

Características clínicas de niños asmáticos mexicanos en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención

Dra. María Trinidad Hernández-Venegas,* Dra. Blanca María Morfin-Maciel,* Dr. Gerardo López-Pérez,** Dr. José Huerta-López***

RESUMEN

Introducción. El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia. Se caracteriza por disnea, tos y sibilancias. Los síntomas, la estacionalidad y los desencadenantes difieren en cada individuo.

Objetivo. Conocer las características clínicas y espirométricas de niños asmáticos mexicanos y los factores desencadenantes, uso de terapia de rescate, estacionalidad y sensibilización alérgica.

Método. Se realizaron historia clínica, espirometría y pruebas cutáneas a un grupo de niños quienes durante el último año habían padecido síntomas sugestivos de asma y que acudieron por primera vez a la Consulta Externa del Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría, en un periodo de tres meses. La severidad del asma se clasificó de acuerdo al GINA 2002.

Resultados. Se incluyeron 104 pacientes entre siete y 18 años (10.1 ± 2.79), con relación hombre/mujer de 1.3:1. El 58.7% tenía asma leve; 29.8% asma leve a moderada y 11.5% asma moderada a severa. El síntoma predominante fue la tos, seguido de sibilancias y asma nocturna. El flujo espiratorio forzado del primer segundo (FEV1) (%) fluctuó entre 80 y 117% (92.1 ± 7) para el primer grupo; entre 80 y 105% (90 ± 7.4) para el segundo, y entre 72 y 89% (79.2 ± 4.8) para el tercer grupo. Se dieron broncodilatadores en el último año al 58.2% de los pacientes, con un promedio de 1.3 veces/semana. La mayoría de los pacientes (89.4%) estaba sensibilizado al menos a un alergeno.

Conclusiones. Los desencadenantes del asma, el FEV1, así como la frecuencia con que se presentan los diversos síntomas varían en forma individual, de acuerdo al grado de severidad del asma.

Palabras clave: Asma, FEV1, sibilancias, B2 de acción corta, broncodilatadores.

ABSTRACT

Introduction. Asthma is the most common chronic disease in children. It is characterised by coughing, wheezing and breathlessness. Symptoms, seasonality and triggering factors differ for each individual.

Objective. To describe the clinical and spirometric characteristics of Mexican asthmatic children, as well as triggering factors, use of rescue therapy, seasonality and allergic sensitization.

Method. Medical history, clinical evaluation, spirometric tests, and skin prick tests were performed in children attending an allergy outpatient clinic for the first time, with symptoms suggestive of asthma in the last year. Asthma severity was classified according to GINA 2002.

Results. A total of 104 patients between 7 and 18 years old (10.1 ± 2.79) were included. Male gender predominated with a 1.3:1 ratio. 58.7% had mild asthma; 29.8% mild to moderate asthma, and 11.5% moderate to severe asthma. Coughing, wheezing and nocturnal asthma were the predominant symptoms. Forced expiratory volume in one second (FEV1) (%) was between 80 and 117% (92.1 ± 7) in the first group; between 80 and 105% (90 ± 7.4) in the second group; and between 72 and 89% (79.2 ± 4.8) in the third group. 58.2% of the patients had received bronchodilators in the last year (average 1.3 times/week). Most children (89.4%) were sensitized to at least one allergen.

Conclusions. Asthma symptoms, triggering factors, as well as FEV1 vary individually according to asthma severity.

Key words: Asthma, children, wheezing, FEV1, bronchodilators, SABA.

* Pediatras Alergólogos egresados del Instituto Nacional de Pediatría.

** Adscrito al Servicio de Alergia. Instituto Nacional de Pediatría.

*** Jefe del Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia: Dra. Blanca María Morfin-Maciel. Colegio de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Ignacio Esteva #107-206, Col. San Miguel Chapultepec. CP: 11850, México, D.F. e-mail: blancamorfin@hotmail.com

Recibido: marzo, 2011. Aceptado: mayo, 2011.

Este artículo debe citarse como: Hernández-Venegas MT, Morfin-Maciel BM, López-Pérez G, Huerta-López J. Características clínicas de niños asmáticos mexicanos en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. Acta Pediatr Mex 2011;32(4):202-208.

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia. En los últimos años se ha observado un incremento continuo en su prevalencia, sobre todo en países en desarrollo.¹ El asma se manifiesta clínicamente por ataques recurrentes de disnea, tos y sibilancias que varían de intensidad y frecuencia en forma individual y que afectan a más de 300 millones de personas en todo el mundo.²

Los objetivos de este estudio fueron: 1) conocer la estacionalidad de los síntomas de asma y sus principales desencadenantes; 2) determinar la frecuencia de los sínto-

mas y los valores del FEV1 de acuerdo a la severidad del asma; 3) conocer los patrones de uso de los B2 de acción corta; y 4) conocer la presencia de sensibilización a alérgenos y la frecuencia de co-morbilidades asociadas al asma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, transversal y descriptivo de una cohorte. Se incluyeron 104 pacientes que habían padecido síntomas sugestivos de asma en el último año y que acudieron por primera vez a la consulta del Servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría, en un periodo de tres meses. El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética del hospital. Previa firma del consentimiento informado, se efectuaron historia clínica, espirometría y pruebas cutáneas por punción (“prick”), para los alérgenos inhalables reconocidos como causales de síntomas con mayor frecuencia en el medio. Se utilizaron 36 extractos marca Alerquim® en P/V 1:20, incluyendo ácaros, cucaracha, pólenes de árboles, malezas y pastos, caspa de animales y hongos intradomiciliarios. Como control negativo se utilizó la solución de Evan y como control positivo histamina (1mg/mL). Las pruebas cutáneas se consideraron positivas, si formaban una roncha igual o mayor a 3 mm con respecto al diámetro del control negativo y negativas si era menor a 3 mm en los siguientes 15 a 20 minutos de su realización. El tamaño de la roncha se obtiene con un índice promedio, sumando la medida en milímetros del diámetro mayor con el diámetro menor, dividida entre dos³.

De acuerdo al estudio PRACTALL,⁴ se formaron dos grupos: 1) pacientes con asma alérgica: aquellos con prueba cutánea positivas y 2) pacientes con hiperrespuesta de vía aérea sin atopía (HRVA), los que presentaban sintomatología de asma (sibilancias, disnea, tos) con pruebas cutáneas negativas.

Para la espirometría se utilizó el software Spida (en computadora portátil) el cual posee una herramienta de diagnóstico incorporado que emplea valores “predicho” (valor esperado para cada individuo de acuerdo a su talla, peso, edad y raza) considerados normales, adaptados para niños hispanos de acuerdo a la talla, peso y edad. Estos valores de la función pulmonar se obtienen por ecuaciones de regresión en poblaciones numerosas y se basan en edad, talla, sexo y raza. Las tablas se incluyen como parte del “software” del espirómetro, el cual realiza un diagnóstico automatizado⁵. Este estudio recabó exclusivamente la

medición del FEV1. Se pidió a cada niño en posición de pie, que inspirara profundamente y exhalara con fuerza todo el aire que pudiera en un segundo. En cada prueba se registró el promedio de tres mediciones consecutivas. La severidad del asma se determinó en base a la frecuencia de los síntomas y el FEV1 antes de iniciar los medicamentos. Utilizando la clasificación de gravedad del GINA (Global Initiative for Asthma) del 2002,⁶ se formaron tres grupos: 1) asma leve; 2) asma leve a moderada y 3) asma moderada a severa. Para el procesamiento estadístico se utilizó el software SPSS 10. Las variables continuas se resumieron con promedios y desviación estándar. Las variables discretas con frecuencia y porcentajes. Los coeficientes de correlación se analizaron con las pruebas de Kendall. Las comparaciones espirométricas se realizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

La edad osciló entre siete y 18 años (media 10.1 ± 2.79); el 56.7% del sexo masculino y 43.3% del femenino con relación de 1.3:1. La edad de inicio de los síntomas estaba entre 12 meses y 13 años con una media de 4.4 ± 2.9 años.

Estacionalidad del asma. El 75% (78 niños) tenía síntomas persistentes. De ellos 41.3% (33) tuvo exacerbaciones en el mes de agosto y 18.3% (16) exacerbaciones de diciembre a febrero.

Del 25% (26 niños) restante con síntomas estacionales claramente delimitados, 8.7% (9) tuvo síntomas durante los meses de abril a julio, y 15.4% (16) de octubre a febrero.

Los factores exacerbantes más frecuentes se ven en la Figura 1.

La severidad del asma se clasificó en base a la presencia de síntomas diurnos y nocturnos, a su frecuencia y al FEV1 antes de iniciar medicamentos. Con clasificación GINA,⁶ la severidad del asma fue: 58.7% (61 niños) tuvo asma leve; 29.8% (31) asma leve a moderada y 11.5% (12) asma moderada a severa.

La Figura 2 muestra la frecuencia de sintomatología según el grado de severidad del asma.

En forma global, la tos diurna fue el síntoma más frecuente (98.9%), seguido por las sibilancias (82.5%), asma nocturna (64%), asma por ejercicio (53.3%) y disnea de medianos esfuerzos (48.3%). El uso de broncodilatadores inhalados o por vía oral en el último año como terapia de

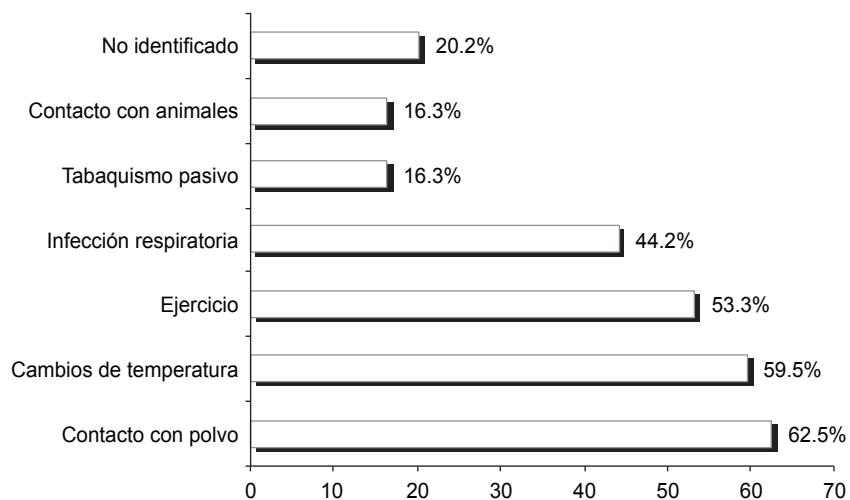


Figura 1. Factores exacerbantes de asma en el último año (n = 104).

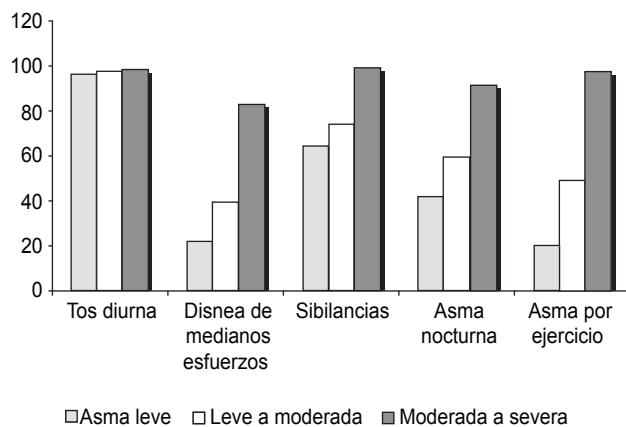


Figura 2. Frecuencia de síntomas en el último año en relación a la severidad del asma (n = 104).

rescate, fue informado por 58.2% de los pacientes, oscilando la frecuencia de uso entre 0 y 6 veces por semana, con un promedio de 1.3 veces/semana.

La Figura 3 muestra las modalidades de terapia de rescate utilizadas en el último año de acuerdo al grado de severidad del asma.

El 59% de pacientes con asma leve y 12.9% de pacientes con asma leve a moderada no habían recibido en el último año ningún medicamento para las exacerbaciones. En los pacientes con asma leve, predominó el uso de broncodi-

latadores orales, sobre los inhalados (13.2 vs 9.8%); no así para los pacientes con asma leve a moderada (19.4% vs 32.3%) y asma moderada a severa (41.6% vs 58.3%). Los pacientes que acudieron a urgencias recibieron medicamentos de rescate no especificados en nebulizaciones, en forma sistémica o ambos. Otros remedios alternos se utilizaron sólo en los casos leves y leves a moderados, pero no en los casos moderados a severos. El uso de broncodilatadores (V.O. e inhalados) tuvo relación positiva con la disnea de medianos esfuerzos (Kendall: 0.44; p=0.03), pero no con la presencia de sibilancias.

Sensibilización alérgica. De acuerdo al estudio PRACTALL,⁴ se consideraron dos grupos: 1) pacientes con asma alérgica, aquellos con pruebas cutáneas positivas, que fueron 89.4% del total (93); 2) pacientes con sibilancias sin sensibilización a ningún alergeno (HRVA) que fueron 10.6% (11).

El Cuadro 1 muestra el grado de severidad del asma en relación a la existencia de sensibilización a alergenos.

La concentración total de IgE estuvo entre 87 y 3393 UI/mL, con una media de 424.1 ± 233.7 UI/mL. Hubo una relación positiva con significancia estadística (p=0.015) entre la existencia de sensibilización y el grado de severidad del asma. Respecto a la reactividad cutánea, 89.4% (93) de los pacientes tuvo pruebas cutáneas positivas. De ellos 94.6% mostró sensibilización al *Dermatophagoides*

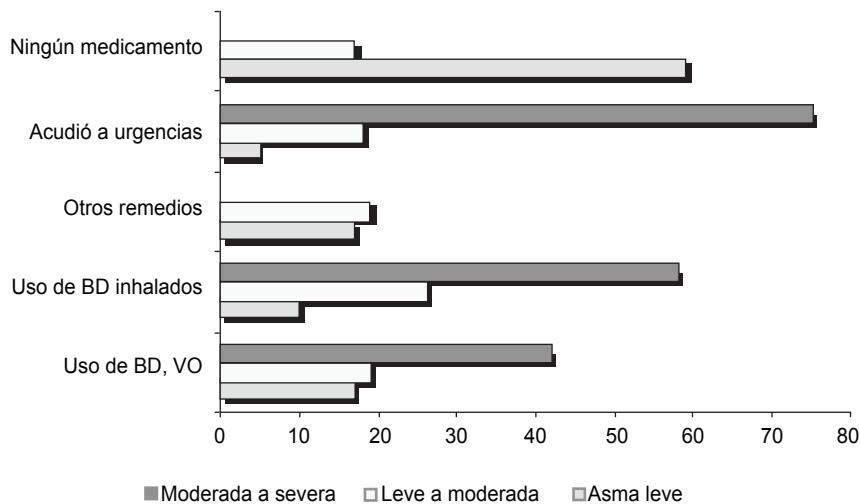


Figura 3. Uso de terapia de rescate en pacientes asmáticos en relación al grado de severidad en el último año (n = 104). BD: broncodilatadores.

Cuadro 1. Grado de severidad del asma en relación a la existencia de alergia. (n=104).

Severidad	Asma con PC+	HRVA	Total
Asma leve	50.1% (53)	7.7% (8)	58.7% (61)
Asma leve a moderada	27.9% (29)	1.9% (2)	29.8% (31)
Asma moderada a severa	10.6% (11)	8.3% (1)	11.5% (12)

PC+: Pruebas cutáneas positivas. HRVA= hiperrespuesta de vía aérea.

pteronyssinus y 89.2% al *Dermatophagoides farinae*. Otras sensibilizaciones frecuentes fueron: gato (17.2%); *Aspergillus fumigatus* (15%); *Timothy* (9.7%); fresno y encino (8.6%); *Capriola*, *Chenopodium* y *Prosopis* (6.5%); *Lolium* (5.4%); *Ligustrum*, perro, cucaracha y *Cladosporium* (5.3%); *Shinus*, *Alternaria* y *Streptomyces* (3.2%).

En algunos pacientes asmáticos (74.2%: 69/93) (A), coexistieron otras enfermedades alérgicas. De ellos, 71% (66/93) padecía rinitis alérgica (RA); 10.8% dermatitis atópica (DA) y 9.7% conjuntivitis alérgica (CA). En 15% (14/93) coexistieron tres enfermedades alérgicas (A+RA+CA) y en un paciente coexistieron cuatro (A+RA+CA+DA).

Se realizó espirometría en 82 pacientes. El FEV1 se midió antes del inicio de los medicamentos; osciló entre 0.8 y 3.2 litros, con una media de 2.1 ± 0.8 litros. Los valores se anotaron en porcentajes obtenidos en forma automática por el software, el cual compara los valores de cada niño con los valores esperados para pacientes hispanos con edad, talla y peso similares. Los valores para

asma leve fluctuaron entre 88 y 109% ($99.1\% \pm 7$); para el asma leve a moderada, entre 82 y 101% ($89\% \pm 7.4$); para el asma moderada a severa, entre 72 y 89% ($76.2\% \pm 4.8$). El FEV1, disminuyó significativamente ($p < 0.05$) conforme aumentaba la gravedad del asma.

ANÁLISIS

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la infancia,¹ y constituye una de las principales causas de atención en la consulta externa del Instituto Nacional de Pediatría.⁷ El género masculino predomina como un factor de riesgo para el desarrollo de asma.^{8,9} Antes de los 14 años la prevalencia en niños llega a ser hasta del doble que en niñas.¹⁰ En el presente estudio la relación fue de 1.3:1. En México los informes son variables. En un estudio de prevalencia realizado en el norte del país entre 2826 niños, se encontró ligero predominio del sexo femenino (51%);¹¹ mientras que en Guadalajara en un estudio de prevalencia en población general, la enfermedad predominó en el sexo masculino.¹²

La edad de inicio de los síntomas osciló entre 12 meses y 13 años con una media de 4.4 ± 2.9 . De acuerdo a los fenotipos de asma,¹³ los pacientes que inician con sibilancias después de los tres años y continúan con ellas después de los seis (sibilancias persistentes) o inician tardíamente (≥ 6 años), tienen mayor frecuencia de atopía e incrementos de la IgE. La edad de inicio en el presente estudio, 4.4 ± 2.9 años, pronosticaba un predominio de asma alérgica, lo cual concordó con lo encontrado.

Estacionalidad del asma. La mayoría de los pacientes (75%) tuvo cuadros perennes, con agravamiento al inicio del periodo escolar (mes de agosto) y en los meses de temperatura más fría (diciembre a febrero). Las exacerbaciones del asma al comienzo del año escolar, se cree que pudieran deberse a un incremento en la concentración de alergenos en las aulas, a una mayor exposición a patógenos respiratorios por el contacto con otros niños o a estrés emocional;^{4,14} Las crisis asociadas a clima frío, se deben a la exposición a virus invernales,¹⁵ cambios de temperatura y humedad,¹⁴⁻¹⁶ así como altos niveles de contaminantes favorecidos por la inversión térmica.¹⁷

En pacientes con síntomas estacionales bien definidos (25%), las exacerbaciones en primavera-verano se deben a una mayor sensibilización a malezas y pastos (p no significativa); mientras que los que refirieron recaídas en otoño-invierno se asociaron a una mayor sensibilización a árboles de la familia Oleácea y Fagácea, lo cual coincide con descripciones previas en la Ciudad de México.¹⁸

Existen diversos factores capaces de ocasionar los síntomas del asma. Se ha descrito una relación directa entre la concentración de ácaros/gramo de polvo y las crisis.¹⁹ En el presente estudio, la mayoría de los pacientes sensibilizados tenía reactividad cutánea a los dermatofagoides, lo que explica que el contacto con polvo haya sido el factor desencadenante descrito con mayor frecuencia. Los cambios climáticos exacerbaron el asma en 60% de los niños. Estos cambios influyen en las concentraciones de los alergenos. Por ejemplo, la densidad polínica depende de la floración, la velocidad de los vientos y las precipitaciones pluviales; mientras que los incrementos en la humedad relativa y en la temperatura favorecen la reproducción de los ácaros y la presencia de esporas intradomiciliarias.^{15,19}

El ejercicio físico produce broncoespasmo en pacientes con hiperreactividad bronquial y se ha descrito como desencadenante de asma en el 53%. El asma inducida por ejercicio ocurre entre 40 y 90% de los asmáticos.²⁰ Las

infecciones respiratorias, sobre todo las virales, son causa frecuente de exacerbaciones²¹ y favorecieron las recaídas en el 44.2% de nuestros pacientes. El tabaquismo pasivo causó 16.3% de crisis, ya que propicia la inhalación de partículas y gases que causan inflamación de la vía aérea, así como hiperreactividad bronquial y asma.²² El contacto con animales dentro del domicilio es un factor desencadenante de las crisis²³ y fue causa de las recaídas en el 16.3%.

Dado que los pacientes incluidos en este escrito no habían recibido tratamiento médico previo, preferimos la clasificación por severidad sugerida por el documento GINA 2002, a la clasificación basada en el control del asma (ACT) de la última actualización del GINA.⁶ Los síntomas del asma varían en forma individual. En el grupo estudiado, la tos diurna fue el síntoma más frecuente (98.9%), seguido por la presencia de sibilancias (82.5%), asma nocturna (64%), asma por ejercicio (53.3%) y disnea de medianos esfuerzos (48.3%). Este informe difiere de lo encontrado en un estudio realizado en población abierta en la ciudad de México, en el que el asma por ejercicio fue el síntoma más frecuente en pacientes asmáticos (100%), seguido de tos nocturna (82.6%), tos diurna (77.3%), sibilancias (46.9%) y disnea (40.8%).²⁴ La variabilidad en la frecuencia de los síntomas confirma el concepto de que en ocasiones, la triada característica del asma consistente en tos, sibilancias y disnea no siempre está completa; puede existir sólo la tos como variante de asma.²⁵

Para las exacerbaciones de asma, el 59% de pacientes con asma leve y el 12.9% de pacientes con asma leve a moderada no habían recibido ningún medicamento en el último año. En los pacientes con asma leve, predominó el uso de broncodilatadores orales, sobre los inhalados (13.2 vs 9.8%), pero no para los pacientes con asma leve a moderada (19.4% vs 32.3%) y con asma moderada a severa (41.6% vs 58.3%).

Existen publicaciones que demuestran la falta de conocimiento de los padres/tutores para tratar las crisis de asma con B2 de acción corta. Un estudio en cuidadores de niños asmáticos que acudieron a urgencias,²⁶ reveló que el 37% de ellos les administraba salbutamol oral, mientras que sólo 37% lo utilizaba nebulizado y el 27% en inhalador de dosis medida. La mayoría utilizaba dispositivos no estandarizados para administrar las dosis orales y nebulizadas, con una frecuencia de administración inadecuada y con tratamientos inconstantes o por tiempo insuficiente. En otro estudio realizado telefónicamente en pacientes asmáticos

ticos en EE.UU.,²⁷ el 71% de los encuestados mencionó haber tomado medicamentos para asma en el último mes; de ellos, 45% había recibido terapia de rescate, 46% terapia de mantenimiento y 8% diversos medicamentos alternos de venta libre, lo que afirma el desconocimiento que hay respecto a un tratamiento adecuado de la enfermedad para mantener el control.

Respecto a la prevalencia de sensibilización, encontramos un alto porcentaje de reactividad cutánea al menos a un alergeno (89.4%), en contraste con un estudio previo realizado en población abierta en Suiza, donde la sensibilización en niños asmáticos varió entre 20.6 y 29.9%.²⁸

Diversos estudios han demostrado la coexistencia de enfermedades alérgicas en un mismo individuo. En el estudio que nos ocupa esto ocurrió en el 74.2% niños alérgicos. La RA que coexiste con asma hasta en un 90%,²⁹ fue encontrada en el 71% de asmáticos, mientras que la CA y DA en el 9.7% y 10.8% respectivamente. En el 15% de los pacientes coexistieron tres enfermedades alérgicas. Nuestros porcentajes de asociación de alergias fueron menores a los descritos en el informe mundial de prevalencia de RA del estudio ISAAC,²⁸ se encontró CA en 40.2% de niños entre seis y siete años y en 50.2% de niños entre 13 y 14 años; mientras que la rinoconjuntivitis se asoció con asma en 71 y 44.3% respectivamente; y coexistieron asma, rinitis y dermatitis atópica en el 27.6 y 14.4%.³⁰ En otro estudio de prevalencia de enfermedades alérgicas realizado en población abierta en el Distrito Federal, coexistieron rinitis y asma en el 27.4% de pacientes, y estas dos enfermedades con dermatitis atópica en el 12.2%.²⁴

Los valores del FEV1 de las guías internacionales GINA,⁶ fueron utilizados con la sintomatología para clasificar la gravedad del asma. Como se esperaba, ocurrió una disminución paulatina del FEV1 conforme incrementaba la gravedad del asma, siendo esta disminución estadísticamente significativa entre los diferentes grados de severidad, lo cual ya ha sido descrito en publicaciones previas.³¹

CONCLUSIÓN

El asma es un padecimiento frecuente en la infancia que predomina en el sexo masculino; la mayoría son casos leves. La estacionalidad de los síntomas, así como los factores exacerbantes y uso de tratamientos de rescate difieren en forma individual. La sensibilización y la coexistencia

de otras enfermedades alérgicas son muy frecuentes en la infancia. La reducción del FEV1 se relaciona en forma estadística con el grado de severidad del asma. Deben darse instrucciones precisas a los cuidadores de niños asmáticos que acuden a sala de urgencias, sobre dosis y dispositivos para administrar los broncodilatadores, haciendo énfasis en el uso de inhaladores de dosis medidas, para favorecer la aplicación de dosis estandarizadas en los niños asmáticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J 1995;8:483-91. <http://isaac.auckland.ac.nz/>
2. Chronic respiratory diseases, World Health Organization. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/asthma> Consultado el 20 de febrero, 2011.
3. Larenas-Linnemann D, Ortega Martell JA, del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada-Carmona A y cols. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. Rev Alergia Mex 2011;58:1-85.
4. Bacharier LB, Bomer A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63(1):5-34.
5. Crapo RO, Jensen RL, Lockey JE, Aldrich V, Elliott CG. Normal spirometric values in healthy Hispanic Americans. Chest 1990;98:1435-9.
6. Bateman ED, Boulet LP, Cruz A, Fitzgerald M, Haatela T, Levy M y cols. Guía de bolsillo para el manejo y prevención del asma 2010. Global Initiative for Asthma, 2010. Disponible en: www.ginasthma.com
7. López-Pérez G, Morfin-Macié B, Vergara VJ. Las enfermedades alérgicas como un problema de salud pública. Alergia, Asma Inmunol Ped 1997;6(2):36-7.
8. Weiss ST, Speizer FE. Epidemiology and natural history. En Weiss EB, Stein M, editores: Bronchial Asthma: mechanisms and therapeutics. 3^a. Ed. Boston: Little Brown; 1993.p.15-25.
9. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in Childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and Asthma. Clin Exp Allergy 1993;23(11):941-8.
10. Horwood LJ, Ferguson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. Pediatrics 1985; 75:859-68.
11. López Campos C, Carrillo Lucero JM, López Campos JE, Rincón Castañeda C, Velasco Gutiérrez JM, Cairo Cueto SM y cols. Prevalence and severity of asthma in 6 and 7 year-old children from Torreón, Coahuila, Mexico. Rev Alerg Mex 2008;55(4):148-52.
12. González GJG, Barrera GLE, Arévalo OMA. Prevalencia del asma bronquial en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México. Alergia 1992;39:3-7.
13. Martínez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years

- of life. The Group Health Medical Associates. *N Eng J Med* 1995;332(3):133-8.
- 14. Scheuerman O, Meyerovitch J, Marcus N, Hoffer V, Batt E, Garty BZ. The September epidemic of asthma in Israel. *J Asthma* 2009;46(7):652-5.
 - 15. Mireku N, Wang Y, Ager J, Reddy RC, Baptist AP. Changes in weather and the effects on pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103(3):220-4.
 - 16. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, Carroll KN, Mitchel EF, Gebretsadik T et al. Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(11):1123-9.
 - 17. Meneses GF, Romieu I, Sienra Monge JJ, Huerta López J, Ruiz Velasco S. Asthma in a population of children and its relation to airborne environmental pollutants in Mexico City. A cohort study. Mexico 1991. Experimental design. *Rev Alerg Mex* 1996;43(3):66-72.
 - 18. Terán LM, Haselbarth-López MM, Quiroz-García DL. Allergy, Pollen and the environmental. *Gac Med Mex* 2009;145(3):215-22.
 - 19. Platts-Mills TAE. Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:435-40.
 - 20. Godfrey S, Konig P. Exercise induced bronchial lability in wheezing children and their families. *Pediatrics* 1975;56:851-4.
 - 21. Singh AM, Busse WW. Asthma exacerbations: Aetiology. *Thorax* 2006;61:809-16.
 - 22. Young S, Le Souef PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parenteral smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Eng J Med* 1991;324:1168-93.
 - 23. Hastert TA, Babey SH, Brown ER, Meng YY. Pets and smoking in the home associated with asthma symptoms and asthma-like breathing problems. *Policy Brief UCLA Cent Health Policy Res* 2007;2:1-7.
 - 24. López Pérez G, Morfin Maciel B, Huerta López J, Mejía Covarrubias F, López López J, Aguilar G y cols. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev Alerg Mex* 2009;56(3):72-9.
 - 25. Orejas García C, Pascual Pascual T, Alzueta Alvarez A, Bazús González T, Martínez González del Río J, Escudero Bueno C. Cough variant asthma. Clinical and functional characteristics. Report of 63 cases. *Arch Bronconeumol* 1998;34(5):232-6.
 - 26. Simon HK. Caregiver knowledge and delivery of commonly prescribed medication (albuterol) for children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:615-19.
 - 27. Blaiss MS, Meltzer E, Murphy KR, Nathan R, Stoloff SW. Asthma insight and management (AIM): A National Survey of Asthma Patients, Public and Healthcare practitioners. Disponible en: www.takingaimatasthma.com
 - 28. Bjerg A, Sandström T, Lundbäck B y Rönmark E. Time trends in asthma and wheeze in Swedish children 1996-2006: prevalence and risk factors by sex. *Allergy* 2010;65(1):48-55.
 - 29. Navarro A, Valero A, Juliá B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18(4):233-8.
 - 30. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64(1):123-48.
 - 31. Fernández-Vega M, Vargas MH, Pineda-Regalado J, Chapela Mendoza R, Salas Hernández J. Características de pacientes asmáticos mexicanos atendidos en consulta externa. *Rev Invest Clin* 2005;57(4):513-21.