



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ASMA

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
SUBESPECIALISTA EN
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

PRESENTA
DR. JUAN MANUEL ZARAGOZA BENITEZ

TUTOR
DRA. SOCORRO OROZCO MARTINEZ



MEXICO, D.F.

2014



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 esta 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.

Asma



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA
PEDIATRICA
UNAM



DRA. SOCORRO OROZCO MARTINEZ
TUTOR DE TESIS
JEFA DEL SERVICIO DE ALERGIA PEDIATRICA

INDICE

DEFINICION.....	1
EPIDEMIOLOGIA.....	1
FACTORES DE RIESGO.....	3
FACTORES PROTECTORES.....	4
FISIOPATOLOGIA.....	4
DIAGNOSTICO.....	5
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	8
TRATAMIENTO.....	9
BIBLIOGRAFIA.....	14

Asma

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia, en la actualidad es un reto diagnóstico para el médico. Si bien en el último decenio se ha reportado disminución en el número de admisiones hospitalarias en la edad pediátrica, diversos estudios reportan incremento en la frecuencia del asma, principalmente en menores de cuatro años.

La importancia de esta patología radica en que aproximadamente el 19.9% de los niños presentan por lo menos un episodio de sibilancias antes de los tres años, el 15% presentan sibilancias entre los 3 y 6 años de vida y el 13% persiste con sibilancias durante los primeros seis años de vida. Por esta variedad de presentación clínica se sugiere que diversos factores están relacionados para el desarrollo de este síndrome llamado asma.

Definición

Es una enfermedad crónica inflamatoria de la vía aérea en la que participan diversas células como eosinófilos, células cebadas y linfocitos T. En individuos susceptibles la inflamación causa episodios recurrentes de disnea estertorosa audible a distancia con sensación de opresión del tórax, acompañado de tos, sibilancias y expectoración fundamentalmente matutina. Estos síntomas están asociados a limitación de la función pulmonar con obstrucción de las vías aéreas, parcialmente reversible en forma espontánea o con tratamiento, la inflamación produce aumento de la hiperreactividad de las vías aéreas a diversos estímulos.

Epidemiología

Los estudios de la ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) en adultos y el ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) en niños han contribuido enormemente a conocer la prevalencia del asma en el mundo. De estos programas se ha podido concluir lo siguiente: la prevalencia del asma se ha incrementado

a nivel mundial, el asma es más frecuente en países de occidente y menos común en países en desarrollo, la prevalencia del asma es mayor en países anglosajones y aumenta en países en desarrollo conforme se urbanizan.

En EUA es la patología más común en los servicios de admisión hospitalaria pediátrica, en ese país se reportan anualmente más de dos millones de visitas al pediatra. La prevalencia varía de 3.6% a 9.5%, algunos estudios sugieren que 12 a 16% de los niños que viven en zonas urbanas presentan asma, a diferencia de los niños de zonas rurales, en quienes se reporta 5 a 7%. La incidencia anual es diferente dependiendo del grupo de edad, reportándose de 0 a 4 años de edad en 1.4% en niños y 0.9% en niñas, en el grupo de 5 a 9 años en 1.0% en niños y 0.7% en niñas, y en el de 10 a 14 años en 0.2% en niños y 0.3% en niñas. Por último la mortalidad descrita es de 3.2 a 10.8 por 100 000.

Factores de riesgo

Existen factores de riesgo exógenos y endógenos:

En el primer grupo (exógenos) se tiene a las infecciones virales (virus sincitial respiratorio, el cual causa hasta el 70% de los cuadros de bronquiolitis, rinovirus, parainfluenza, influenza, adenovirus); tabaquismo materno (diversos estudios reportan que hijos de madres que fuman una cajetilla/día tienen 1.4 a 1.8 veces más riesgo de desarrollar síntomas de las vías respiratorias bajas); contaminación ambiental (ozono, dióxido de nitrógeno) y alérgicos (aproximadamente el 80% de los pacientes con asma son sensibles por lo menos a uno de los alérgenos más comunes).

En el segundo grupo (endógenos) están los factores genéticos (principalmente en el cromosoma 5q); género (relación hombre: mujer de 2: 1 en menores de 14 años), raza (2.5 veces más frecuente en afroamericanos que en caucásicos) y estado socio económico (en poblaciones pobres afroamericanas se ha encontrado una mayor prevalencia); factores prenatales y posnatales (bajo peso al nacimiento, menor edad gestacional, aporte de oxígeno y ventilación por presión positiva posnatal, tabaquismo materno en el embarazo, poca ganancia ponderal gestacional, control prenatal irregular) y

factores anatómicos (estrechamiento de vía aérea y disminución de la elasticidad del pulmón).

Factores protectores

Existe la hipótesis que las infecciones bacterianas a edades tempranas, estimulan la producción de citocinas Th1, las cuales inhiben el predominio Th2 (IL-4) provocando una menor respuesta alérgica, a este mecanismo se le conoce como la teoría de la higiene.

Fisiopatología

Fisiológicamente, la hiperreactividad bronquial está caracterizada por una disminución del flujo aéreo bronquial posterior a la broncoprovocación con metacolina o histamina. Sin embargo, puede también ser provocada por otros factores como ejercicio, aire frío, infección de vía aérea, humo de tabaco y alergenos.

Macroscópicamente encontramos hiperinflación pulmonar, hipertrofia de músculo liso, adelgazamiento de la lámina reticularis, edema de mucosa, degradación de células epiteliales e hipersecreción de glándulas mucosas.

A nivel microscópico se caracteriza por incremento en eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas en tejido bronquial, secreción bronquial y moco. En un inicio los leucocitos migran a la vía aérea por activación de linfocitos T-CD4, así mismo los linfocitos T activados liberan mediadores inflamatorios de los eosinófilos, células cebadas y linfocitos. Los linfocitos TH2 producen IL-4, IL- 5 e IL-13. La IL-4 y la IL-13 son importantes en el "switch" de IgM a IgE.

La producción de IgE por alergenos provoca desgranulación de las células cebadas, produciendo histamina, leucotrienos y otros mediadores que intervienen en la inflamación de la vía aérea. Mientras que la IL-5 activa y recluta a los eosinófilos. Por tanto, ciclos repetitivos de estos mecanismos de inflamación en los pulmones pueden producir cambios estructurales de la vía aérea (remodelación).

¿Como realizar el diagnóstico de asma?

En primer lugar tenemos que elaborar una historia clínica completa, se debe iniciar con los antecedentes familiares de alergia o asma; condiciones ambientales del medio en donde habita; historia de enfermedades asociadas frecuentemente con asma como rinitis alérgica, dermatitis atópica, sinusitis, etc.; terapéutica empleada en estos padecimientos; descripción precisa de los síntomas; etc.

Asimismo la exploración física deberá incluir examen nasal, de oídos, de orofaringe, campos pulmonares (valorando frecuencia respiratoria, datos de dificultad respiratoria, sibilancias o estertores), características de la piel buscando datos de atopia, etc.

Los principales signos y síntomas son:

Sibilancias recurrentes. Son el signo más sugestivo de asma, se ha descrito que niños con bronquiolitis por virus sincitial respiratorio en el primer año de vida, tras un seguimiento posterior de cinco años, presentaron síntomas de asma, principalmente sibilancias.

Tos de predominio nocturno. Es el síntoma más constante y es un indicador temprano de empeoramiento. El asma puede tener tres tipos de presentación clínica de la tos: el primero es el predominio de tos en asma, la cual es el síntoma principal del cuadro clínico y se acompaña de otras manifestaciones como disnea y sibilancias; el segundo es la variante de tos en asma, la cual no se acompaña de los síntomas clásicos; y la última es la tos seca crónica que persiste posterior a un manejo adecuado del asma, y que puede ser causada por otras patologías, como rinitis. Así mismo, se ha reportado que en algunas ocasiones en pacientes con tos crónica y asma estable, la tos no se encuentra correlacionada con cambios en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) o flujo espiratorio pico.

Opresión torácica recurrente. Las características varían en su localización, se puede encontrar esternal, parasternal, de predominio izquierdo, punzante, etc. Algunos estudios reportan incidencia de 20% de dolor torácico en niños con asma inducida por el ejercicio.

Sin embargo, se deben de tener en cuenta otros factores como es el flujo espiratorio pico para clasificar la severidad del asma. Mediante la iniciativa global para el asma se crearon esquemas en donde se clasificó el grado de severidad del asma y con base a estos estadios se estableció la terapéutica que deberían de recibir los enfermos (cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de la severidad en adultos y niños mayores de cinco años			
	Síntomas	Síntomas nocturnos	PEF (Flujo espiratorio pico)
Asma Severa Persistente	Continuos Actividad Física Limitada	Frecuentes	Menor 60% estimado Variabilidad mayor de 30%
Asma Moderada Persistente	Diario Uso diario de β_2 -agonistas Ataques afectan actividad	Más de 1 vez por semana	Entre 60 a 80% del estimado Variabilidad mayor de 30%
Asma Leve Persistente	Más de 1 vez por semana, pero menos de 1 día	Más de 2 veces al mes	Mayor de 80% estimado Variabilidad de 20 a 30%
Asma Leve Intermitente	Menos de 1 vez por semana Asintomático con PEF normal entre los ataques	Menos de 2 veces al mes	Mayor de 80 % estimado Variabilidad menor 20%

Existe también la clasificación de la severidad en niños menores de cinco años, en los cuales es difícil de realizar una prueba para valorar el flujo espiratorio pico, por la falta de colaboración en dicha medición, por lo cual se proponen solo la sintomatología y su presencia nocturna (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de la severidad en niños menores de cinco años		
	Síntomas	Síntomas nocturnos
Asma Severa Persistente	Continuos Actividad Física Limitada	Frecuentes
Asma Moderada Persistente	Diario Uso diario de β_2 -agonistas Ataques afectan actividad	Más de 1 vez por semana
Asma Leve Persistente	Más de 1 vez por semana, pero menos de 1 día	Más de 2 veces al mes
Asma Leve Intermitente	Menos de 1 vez por semana Asintomático entre los ataques	Menos de 2 veces al mes

Como se ha visto existen criterios clínicos para el diagnóstico de asma, pero también se debe apoyar en exámenes paraclínicos como radiografías, pruebas de función pulmonar, prueba de provocación bronquial y exámenes de laboratorio.

- Radiografía: en asma leve es normal, pero en asma severa existirán signos de atrapamiento aéreo; su principal indicación es para descartar complicaciones como atelectasia, neumotórax y neumomediastino, o cuando el diagnóstico es incierto o falla al tratamiento. Sin embargo, también existen reportes en donde se recomienda la realización de radiografía de tórax en niños con un primer cuadro de broncoespasmo.
- Pruebas de función pulmonar: se utilizan diversos tipos de pruebas, en las que se incluyen el flujo espiratorio pico, la espirometría, la pletismografía, etc.; aquí señalaremos las dos primeras. En relación al flujo espiratorio pico es una prueba útil, por su fácil disponibilidad y utilidad en pacientes mayores de cuatro años, es adecuada para la monitorización ambulatoria; sin embargo, en ocasiones sus

valores pueden ser inciertos, ya que la prueba depende totalmente del esfuerzo del menor. Por otra parte, la espirometría está indicada en niños mayores de seis años, las principales mediciones realizadas son la capacidad vital forzada (FVC) , el FEV₁ y el flujo espiratorio forzado 25-75% (FEF 25-75%). Las pruebas se deben realizar antes y después de la administración de un β_2 agonista inhalado. Aumentos del 12% para el FVC y el FEV₁, y del 25% para el FEF 25-75% posterior al broncodilatador, se considerarán significativos.

- Prueba de provocación bronquial: está indicada en niños con examen físico normal, síntomas leves intermitentes y espirometría normal; las más comúnmente utilizadas son la metacolina, la histamina y el ejercicio.
- Exámenes de laboratorio: se utilizan como métodos de apoyo para realizar el diagnóstico; por ejemplo, biometría hemática con eosinofilia, niveles de IgE (la formación de IgE antígeno específica se encuentra hasta los 2 a 3 años de edad, por lo que el asma inducida por aeroalergenos no es común en el primer año de vida; sin embargo, los niveles elevados de IgE total al primer año de vida se han encontrado como un factor de riesgo de importancia para presentar sibilancias).

Diagnóstico diferencial

Se deberá de realizar con padecimientos de vías aéreas pequeñas: agudas (bronquiolitis aguda, infección por *Mycoplasma pneumoniae* e infecciones agudas bacterianas) y persistentes o recurrentes (reflujo gastroesofágico, fístula gastroesofágica, incoordinación cricofaríngea, fibrosis quística, enfermedad pulmonar supurativa, broncomalacia y bronquiolitis obliterante),

También con padecimientos de las vías aéreas grandes: agudas (cuerpo extraño o tapones mucosos) y recurrentes o persistentes (cuerpo extraño, anillos vasculares, tuberculosis endobronquial, tumores o quistes en mediastino, adenopatías mediastinales, estenosis o membranas traqueales, traqueomalacia, fístula traqueoesofágica, enfisema lobar congénito). Y otras: síndrome del cilio inmóvil, inhalación de hidrocarburos,

deficiencias de cartílago bronquial, semiahogamiento, reacciones alérgicas, atresia de coanas y cardiopatías.

Tratamiento

Las metas del tratamiento y control del asma son las siguientes: Ausencia de síntomas o presencia mínima de síntomas, incluyendo los nocturnos; ausencia de exacerbaciones o presencia mínima; sin limitaciones en la actividad física; uso mínimo de medicamentos de rescate, ausencia o presencia mínima de efectos adversos de los medicamentos y pruebas de función pulmonar normal. No existe un medicamento, una medida terapéutica, una vacuna o un solo médico que aislado sea suficiente. El tratamiento deberá ser integral. En los últimos años el empleo de los esteroides inhalados ha revolucionado el tratamiento del asma infantil, con reducción de la morbilidad y mortalidad en forma importante. Recientemente los antileucotrienos son un excelente complemento antiinflamatorio sobre todo en aquellos niños que requieren aumento de esteroides para su control. La experiencia de los autores en asma infantil leve y moderada los medicamentos se dividen en sintomáticos y preventivos.

Los sintomáticos son: broncodilatadores β_2 de corta acción, teofilinas de corta y larga acción (oral y endovenosa), anticolinérgicos, esteroides orales, expectorantes y antibióticos (en caso de infección asociada).

Los preventivos son: cromonas, ketotifeno, esteroides inhalados, antileucotrienos e inmunomoduladores.

Un buen esquema terapéutico deberá ser complementado con un buen control ambiental, educación para el paciente y una buena relación médico paciente.

En relación al control ambiental una de las medidas más importantes es el evitar el tabaquismo pasivo en los niños, otro es el control de ácaros limpiando zonas que pueden acumular polvo como muebles, cortinas y libreros, evitar cambios bruscos de temperatura,

proporcionar al niño la habitación más soleada y menos húmeda, procurar cuando esto sea posible que duerma solo. Evitar según el caso las mascotas intradomiciliarias.

β_2 agonistas de acción corta (p. ej., Salbutamol)

El mecanismo de acción selectiva sobre receptores β_2 de los bronquios produce relajación del músculo liso, inhiben la liberación de mediadores químicos de las células cebadas del bronquio. Son efectivos en el tratamiento del asma infantil inducida por alérgenos y el asma inducida por ejercicio. Los efectos indeseables más frecuentes son la taquicardia. El empleo continuo puede inducir tolerancia, por lo que sólo se indica por razón necesaria.

β_2 agonistas de acción prolongada (p. ej., Salmeterol y formoterol)

Estos fármacos producen excelentes efectos de broncoprotección y broncodilatación por lo menos durante 12 h, permitiendo un mejor control de los síntomas; sin embargo, no se recomiendan como monoterapia en asma moderada. Son generalmente seguros, y los efectos adversos (cefalea, palpitaciones) aparecen sólo en pacientes sensibles. No tienen ningún efecto antiinflamatorio por lo que se recomienda su empleo en asociación con los esteroides inhalados.

Cromonas (p. ej., Cromoglicato de sodio)

Es un medicamento antiinflamatorio que provoca beneficios a largo plazo en pacientes con asma. En un estudio multicéntrico (Eigen et al.) se encontró mejoría matutina del flujo espiratorio pico y reducción de los cuadros de exacerbación del asma.

Anticolinérgicos (p. ej., Bromuro de ipratropio)

Son menos efectivos que los β_2 agonistas como broncodilatadores, pero pueden potenciar el efecto de los β_2 cuando se emplean asociados. En un estudio se encontró que en niños mayores de seis años, el uso de bromuro de ipratropio o placebo, combinados con

albuterol, esteroides sistémicos y oxígeno, se asoció a una estancia hospitalaria más corta en el primer grupo.

Metilxantinas (p. ej., Teofilinas)

Su empleo se ha reducido desde la aparición de los β_2 agonistas, tienen un excelente efecto broncodilatador, pero a dosis elevadas tienen muchos efectos colaterales como: náuseas, cefalea, hipertensión y palpitaciones.

Esteroides inhalados (p. ej., Fluticasona, budesonida, etc)

Son los mejores medicamentos antiinflamatorios para el tratamiento del asma a cualquier edad, su acción radica fundamentalmente en reducir el infiltrado crónico de eosinófilos de las vías aéreas. Los efectos adversos a dosis moderadas o periodos menores de 12 semanas no se han reportado.

Antileucotrienos (p. ej., Zafirlukast, montelukast, pranlukast)

Son potentes inhibidores del LTE 4, el cual a su vez estimula el flujo de eosinófilos al área inflamatoria. Son efectivos en el asma inducida por alergenicos, asma por ejercicio, asma por aire frío y asma por aspirina. También previenen la exacerbación del asma cuando se inicia la reducción de los corticosteroides a dosis elevadas.

Esteroides orales (p. ej., Prednisona, prednisolona, betametasona, deflazacort)

La dosis, vía de administración y tiempo de administración debe de ser valorada en cada paciente y en el mismo paciente en cada cuadro agudo de asma. Se sabe que periodos de tratamiento menores a 1 semana no afecta el eje corticosuprarrenal.

Inmunoterapia

La inmunoterapia específica con alérgenos modifica la respuesta Th2 a respuesta Th1, lo que se llama "desviación inmune", la cual produce inducción de tolerancia, anergia o hiporrespuesta. Los principales mecanismos de acción de la inmunoterapia son: aumento de IgG específica, incremento de IgE específica en los tres primeros meses, posteriormente disminución en los siguientes dos años, aumento en la producción de IFN gamma, disminución en la síntesis de IL-4, incremento en la producción de IL-10, etc.

A continuación se mostrarán los cuadros de tratamiento sugeridos por la iniciativa global para el asma, según la severidad del cuadro (cuadro 3 y 4).

Cuadro 3. Tratamiento en adultos y niños mayores de cinco años		
	Preventivo a largo plazo	Alivio rápido
Asma Severa Persistente	Medicación diaria Corticosteroide inhalado (800 a 2000 µg) Broncodilatadores de acción prolongada (β ₂ agonistas o teofilina) En tabletas o jarabe y corticosteroides en tabletas o jarabe	Broncodilatador de acción corta (β ₂ agonista inhalado PRN)
Asma Moderada Persistente	Medicación diaria Corticosteroide inhalado (500 µg) si es necesario Broncodilatadores de acción prolongada, especialmente para síntomas nocturnos Considerar antileucotrienos, en pacientes sensibles a la aspirina y para prevenir broncoespasmo inducido por ejercicio	Broncodilatador de acción corta (β ₂ agonista inhalado PRN, sin exceder 3 a 4 aplicaciones/día)
Asma Leve Persistente	Medicación diaria Corticosteroide inhalado (200 a 500 µg) o cromoglicato, nedocromil o teofilina de acción prolongada Broncodilatadores de acción prolongada, especialmente para síntomas nocturnos Se pueden considerar antileucotrienos	Broncodilatador de acción corta (β ₂ agonista inhalado PRN, sin exceder 3 a 4 aplicaciones/día)
Asma Leve Intermitente	No es necesario	Broncodilatador de acción corta (β ₂ agonista inhalado PRN, sin exceder 3 a 4 aplicaciones/día) (β ₂ agonista inhalado o cromoglicato previo al ejercicio o exposición a alérgenos)

Cuadro 4. Tratamiento en niños menores de cinco años

	Preventivo a largo plazo	Alivio rápido
Asma Severa Persistente	Medicación diaria Corticosteroides inhalados (MDI con espaciador y máscara facial más de 1000 µg/día) o (esteroide nebulizado más de 1000 µg/día dos veces al día) De ser necesario esteroides orales en dosis más bajas	Broncodilatador de acción corta (β ₂ agonista inhalado PRN) o (bromuro de ipatropio) o ((β ₂ agonistas en tabletas o jarabe)
Asma Moderada Persistente	Medicación diaria Corticosteroides inhalados (MDI con espaciador y máscara facial más de 400 a 800 µg/día) o (esteroide nebulizado más de 400 a 800 µg/día dos veces al día)	Broncodilatador de acción corta (β ₂ agonista inhalado PRN) o (bromuro de ipatropio) o (β ₂ agonistas en tabletas o jarabe) sin exceder 3 a 4 tomas/día
Asma Leve Persistente	Medicación diaria Corticosteroides inhalados (200 a 400 µg/día) o cromoglicato Utilizar MDI con espaciador y máscara facial o utilizar nebulizador	Broncodilatador de acción corta (β ₂ agonista inhalado PRN) o (bromuro de ipatropio) o (β ₂ agonistas en tabletas o jarabe) sin exceder 3 a 4 tomas/día
Asma Leve Intermitente	No es necesario	Broncodilatador de acción corta (β ₂ agonista inhalado PRN) o (bromuro de ipatropio) o (β ₂ agonistas en tabletas o jarabe) sin exceder 3 tomas a la semana

Bibliografía.

Beasley R, Crane J, W C, Pearce N: Prevalence and etiology of asthma.
J Allergy Clin Immunol 2000;105:5466-472.

Beasley R, Ellwood P, Asher I: International patterns of the prevalence of pediatric asthma: The ISAAC program. Pediatr Clin North Am 2003;50(3):539-553.

Fireman P: Understanding Asthma Pathophysiology. Allergy and Asthma Proc 2003;24:79-83.

Frew A: Immunotherapy of allergic disease. Assessment And Modulation Of the Immune Response. J Allergy Clin Immunol 2003; 111:5712-719.

Gaspar A, Morais-Abneida M, Pires G et al: Risk Factors for Asthma Admissions in Children. Allergy and Asthma Proc 2002;23: 295-301.

Gern J, Lemanske R: Infectious triggers of pediatric asthma. Pediatr Clin North Am 2003;50:555-575.

Graham L: Balancing safety and efficacy in the treatment of pediatric asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:5560-566.

Hamilton R, Adkinson N: Assessment And Modulation of The Immune Response. J Allergy Clin Immunol 2003; 111 :5687 -701.

Huerta J: Asma bronquial infantil. Tratamiento. Rev Alerg Asma Inmunol Pediatr 2001;10:72-76.

Kelly HW; The assessment of childhood asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(3):593-608.

Laloo U, Barnes P, Fan Chung K; Pathophysiology and clinical presentations of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(5):591-S97.

Liu A, Murphy J: Hygiene hypothesis: Fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:471-478.

Martínez F, Wright A, Taussig L et al.: Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332: 133-138.

Medical Section of the American Lung Association: Standardization of spirometry, *AmJ Respir Crit Care Med* 1994; 152: 1107-1136.

McFadden E: Natural history of chronic asthma and its long-term effects on pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:5535-539.

Middleton E; *Allergy, Principles and Practice*. Mosby 5th. Edition. 1998:877-900.

NHLBI. WHO. Global Initiative for Asthma. 2002. <http://www.ginasthma.com>

Nimmagadda S, Evans R: *Allergy: Etiology and Epidemiology*. *Pediatr Rev* 1999;20(4):111-115.

Randolph Q: Ipratropium Bromide Plus Nebulized Albuterol for the Treatment of Hospitalized Children with Acute Asthma. *Pediatr* 2002;110(2):465.

Sly P, Hibbert M; Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1989;7: 153-158.

Soto M, Acuña V: Evaluación Clínica del Asma. En: Reyes MA, Aristizábal-Duque G, Leal-Quevedo FJ: Neumología Pediátrica. 4a ed. Editorial Panamericana 2001:636-642.

Stempel D: The pharmacologic management of childhood asthma.

Pediatr Clin North Am 2003;50(3):609-629.

Tamaoki J, Kondo M, Sakai N et al.: Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1235-1240.

Taussig L, Wright A, Holberg C et al.: Tucson children's respiratory study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol 2003;111:661-675.

Walsh- Kelly C, Kim M, Hennes H; Chest Radiography in the Initial Episode of Bronchospasm in Children: Can Clinical Variables Predict Pathologic Findings? Ann Emerg Med 1996;28:391-395.

Weins L, Sabath R, Ewing L et al.: Chest pain in otherwise healthy children and adolescent caused by exercise-induced asthma. Pediatrics 1992;90(3);350-353.

Yunginger J, Ahlstedt S, Eggleston P et al.: Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 1077- 1084.