

# Asma

Juan José L. Sienra-Monge, M.C.,<sup>(1)</sup> Blanca E. del Río-Navarro, M.C.,<sup>(1)</sup>  
Manuel Baeza-Bacab, M.C.<sup>(2)</sup>

A pesar de que el asma es un padecimiento conocido desde hace muchos años, no se tiene una definición clara y precisa de él.

En 1991 se reunió un grupo internacional de expertos para llegar a un mejor entendimiento del problema, lo que dio como fruto la creación de guías para el diagnóstico y el manejo del asma, y recientemente, junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se creó el programa "Iniciativa global para el asma" (GINA, por sus siglas en inglés), a partir del cual se unificó el criterio para definir lo que es ese padecimiento; así, se concluyó que el asma es un proceso inflamatorio pulmonar crónico, asociado a la hiperrespuesta de la vía aérea con limitación del flujo aéreo y síntomas respiratorios.<sup>1-3</sup>

La limitación del flujo aéreo está dada por: broncoespasmo agudo, edema de la pared bronquial, formación de tapones de moco e inflamación, y recientemente se ha agregado lo que se conoce como "remodelación bronquial".<sup>4</sup>

Desde el punto de vista conceptual, el asma ha dejado de ser un padecimiento que presenta un cuadro obstructivo reversible y esporádico de la vía aérea, para convertirse en otro donde la hiperreactividad bronquial (HB) secundaria al proceso inflamatorio crónico es fundamental.

Para entender la HB, debemos remarcar cuál es la reactividad bronquial normal. La vía aérea, al ser una estructura dinámica, modifica su calibre ante diversos estímulos (broncodilatación para recibir mayor cantidad de aire, con el ejercicio, o bien, broncoconstricción para disminuirlo al inhalar irritantes); en estas situaciones el individuo no percibe los cambios que se suceden,<sup>5</sup> pero cuando hay una respuesta broncoconstrictora exagerada ante estímulos que no afec-

tarían a cualquier sujeto en condiciones normales entonces nos estaríamos enfrentando a una HB.<sup>6</sup> Para corroborar lo anterior, debemos realizar pruebas de función pulmonar con reto bronquial, las cuales resultan positivas cuando hay una disminución de los flujos espiratorios mayor a 15% respecto al basal del paciente o cuando se presentan síntomas (tos, sibilancia y falta de aire). Cuando estas pruebas de reto se realizan con fármacos, que de antemano sabemos condicionan broncoconstricción en todos los individuos (histamina, metacolina), la respuesta es dosis-dependiente, o sea que hay una dosis máxima con la cual todas las personas responden y otras menores con las que sólo los hiperreactores se ven afectados. Si se realizan las pruebas con estímulos como el agua, el ejercicio o los alérgenos, se considera que las personas sensibles a ellos presentan HB específica.<sup>7,8</sup>

Para que la HB se exprese deben participar los factores genéticos que determinan el nivel de respuesta, y si se asocian con otros como la atopia, se potencializan.<sup>9</sup> Existen otros padecimientos provocados por infecciones virales en la infancia (bronquiolitis), que pueden condicionar una hiperreactividad bronquial adquirida y transitoria.<sup>10-11</sup>

## Prevalencia del asma

Existe una gran variabilidad en los datos sobre la prevalencia del asma en el mundo; en niños de países como Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos de América (EUA) e Inglaterra varía entre 8 y 24%, mientras que en muchos otros países el dato se desconoce.<sup>12,13</sup>

En México hay diversos estudios basados en cuestionarios no validados en población escolar, donde se ha encontrado una prevalencia acumulada cercana

(1) Departamento de Neumología y Alergia, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México.

(2) Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, México.

a 12%,<sup>14</sup> mientras que en un estudio llevado a cabo en la ciudad de Cuernavaca con metodología validada internacionalmente se encontró, cuando se tiene el diagnóstico de asma o bronquitis asmática, una prevalencia cercana a 6%.<sup>15</sup>

Lo más alarmante es que hay datos claros que sugieren que esta prevalencia va en aumento, sin que se conozca la causa precisa, aunque se ha asociado con ello la conversión de zonas rurales en urbanas, las modificaciones en el medio ambiente intradomiciliario (construcción, materiales sintéticos, poca ventilación, etc.), la mayor presencia de ácaros del polvo, así como factores socioeconómicos.<sup>16</sup>

Se ha dicho que la contaminación del aire puede ser la causa de este aumento, pero estudios realizados en la Alemania unificada han revelado que es más importante la contaminación intradomiciliaria que la extramuros.<sup>17</sup>

Otro de los indicadores que han aumentado es la mortalidad por asma; inicialmente se pensó que se debía a cambios en los certificados de defunción, pero según estudios hechos en EUA,<sup>18,19</sup> se ha demostrado que este incremento es real. Contrario a esto, Vargas y colaboradores<sup>20</sup> encontraron una disminución en el número de defunciones en nuestro país. El carácter contradictorio de estos datos quizá se deba a que esos estudios se han llevado a cabo con una metodología diferente y a que muchas veces la información recabada no contiene los indicadores necesarios para clasificar correctamente las enfermedades.

La calidad de vida de estos pacientes puede llegar a limitarlos significativamente, pues en algunos casos existe incapacidad física, o bien, un alto grado de ausentismo escolar y laboral que provoca pérdidas socioeconómicas muy importantes.

Sabemos que la enfermedad puede dar inicio en los primeros años de vida y que aproximadamente 80% de los pacientes ya presentan síntomas a los cinco años; en la infancia predomina el sexo masculino, y entre los adultos, las mujeres son las más afectadas.<sup>21</sup> Cerca de la mitad de los niños que tuvieron síntomas leves dejaron de sentirlos en la adolescencia, y no se tiene una idea clara del porqué.<sup>11</sup>

## Fisiopatología

Podemos dividir la respuesta asmática en dos: la inmediata (RI) y la tardía (RT). La primera es de inicio rápido, se presenta minutos después de la exposición al desencadenante y alcanza su pico máximo a los 15 minutos, con una duración de 1 a 2 horas; progresa rápidamente y se presenta en 35% de los casos. Su característica principal es que depende del espasmo

del músculo liso bronquial y afecta las vías aéreas de grueso calibre.

La RT, por su parte, inicia de 2 a 4 horas después del estímulo; su máxima acción se presenta entre 5 y 12 horas después, y puede llegar a durar varios días; progresa lenta e intensamente y afecta a las vías de pequeño calibre; se presenta en 25% de los pacientes. Los broncodilatadores tienen poco efecto, por lo que se considera que la broncoconstricción, en esta etapa, no es tan importante como la inflamación.

El 40% restante presenta ambas fases, es decir, tiene una respuesta dual (RD).

En el paciente alérgico, la respuesta se lleva a cabo cuando los alérgenos del medio ambiente, inoocuos para la mayoría de la gente, penetran a través de las mucosas y se ponen en contacto con la inmunoglobulina E (IgE) específica, que está fija a un receptor de alta afinidad en las células cebadas; al unirse con los alérgenos se forman puentes, lo que provoca la activación celular, con un aumento en el calcio intracelular, y la liberación de mediadores vasoactivos, quimiotácticos y amplificadores de la respuesta inflamatoria.<sup>22</sup>

El asma no necesariamente tiene que tratarse de un evento alérgico; hay otros estímulos que pueden ser los iniciadores y los que activen las células cebadas.

Para comprender mejor la fisiopatología del asma, tomaremos como ejemplo la activación inmunoalérgica, que puede ser aplicable a cualquier otro tipo de activación únicamente cambiando el "gatillo disparador". Al iniciar la respuesta se forman los puentes de IgE y alérgeno y se estimulan las células cebadas, lo que da como resultado la liberación de mediadores químicos que se dividen en: a) primarios o preformados (histamina, enzimas y factores quimiotácticos de neutrófilos y eosinófilos); b) los que se crean a partir de lipopolisacáridos de la membrana celular, por metabolismo del ácido araquidónico, y son llamados "de novo", algunos de los cuales son las prostaglandinas (Pg) E2, D2 y F2 alfa, los tromboxanos, los leucotrienos (LT) B4, C4, D4 y E4 y el factor activador de plaquetas (PAF), y c) los que se producen de la matriz granular, como los peroxidasas, proteasas y el proteoglicano de heparina.

El 10% de las sustancias liberadas corresponde a la histamina, que induce broncoconstricción y vasodilatación. La PgD2 provoca vasodilatación y es considerada como un mediador de anafilaxia, mientras que la PgF2 alfa causa broncoconstricción. Los tromboxanos A2 son vasodilatadores broncogénicos y activadores plaquetarios. Actualmente se ha identificado también cuáles son los efectos de los leucotrienos: el B4 es quimioatrayente de neutrófilos y el C4, D4 y E4 inducen broncoconstricción y aumentan la permeabi-

lidad capilar. El PAF, que también se produce en neutrófilos, monocitos y plaquetas, es 1 000 veces más potente que la histamina y posee un factor quimiotáctico para polimorfonucleares (PMN); asimismo, ocasiona la degranulación plaquetaria con liberación de serotonina, lo que aumenta la permeabilidad vascular y a su vez produce un factor liberador de histamina (HRF-P). Por otro lado, la bradicinina aumenta la permeabilidad vascular y causa contracción del músculo liso.<sup>23,24</sup>

Los mediadores mencionados intervienen en la fase inmediata, cuyas principales consecuencias son la broncoconstricción, la vasodilatación y el edema.

Los factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos atraen a estas células que, al activarse, liberan sustancias químicas capaces de causar broncoconstricción, edema, inflamación y degranulación de células cebadas. En parte, son responsables de la RT, al igual que los mediadores inflamatorios de anafilaxia (LTB<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>), los factores activadores y liberadores de histamina, así como los macrófagos.<sup>22</sup>

Para favorecer la respuesta, se requiere que las diferentes células migren al tejido; para ello, es necesaria la presencia de moléculas de adhesión (selectinas, integrinas, caderinas y una superfamilia de inmunoglobulinas), las cuales se expresan en las superficies endoteliales o en la superficie celular de los leucocitos. A su vez, estas moléculas deben interactuar con las de adhesión intracelulares (ICAM-1) y vasculares (VCAM-1), para que se forme una firme adherencia sobre el endotelio vascular; la presencia y la interacción de estas últimas permite asimismo un mayor reclutamiento de eosinófilos a nivel pulmonar.<sup>25,26</sup>

Además de todas estas interacciones hay algunos mecanismos neurológicos involucrados, como los colinérgicos, adrenérgicos y no colinérgicos-no adrenérgicos.

La activación colinérgica directa (muscarínica) se asocia con un incremento en los niveles del guanosín monofosfato cíclico (GMPc), lo que causa broncoconstricción y disminuye la estabilidad de las células cebadas; ello a su vez libera mediadores químicos, que pueden ser bloqueados por la atropina.<sup>27</sup>

Cuando se estimulan las fibras nerviosas inhibitorias no adrenérgicas se liberan péptidos que son potentes broncodilatadores, mientras que la activación de las fibras excitatorias no colinérgicas resulta en la liberación de péptidos que inducen broncoconstricción, secreción de moco e inflamación peribronquial (sustancia P, neurocininas A y B, y péptido relacionado con el gen de calcitonina).<sup>28,29</sup>

Ante esta evidencia, concluimos que en la RI actúan mediadores celulares que dan origen a la bron-

coconstricción y provocan un aumento en la permeabilidad vascular, edema y extravasación, mientras que en la RT predomina la inflamación por acción de los mediadores de novo como LT, PG y PAF.

## Diagnóstico

El diagnóstico es clínico y, en ocasiones, puede resultar bastante claro; sin embargo, sabemos que en general el asma se subdiagnostica y que frecuentemente se utilizan nombres distintos para referirse a la misma enfermedad.

La sintomatología guarda una estrecha relación con los cambios fisiopatológicos; así, el padecimiento presenta tres síntomas cardinales: tos, sibilancias y falta de aire, los cuales no necesariamente tienen que manifestarse juntos, por lo que la ausencia de alguno de ellos no invalida el diagnóstico.

La tos es por la estimulación de sus receptores en la vía aérea que se activan al detectar alguna obstrucción al paso del aire.

Las sibilancias están determinadas por el paso del aire a través de los bronquios, cuyo calibre se ve disminuido, ya sea por el espasmo del músculo liso, el aumento de secreciones o por el proceso inflamatorio.

Por lo que respecta a la falta de aire, se presenta una disminución en la capacidad espiratoria, ya que la obstrucción provoca un retraso en la expulsión del aire; ello a su vez altera el mecanismo de la respiración.

A partir de la exploración física encontraremos datos que nos corroborarán la dificultad para el intercambio de aire, como la sibilancia espiratoria, la hipoventilación y, en casos extremos, el silencio pulmonar. Según la intensidad del episodio asmático, puede haber palidez o cianosis, así como el uso de músculos accesorios de la respiración.

El patrón de los síntomas, su intensidad y frecuencia nos indicarán, junto con las pruebas de función pulmonar, la intensidad del asma.

Para fundamentar el diagnóstico es primordial la realización de las pruebas de función pulmonar, pues ellas nos darán los datos suficientes para apoyar la presencia o no del cuadro asmático; hay que recordar que estas pruebas no son específicas pero, si encontramos un patrón obstructivo que se revierte con un broncodilatador o se presenta posterior a un reto específico, lo más probable es que se trate de asma. No es la intención de este escrito hacer una descripción completa de las pruebas de función pulmonar; basta con recalcar el hecho de que éstas son sumamente difíciles de realizar en menores de cinco años, y que el equipo más simple y confiable, aunque poco sensible, es flujómetro, útil para medir el flujo espiratorio máximo). Asi-

mismo, es indispensable que todo paciente asmático mayor de cinco años lleve un seguimiento de su enfermedad con pruebas de función pulmonar (flujometría, espirometría o pletismografía), pues éstas no sólo confirman el diagnóstico, sino que evalúan de manera objetiva la respuesta y la evolución del padecimiento con el tratamiento aplicado.<sup>30</sup>

La determinación de IgE específica es de gran utilidad para conocer los alérgenos involucrados en caso de que el proceso tenga una base inmunológica; cerca de 80% de los niños que padecen asma tienen un factor alérgico participando en el desencadenamiento de sus crisis e incrementando la HB.<sup>31</sup>

Las radiografías de tórax están indicadas en todos los pacientes para completar el diagnóstico, o bien, en casos de crisis asmáticas que no se resuelvan adecuadamente. La indicación de otros exámenes deberá valorarse en forma individual.

El diagnóstico diferencial se hará de acuerdo con la edad del paciente y la evolución del cuadro; no hay que olvidar que en los niños los procesos infecciosos frecuentemente son causa de tos y sibilancia; asimismo, padecimientos como la tuberculosis o la fibrosis quística no deberán pasarse por alto.<sup>32</sup>

## Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico debemos clasificar el asma de acuerdo con su intensidad. La GINA ha pro-

puesto cuatro escalones o pasos para identificar la intensidad, y de ello dependerá la terapia indicada (cuadro I).<sup>2</sup>

Para el control del asma se han utilizado múltiples esquemas terapéuticos, pero en todos los casos debemos asegurarnos de que el paciente respire un aire lo más limpio posible, evite el contacto con factores que desencadenen sus crisis y utilice medicamentos.

El empleo de la inmunoterapia específica debe indicarse sólo en pacientes alérgicos que cuenten con una evaluación inmunoalérgica completa, realizada por un especialista certificado.<sup>33</sup>

El uso de medicamentos estará dirigido a disminuir el proceso inflamatorio y, en casos de crisis, a evitar la broncoconstricción. Para esto último, los más efectivos son los agonistas de los receptores beta 2 adrenérgicos del músculo liso bronquial (salbutamol, terbutalina, tulobuterol, etc.), cuyos efectos principales son la broncodilatación, la disminución de la secreción mucosa y la facilitación del movimiento ciliar. Su acción es rápida, si se usan por vía inhalada; su efecto empieza en los primeros minutos y dura aproximadamente de 4 a 6 horas. Derivados como el salmeterol y formoterol actúan más lentamente, pero su efectividad dura hasta 12 horas, lo cual facilita la adherencia al tratamiento.<sup>34</sup>

Se recomienda la utilización de medicamentos para inhalar como los aerosoles o el polvo, o bien, de fármacos que se puedan nebulizar, ya que la aplicación

Cuadro I  
CLASIFICACIÓN DE LA INTENSIDAD DEL ASMA\*

Paso 4: grave persistente	Síntomas continuos, exacerbaciones frecuentes, asma nocturna persistente, limitación de actividad física, FEM o FEV <sub>1</sub> ; <60% del predicho y variabilidad >30%.	Múltiples medicamentos, preventivos continuos a largo plazo, dosis altas de esteroides inhalados, broncodilatadores de efecto prologado (beta 2, teofilina) y esteroides orales por un largo plazo. Beta 2 PRN.
Paso 3: moderada persistente	Síntomas diarios. Las exacerbaciones afectan la actividad y el sueño. Asma nocturna >1 vez por semana. Uso diario de B2 agonista inhalado. FEM o FEV <sub>1</sub> ; >60%-80% del predicho, variabilidad >30%.	Preventivos continuos a largo plazo. Antileucotrienos y esteroides inhalados (dosis media o alta). Broncodilatadores de liberación prolongada si hay síntomas nocturnos. Beta 2 PRN.
Paso 2: leve persistente	Síntomas >1 vez por semana pero <1 vez por día. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño. Síntomas nocturnos >2 veces por mes. FEM o FEV <sub>1</sub> ; >80% del predicho, variabilidad <20%.	Preventivos continuos a largo plazo (cromonas o nedocromil o antileucotrienos y/o esteroides en dosis bajas); si se necesitan dosis mayores, agregar broncodilatador de larga duración. Beta 2 PRN.
Paso 1: intermitente	Síntomas intermitentes <1 por semana. Exacerbaciones leves (pocas horas a pocos días). Síntomas nocturnos <2 veces por mes. Asintomáticos y función pulmonar normal entre exacerbaciones. FEM o FEV <sub>1</sub> ; >80% del predicho y variabilidad <20%.	B2 agonistas PRN (antileucotrienos o cromonas si hay asma por ejercicio). El tratamiento agudo depende de la gravedad de la exacerbación.

\* Modificado de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention<sup>2</sup>

FEM= flujo espiratorio máximo

FEV<sub>1</sub>= volumen espiratorio forzado en el primer segundo

PRN= por razón necesaria

tópica de los mismos reduce el tiempo de acción y la dosis requerida, de tal forma que se alcanza un máximo efecto con menores reacciones secundarias.<sup>35</sup>

Los más utilizados son los aerosoles con un dispositivo o inhalador de dosis medidas en el paciente (IDM), que requiere de una coordinación adecuada en el paciente y que haya un flujo inspiratorio mínimo para su buen funcionamiento; para facilitar su empleo se utilizan los espaciadores de volumen.

Otro tipo de broncodilatadores son los derivados de la atropina (bromuro de ipratopio); su efecto no es tan importante como el de un beta 2, pero al usarse en forma conjunta se potencializan y su acción se prolonga durante más tiempo.<sup>36</sup>

Por muchos años se utilizó la teofilina como broncodilatador para las crisis de asma; sin embargo, en la actualidad su papel está en discusión. Se indica fundamentalmente para el control de los síntomas crónicos con predominio nocturno, ya que se han encontrado efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores cuando se utilizan los preparados de liberación controlada.<sup>37</sup>

Hay que tener en cuenta que los efectos secundarios de estos medicamentos son frecuentes y que el límite entre la dosis terapéutica y la tóxica es muy tenue.

Para el proceso inflamatorio agudo hay que usar antiinflamatorios, y los mejores son los derivados de la cortisona, que, administrados por vía oral o inyectados, van a tener un efecto rápido. Se recomienda la prednisona, la prednisolona, la metilprednisolona o la hidrocortisona, ya que sus efectos mineralocorticoides son bajos y actúan rápidamente. Se deben utilizar durante el menor tiempo posible, administrando una dosis equivalente a 1 o 2 mg/kg de prednisona.

En pediatría los esteroides de depósito están contraindicados, y no hay justificación para su uso en los cuadros asmáticos.

Para el manejo del padecimiento crónico debemos considerar que el proceso de base es la inflamación (microinflamación crónica), acompañada por la remodelación de la vía aérea, es decir, por la alteración funcional del tejido conectivo en la membrana basal.<sup>38</sup> El tratamiento ideal es con antiinflamatorios y medicamentos preventivos.

Se considera preventivos a aquellos fármacos que van a impedir que las células cebadas liberen sus mediadores. Entre estos medicamentos se encuentran las cromonas (cromoglicato y nedocromil); se inhalan y su efecto principal es evitar que los mastocitos se degranulen y limitar la migración celular; así, indirectamente disminuyen el proceso inflamatorio. Su baja potencia impide su uso en cuadros graves y tienen mejor acción en niños con procesos alérgicos.<sup>39</sup>

Los antihistamínicos entran en forma parcial en este grupo, pero sus efectos son muy débiles, y su uso, muy discutido.<sup>40</sup>

Los mejores antiinflamatorios son los derivados esteroideos tanto inhalados como por vía sistémica, pero deben usarse por un mínimo de tres meses; su función principal es reducir la inflamación, impedir la degranulación celular, modificar la respuesta quimio-táctica de neutrófilos y eosinófilos, así como evitar la remodelación de la vía aérea. Todo esto, a largo plazo, ayuda a modificar la HB.<sup>41</sup>

Existen diversas sales en el mercado (beclometasona budesonide, fluticasona, mometasona, etc.), con una gran potencia en dosis bajas. Sin embargo, aunque son bastante seguras, cuando se administran dosis medias y altas, hay riesgo de alterar la función del eje hipotálamo adrenal, por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas.

En los últimos años se han sintetizado medicamentos que bloquean a los leucotrienos (en su producción o en sus receptores); en parte, éstos últimos son los responsables de perpetuar el efecto inflamatorio y producir broncoespasmo, por lo que si logramos controlar sus efectos va a haber mejoría. Puesto que se administran por vía oral, y si se asocian con otros antiinflamatorios, su uso puede ser promisorio.<sup>42</sup>

Dentro de los lineamientos de la GINA,<sup>2</sup> se ha clasificado cada uno de los medicamentos de acuerdo con los niveles de gravedad del padecimiento; de esta manera, se recomienda que para el asma leve intermitente se administre sólo beta 2 agonistas por razón necesaria o antes de que el paciente haga ejercicio. Cuando se presenta asma leve persistente, además de administrar el broncodilatador para aminorar los síntomas, hay que agregar un antiinflamatorio (que para el caso de niños podría ser el cromoglicato) o un inhibidor de leucotrienos; si no hay un control adecuado, es necesario indicar el uso de esteroides inhalados en dosis bajas. Cuando el cuadro es moderado se usa el beta 2 inhalado por razón necesaria, esteroides en mayor dosis y antileucotrienos. Si persisten los síntomas, se requiere usar agonistas beta 2 de acción prolongada o teofilinas.

En caso de que se trate de un cuadro grave, además de lo anterior, hay que valorar el uso de esteroides sistémicos por tiempos prolongados con los consecuentes efectos secundarios (cuadro I).

Como vimos, el tratamiento del asma es dinámico pues puede pasar de una etapa a otra y hay que adecuar la administración de los medicamentos de acuerdo con ellas; también es prolongado y muchas veces se utilizan varios medicamentos juntos, por lo que hay que asegurar la adhesión al tratamiento, explicando

al paciente y a su familia la importancia de no interrumpirlo.

Los tratamientos de medicina alternativa, homeopatía y acupuntura, aunque no tienen ninguna validación científica, han obtenido algunos éxitos en el control de los síntomas a largo plazo. Con el empleo de inmunosupresores no se ha logrado obtener una mejoría definitiva de la enfermedad.<sup>43</sup>

El asmático es un paciente crónico difícil de manejar, que requiere de una terapia compleja; su manejo debe ser integral, y un punto básico es la educación del paciente y su familia.

## Referencias

- National Heart, Lung and Blood Institute. National Institute of Health. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): Department of Health and Human Service (Pub. No. 92.309), 1992.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Asthma Educations and Prevention Program. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda (MD): NHLBI/WT/HTTO (Pub. No. 95-3659), 1995.
- National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD): National Institute of Health (Pub. No. 97-4051), 1997.
- Hogg JC. The pathology of asthma. En: Holgate ST. Asthma, physiology, immunopharmacology and treatment. Londres: Academic Press, 1993: 17-25.
- Hargrave FE, Dolovich J, Ó'Byrne PM, Ramdale EH, Daniel EE. The origin of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:825-832.
- Baeza-Bacab MA, Sienra-Monge JLL. Asma, inflamación e hiperreactividad bronquial. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:832-836.
- Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthma and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:71-75.
- Sterk PJ. Airway responsiveness standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Resp J* 1993;6 suppl: 53-83.
- Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Panhuysen CIM *et al*. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness co-inherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333:894-900.
- Busse W.W. The role of respiratory infection. En: Holgate ST. Asthma, physiology, immunopharmacology and treatment. Londres: Academic Press, 1993:345-352.
- Martínez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ *et al*. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-138.
- Evans R, Mullally D, Wilson RW. National trends in asthma: Morbidity and mortality of asthma in the United States. *Chest* 1987;91:658-664.
- Gergen PJ, Mullally DI, Evans R III. National Survey of Prevalence of Asthma Among Children in the United States 1976-1980. *Pediatrics* 1988;81:1-7.
- Baeza-Bacab MA. Prevalencia del asma en México. En Sienra-Monge JLL. *Alergia e Inmunología*. México, D.F.: Mc Graw-Hill/Interamericana, 1997: 155-160.
- Tatto-Cano MI, Sanín-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalencia de asma, linitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. *Salud Publica Mex* 1997;39:497-506.
- Wisson LS, Gihelsohn Am, Szklo M, Stafeld B, Mussman *et al*. Poverty, race and hospitalization for asthmatic children. *Am J Public Health* 1988: 777-781.
- Von Mutius E. Difference in prevalence of asthma between East and West Germany: The role of atopic sensitization. *Eur Respir J* 1993;6 Suppl 17:223.-225.
- Sear MRI. Accuracy of certification of deaths due to asthma. A national Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:1004-1011.
- Hunt LW jr, Silverstain MD, Reed CE, O'Connell EJ, O'Fallon WM, Yunginger JW. Accuracy of the death certificate in a population-based study of asthma patients. *JAMA* 1993; 269:1947-1952.
- Vargas MH, Sienra-Monge JLL, Díaz-Mejía GS, Olvera-Castillo R, De León-González M y Grupo de Estudio del Asma en el Niño. Aspectos epidemiológicos del asma infantil en México. *Gac Med Mex* 1996;132(3): 255-264.
- Nelson H. The natural history of asthma. *Ann Allergy* 1991;66: 196-203.
- Gazca-Aguilar A, Ortega-Cisneros M, Del Rio-Navarro B, Sienra-Monge JLL. Fisiopatología del asma. *Alergia* 1998;45: 92-97.
- Serafin WE. Current concepts: Mediators of immediate hypersensitivity reaction. *N Engl J Med* 1987; 317:62-65.
- Kaliner M. Asthma and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:510-520.
- Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectines. *J Clin Invest* 1993;91:378-387.
- Montefar TS, Holgate ST, Howard PH. Leukocytes endothelial adhesion molecules and their role in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Eur Resp J* 1993;6:1044-1054.
- Casale T. Neuromechanisms on asthma. *Ann Allergy* 1987;59:391-397.
- Nsouli TM, Nsouli SM, Bellanti JA. Neuro immunologic inflammation: New pathogenetic concepts and future perspective of immediate and late allergic reactions: *Ann Allergy* 1988;60:379-389.
- Barnes PJ, Barranil JN, Belusi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Resp Disp* 1991;144:1187-1198.
- Ortega-Cisneros M, Ramos-García B, Espinola-Reyna G, Sienra-Monge JLL. Pruebas de función pulmonar en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;54:47-53.
- National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. VI Managing Allergy in the Asthma Patient. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:473-476.
- Del Rio-Navarro B, Velázquez-Alvarado E, Sienra-Monge JLL. Fisiopatología y diagnóstico del asma. En: Sienra-Monge JLL. *Alergia e inmunología*. México, D.F.: Mc Graw-Hill/Interamericana, 1997:173-187.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 44 suppl:11-18.
- Nelson HS. Beta adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 1995; 333: 499-506.
- Sienra-Monge JLL, Baeza-Bacab MA, Serrano-Sierra A. Tratamiento del asma. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52:443-450.
- Gross NJ. Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319:486-494.
- Kidney J, Dominguez M, Taylor Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-1911.
- Bousquet J, Michel R. Asthma. A disease remodeling the airways. *Allergy* 1992;47:3-11.
- Furukawa CT. Antiasthma agents. Cromolyn sodium and nedocromil sodium. *Immunol Clin North Am* 1990;10:503-514.

40. American Academy of Allergy and Immunology, Committee on Drugs. The use of antihistamines in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:481-482.
41. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem-Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FF. Long term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:1122-1127.
42. Knor B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen BC, Seidenberg BC, Reiss TF *et al.* Montelukas for chronic asthma in children 6 to 14 years. *JAMA* 1998;279:1181-1186.
43. Sierra-Monge JJI, Baeza-Bacab MA. Parámetros prácticos para el diagnóstico y tratamiento del niño asmático. México, D.F.: Academia Mexicana de Pediatría, Intersistemas, 1997:9-46.