

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

EFICACIA DE LOS CORTICOIDES COMO TRATAMIENTO PROFILACTICO
DE LA CRISIS ASMATICA +

AUTOR:

DR. JAIME MEDELLIN GONZALEZ ++

ASESOR:

DR. GUILLERMO VERA MORALES

DOMICILIO DEL INVESTIGADOR: ROBERTO GAYOL N°. 1421
COL. DEL VALLE, DELEGACION
BENITO JUAREZ. C.P. 03100
MEXICO, D.F.

+ Trabajo de investigación clínica para obtener el grado de
especialista en Pediatría Médica. Facultad de Medicina -
(División de Estudios de Postgrado), Universidad Nacional
Autónoma de México.

++ Médico Residente de Pediatría Médica, Hospital Regional
1º. de Octubre, I.S.S.S.T.E. México, D.F.

HECHO CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

En el presente trabajo se estudiaron 30 niños asmáticos de 1 a 14 años de edad (\bar{X} = 6.2 - 5.6 años) los cuales se dividieron al azar en dos grupos de 15 cada uno que recibieron salbutamol solo y combinado con prednisona a dosis de 1 mg. por Kg. de peso por día durante cinco días. Las características generales de ambos grupos no mostraron diferencias significativas, por lo que fueron comparables entre sí. El salbutamol solo mostró una eficacia ligeramente mayor a la combinación con prednisona para prevenir el desencadenamiento de la crisis asmática ($p < 0.05$). Ambos medicamentos fueron bien tolerados durante el transcurso del tratamiento. La valoración global del tratamiento fue buena para el 86.6% de los pacientes del grupo control.

Palabras clave: Salbutamol, prednisona, asma infantil, profilaxis

SUMMARY

In the present work there were studied 30 asthmatic children of 1 to 14 years of age (\bar{X} = 6.2 - 5.6 years) and divided at fate into two groups of 15 each one receiving salbutamol alone and combined with prednisone 1 mg. per kilogram per day during five days. General characteristics on both groups were similar, being comparative. Salbutamol alone was more effective in comparison with its combination with prednisone to prevent the asthmatic crisis ($p < 0.05$). Tolerance was excellent for the two drugs during the treatment. The global evaluation of the treatment with corticosteroids shows that good results were obtained in 86.6%.

Key words: Salbutamol, prednisone, child asthma, prophylaxis.

INTRODUCCION

En la edad pediátrica, el asma bronquial es una de las enfermedades más prevalentes y un motivo muy frecuente de consulta en los servicios de urgencias con la subsiguiente hospitalización. Es definida comunmente como un problema obstructivo de las vías aéreas pero que es susceptible de modificarse espontáneamente o por acción de medicamentos (2,6,10).

Epidemiológicamente, su estado actual indica que existe -- una tendencia general hacia un incremento progresivo junto -- con la bronquiolitis aguda y cabe señalar en este aspecto que de cada 100 enfermos de bronquiolitis aguda en la infancia, -- surgen posteriormente 20 casos nuevos de asma (2).

Tal vez este incremento tenga también, relación directa -- con las características del ambiente en que se vive; debemos recordar que la calidad de la atmósfera en las ciudades grandes del país se ha dañado importantemente. Al respecto, enfocándose solo a la ciudad de México, es notorio que sus características demográficas se han modificado con un aceleramiento sorprendente y no solo el cambio demográfico se ha modificado, sino que además de ser la ciudad más poblada del mundo, sus condiciones climatológicas y ambientales han cambiado relacionándose esto con la incidencia del asma en México. Además existe una gran variedad en los niveles socioeconómicos y hábitos de la población como por ejemplo el tabaquismo (2, 6 10).

Debido a que afecta a niños en edad escolar, el asma bronquial es la causa más importante de ausentismo escolar y muchas veces genera problemas de índole emocional por parte del paciente mismo y de los padres implicando también una carga financiera y aún más, puede ser una causa de muerte cuando el familiar o el médico mismo se confunde o no reconoce el riesgo que representa para el niño (13).

Las causas desencadenantes de la broncoconstricción en el paciente asmático son muchas y ya conocidas, exposición a -- agentes alérgenos, infecciones(sobre todo del tracto respiratorio), por stress emocional, relacionada al ejercicio físico o por medicamentos como son los bloqueadores de los receptores beta (36) que de diferente manera causan un desequilibrio en la homeostasis de la función respiratoria.

Existen diferentes clasificaciones, basándose en factores externos o no identificados se menciona como asma extrínseca o intrínseca y de acuerdo a la respuesta inmunológica, se nombra como inmunológica o no inmunológica. Clínicamente y según Radermarker y Scadin, el asma se clasifica en: 1) Asma Extrínseca Atópica mediada por IgE, 2) Asma Extrínseca No Atópica mediada por IgG4, 3) Asma Intrínseca No Atópica y 4) Asma por aspirina (10), los cuatro tipos de asma pueden tener diversos grados de hiperreactividad bronquial: leve, moderada y severa y responder a diversos estímulos ya mencionados.

Sea cual fuere el agente causal en ese momento, se desencadena una complejidad de fenómenos, hasta ahora muy estudiados y controversialmente comprendidos.

En el proceso asmático, entran en acción dos sistemas --

broncomotores, por un lado, el sistema nervioso autónomo y por otra parte, los mediadores químicos de la anafilaxia. Ambos -- sistemas, conjuntamente ejercen su acción sobre el músculo liso, las glándulas y en músculo bronquial (9).

Dentro del sistema nervioso autónomo, según Richardson, intervienen tres vías nerviosas: la colinérgica, la adrenérgica y la no adrenérgica ni colinérgica. La vía colinérgica es la más predominante desde el punto de vista funcional. Las fibras que emergen del ganglio mural van a inervar directamente al -- músculo liso y las glándulas mucosas y al ser estimuladas producen broncoconstricción e hipersecreción. En esta vía, el factor desencadenante no tiene que ser necesariamente un agente -- químico o inmunológico, puede ser también de índole infecciosa o física (1,5,26). Y aunque en el músculo liso no se ha podido demostrar la presencia de fibras simpáticas, no existe duda de que estas actúan sobre los receptores alfa y beta adrenérgicos que hay en la membrana celular del músculo liso, por medio de neurotransmisores. La existencia de fibras no colinérgicas ni adrenérgicas aún es controversial y actualmente es motivo de -- investigación; parece ser que hay un neurotransmisor que aún -- no se ha identificado, tal vez el mismo adenosin-trifosfato o un péptido vasoactivo intestinal elaborado por las células de Kulchitsky que revisten ampliamente a los bronquios y que se -- originan embriológicamente del tubo gastrointestinal donde primeramente fué estudiada. Esta hormona podría ejercer un efecto -- broncoconstrictor (9).

El sistema de mediadores químicos, deriva importantemente de los mastocitos que liberan sustancias que actúan en forma directa sobre el músculo liso bronquial y por intermedio de la vía colinérgica, sobre la musculatura de los bronquios centrales (4,9,12,14,31,38).

Se afirma que el 82% de los mastocitos se encuentran en -- las vías aéreas en proporción de 250 a 500 por mm³ (9) y que -- su número se incrementa en los bronquios. Estos tienen en su -- superficie cerca de un millón de receptores para la IgE así -- como receptores colinérgicos, alfa y beta adrenérgicos. Cuando la IgE se pone en contacto con el receptor de superficie en el mastocito, ocurre una serie de cambios químicos a nivel de la membrana con la despolarización de ésta ocasionando el flujo -- intracelular de calcio (9,18) activándose al mismo tiempo la -- adenilciclasa para la génesis de AMPc que al consumirse provoca la síntesis de los mediadores anafilácticos (histamina, ácido araquidónico, SRL-A, prostaglandinas, leucotrienos, calicreína, y bradicinina).

Particularmente, la histamina ejerce una acción broncocons -- trictora al estimular indirectamente las terminaciones coliné -- rgicas subepiteliales de la mucosa bronquial, estimula la secre -- ción de moco y aumenta la permeabilidad capilar lo cual dá lu -- gar a edema de la mucosa bronquial.

La misma unión de la IgE con el receptor, tiene otro efec -- to, al desgranularse el mastocito, ocurre un incremento en el

ión calcio lo que repercute sobre la liberación del factor -- quimiotáctico de neutrófilos, monocitos y macrófagos de la anafilaxia y de enzimas proteolíticas que producen descamación -- de las células epiteliales. Estos detritus espesan el moco ya producido. Al mismo tiempo, la función ciliar se obstaculiza -- aún más por el hecho de que la enzima Transferasa gammaglutamyl (semejante al factor XIII de la coagulación) del moco, -- transforma el fibrinógeno en fibrina y lo coagula (9). El factor quimiotáctico de eosinófilos y el ácido araquidónico atraen a los eosinófilos que se agrupan interviniendo a moderar -- la reacción liberando arilsulfatasa 13 que inhibe a la sustancia de reacción lenta de anafilaxia y oxidasa diamínica -- que inhibe a la histamina. Liberan prostaglandinas E1 y E2 -- que también inhiben a la histamina y contienen fosfolípido D -- que inactiva el factor activador de plaquetas que juegan un -- papel importante. Los macrófagos acumulados tienden a fagocitar los gránulos expulsados por los mastocitos (9,14).

Cabe mencionar que aún dista mucho de construirse un verdadero modelo que represente un orden al conjunto de reacciones que ocurren para explicar la patología fisiológica de este problema.

Todas las reacciones en conjunto repercuten estrechando -- las vías aéreas y por el efecto de dicho estrechamiento sobre la dinámica del flujo del aire, ocurre un obstáculo para el intercambio gaseoso a nivel alveolar. Los tres principales -- efectos que aparecen son la broncoconstricción, el edema y la producción excesiva de moco (36) lo cual se manifiesta con accesos de tos con o sin emesis, sibilancias, diaforesis, angustia y signos de dificultad respiratoria (aleteo nasal, retracción intercostal, supraesternal, xifoidea y disociación toraco-abdominal), el acúmulo de moco es diseminado en ambos campos pulmonares causando hipoventilación y espiración prolongada (10,36,39,40).

Los conceptos de asma intrínseca y extrínseca propuestos por Radermarker y Scadin (10) son conocidos y útiles en la medida que permiten analizar una etiología de origen exógeno (generalmente alérgica) o endógena (generalmente infecciosa) -- pero que en la práctica diaria se asocia en forma mixta con -- predominancia de una u otra. Existen otros factores (ya mencionados) que no son específicos y en los cuales no hay un mecanismo identificado para el desarrollo del asma tales como -- la aspirina, infecciones, ejercicio, irritantes como la contaminación atmosférica o el humo del tabaco, el stress emocional, alteraciones del sistema AMP-GMP que de alguna manera tienen la facultad de desencadenar una crisis asmática.

Por lo anterior observamos una heterogeneidad en la etiología y factores agravantes para el asma bronquial y es de esperar que la respuesta al tratamiento médico sea variable (29) Pero son factores bien reconocidos y aunque existe una diversidad de reacciones en la fisiopatogenia de esta entidad, es importante contar con medicamentos que controlen o bloquean -- una u otra de tales reacciones y los cuales aprovechamos para

el tratamiento durante la crisis o como medida profiláctica(5, 8,20,37); por ejemplo los esteroides previenen la respuesta - inflamatoria y la secreción, pero no previenen la respuesta - inflamatoria a la exposición del alérgeno (15). Los broncodilatadores son útiles al momento del espasmo. El ketotifeno -- tiene efecto antianafiláctico inhibiendo la liberación de factores químicos en la célula cebada, basófilos y plaquetas (14 15,38) similar al que tienen las xantinas que inhiben a la -- fosfodiesterasa propiciando un aumento del AMPc favoreciendo la broncodilatación (16,17,19,23,27,30). Los calcioantagonistas como el verapamil y el galopamil tienen un efecto protector en el asma inducido por el ejercicio (18) y los anticolinérgicos (bromuro de ipratropium y bromuro de oxitropium) que al combinarse con agentes beta-agonistas ejercen un mejor -- efecto broncodilatador en algunos sujetos (4,12,25,38).

Siendo en la medicina, más importante la prevención que -- el tratamiento cuando el cuadro ya se ha desarrollado, se han realizado muchas investigaciones en este aspecto utilizando -- diversas combinaciones de estos medicamentos con objetivo profiláctico (8,11,12,13,20,32) obteniéndose diversos resultados.

El empleo de esteroides está actualmente muy difundido (5 21,22) siendo benéfico su efecto profiláctico, sobre todo -- cuando se combina con medicamentos de acción beta agonista(11 22,32), aunque existe resistencia a utilizar esteroides por -- parte de muchos médicos debido al desconocimiento de su manejo (38) o por sus efectos colaterales que puedan aparecer en un momento determinado (7,8,21,24).

El empleo actual de los esteroides como profilácticos de la crisis asmática es controversial todavía (21), pero conociendo los efectos benéficos que estos tienen como son la inhibición de la síntesis de ácido araquidónico y la producción de moco (34), la liberación de histamina por los basófilos -- pero no por las células cebadas (35), inhibiendo la síntesis de leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos, por su efecto -- antiinflamatorio estabilizando la permeabilidad de la membrana vascular y controlando la síntesis de IgE (1,28) se han utilizado en favor de la prevención de los ataques de broncoespasmo, sobre todo en los casos en que los niños asmáticos presentan infección activa de vías aéreas (22), su empleo ha sido -- muy seguro y eficaz cuando se utilizan por corto tiempo a dosis adecuadas, siendo más difundida su utilización por vía inhalatoria(5,11,20,33). Sin embargo, y aunque es excepcional, -- cuando se utilizan de manera adecuada, se debe recordar que -- pueden aparecer efectos adversos secundarios como el S.Cushing yatrogénico (8), tetrapleja arrefléxica (24), cataratas, retardo del crecimiento, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, psicosis, candidiasis oral y erupción acneiforme(7).

Para concluir, se ha demostrado en estudios piloto que en los niños afectos de crisis asmáticas repetidas, la utilización profiláctica de corticoides a corto plazo combinados con un beta agonista es eficaz y segura en el tratamiento preventivo de las crisis de broncoespasmo con respiración sibilante relacionada con infecciones de vías respiratorias altas(21,22) de tal manera que su empleo preventivo puede reducir de manera significativa el asma y mejorar la calidad de vida tanto del niño -- como de su familia.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 30 niños que llenaban los criterios de inclusión determinados. Todos ellos derechohabientes del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, en un período comprendido de Septiembre de 1988 a Junio de 1989.

En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos con edad comprendida entre 1 y 14 años, con una edad media de -- 6.26 y 5.66 años respectivamente en ambos grupos siendo similar. Todos los niños habitantes del D.F. Todos ellos presentan un promedio de tres crisis asmáticas al año, de los cuales dos o tres precisando hospitalización en el servicio de urgencias pediátricas.

Se excluyeron del estudio los niños con enfermedad pulmonar subyacente o con enfermedad sistémica. Los pacientes cuyos familiares se rehusaron al empleo de los esteroides, pasaron a formar parte del grupo I. Los niños fueron divididos en dos grupos de 15 elementos cada uno. Los dos grupos fueron observados durante el período mencionado. El grupo I (7 varones y 8 mujeres) funcionó como grupo testigo y fué tratado -- convencionalmente con preparado de salbutamol oral de mantenimiento; el grupo II (8 varones y 7 mujeres) también fué tratado en forma habitual pero se añadió en forma precoz, prednisona a dosis de 1 mg. x kg. x día, junto a la dosis habitual de salbutamol de inmediato a la aparición de una infección de -- vías respiratorias altas y antes de cualquier signo de sibilancia. Durante un período de cinco días se mantuvo la prednisona y posteriormente se suspendió. Con el salbutamol se continuó durante todo el curso de la infección. La dosis de prednisona que se utilizó es la similar a la usada en estudios -- clínicos previos con corticoesteroides.

En la mayor parte de los casos, el primer síntoma de infección respiratoria alta fué la aparición de rinorrea y en ocasiones el signo de alerta fué la tos nocturna.

El análisis estadístico de los resultados obtenidos se -- llevó a cabo mediante la prueba de X^2 .

RESULTADOS

De los pacientes incluidos en el estudio, 15 recibieron salbutamol solamente y 15 una combinación con prednisona. En el grupo que recibió salbutamol se encontró una edad máxima de 14 años y mínima de 3 años y en el grupo control 10 y 1 año respectivamente. Los promedios de edad para ambos grupos fueron similares: 6.2 para el grupo testigo y 5.6 para el grupo control. El grupo testigo estuvo formado por 7 pacientes del del sexo masculino (46.7%) y 8 femeninos (53.3%) similar a los 8 masculinos (53.3%) y 7 del sexo femenino (46.7%) en el grupo control. Solamente un paciente del grupo control era atópico (6.6%). Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio había recibido tratamiento preventivo previo.

Respecto a la frecuencia de crisis asmáticas asociadas con infección respiratoria alta, en el grupo testigo fué de 2 a 3 por año con una media de 2.5 y de dos a cinco por año para el grupo control con una media de 2.5 también por lo que se observa, fué similar. El promedio de hospitalizaciones referido fué de un mínimo de una con un máximo de 3 para el grupo testigo y una media de 1.7 contra un mínimo de una y máximo de 4 (media de 2.5) para el grupo control (figura 1.).

Es evidente que ambos grupos resultaron homogéneos y por lo tanto comparables en lo relativo al tamaño de la muestra, edad, sexo, condiciones ambientales y frecuencia de crisis asmáticas al año (estos datos se muestran en el cuadro 1).

Durante el período de estudio hubo una frecuencia de infección respiratoria alta de 1 a 2 para el grupo testigo con una media de 1.2 y de una a cinco para el grupo control con una media de 2.

A la exploración física, los datos predominantes encontrados fueron tos y rinorrea y en algunos casos estertores sibilantes. Fué durante estos períodos considerados de riesgo, cuando se utilizó el tratamiento profiláctico observando se cero recaídas para el grupo de pacientes controlados con salbutamol solamente y un total de dos fracasos para el grupo controlado con salbutamol y prednisona (Fig.2). Se debe señalar que en estos casos el problema era delicado y los pacientes tenían el antecedente de haber caído en estado asmático dentro de la historia de su enfermedad y al fracaso del manejo profiláctico, hubo necesidad de internamiento para su tratamiento con aminofilina..

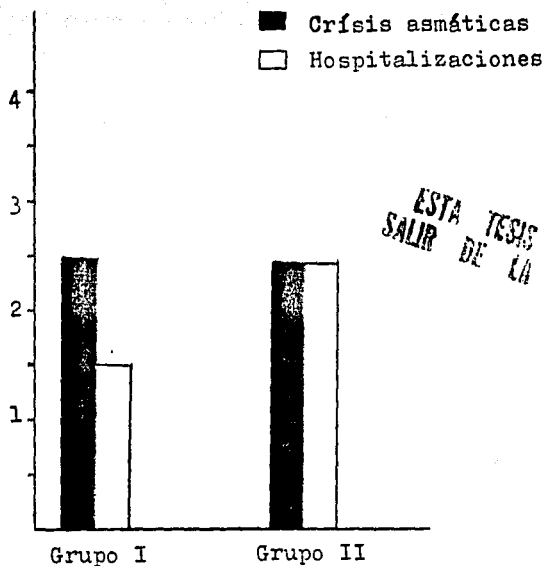
En cuanto a la tolerancia para el salbutamol y para la prednisona, fueron perfectamente bien tolerados los medicamentos no observándose efectos secundarios asociados.

Objetivamente no hubo fracasos al emplear salbutamol, mientras que en el grupo control, utilizando la asociación de salbutamol más prednisona se observaron 2 fracasos (13.4%) contra un 86.6% de éxitos no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($X^2 = 2.14$) con una $p < 0.05$.

Cuadro 1

Características de ambos grupos al inicio del estudio		
Parámetros	Grupo I	Grupo II
N=	15	15
Masculino	7 (46.7%)	8 (53.3%)
Femenino	8 (53.3%)	7 (46.7%)
Edad máxima	14 años	10 años
Edad mínima	03 años	1 año
Edad promedio	6.26 años	5.66 años
Atópicos	0	1 (6.6%)
Tratamiento previo	Ninguno	Ninguno
Frec. de crisis asmáticas/año.	2-3 (\bar{X} 2.5)	2-5 (\bar{X} 2.5)
Frec. de hospitalizaciones/año.	1-3 (\bar{X} 1.7)	1-4 (\bar{X} 2.5)

Frecuencia \bar{X}
de crisis as-
máticas e in-
ternamientos



ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Fig.1.- Relación entre la frecuencia promedio de crisis asmáticas al año e internamientos - antes del estudio.

Frecuencia \bar{x}
infección res
piratoria y
crisis asmáti
ca.

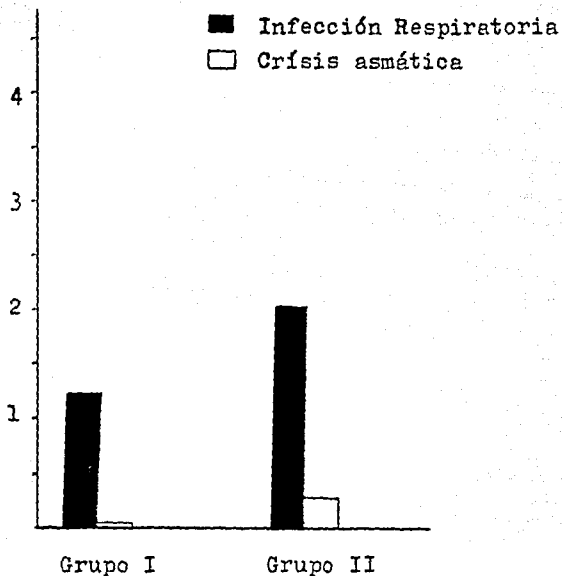


Fig.2.- Relación entre la frecuencia promedio de infección de vías respiratorias altas y desencadenamiento de crisis asmáticas durante el período de control.

DISCUSION

El propósito del presente estudio fué investigar la eficacia de la administración de corticoesteroides antes de la instauración de crisis asmáticas relacionadas o precipitadas por infección de vías respiratorias altas.

Según los resultados, las características generales de -- ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas por lo que fueron susceptibles de ser comparados entre sí.

Los resultados de este estudio indican que 1) el empleo de salbutamol solo es tan eficaz como la asociación con esteroides, 2) que la asociación de un beta agonista con esteroides a dosis bajas (1 mg. x kg. x día) y durante períodos cortos de tiempo es eficaz y reduce el número de crisis asmáticas, 3) que las crisis asmáticas se pueden prevenir y que fácilmente se pueden controlar en medio externo y que 4) disminuye la incidencia de internamientos.

No existe acuerdo general sobre el uso de esteroides confín benéfico antes de instaurarse una crisis asmática. A pesar de que hubo dos fracasos en este estudio, en otros trabajos se han presentado resultados benéficos para la disminución de la morbilidad y las hospitalizaciones. Se pueden detectar mayores diferencias, sobre todo con el momento de la iniciación del tratamiento con esteroides y está muy claro que juegan un papel importante con la subsiguiente evolución de la crisis.

El empleo de esteroides es limitado, en gran parte, por el temor que existe a la toxicidad. No hay duda de que la administración diaria de esteroides durante largo tiempo incrementa el riesgo de efectos tóxicos tales como la euforia, insomnio o cambios Cushingoides. Sin embargo, no hay riesgo de toxicidad en la práctica cuando en su uso diario, se emplean por corto tiempo (hasta por siete días) a dosis bajas.

En conclusión, se piensa en este estudio, que en niños en edad escolar afectados de crisis repetidas de asma, la combinación de prednisona por corto tiempo a un beta simpático agonista es eficaz y seguro en el tratamiento profiláctico de las crisis asmáticas en relación a las infecciones respiratorias altas. Sugiere también que el tratamiento con corticoesteroides, cuando se utiliza en forma preventiva, puede reducir la morbilidad del asma y puede también mejorar la calidad de vida del paciente. Esta afirmación debe ser confirmada aún con estudios más amplios.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- A.D. Milner. Tratamiento del asma en niños. Simposio Internacional sobre avances en el tratamiento oral del asma.- Lausana, Suiza, Junio 1987.
- 2.- Angel Gardida Ch. Consideraciones sobre epidemiología del asma en México. *Alergia*, vol. 33, No 4, 1986.
- 3.- Clark T.J. et al. Terapéuticas antiastmáticas. *Practical management of asthma*. London: Dunitz 1985.
- 4.- D. McIntosh. A comparison between fenoterol/Ipratropium-bromide combinations and salbutamol administered as nebulizer solutions assessing dose-response and duration of action. *Pharmacotherapeutica*, (1986), 4, 416-421, No 7.
- 5.- E.P. Munch et al. Dose frequency in the treatment of asthmatics with inhaled topical steroids. *European J. Respir. Dis.* 1985, 67, 254-260.
- 6.- Elliot Ellis. Epidemiología y mortalidad por asma. Simposio de Fisiopatología del asma y su manejo. México. Septiembre 24 de 1989.
- 7.- Frank K. Kwong et al. Corticosteroid complications in -- respiratory disease. *Annals of Allergy*. vol. 58, May 1987.
- 8.- Gregory A. Hollman et al. Exceso evidente de glucocorticoides debido al tratamiento con corticoesteroides inhalados. *Pediatrics* 1988 vol. 5, No 3, 195-200.
- 9.- G. Favez. Orientación fisiopatológica del tratamiento del asma. *Rassegna* vol. 8, No. 1, 1989, 30-33.
- 10.- H. López José G. Asma bronquial. Conceptos fisiológicos y clínicos. *Alergia pediátrica* No 1, vol. 1, 1989.
- 11.- J.R. Mikhail, S. Daly. Is twice daily prophylaxis with salbutamol and beclomethasone dipropionate effective in the management of asthma?. *Pharmacotherapeutica*, September 1986 vol. 4, No 1, 648-654.
- 12.- J. J. Cook et al. Ipratropium and Fenoterol in the treatment of acute asthma. *Pharmacotherapeutica* (1985), vol. 4, No 6, 383-386.
- 13.- Jacob Hen. Office evaluation and management of pediatric asthma. *Pediatric annals* 15:2, February 1986.
- 14.- J. Morley, D. Smith. Lung Inflammation; its significance for asthma therapy. *Agents and Actions* (1989), vol. 26, No 1, 2.
- 15.- J. Huerta López. Ketotifeno en la profilaxis del asma en infantil. *Allergolog. Immunopathol.* 13, 1-7, 1985.
- 16.- Jorge Sallent et al. Biodisponibilidad de una cápsula de teofilina de liberación lenta administrada dos veces al día a niños preescolares con asma crónica: Comparación -- con la teofilina líquida. *Pediatrics* 1988, vol. 25, No. 1.
- 17.- J. B. Rasmussen et al. Rectal administration of choline-theophylline in adult asthmatics on theophylline maintenance therapy. *Eur. J. Res. Dis.* 1985, 67, 272-278.
- 18.- K.R. Patel, W.K. Tullett. Comparison of two calcium antagonists, verapamil and gallopamil (D-600), in exercise-induced asthma. *Eur. J. Res. Dis.* 1985, 67, 269-271.
- 19.- K.P. Dawson. A comparative study of theophylline in a -- slow-release 'sprinkle' format with a standard syrup preparation in young children with asthma. *Pharmacotherapeutica*, vol. 4, No 7, 1986, 442-444.

- 20.- Lars C. Laursen et al. High-dose inhaled budesonide in - the treatment of severe steroid-dependent asthma. Eur. J. Respir. Dis. 1986, 68, 19-28.
- 21.- Miles Weinberger. Estado actual de la controversia sobre la utilización de corticoides en las exacerbaciones del asma. Pediatrics vol. 25, No. 5, 1988.
- 22.- Michele G. Brunette et al. Asma en la infancia. Prevención de crisis con tratamiento a corto plazo con corticoides de la infección respiratoria alta. Pediatrics 1988, vol. 25 No. 5, 297-301.
- 23.- Mariko Kubo et al. Intraindividual changes in theophylline clearance during constant aminophylline infusion in children with acute asthma. The Journal of Pediatrics, June 1986, vol. 108, No. 6, 1011-1014.
- 24.- Peter W. Kaplan et al. Tetraplejía aguda inducida por esteroides a continuación de un status asthmaticus. Pediatrics 1986, vol. 22:1, 55-57.
- 25.- P. Tukiaiem, Y. Solorinne. Oxitropium, salbutamol and --- their combination in asthma. Eur. J. Res. Dis. 1985, 67, 31-36.
- 26.- P. H. Leuenberger. Conceptos actuales sobre el asma. Memorias del Simposio Internacional sobre avances en el tratamiento oral del asma. Lausana, Suiza. Junio 1987.
- 27.- Profilaxis del asma con teofilina en primer lugar. Página Pediátrica vol. 2, No. 13, Julio 1985.
- 28.- Robert G. Townley, Fawzi Suliaman. The mechanism of corticosteroids in treating asthma. Annals Allergy, January-1987, vol. 58, 1-8.
- 29.- Rudolpho Amaro G., Francis John M. The relationship between airway obstruction and bronchial hyperreactivity in childhood asthma. Annals of Allergy, vol. 58, Jan. 1987, 45-47.
- 30.- Robert Berkowitz et al. Protección con salbutamol frente al asma inducida por ejercicio es más prolongada que con el sulfato de metaproterenol. Pediatrics, vol. 21, No. 2, 1986.
- 31.- Raphael Beck et al. Combined salbutamol and Ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute - asthma. The Journal of Pediatrics vol. 107, No. 4, Oct. 1985.
- 32.- Rodriguez Sanchon B. Nocturnal asthma: treatment with --- high inhalatory doses of salbutamol and beclometasone. Revista Clínica Española, 1986, 178, 322-326.
- 33.- R.N. Brogden, R.C. Heel, T.M. Speight. Evaluación de las propiedades farmacodinámicas y eficacia terapéutica después de una década de uso en el tratamiento del asma. Adis Drug Information Services. Auckland, N. Z. vol. 28, No. 2, 1984.
- 34.- Shiro Kasuya, Seiya Izumi. Steroid-sparing effect of keto tifen in steroid-dependent asthmatics: a long period -- evaluation in 12 patient. Pharmacotheapeutic, vl. 5, No. 3 1988.
- 35.- Sheryl Talbot et al. In vivo effects of corticosteroids on human allergic responses I. Effects of systemic administrations of steroids. Annals of Allergy 1987, vol. 58. - May 363-365.

- 36.- Teerachai Ch., David G. Nichols. Lower Airway Disease: - Bronchiolitis and asthma. Pediatric Intensive Care. 1987-- 199-236.
- 37.- Virginia S. Taggart et al. Adapting a self-management -- education program for asthma for use in a outpatient clinic. Annals of Allergy, vol. 58, March 1987, 173-178.
- 38.- W.T. Kniker. Modern management of chronic asthma. VI International Symposium On pediatric Allergy In México City. October 1988.
- 39.- William W. Buse. Patogenesis y Fisiopatología del asma - Nocturna. Alergia Pediátrica No. 1, vol. 1, 1989.
- 40.- Acute asthma. Lancet, vol. 8, No. 5, 1986.