



11237
71
2oj

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ
SECRETARIA DE SALUD**

**UTILIDAD DEL MANEJO CON ESTEROIDES Y
TERAPIA INHALATORIA EN LOS NIÑOS CON
CRISIS AGUDA DE ASMA BRONQUIAL**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

T E S I S

**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. LINA OLIVIA GARCIA MUÑIZ**

ASESOR DE TESIS : DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ



MEXICO, D. F.

1992



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.

I N D I C E

	Paq.
ANTECEDENTES.....	1
MARCO TEORICO.....	3
JUSTIFICACION.....	5
OBJETIVO.....	5
HIPOTESIS.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	6
RESULTADOS.....	10
DISCUSION.....	11
CONCLUSIONES.....	14
GRAFICAS Y CUADROS.....	I.
BIBLIOGRAFIA.....	15

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por irritabilidad aumentada de las vías respiratorias y manifestada por episodios recurrentes de obstrucción de la vía aérea que se resuelve espontáneamente o después de una terapéutica adecuada (1).

La identificación de este padecimiento se remonta a los caldeos y egipcios debiéndose el término de " asma " a los griegos que lo manejan -- como dificultad para respirar. La primera descripción detallada del -- padecimiento se atribuye a Areteo de Capadocia en el s. II D.C. y la -- asociación del asma con la alergia se debe a Cardano y Botallio en el s. XVI, quienes describieron la Fiebre del Heno como " catarro de las rosas ", pero no es sino hasta el presente siglo cuando los esposos Ishizaka (2), caracterizan las reagentes como la IgE y Sir Henry Dale (3) -- descubre la histamina como el mediador causante de las manifestaciones clínicas.

Se estima que el asma bronquial provoca 134 000 atenciones hospitalarias y 27 000 000 de visitas médicas anualmente en Estados Unidos (4). Es por ello que se le considera como uno de los trastornos más comunes en la infancia, de tal forma que en esta edad se reporta una prevalencia del 5 al 12% y los reportes recientes indican que la mortalidad -- por asma está incrementándose (5). Un estudio reciente en Toronto reporta que la edad encontrada en el 83% de sus pacientes con asma fue menor de 10 años con predominio del sexo masculino 2 a 1 y solamente el 0.5% requirió de internamiento en cuidados intensivos (6). El asma bronquial se puede desencadenar por diferente tipo de antígenos, como por ejemplo polen, polvo, caspa de algunos animales y alimentos (7-8). Entre los antecedentes más frecuentes destacan historia familiar de atopía, rinitis, urticaria o eccema (9).

Existen diferentes teorías que intentan explicar la fisiopatología del asma, desde las más conocidas como la que apoya que dicha enfermedad es una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (10), en la cual juegan un papel muy importante las células cebadas y basófilos, ya que liberan diferentes mediadores químicos como histamina, leucotrienos, prostaglandina D4, factor quimiotáctico de los eosinófilos y factor activador de las plaquetas (11,12), hasta las más recientes que apoyan como punto fundamental la hiperreactividad bronquial anormal, donde la reacción antígeno-anticuerpo sólo es un estímulo desencadenante entre muchos otros, como podrían ser el bloqueo adrenérgico beta (13) o la respuesta de los receptores tanto superficiales de adaptación rápida como los intersticiales o receptores J que sabemos responden a diferentes tipos de estímulos ya sean químicos, ambientales, infecciosos o locales con hipersecreción de moco y broncospasmo (14,15), todo lo anterior desde luego sin olvidar la influencia que tiene el sistema nervioso parasimpático que por medio de la acetilcolina estimula al GMPc con la consiguiente broncoconstricción (16).

Se han empleado diferentes esquemas de tratamiento para manejar al paciente asmático, que están íntimamente relacionados con el tipo de asma que se encuentre, es así que el paciente asintomático con antecedentes de atopia requiere manejo con cromoglicato de sodio (17) y el ketotifeno (18) que tiene la propiedad de evitar la degranulación de las células cebadas y basófilos. En el niño con asma por ejercicio se han empleado los beta adrenérgicos como el salbutamol y la terbutalina cuyo mecanismo de acción consiste en estimular a la adenilciclasa que incrementa AMPc con la consiguiente broncodilatación (19); además del antihistamínico ketotifeno que ha sido mencionado.

El manejo del paciente con asma aguda presenta diferentes alternativas como son el empleo inicial de adrenalina por vfa subcutánea o inhalación de salbutamol, que habitualmente son suficientes para controlar la crisis asmática y permiten continuar con medicación oral en su domicilio (20,21). Cuando el cuadro clínico no cede al tratamiento mencionado debe sospecharse infección o alguna otra complicación y para ello es necesario hospitalizar al paciente en la sala de urgencias y manejar aminofilina parenteral asociada con salbutamol oral o inhalado, dejando para los casos graves o de difícil control el empleo de los esteroides (22).

MARCO TEORICO

En la actualidad la fisiopatología del asma bronquial orienta a pensar que los pacientes con este padecimiento además de tener broncospasmo presentan un proceso inflamatorio a nivel bronquial que es consecuencia de la participación de diferentes células como son el eosinófilo y los neutrófilos, mismos que responden a factores quimiotácticos que se liberan cuando se degranulan las células cebadas.

Es por todo lo anterior que en el momento de tratar a un paciente con crisis asmática deben considerarse otros medicamentos además de bronco dilatadores (23).

Los esteroides tienen diferentes formas de actuar, como son el incrementar el número de receptores beta adrenérgicos en las células musculares lisas del bronquio, inhibir los metabolitos del ácido araquidónico, -- prevenir la formación de prostaglandinas y leucotrienos, disminuir los niveles de IgE, ayudar a prevenir la producción de moco, estabilizar la pared de los vasos sanguíneos, controlar el edema de la mucosa e inhibir

a gran cantidad de células como basófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos, siendo su acción sobre los dos últimos la más trascendente ya que protegen contra el daño que pueden causar los lisosomas de los mismos (24). Aunque no todos los estudios (25-27) demuestran que los esteroides son útiles en el asma bronquial, sí hay acuerdo general de que son benéficos cuando se emplean combinados con broncodilatadores en el manejo del asma aguda grave. Algunos autores como Brunette y colaboradores (28) han encontrado que los niños tratados con prednisona durante la crisis de asma inducida por infección viral, mejoran significativamente y tienen menor cantidad de visitas a los servicios de urgencias, aunque siempre existe el riesgo de los efectos indeseables. Es por ello que los estudios más recientes intentan disminuir los efectos adversos de los esteroides y han empleado dosis única de los mismos por vía parenteral combinando con broncodilatadores aparentemente con buenos resultados (29,30).

Se refiere en estudios previos la efectividad del salbutamol en el ataque agudo del asma por diferentes vías de administración, encontrando estudios comparativos al respecto que concluyen que la efectividad es similar prefiriéndose la vía inhalatoria, obteniéndose menos efectos colaterales (31).

PROBLEMA

¿ Es el manejo con metilprednisolona dosis única (DU), en combinación con salbutamol inhalado, mejor que el tratamiento convencional de aminofilina intravenosa (IV) y salbutamol oral para el control de crisis aguda de asma bronquial en niños ?

JUSTIFICACION

En nuestro medio se atienden 60 pacientes con asma al año y de éstos - aproximadamente 25% requieren internamiento; esto posiblemente sea secundario al manejo convencional de aminofilina IV, ayuno y posteriormente al reiniciar la vía oral salbutamol, lo que se lleva por lo menos 48 horas.

Pensamos que con el manejo distinto, descrito anteriormente (metilprednisolona DU y salbutamol inhalado), podríamos evitar ingresos de estos pacientes, ya que ambos medicamentos se pueden utilizar en el servicio de urgencias y con ello tratamos de romper el broncospasma en un lapso de 8 horas, previniendo el ingreso hospitalario, utilización de recursos materiales y humanos que implica la hospitalización prolongada.

Todo lo anterior sin olvidar las complicaciones del manejo convencional (taquicardia, arritmias, sangrado de tubo digestivo) provocados por las metilxantinas, entre otros. Por último, tomando en cuenta que el tratamiento deberá ser complementado con antibióticos en caso de sospechar etiología bacteriana, terapia respiratoria para mejor manejo de secreciones, dar indicaciones al familiar del paciente de las medidas de higiene bronquial y evitar los factores desencadenantes de la crisis, -- alérgicos o ambientales.

OBJETIVO

Demostrar la utilidad del manejo con metilprednisolona dosis única intramuscular (IM) y salbutamol inhalado en los niños con crisis aguda de asma bronquial.

HIPOTESIS

Si sabemos que los esteroides (en este caso la metilprednisolona) tienen un efecto antiinflamatorio muy importante como es el que inhiben las células inflamatorias y por lo tanto protegen contra el daño que pueden causar los lisosomas de las mismas, en especial de los eosinófilos y basófilos, además de que ayudan a regular la producción del moco y controlan el edema de la mucosa, y que en los pacientes que presentan crisis aguda de asma bronquial las alteraciones más importantes que se presentan son inflamación de la mucosa bronquial, aumento de la producción de moco y broncospasmo, entonces al aplicar metilprednisolona en estos pacientes con crisis aguda de asma bronquial acompañada de un broncodilatador como el salbutamol vía inhalatoria, los pacientes presentarán mejoría de su sintomatología en un tiempo menor o igual a 24 horas y evitaremos el ingreso del paciente a piso y con esto el uso de soluciones parenterales y hospitalización prolongada.

DISENO

Comparativo; abierto; experimental; farmacología clínica fase IV.
Prospectivo; longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

. UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes con crisis aguda de asma bronquial que lleguen al servicio de urgencias pediátricas en un lapso de un año o 50 totales.

MUESTRA

50 pacientes totales cuyo ingreso será a cualquiera de 2 grupos lo que harán en forma aleatoria, llevando una hoja de control para ello.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Ambos sexos
- 2.- Un mes a catorce años de edad.
- 3.- Diagnóstico clínico de ingreso de crisis aguda de asma bronquial.
- 4.- Participación voluntaria del responsable del menor.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Pacientes con medicación previa en los últimos 15 días.
- 2.- Sangrado de tubo digestivo.
- 3.- Inmunocomprometidos.
- 4.- Desnutridos de tercer grado.
- 5.- Que por su gravedad requieran manejo en terapia intensiva.
- 6.- Pacientes con cardiopatía congénita ó adquirida.
- 7.- Septicemia.
- 8.- Que no deseen participar en el estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1.- Estudios incompletos.
- 2.- Combinación de broncodilatadores no programada en la presente investigación.
- 3.- Alta voluntaria.

VARIABLES DEPENDIENTES

1. Tiempo de evolución de la crisis aguda de asma bronquial
2. Severidad de la insuficiencia respiratoria

VARIABLES INDEPENDIENTES

Sexo, edad, peso, medio socioeconómico, talla, origen, antecedentes de atopia, dinámica familiar, características de la vivienda, exámenes de laboratorio y gabinete.

PROCEDIMIENTO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

A todo niño que llegó al servicio de urgencias pediátricas con crisis aguda de asma bronquial, que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión, se le realizó historia clínica completa, incluyendo las variables mencionadas.

Se tomaron los siguientes estudios de laboratorio y gabinete a su ingreso a urgencias y antes de iniciar el tratamiento: biometría hemática -- completa con cuenta total de eosinófilos, gasometría arterial en caso -- necesario y placa postero-anterior de tórax y de senos paranasales.

Se dividieron en 2 grupos ingresándose en forma aleatoria a cada uno hasta completar 50 pacientes totales.

En el grupo A se incluyó a los pacientes manejados con metilprednisolona a dosis de 3 mg/kg IM dosis única y terapia inhalatoria con inhalador -- tipo Hudson con la siguiente combinación: solución salina 4.5 ml, salbutamol inhalable 0.5 ml, pudiendo repetirse esta combinación cada 4 a 6 horas según se requiriera.

En el grupo B se incluyeron pacientes manejados con el método convencio-

nal de ayuno, líquidos parenterales a requerimientos, y como medicamentos aminofilina a 5 mg/kg/dosis para pasar en 30 minutos y posteriormente la misma dosis a goteo continuo para cada 6 horas y en cuanto se inició la vía oral salbutamol a 70 mcg/kg/dosis cada 8 horas vía oral.

En ambos grupos se manejó además fisioterapia pulmonar, posición semifowler, y nebulizador con oxígeno. Así mismo en ambos, cuando se egresaron se les indicó salbutamol vía oral 70 mcg/kg/dosis cada 8 horas como único medicamento, además de medidas de higiene bronquial.

PARAMETROS DE MEDICION

Se utilizó como parámetro principal el tiempo requerido para lograr la desaparición de los datos de insuficiencia respiratoria como tiros intercostales, aleteo nasal, retracción xifoidea, disociación tóraco-abdominal, además ausencia de sibilancias y espiración prolongada. En el grupo A se consideró fracaso cuando hubo necesidad de manejar aminofilina vía parenteral o repetir dosis de esteroides.

VALIDACION DE DATOS

Ya que se trata de variables no paramétricas se utilizó la prueba U de Mann Whitney con un nivel alfa de significancia de 0.05 para rechazar o aceptar la hipótesis H_0 : no existen diferencias significativas entre ambos grupos, o aceptar o rechazar la hipótesis H_1 : sí existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 50 pacientes que cumplieron con los requisitos de ingreso. 25 ingresaron al grupo A y 25 al grupo B.

En el cuadro 1 se presentan las características generales del total de niños estudiados en forma comparativa. Puede observarse que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p mayor de 0.05) en cuanto a edad, sexo, peso, grado de dificultad respiratoria a su ingreso, estado nutricional, edad de inicio del asma, y antecedentes de cuadros previos (ver gráficas 3 a 8), a diferencia que cuando se comparó el tiempo de evolución del padecimiento, que fue mayor en el grupo B (p menor de 0.005) y al tiempo necesario para conseguir la desaparición de la insuficiencia respiratoria, sibilancias y espiración prolongada, ya que en el grupo A se necesitó de 7.2 horas para conseguir dicha respuesta en promedio, a diferencia del grupo B en que fueron necesarias 25.6 horas (p menor de 0.001) (ver gráfica 2). La dinámica familiar se encontró alterada en 12 pacientes (24%) (ver gráfica 9) y no hubo diferencias al comparar ambos grupos (p mayor de 0.05). Los estudios de laboratorio que se tomaron en la sala de urgencias reportaron: biometría hemática con cifras normales de hemoglobina y presencia de eosinofilia (más de 450 eosinófilos totales) en 11 pacientes (22%) correspondiendo 5 casos al grupo A y 6 al grupo B. La gasometría arterial solo se tomó en 6 pacientes, reportando acidosis mixta en 4 y alcalosis respiratoria en 2. Los resultados de los estudios radiográficos que se solicitaron durante la estancia de los niños en urgencias reportaron que la mayoría de ellos (90%) presentaban datos compatibles con crisis aguda de asma bronquial (sobredistensión pulmonar, horizontalización de arcos costales, ablatamiento de hemidiafragmas e incluso en 3 casos herniación de campos pulmonares hacia mediastino superior) y el 10% restante mostraba alteracio

nes sugestivas de neumonía. Las radiografías de senos paranasales mostraron alteración en 14 pacientes (28%) siendo los senos maxilares los afectados con mayor frecuencia. Los diagnósticos asociados que presentaban los pacientes a su ingreso a la sala de urgencias se muestran en la gráfica 1, donde podemos observar que la mayoría de los niños (64%) cursaban con infección de vías respiratorias, destacando la sinusitis ya mencionada y la presencia de 6 casos de neumonía, 3 en cada grupo.

La evaluación de la respuesta al tratamiento en cuanto a horas de estancia se presenta en la gráfica 2, contrastando la rápida mejoría que mostraron los pacientes del grupo A, donde ningún niño rebasó las primeras 24 horas, contra los pacientes del grupo B en que 8 de ellos superaron incluso las 32 horas y todavía presentaban datos de espiración prolongada e insuficiencia respiratoria.

No se tomaron niveles de aminofilina en sangre por no contar con este recurso en nuestro hospital.

DISCUSION

Nuestros resultados indican que la terapéutica temprana de esteroides asociada con broncodilatador es significativamente más efectiva que el esquema tradicional de aminofilina intravenosa mas salbutamol oral para mejorar el estado clínico de los niños con crisis aguda de asma bronquial. No encontramos efectos adversos indeseables con el uso de metilprednisona en dosis única, como tampoco observamos fracasos terapéuticos que ameritaran el empleo de metilxantinas o nuevas dosis de esteroide. Estos resultados contrastan con los reportados por Storr y colaboradores (32) quienes en un estudio prospectivo estudiaron 140 niños divididos en 2 grupos comparando esteroide y broncodilatador contra placebo y bronco -

dilatador, siendo necesaria la aplicación de nuevas dosis de esteroide en 30% de los casos para obtener mejoría. Estas diferencias que parecen tan importantes pueden tener relación con el empleo de prednisona por vía oral y con el antecedente de que 25% de los pacientes empleaban esteroides habitualmente a diferencia de nosotros que empleamos la metilprednisolona vía parenteral además de que excluimos todo niño que hubiera recibido esteroides.

Llamó mucho la atención el elevado número de pacientes (18%) menores de 2 años y sobre todo la buena respuesta terapéutica presentada, que coincide con lo reportado recientemente por Asher y colaboradores (33). Aun que existen reportes previos como el de Brunette y colaboradores (28) que encontraron una menor respuesta en este grupo de edad.

El tiempo de respuesta al tratamiento en nuestra investigación fué significativamente menor en el grupo que recibió esteroides y broncodilatador, en comparación con el grupo de aminofilina y salbutamol. Lo anterior lo atribuimos a las propiedades antiinflamatorias tan importantes que tienen los esteroides, debido a su efecto sobre la movilización de eosinófilos, neutrófilos y basófilos además de su efecto directo sobre la adenilciclasa y AMPc sin olvidar otras acciones determinantes como son la inhibición de los mediadores liberados por los mastocitos y otras células, el desenmascaramiento de los receptores beta adrenérgicos desensibilizados por beta agonistas, la reducción de la hipersensibilidad y la supresión de la respuesta a los constrictores de las vías aéreas (34,35).

Los avances recientes en el tratamiento del asma contemplan tanto el manejo de la respuesta inmediata o temprana desencadenada por histamina -

como el control de los procesos inflamatorios característicos de la res
puesta tardía, misma que se inicia de 2 a 4 horas de iniciada la crisis,
alcanzando su máximo entre las 6 y 12 horas, para desaparecer en un pla
zo de 12 a 24 horas (36,37). Es sobre estas bases que se han empleado -
los esteroides tempranamente en el manejo de la crisis aguda de asma -
bronquial, aunque no hay un criterio definido para la selección del pa-
ciente, la dosis o la duración del tratamiento, nosotros preferimos ma-
nejar una dosis única de metilprednisolona a la llegada del paciente, -
para evitar los efectos indeseables e incluso empleamos una dosis de --
3 mg/kg que es inferior a la utilizada por otros autores (25,33) con el
mismo tipo de respuesta.

Por todo lo anterior podemos resumir que los resultados obtenidos en la
presente investigación sugieren que el empleo de esteroide vfa intra -
muscular en asociación con beta adrenérgico inhalado, permiten el manejo
en consultorio o sala de urgencias por un tiempo no mayor de 2ª horas,
además de limitar el uso de soluciones parenterales y evitar el interna
miento en los niños con crisis aguda de asma bronquial.

CONCLUSIONES

1. El uso de metilprednisolona en dosis única además de broncodilatador vfa inhalatoria, es efectivo en la crisis aguda de asma bronquial.
2. Podemos evitar el uso de soluciones parenterales con el esquema de esteroide intramuscular y salbutamol vfa inhalatoria.
3. Los pacientes manejados con metilprednisolona intramuscular y salbutamol inhalado, con crisis aguda de asma bronquial responden de manera efectiva en un lapso no mayor de 24 horas con lo cual se evita su ingreso a hospitalización.
4. El uso de una dosis única de metilprednisolona en el manejo de la crisis aguda de asma bronquial no produce efectos adversos, en los pacientes por lo que su uso es relativamente seguro.

CUADRO I

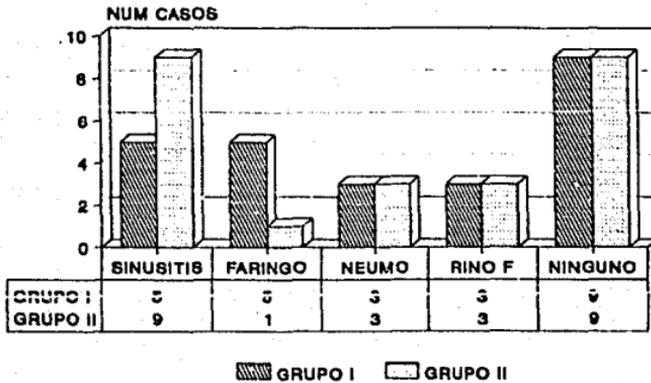
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE 50 NIÑOS CON ASMA BRONQUIAL

	GRUPO A	GRUPO B	p *
	n = 25	n = 25	
Edad (años)	3.64 ± 2.8	3.88 ± 3.4	NS
Sexo (M:F)	15 : 10	12 : 13	NS
Peso (Kg)	14.3 ± 5.75	18.9 ± 9.6	NS
Estado nutricional (%)			
Normal	84 %	88 %	NS
Desnutrido I	8 %	6 %	NS
Desnutrido II	8 %	6 %	NS
Edad inicio (años)	3.6 ± 2.7	4.6 ± 3.2	NS
Episodios previos	17	14	NS
Evolución (horas)	31 ± 3.47	81 ± 6.99	menor de 0.005
Grado de insuficiencia respiratoria **	2.68	2.70	NS
Respuesta al manejo (horas)	7.2 ± 5.9	25.6 ± 1.6	menor de 0.001

* U de Mann Whitney

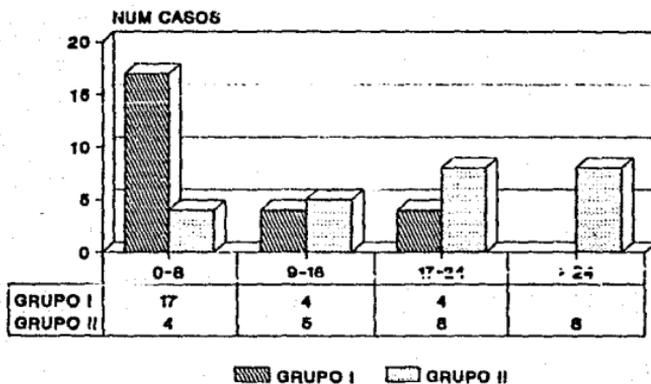
** Tíros intercostales, aleteo nasal, retracción xifoidea, disociación - tóraco-abdominal, de 0 a 2 puntos cada uno.

DIAGNOSTICOS AGREGADOS



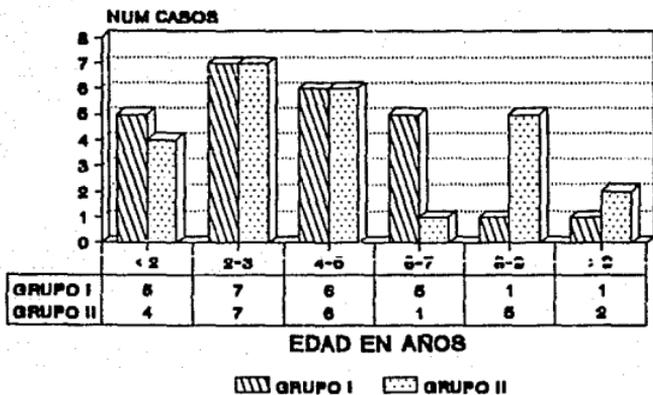
GRAFICA 1

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

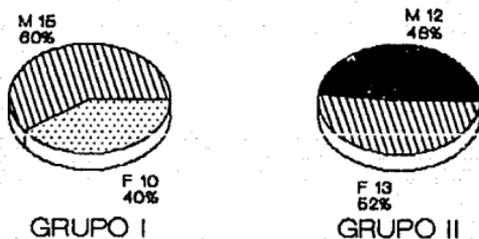


GRAFICA 2

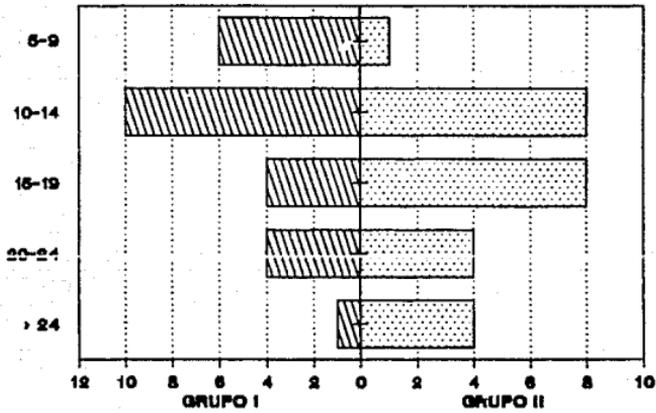
DISTRIBUCION DE EDAD



GRAFICA 3

SEXO**GRAFICA 4**

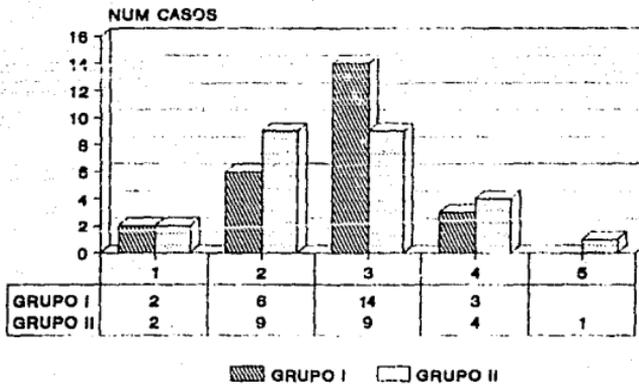
PESO



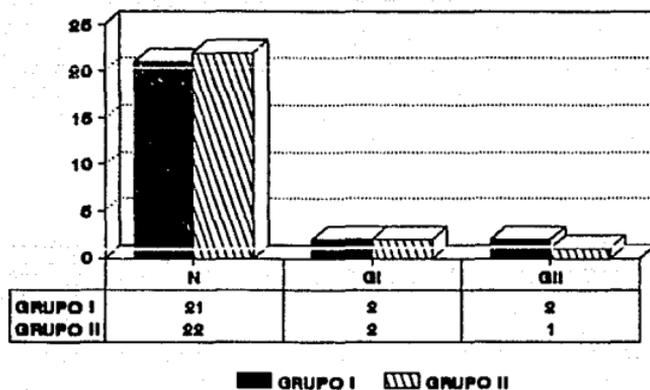
GRAFICA 5

GRAFICA 6

SILVERMAN AL INGRESO

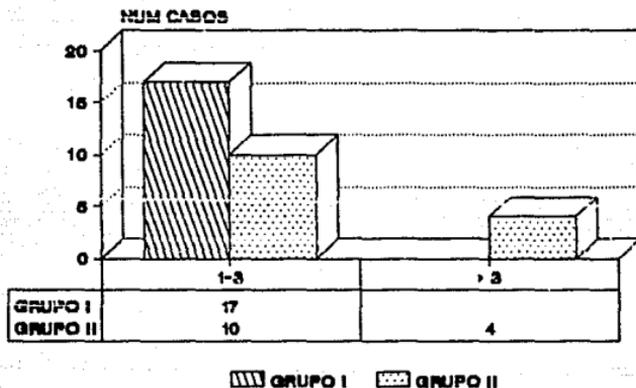


NUTRICION



GRAFICA 7

EPISODIOS PREVIOS

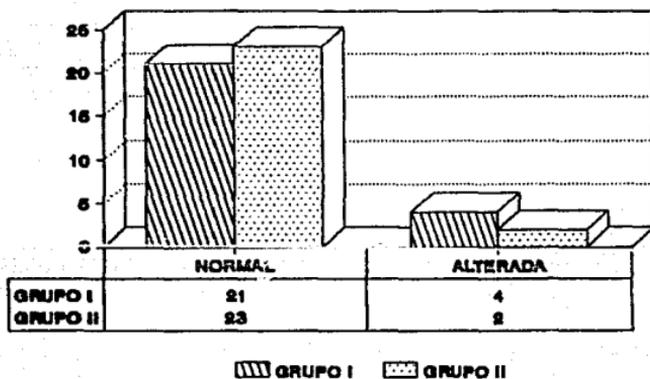


GRAFICA 8

ESTA TESIS NO DEBE

SER REPRODUCIDA SIN EL CONSENTIMIENTO

DINAMICA FAMILIAR



GRAFICA 9

BIBLIOGRAFIA

1. Sly RM. Increases in deaths from asthma. *Annals of allergy* 1984; 53:20-23.
2. Gardida CH. El asma bronquial en el niño. *Rev Mex de Ped* 1990; pp 307
3. Enciclopedia Salvat, diccionario. Vol. 4 1976; pp 1000.
4. Crompton GK, Grant IWB, Bloomfield P. Edinburgh emergency asthma admission service: Report on 10 years experience. *Br Med J* 1989; 2: 1199-1201
5. Mao Y, Semenciew R, Morrison H. Increased rates of illness and deaths from asthma in Canada. *Can Med Assoc J* 1987; 137: 620-624.
6. Canny GJ, Reisman J, Healy R et al. Acute asthma: observations regarding the management of a pediatric emergency room. *Pediatrics* 1989; 83: 507-512.
7. Hinshaw HC. *Asma: Enfermedades del Tórax*. Ed. Interamericana México D. F. 1985; pp 441-449.
8. Serrano OR. Asma, en *Neumología (programa del libro de texto universitario, eds.) México*. pp 279-290
9. Gold WM, Austen KF, Liechtenstein LM. *Asthma: physiology, immunopathology and treatment*. New York Academic Press Inc. 1973. pp 180.

10. Mc Fadden ER. Astma. Harrison Medicina Interna Vol II. Ed. Prensa Médica Mexicana 1985. pp 1600-1606.
11. Mc Fadden ER. Clinical physiologic correlates in asthma. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 1-5.
12. Austen KF, Orange RP. Bronchial asthma. Ann Rev Resp Dis 1975; 112: 423.
13. Comney J, Levison H. Physical signs in childhood asthma. Pediatrics - 1976; 58: 537.
14. Leffert F. Asthma: a modern perspective. Pediatrics 1978; 62: 1060.
15. Garald BK. Urgencias alérgicas y pulmonares. Tratado de Urgencias Pediátricas. 1987; pp 562-566.
16. Ellis EF. Allergy disorders. Nelson's textbook of pediatrics. Philadelphia 1979. pp 632.
17. Bernstein IL. Cromolyn sodium. Chest 1985; 87 (suppl 1): 68s-73s.
18. Volovitz B, Vassano I, Cummella JC et al. Efficacy and safety of --- ketotiphen in young children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 526-530.

19. Robertson CF, Smith F, Beck R et al. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *Pediatrics* 1985; 106: 672.
20. Becker AB, Nelson MA, Simmons FE. Inhaled salbutamol vs injected epinefrine in the treatment of acute asthma in children. *J Ped* 1983; 465-469.
21. Karetzky MS. Acute asthma: the use of subcutaneous epinefrine in therapy. *Ann Allergy* 1980; 44: 12.
22. Fanta CH, Rossing TH, Mc Fadden ER. Treatment of acute asthma. *Am J Med* 1986; 80: 5-11.
23. Wynn SR. Alternative approaches to asthma. *J Ped* 1989; 115: 846-849.
24. Kaliner M. Mechanisms of glucocorticoids action in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 321-329.
25. Littenberg B, Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 1986; 314: 150-152.
26. Fanta CH, Rossing TH, Mc Fadden ER. Glucocorticoids in acute asthma: A critical controlled trial. *Am J Med* 1983; 74: 845-851.

27. Pierson WE, Bierman CW, Kelley BC. A double blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974; 54: 282-288.
28. Brunnette MG, Lands L, Thibodeau LO. Childhood asthma: prevention of attacks with short term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988; 81: 624-629.
29. Schnider SM, Pipher A, Britton HL. High dose methylprednisolone as initial therapy in patients with acute bronchospasm. *J of Asthma* 1988; 25 : 193.
30. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE et al. Double blind evaluation of methylprednisolone vs placebo on acute asthma episodes. *Pediatrics* -- 1983; 71: 510-514.
31. Schuh S, Parkin P, Rajan A et al. High versus low dose frequently administered nebulized albuterol in children with severe acute asthma. *Pediatrics* 1989; 83: 513-518.
32. Storr J, Barrell E, Barry W, Lenney W et al. Effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma. *The Lancet* 1987; 18 - 879-881.
33. Asher T, Nissim L, Jacob EB. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* - 1990; 86: 350-356.

34. Davis AO, Lefkowitz RJ. Corticosteroid induced differential regulation of beta adrenergic receptors in circulation human polymorphonuclear - leucocytes and mononuclear leucocytes. J Clin Endocrin Metab 1983; 51: 599-605.
35. Weinberger M. Antiasthmatic therapy in children. Ped Clin North Am - 1989; 5: 1251-1284.
36. Cockcroft DW. Airway hyperresponsiveness and late asthmatic response. Chest 1988; 94: 178-180.
37. Mc Fadden ER Jr. Corticosteroids and cromolyn sodium as modulators of airway inflammation. Chest 1988; 94: 181-184.