

11220 N-9  
2E.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE



FACULTAD  
DE MEDICINA  
★ ABR. 20 1994 ★  
SECRETARÍA DE SERVICIOS  
ESCOLARES  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
MDMR

ETIOPATOGENIA DEL ASMA:  
CORRELACION CLINICO-ETIOLOGICA."

T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE  
INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA

PRESENTA LA DRA.

MA. DE LOS ANGELES TORRES MENDOZA



ISSSTE

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

1994



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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**ETIOPATOGENIA DEL ASMA: CORRELACION CLINICO-ETIOLOGICA.**

**AUTOR DE TESIS:**

**TORRES MENDOZA MARIA DE LOS ANGELES**


**ASESOR DE TESIS:**

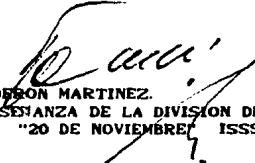


**DR ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA  
DR RICARDO GUIDO BAYARDO**

**SERVICIO DE ALERGIA E INM. CLIN  
HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA  
JEFE DEL SERVICIO DE INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.UNAM  
ASESOR DE LA TESIS.  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE.

  
DR. RICARDO QUESADA BAYARDO  
MEDICO ADSCRITO AL SERV.INMUNOLOGIA CLIN.Y ALERGIA  
Y JEFE DE INVESTIGACION DEL MISMO  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE.

  
DR. FRANCISCO CALDERON MARTINEZ.  
COORDINADOR DE ENSEANZA DE LA DIVISION DE MED. INTERNA  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE.

  
DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO  
JEFE DE INVESTIGACION Y DIVULGACION  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

  
DR EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ  
COORDINADOR DE ENSEANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE.



## RESUMEN

El asma bronquial es en la actualidad un problema que involucra aproximadamente al 5% de la población en general en los últimos años se han estudiado ampliamente los mecanismos etiopatogénicos, lo que ha llevado a un mejor entendimiento de esta entidad patológica.

El objetivo de este estudio está encaminado a conocer los factores que la desencadenan y su correlación con la clínica para que así contar con una clasificación práctica, para ello se consideraron además de los factores desencadenantes, los exacerbantes así como resultados de laboratorio, gabinete y las intradermoreacciones.

Se estudiaron 93 pacientes con diagnóstico clínico de asma bronquial, y que acuden a el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE en el período comprendido del primero de marzo de 1993 al 30 de julio de 1993.

Los resultados mostraron un predominio de pacientes en edad escolar (39%), así como del sexo femenino (59%).

De las causas desencadenantes fueron en 72 (77%) pacientes multifactorial y en 21 (23%) con factor etiológico único, y de estos se encontraron: el frío, infección de vías respiratorias superiores y la alergia.

La etiología alérgica se encontró en 53 pacientes correlacionándose todos con pruebas cutáneas positivas, en 51 pacientes con eosinofilia y 28 con elevación de IgEs total, solo en dos de estos pacientes se presentó como etiología única.

Las IVAS como factor desencadenante se presentó en 21% de los pacientes, los cuales presentaron alteración de la biometría hemática (inversión de la relación linfocitos-neutrófilos) lo que nos habla de una alteración de la respuesta inmune.

El factor frío también fue muy frecuente, como desencadenante con 24 (28%) de pacientes de los cuales 11 como causa única etiológica.

La correlación clínica se encontró que en todos los pacientes presentan tos, disnea y sibilancias.



## INDICE

<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>9</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>11</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>15</b>
<b>GRAFICAS</b>	<b>16</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>22</b>

## INTRODUCCION

La palabra asma se deriva del griego *asthma* (silbar). Se define como un síndrome clínico de las vías respiratorias caracterizado por hiperreactividad bronquial ante diferentes estímulos ocasionando crisis paroxísticas de tos, disnea, sibilancias y expectoración. (1)

Historicamente se encuentra la palabra asma en la literatura médica desde hace veinticinco siglos. Hipócrates en sus aforismos la refiere que es más frecuente en el otoño y que los jóvenes y ancianos son quienes más la sufren.

En el primer siglo de nuestra era Celso habla ya de disnea y asma como idénticas alteraciones respiratorias.

Arateo de Capadocia hace referencia a la disnea de esfuerzo la tos, estertores y la expectoración, distinguiendo los casos leves de los severos.

Salter en 1874 clasificó el asma en intrínseca y extrínseca y expuso la teoría fisiopatológica basada en la contracción de los músculos bronquiales.

Charcot y Leyden, describieron en el esputo de los asmáticos estructuras cristalinas de carácter proteico que se presentan por fragmentación de los eosinófilos. Cristales que llevan sus nombres.

Heinrich Curshmann describió las fibrillas mucinosas enrolladas en forma cilíndrica en el esputo de los pacientes asmáticos (espirales de Curshmann).

Meltzer en 1910 sugirió que el asma podría ser un fenómeno alérgico, comparó al asma bronquial con las manifestaciones del choque anafiláctico del cobayo. (2,3)

Walker en 1918 propuso la clasificación etiológica del asma, basada en la respuesta de test en piel la cual fue ampliada por Ruckemann en 1927, quien intentó correlacionar la causa con la respuesta terapéutica. (3)

Posteriormente las teorías inmunológicas han enfatizado la participación de mediadores inflamatorios y la intervención de las células cebadas; más recientemente se han involucrado los mecanismos neurogénicos quedando claro la compleja interacción de ambos mecanismos en el control de las vías aéreas.

Se ha sugerido que los cambios en el tono broncomotor en el asma es el resultado de un control homeostático defectuoso por el sistema nervioso autónomo, Observaciones de Alexander y Paddock (1921). De sus experimentos sugieren un desbalance entre mecanismos colinérgicos y adrenérgicos.

Desde 1917 por Appinger y Hess, posteriormente por Szentivanyi en 1968 propusieron que la broncoconstricción del asmático se debe a un defecto en el control adrenérgico por lo que la hiperreactividad es el resultado de un desequilibrio en sistema B-adreno-receptor con una respuesta deficiente del sistema Beta adrenérgico y aumento del sistema alfa.

En 1968 Szentivanyi propuso un defecto primario en la función de los receptores Beta. En 1982 Fraser propone la teoría del defecto en los Beta receptores, secundario al bloqueo de los mismos por autoanticuerpos.(4)

#### Epidemiología:

El asma es una de las enfermedades respiratorias más comunes afecta aproximadamente el 5% de la población en general, y del 7 al 10% de los niños, después de los 20 años incrementa la morbilidad y mortalidad. Afecta más

frecuentemente a los niños que a los adultos y es más común en los hombres que en las mujeres (2:1) durante los primeros años de vida que se iguala a los 30 años.(5,13)

**Factores predisponentes:**

**Factor genético:** la herencia juega un papel determinante en esta enfermedad ya que se ha demostrado que cuando ambos padres son atópicos el 58% de los hijos pueden cursar con atopia, cuando un solo padre es atópico el porcentaje es del 20%, contra un 6% de hijos con padres no atópicos. (3)

**Etiopatogenia:**

En el asma están involucrados factores inmunológicos infecciosos, disregulación del sistema nervioso autónomo, bioquímicos y psicológicos.

**Alergia.-** Es bien conocido que en un individuo atópico la hiperreactividad bronquial se adquiere como el resultado de la sensibilización por el constante contacto de las vías aéreas con alérgenos inhalados. La respuesta inmune va a depender de una reacción mediada por IgE. Que se inicia con la activación de linfocitos T y B, que a la vez son activados por una célula presentadora de antígenos (macrofago alveolar) y la interacción del antígeno con las moléculas de IgE situadas en las células cebadas, ocasionan liberación de mediadores tales como la histamina, bradicinina, leucotrienos, prostaglandinas, y tromboxano A2, los cuales producen una reacción inflamatoria con broncoconstricción, congestión vascular y formación de edema. Además se liberan factores quimiotácticos de células inflamatorias como factor quimiotáctico de eosinófilos, factor quimiotáctico de neutrófilos y leucotrieno B4, sin olvidar al PAF, que es liberado por macrófagos, eosinófilos y neutrófilos.(6,7,8).

**Infección.-** Las infecciones por virus en las vías áreas causan hiperreactividad. Los mecanismos implicados son por

daño directo del virus a las vías aéreas con sensibilización de las fibras aferentes colinérgicas, disminución de la función de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, daño al epitelio (acción citopática directa), producción de anticuerpos IgE específicos contra virus y cambios en el proceso de liberación de los mediadores (aumento en la cantidad liberada). Los agentes virales que son comúnmente hallados son el virus sincitial respiratorio, parainfluenza e influenza.(9)

**Disfunción de la regulación autonómica:** la inervación autonómica regula varios aspectos de la función de las vías aéreas e influyen el tono de la musculatura lisa, la secreción de moco, el flujo sanguíneo, la permeabilidad microvascular y la migración y liberación de células inflamatorias. La vía colinérgica se encuentra con una mayor respuesta así como la vía alfa adrenérgica, también existe un incremento del GMPc con acción broncoconstrictora respectivamente. Los factores que causan este tipo de hiperreactividad son cambios de temperatura, frío, calor, lluvia. (4,10)

**Ejercicio:** el mecanismo básico está dado por el grado de enfriamiento de las vías aéreas, esto como consecuencia de la temperatura y humedad del aire inspirado (aire frío y seco),

La pérdida de agua a nivel de la vía aérea se ha considerado un estímulo principal para la producción de broncoespasmo. Esta pérdida de agua produce aumento de la osmolaridad del epitelio respiratorio y en forma secundaria estimulación de las células cebadas y liberación de mediadores, produciéndose la obstrucción de las vías respiratorias. La hiperventilación y el ejercicio liberan mediadores por enfriamiento de las células cebadas de las vías aéreas.(11)

**Irritantes:** productos químicos, físicos o biológicos (de industrias, medio ambiente, polución del aire, reflujo gastroesofágico). El mecanismo es por la vía colinérgica con activación de los receptores de acetilcolina (activadores del GMPC), y por daño directo al epitelio (12,13).

**Emocionales:** Por la participación de endorfinas las cuales estimulan la acción de los nucleótidos cíclicos con predominio del GMPC.

**Neuroreflejos:** axónico y antodrómico. Por daño a el epitelio de las vías aéreas pueden quedar expuestas nervios sensoriales y así ser el inicio de la sensibilización a ciertos mediadores. La activación de los nervios sensoriales causa estimulación antodrómica de las raíces nerviosas con liberación de neuropeptidos: neuropeptido Y (NPY), peptido histidina isoleucina (PHI), substancia P (SP), peptido intestinal vaso activo (PIV), neurocinina A, neuropeptido K, peptido histidina metionina, peptido relacionado con gastrina, somatostatina los cuales probocan incremento de permeabilidad vascular, hipersecreción de moco y desgranulación de células cebadas.

En el axónico se inicia con daño al epitelio por virus o irritantes, estimulándose las terminaciones nerviosas expuestas por el epitelio denudado, llevando el estímulo a nervios sensoriales (fibras C), liberándose acetilcolina y en forma secundaria broncoespasmo (4,14,15)

**Alteración de las vías del Ácido Araquidónico:** El ácido araquidónico es metabolizado por la vía de la ciclooxigenasa en protaglandinas y tromboxano A<sub>2</sub> o por la vías de la lipooxigenasa en leucotrienos.

La 5-lipooxigenasa metaboliza al ácido araquidónico en dos metabolitos intermediarios, en el ácido 5-hidroxi-peroxielico-

safetraenoico (5-HPETE) y en leucotrieno A4 a LTb4 posteriormente a LTC4, LTD4, y LTE4.

Los LTC4, LTD4 y LTE4 son unos potentes broncoconstrictores y juegan un papel importante en la patofisiología del asma.(17,18)

#### Fisiopatología:

El evento fisiopatológico del asma esta dado por la disminución de la luz de las vías aéreas secundaria a la broncoconstricción, edema de la pared bronquial e hipersecreción de moco espeso, con repercusión en la dinámica ventilatoria, con un aumento del aire residual, el cual a largo plazo se produce insuflación pulmonar con distensión de la caja torácica, existe una disminución de los volúmenes y flujos de la espiración forzada. La capacidad vital forzada tiende a ser igual o menor del 50%, el FEV1 disminuye con aplanamiento de la curva, el FEV% es inferior del 50% lo que significa una mayor dificultad respiratoria, el volumen residual se encuentra aumentado cerca del 400% del normal. (16,19,20)

#### Cuadro Clínico

Los síntomas clínicos se caracterizan por la triada clásica disnea, tos, sibilancias.(21,22) además de expectoración. La tos inicialmente es seca en accesos, que en pocas horas se vuelve húmeda pero con expectoración adherente y espesa muy difícil de expectorar, la respiración se vuelve ruda y aparecen sibilancias inicialmente espiratorias, la espiración se hace prolongada y aparecen la disnea, puede presentarse sensación de opresión torácica, taquicardia, taquipnea, si la crisis es grave aparecen datos de dificultad respiratoria (uso de músculos accesorios) y se instaura el pulso paradójico. En la exploración física la auscultación muestra disminución del murmullo vesicular, a la percusión hiperresonancia, descenso de las bases pulmonares (22)

### **Tratamiento**

Debe de ser encaminado a revertir la inflamación, y el broncoespasmo y deben estar basados en el conocimiento de estado clínico y la etiopatogenia, para así utilizar en forma más razonada los fármacos disponibles para ello y a su vez la aplicación de medidas encaminadas a controlar los factores desencadenantes como infecciones, alergias, frío, etc. (22,23)



## **OBJETIVO:**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Correlacionar etiología de asma con datos clínicos.

### **OBJETIVO ESPECIFICO**

Al conocer la etiología del asma, tener una clasificación práctica para un tratamiento razonado y oportuno.

## MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo de 93 pacientes vistos en la consulta externa en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia del Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE con el diagnóstico de Asma, durante el período de marzo a julio de 1993.

Los criterios de inclusión :

- 1.- pacientes con diagnóstico clínico de asma
- 2.- edad pediátrica hasta 55 años
- 3.- con historia clínica completa
- 4.- estudios de laboratorio (Biometría hemática con diferencial CPS negativos, IgE sérica total, Exudado Faríngeo y electroforesis de proteínas)
- 5.- Rx tórax
- 6.- Pruebas cutáneas

Los criterios de exclusión

- 1.- pacientes mayores de 55 años
- 2.- pacientes con otra entidad patológica como alteración pulmonar, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (bronquitis, enfisema) inmunodeficiencias primarias)

Por el método observacional y descriptivo las variantes estudiadas fueron edad, sexo, causa referida por el paciente como desencadenante del asma y se correlacionó con la sintomatología presentada, también se realizó lo mismo con factores exacerbantes.

El diagnóstico se basó en los datos clínicos: tos, disnea, sibilancias y expectoración.

Los exámenes de laboratorio estuvieron encaminados a confirmar o descartar infección, alergia, o alteración de la

respuesta inmune. se consideraron la biometria hemática: leucocitos totales: leucocitosis (>10 000), leucopenia(<5000) relación linfocitos/neutrófilos (normal de predominio neutrófilos), eosinofilia (>450), IgE séica total (normal 0-130 ) exudado faríngeo y electroforesis de proteínas.

Pruebas cutáneas: aplicación del alérgeno intradérmica formando una pápula valorando la positividad de acuerdo al tamaño de la pápula formada a los 20 minutos de aplicado el alérgeno. siendo positivas pápulas mayores de 10mm.

## RESULTADOS.

Se revisaron 93 expedientes de la consulta externa de pacientes con diagnóstico de asma del servicio de Inmunología Clínica y alergia del hospital 20 de noviembre.-

Los resultados fueron: edades: entre 5.1 a 12 años 36 (39%), 12.1 a 17 años 15 (16%), 17.1 a 44 años 30 (32%), 44.1 a 55 años 12 (13%) Gráfica 1

De los 93 pacientes, 39 (41%) fueron hombres y 57 (50%) mujeres. Gráfica 2

De las causas desencadenantes mencionadas 33 (26%) por frío, 24 (21%) por infección de vías aéreas superiores, 15 (13%) por polvo casero, 12 (23%) por humedad y 6 (5%) por emociones, en 27 (23%) pacientes se ignoró la causa. Gráfica 3

De los Factores exacerbantes se observó: polvo casero 30 (18%), ejercicio 27 (16%), plantas 25 (15%), frío 25 (15%), humedad 20 (18%), animales (perro o gato) 15 (9%), tabaco 10 (6%), calor 8 (5%), irritantes 8 (5%). Gráfica 5

De los 93 pacientes todos presentaron cuenta leucocitaria dentro de la normalidad. De las cifras totales de neutrófilos los 93 (100%) estuvieron dentro de límites normales. En cuanto a la inversión de la relación linfocitos/neutrófilos se encontró en 39 (42%) de los pacientes, de los cuales 24 pacientes correspondieron a los pacientes con causa desencadenante de infección de vías aéreas superiores; los eosinófilos en sangre periférica fueron normales en 42 (45%) pacientes, aumentados en 51 (55%), correlacionándolos con los pacientes de factor alérgico y pruebas cutáneas positivas. Gráfica 5

El exudado faríngeo se encontró con estreptococo B hemolítico del grupo A en 4 pacientes, no correspondiendo con pacientes

de causa desencadenante de IVAS, los demás pacientes la hora fue normal.

Los valores de la electroforesis de proteína se reportaron normales.

Las pruebas cutáneas fueron positivas en 53 pacientes de los cuales solo 28 presentaron IgE sérica aumentada. Correlacionándose los 53 pacientes con factor desencadenante o exacerbante alérgico como polvo casero, polenes y animales. El tabaco se correlacionó en 6 pacientes.

De los 27 pacientes que refirieron el ejercicio como exacerbante solo en 10 pacientes se realizó pruebas funcionales respiratorias mostrando un patrón obstructivo en todos con disminución del VEF1.

El factor multifactorial se presentó en 72 pacientes de los cuales 51 presentaron alergia asociada a los demás factores. De los 21 pacientes cuya causa fue única fueron en orden de frecuencia: 11 al frío, 8 a IVAS, y 2 alergia (Gráfica 6)

## DISCUSION

El asma es una enfermedad que se reporta más frecuente en la infancia encontrando en nuestros resultados un predominio en la edad escolar.(5) De los factores desencadenantes encontrados fueron frío, IVAS, polvo casero en orden de frecuencia.

Llama la atención que en un porcentaje muy elevado (23%) la causa desencadenante se refirió ignorada por el paciente, situación dada probablemente por falta de acuciosidad del médico interrogante o del paciente. Ya que al interrogatorio de factores exacerbantes en todos los casos se encontraron presentes dos o más factores y probablemente es alguno de estos factores la etiología desencadenante de la enfermedad, situación que no nos permitió realizar la clasificación basada en la etiopatogenia que se planteó como objetivo de este estudio, por lo que unicamente podemos concluir que el asma es en la mayoría de los pacientes multifactorial.

A su vez se correlacionó cada una de las causas desencadenantes con las manifestaciones clínicas encontramos que la traida clásica del asma, se encuentra invariablemente en todos los pacientes sin importar la causa, por lo que consideramos que una vez establecido el diagnóstico por clínica se debe de realizar un interrogatorio exhaustivo para determinar la causa, correlacionaria con el laboratorio y gabinete y así llegar a clasificación por etiopatogenia lo que nos llevará a un tratamiento que no solo sea sintomático, sino que vaya encaminado a solucionar el problema de base. Con este respecto se buscó intencionadamente en la literatura una clasificación donde se consideraran los factores etiopatogénicos, pero unicamente encontramos clasificaciones fisiopatológicas como la de Tanizaki quien la clasifica considerando el broncoespasco con o sin hipersecreción, o

dependiendo la participación de la reacción IgE haciendo esta última una la división ambigua del asma en alérgica y no alérgica.(24)

El frío se encontró como factor etiológico muy frecuente tanto como factor único de asma (11 pacientes) como asociado a otros factores. En la literatura solo se menciona este factor sin darle la importancia que realmente tiene (3,13,22).

Como tampoco se le da importancia a los demás factores colinérgicos (calor, irritantes, humedad.) los cuales por estimulación a fibras nerviosas ocasionan el broncoespasmo del asma (3), y que en nuestro estudio se presentaron con una muy alta frecuencia como desencadenantes y/o exacerbantes.

Como sabemos las causas más frecuentes de los procesos infecciosos de vías aéreas superiores son virales(1,9,16), situación que no se pudo corroborar en nuestros pacientes por no contar con los medios, sin embargo se busco una correlación indirecta por medio de la biometría hemática, encontrando que en los 24 pacientes con factor IVAS, presentaron alteración en ésta.

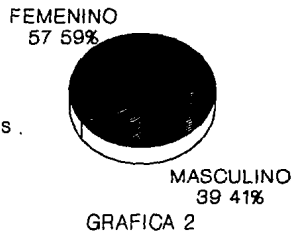
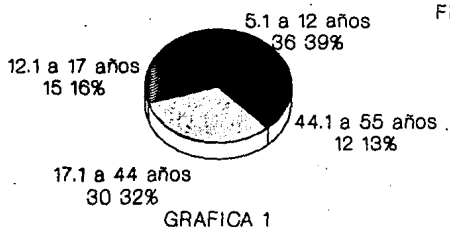
El asma como etiología multifactorial fué encontrado en mayor frecuencia; como se menciona en otros estudios el factor alérgico es el más frecuente lo cual concuerda con la literatura(7,8,25), encontrando este factor asociado a otros factores y solo 2 como causa de etiología única.

## CONCLUSIONES

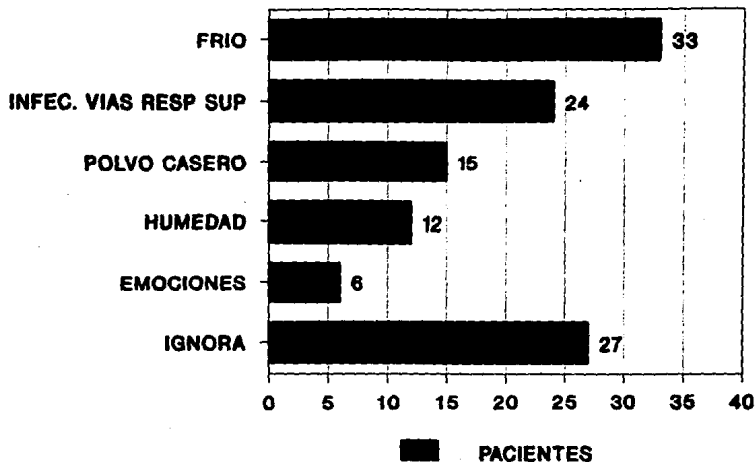
- 1.- La etiología del Asma en nuestro medio podría considerarse como multifactorial.
- 2.- La etiología alérgica y colinérgica son las causas más frecuentes del asma.
- 3.- La alergia no se encuentra como factor único sino asociado a otros factores principalmente colinérgicos



## CORRELACION CLINICO-ETIOLOGICA DEL ASMA FRECUENCIA POR EDADES Y SEXO

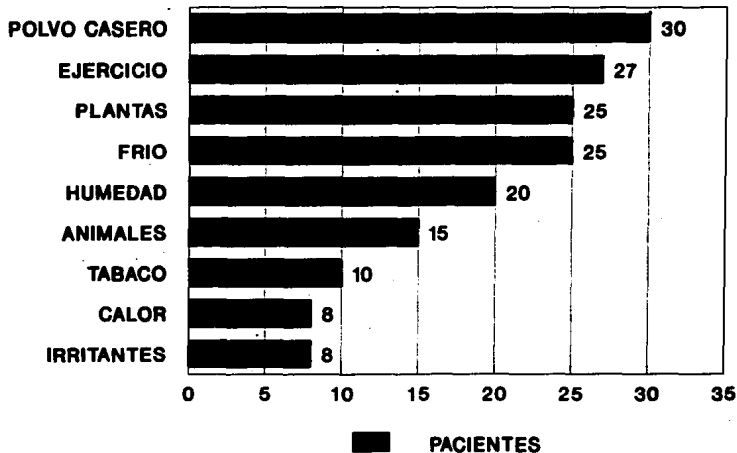


## CORRELACION CLINICO-ETIOLOGICA DEL ASMA CAUSAS DESENCADENANTES



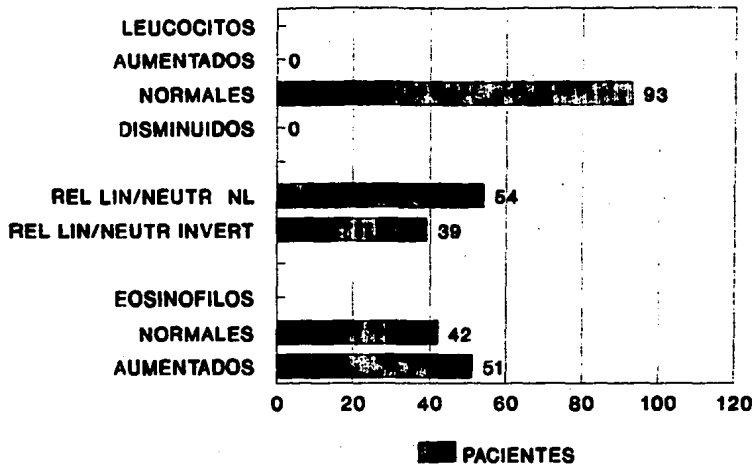
GRAFICA 3

## CORRELACION CLINICO-ETIOLOGICA DEL ASMA FACTORES EXACERBANTES



GRAFICA 4

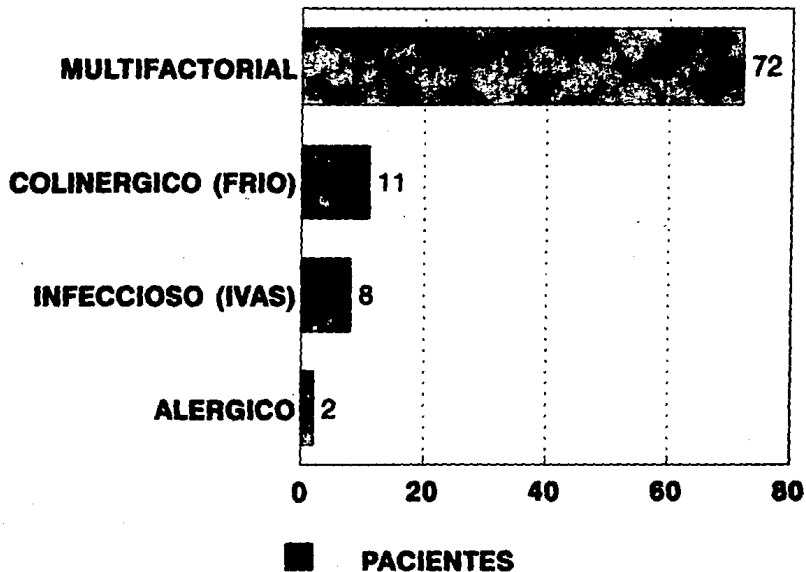
## CORRELACION CLINICOETIOLOGICA DEL ASMA BIOMETRIA HEMATICA



GRAFICA 5

# CORRELACION CLINICO-ETIOLOGICA DEL ASMA

## ETIOLOGIA



GRAFICA 6

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Frick O: Role of viral infections in asthma and allergy. Clin Rev Allergy 1988, 1:5-17
- 2.- Salazar Mallen: La Alergia en la teoría y en la práctica. México, Editorial Mendez Oteo, 1958, pp 245- 248.
- 3.- Samter M: Immunological Diseases.Fourth edition, Boston: Editorial Mc Graw-Hill, 1987; 1067-1106.
- 4.- Clark T.J. Godfrey S.,Lee T: Asthma. three edition, London, Editorial Capman and Hall, 1992:133-153.
- 5.- Derker CB,DalesR, Zanernbug M: Childhood Asthma and de indoor environment. Chest, 1991;100:922-26.
- 6.- Urbanek R: Allergy and asthma. Lung. 1990;168 suppl:163-7.
- 7.- Mathow E:Bronchial hiperritability: "Interrelation with the tipo I bronchial allergy in the physiopathogenesis of the asthmatic syndrome. Allergol Immunopathol. 1988;11: 147-53
- 8.- Ricci M., Romagnani S: Pathogenesis aspects of allergyc, respiratory syndromes. Ann Ital Med Int 1991 Jan; 6:183-91.
- 9.- Busse WW: Respiratory infection: Their role in airway responsiveness and pathogenesis of asthma. J Allergy Clin Immunol. 1990; 85:671-83.
- 10.-Senent C.J.,Reques FP. Pregrado Editorial Frama. Madrid, 1985; 233-295
- 11.-Jar NI, Calhoun WJ: Exercise induced asthma is not associated with mast cell activation or airway inflammation. J Allergy Clin Immunol. 1992;98:60-8.
- 12.-Ducolone A y cols. Gastroesophageal reflux in patients with asthma an chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1987;135:327-32
- 13.-Harrison y cols. Principios de Medicina Interna. 12a. edición, editorial Interamericana Mc Graw-Hill, 1991: 1212

- 14.-Casale TB. Neuropeptides and Lung J allergy Clin Immunol 1991;58(1):1-15
- 15.-Arzubiaga C, Morrow J, Roberts II J, Biaggioni I: Neuropeptides, J Allergy Clin Immunol 1991; 87:88-93.
- 16.-Sheth KK: Pathogenesis of asthma. Pediatrician. 1991; 18:257-6
- 17.-Pandora EC, Bernd WS, Takle: The effects of lipoxin A4 on airway responses in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1992;145:1281-1284.
- 18.-Lam S, Chan, Le Riche: Release of leukotriens in patients with bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 1988; 81:711-718
- 19.-Barnes PJ: New concept in the pathogenesis of bronchial hiperresponsiveness and asthma. J Allergy Clin Immunol 1989;83:1013-23
- 20.-Weis ST, Tosteson TD, Segal MR, Tager IB. Effects of asthma on pulmonary function in children. Am Rev Respir Dis 1992; 145:58-64
- 21.-O'Connell EJ, Rojas AR, Sachsmi: Cough tipe asthma a review. Ann Allergy 1991, 66 :278-282
- 22.-Mufios López : Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia. Espaa Ediciones Doyma 1989;185-230
- 23.-Ros SP: Emergency management of childhood bronchial asthma a multicenter survey. Ann allergy; 1991;66:213-34
- 24.-Tanazaki Y, y cols. Asthma Classification by pathophysiology and IgE-mediated Allergic reaction: new concepts for classification of asthma. Acta Med Okayama:1992, 45(5): 381-7
- 25.-Kanner M, Lemanske: Rhinitis and Asthma, JAMA 1992; 268(20): 1807-1829.