardíaca >30% de la basal al comienzo del estudio.

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral requerido observamos, en concordancia con la bibliografía revisada, que la necesidad de soporte con presión positiva tiene una incidencia del 10-15%.^{10,11} Considerando una reducción de la variable ingreso a AVM en un 20% (variable predeterminada principal) en el grupo tratamiento, asumiendo una potencia de 80% y un grado de confianza del 95%, el cálculo del tamaño muestral para la diferencia de proporciones en 2 grupos fue de 65 pacientes por rama.

Se consignó una base de datos, donde las variables cuantitativas se analizaron mediante la mediana y los cuartiles, cuando la distribución fue no paramétrica, y como medias con su desvío estándar cuando cumplían con el supuesto de normalidad. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y valores absolutos.

Las variables continuas se compararon mediante la prueba de la T (según distribución paramétrica) o Wilcoxon, mientras que las variables categóricas se analizaron con la prueba de la ji al cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se efectuó sobre la intención de tratar en ambos grupos.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado. Se comenzó con el análisis inicial univariado, en el cual se compararon todas las variables con la variable necesidad de soporte ventilatorio mecánico; por considerarla influyente, se creó la variable de interacción tratamiento previo con β_2 -adrenérgico y corticoides inhalados. Aquellas que resultaron con una $p \leq 0,1$ se incluyeron en el análisis multivariado. Se las agregó una a una al modelo, analizando el efecto confundidor y modificador de efecto, para finalmente arribar a un modelo predictivo con las siguiente: tratamiento con sulfato de magnesio, antecedentes familiares de asma, tratamiento previo con β_2 /corticoides inhalados y edad menor a 60 meses.

Utilizamos el programa estadístico STATA 8.0 (California, EE.UU.).

RESULTADOS

Durante el período de estudio se asistieron 148 pacientes elegibles, en 5 de los cuales no se obtuvo el consentimiento de los padres. Por lo tanto se aleatorizaron 143 pacientes con diagnóstico de asma aguda grave según puntaje de Wood. De estos pacientes, 76 ingresaron al grupo que recibió tratamiento y 67 al grupo control. Ninguno presentó criterios de suspensión del tratamiento.

Las características basales de los individuos incluidos se muestran en la *Tabla 3*.

El 33% (n= 22) de los pacientes del grupo control, ingresó a AVM (6 AVM invasiva y 16 AVM no invasiva) en comparación con solo 4 (5%) pacientes del grupo que recibió sulfato de magnesio (3 AVM no invasiva y 1 AVM invasiva), diferen-

Tabla 3. Demografía

	Grupo tratamiento n= 76	Grupo control n= 67	Total	Valor de p
Sexo (M)	33	25	58	NS
Edad en meses (mediana, intervalo intercuartil)	75 (30-174)	62 (26-168)		NS
Antecedente internación UCIP	27	22	49/143	NS
Antecedentes familiares	47	59	106/143	NS
Tratamiento ambulatorio inhalatorio con β_2	28	22	50/143	NS
Tratamiento ambulatorio inhalatorio con corticoides	61	53	114/143	NS
Puntaje de Wood (α ; DE)	7,4; 2	6,9; 1		NS

α : media; DE: desvío estándar; NS: no significativo.

cia estadísticamente significativa ($p=0,001$). La mediana de estadía en AVM fue de 5 días (r: 2-12) del grupo control, y de 3 días (r: 1-6) del grupo de intervención ($p=0,087$). La mediana de días de internación en UCIP fue de 2 días (intervalo 1-4) en el grupo de tratamiento, contra 10 días (6-18) en el grupo control ($p=0,0367$). En cuanto a la estadía total en el hospital, el grupo tratamiento tuvo una mediana de 7 días (r: 3-12) contra el grupo control de 19 días (r: 14-29), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0,046$). (Tabla 4)

Tras el inicial análisis univariado, según la significancia estadística se seleccionaron las variables que se incluirían en el análisis multivariado de regresión logística. La variable antecedentes de internación en UCIP, previamente considerada como influyente, finalmente no resultó significativa en nuestro análisis univariado. Cabe mencionar el efecto confundidor de las variables antecedentes familiares de asma, tratamiento ambulatorio ($\beta 2$ inhalados y corticoides inhalados como término de interacción) y edad menor a 60 meses, incluidas finalmente en el modelo junto a la variable tratamiento con sulfato de magnesio. Esta última variable tuvo un efecto protector sobre la no entrada a AVM con significancia estadística (OR: 0,680, IC 95%: 0,238-0,836). Del resto de las variables analizadas, la edad menor a 60 meses se asoció de manera estadísticamente significativa con un mayor riesgo de ingreso a AVM. (Tabla 5)

DISCUSIÓN

El presente estudio clínico aleatorizado y controlado sobre el uso en la primera hora de sulfato de magnesio, es el primero realizado en nuestro

país sobre el tema y podría orientar a futuras investigaciones sobre el asma aguda grave y su manejo en emergencias.

Nuestros resultados mostraron que la administración de sulfato de magnesio endovenoso dentro de la primera hora de ingreso al hospital, en niños con asma aguda grave redujo significativamente la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica.

También en el grupo tratamiento hemos observado una menor estadía en la UCIP y en el hospital (ambas diferencias estadísticamente significativas). En el grupo de intervención la duración de la asistencia respiratoria también fue menor, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En los niños <5 años observamos un riesgo mayor de necesitar AVM comparado con los mayores de 5 años; esta diferencia fue estadísticamente significativa e independiente del efecto confundidor que pudiesen ejercer las otras covariables del modelo. Quizás, la gravedad que implica el estado de exacerbación aguda del asma en los niños pequeños torne a esta población susceptible de no mejorar con el tratamiento farmacológico aceptado y a requerir otra terapéutica, como es el soporte con presión positiva. A pesar de la gravedad que supone el ingreso a AVM, ningún niño falleció.

En el año 2005, un metanálisis que incluyó 5 estudios aleatorizados, controlados, que involucraron 182 niños, comparó el fármaco utilizado conjuntamente con $\beta 2$ -agonistas y corticoides endovenosos contra placebo. La conclusión fue que el sulfato de magnesio provee un beneficio

TABLA 4. Análisis univariado

	Grupo tratamiento n= 76	Grupo control n= 67	p
Necesidad de AVM	5% (n= 4)	33% (n= 22)	0,001
Estadía en AVM (días) α	3 (1-6)	5 (2-12)	0,087
Estadía hospitalaria total (días) α	7 (3-12)	19 (14-29)	0,046
Estadía en UCIP (días) α	2 (1-4)	10 (6-18)	0,0376

α : mediana, intervalo intercuartilo.

TABLA 5. Análisis de regresión logística sobre la mejoría clínica objetivada en la variable determinada "entrada a AVM"

VARIABLES regresoras	OR (IC 95%)	p
Tratamiento con sulfato de magnesio	0,680, (0,238-0,836)	0,0147
Antecedentes familiares de asma	1,239, (0,565-3,4103)	(NS)
Tratamiento previo ambulatorio con $\beta 2$ inhalados y corticoides inhalados	1,3669, (0,821-5,168)	(NS)
Edad \leq 60 meses (5 años)	2,639, (1,205-4,108)	0,041

AVM: Asistencia ventilatoria mecánica.

adicional en el asma aguda moderada grave al reducir la hospitalización de estos pacientes con una disminución del riesgo absoluto de 0,26 (intervalo de confianza del 95% 0,12-0,39). La dosis utilizada fue de 25 mg/kg en cuatro de los trabajos y de 40 mg/kg en el restante; en ninguno se observaron efectos adversos.⁸

La evidencia que sustenta la utilización de este fármaco en el asma aguda grave fue creciendo en los últimos años. En 2009, Knut y Halvorsen⁹ avalan, en el algoritmo de tratamiento para las exacerbaciones graves de asma en niños, el uso de sulfato de magnesio intravenoso, luego de utilizar corticoides y β_2 inhalados.

Respecto del nuestro trabajo, al inicio del reclutamiento de pacientes en 2006 no existía evidencia sólida para su uso. A partir del 2009 se encuentra recomendado para su empleo en pediatría. En su versión 2010, el GINA lo considera evidencia A en niños con falla al tratamiento convencional luego de la primera hora de tratamiento o para quienes no superan el 60% del VEF teórico luego de 1 h de tratamiento, pero en las distintas unidades de cuidados intensivos pediátricos no se utiliza de manera protocolizada ni está incluido en las diferentes guías de práctica clínica.^{4,5} Creemos que nuestro estudio suma evidencia al analizar específicamente el ingreso a soporte con presión positiva.

Es consenso que tanto la ventilación invasiva como la ventilación no invasiva (VNI) ejercen efectos deletéreos sobre los pacientes asmáticos, pues aumenta su morbimortalidad.¹² No obstante, la insuficiencia respiratoria aguda no es la evolución más frecuente en las exacerbaciones asmáticas y solo 8-24% deben ser internados en una UCIP.^{13,14} En este grupo de enfermos, aproximadamente entre el 10-15% requerirá AVM.^{10,11}

La necesidad de excesiva sedación, las controversias sobre los modos ventilatorios y el uso de PEEP en estos pacientes, ensombrecen el pronóstico de estos chicos por el alto riesgo de complicaciones, como barotrauma y síndrome de escape de aire alveolar, lo cual incrementa el riesgo de óbito.¹⁵

Actualmente, las estrategias ventilatorias aceptadas se basan en cortos tiempos inspiratorios y prolongados tiempos espiratorios, con bajos volúmenes corrientes, bajas frecuencias respiratorias, modos controlados por presión e hipercapnia permisiva para evitar el barotrauma.⁹

Debemos señalar que nuestra población abarca un intervalo etario amplio, de 2 años a 15 años. Esta es una debilidad del trabajo por

el modesto número de sujetos incluidos, lo cual nos impide un análisis por subgrupos, aunque la distribución por edades en ambos grupos sí estuvo balanceada.

Otra limitación es no haber realizado pruebas funcionales respiratorias, dada la dificultad para implementarlas en niños menores a 6 años, tal como señalan Ciarallo et al.⁷

Tampoco registramos la variable utilización de corticoides sistémicos ambulatorios, la cual podría ser importante para categorizar el estado de inflamación bronquial. En lo referente al uso del puntaje de Wood ≥ 5 para el ingreso a protocolo, si bien fue realizado siempre por los mismos profesionales, corresponde no soslayar la subjetividad que supone la apreciación de un puntaje.

A pesar de que el diseño no fue a ciego, para mitigar este sesgo quienes trataron al paciente eran diferentes de quienes recabaron los datos, y diferentes también de quienes los procesaron y analizaron.

Consideramos que, entre las fortalezas del estudio, la homogeneidad de ambos grupos en sus características basales y la gravedad de ingreso al estudio, constituyen un punto a destacar, aunado al control de confundidores por estratificación y el análisis de regresión multivariado.

Cabe señalar que el sulfato de magnesio es un fármaco aprobado por la ANMAT para su utilización en niños, como consta en su resolución n° 0798. Cuenta con una amplia franja de seguridad y disponibilidad para su uso, por lo que creemos que es factible difundir su empleo en la sala de emergencias o la UCIP de manera regular, en concordancia con lo expuesto en nuestro estudio y en la bibliografía internacional.¹⁶

Nuestros hallazgos se encuentran en consonancia con lo evidenciado en las distintas revisiones sobre el tema, focalizadas en objetivos similares a los nuestros, acerca de la disminución en los días de internación y una menor cantidad de niños que necesitaron asistencia ventilatoria mecánica.¹⁷

CONCLUSIONES

La administración de sulfato de magnesio en infusión endovenosa en la primera hora de ingreso del paciente se asoció con una significativa disminución en la proporción de niños que requirieron asistencia ventilatoria mecánica. ■

Agradecimiento

A la Dra. María Elina Serra por la ayuda en el trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corbridge TC, Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1296-316.
2. Hurry V Getal. Blood serum magnesium in bronchial asthma and its treatment by administration of magnesium sulphate. *J Lab ClinMed* 1940;26:340-6.
3. Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, Greenspon L. Intravenous magnesium sulphate for the treatment of acute asthma in the emergency department. *JAMA* 1989; 262:1210-13.
4. NHLBI Guidelines for the Diagnosis and Treatment of asthma. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma>.
5. Global strategy for asthma management and prevention 2010 (update). Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
6. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulphate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CDO01490. Review.
7. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatrics* 1996;129:809-14.
8. Cheuk DK, Chau TC, Lee SL. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 2005;90:74-77.
9. Oymar K, Halvorsen T. Emergency presentation and management of acute severe asthma in children. *Scandinavian journal of trauma. Res Emerg Med* 2009;17:40.
10. Paret G, Kornecki A, Szeinberg A, Vardi A, et al. Severe acute asthma in a community hospital pediatric intensive care unit: a ten-year experience. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:339-44.
11. Beers SI, Abramo TJ, Wiebe RA: Bilevel positive airway pressure in the treatment of status asthmaticus in pediatrics. *Am J Emerg Med* 2007;25:6-9.
12. Maffei FA, van der Jagt EW, Powers KS, et al. Duration of mechanical ventilation in life-threatening pediatric asthma: description of an acute asphyxial subgroup. *Pediatrics* 2004;114(3):762-7.
13. Cox RG, Barker GA, Bohn DJ. Efficacy, results, and complications of mechanical ventilation in children with status asthmaticus. *Pediatr Pulmonol* 1991;11:120-6.
14. Malmstrom K, Kaila M, Korhonen K, et al. Mechanical ventilation in children with severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:405-11.
15. Bohn D, Kissoon N. Acute Asthma. *Ped Crit Care Med* 2001; 2:151-63.
16. Alter HJ, Koepsell TD, Hilty WM. Intravenous magnesium as an adjuvant in acute bronchoesasm: a meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2000;36:191-7.
17. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. Efficacy of magnesium sulphate in acute adult asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Emerg Med* 2000;18:2-18.

*Hay algo absolutamente tranquilizador sobre la televisión:
lo peor está siempre por venir.*

JACK GOULD