



Nuevas tendencias en el tratamiento del asma, —XXVII Congreso Nacional de Pediatría, mayo 2000—

INTRODUCCIÓN

El 3 de mayo de 2000, en las instalaciones de CINTER-MEX de la ciudad capital del Estado de Nuevo León y dentro del amplio marco de actividades del XXVII Congreso Nacional de Pediatría, se llevó a cabo un simposio orientado a actualizar a los clínicos asistentes sobre las tendencias de vanguardia en el diagnóstico y tratamiento del asma, un padecimiento que impacta de manera significativa a la población infantil. De esta manera, ante una audiencia de más de mil especialistas, participantes en la reunión más importante de la pediatría mexicana, se discutieron temas como los beneficios de la terapia inhalatoria en el manejo del asma; la experiencia clínica que a nivel internacional se ha recabado con el uso de broncodilatadores compuestos y, por último, el diseño y desarrollo de programas preventivos y de diagnóstico oportuno del asma.

Iniciativa global para el asma (Gina)

Sandra González Díaz.

Dra. en Medicina, Jefe del Centro Regional de Alergia, Hospital Universitario. Monterrey, Nuevo León.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Nacional de Corazón y Pulmón de los Estados Unidos han establecido el Día Mundial del Asma, que corresponde al 3 de mayo de cada año. Ese día internacional contra la enfermedad y la reciente modificación de los criterios de tratamiento de la misma —realizada por las citadas instituciones—, son parte de una lucha global, la cual tiene como uno de sus ejemplos al Gina (Global initiative for asthma).

Los países participantes en Gina son 156. México se le ha incorporado desde el 4 de agosto de 1998. Los objetivos de Gina son estrictamente educativos acerca de qué es el asma, cómo se produce y cómo se trata. Básicamente, la meta es difundir información sobre las recomendaciones de los consensos sobre asma iniciados en 1991 por la Academia Americana de Aler-

gia y el Colegio Americano de Alergia (de Estados Unidos), los de las sociedades estadounidenses y europeas de tórax, y de los consensos de las sociedades de alergia a nivel internacional, incluido el de México de 1994. La importancia de estos documentos condujo en 1993 a presentar una iniciativa ante la OMS, para establecer, en los países donde la morbilidad y la mortalidad por asma son importantes problemas, estrategias que involucraran a los gobiernos y les permitieran consensar la gravedad del padecimiento, además de reconocerlo como lo que es: un problema de salud pública.

Desafortunadamente, a pesar de los tratamientos farmacológicos disponibles, los excelentes avances en la identificación de las moléculas de adhesión, del mayor conocimiento en la incidencia, prevalencia, morbilidad y mortalidad del asma, el padecimiento continúa en aumento. Tender un puente hacia la solución de este problema es la esencia del Gina, en una estrategia de difusión de criterios para su manejo. Pertenecer a Gina no implica obligatoriedad con respecto a sus recomendaciones, pero sí la posibilidad de atenderlas y adecuarlas en cada país de acuerdo con los sistemas vigentes de salud pública y recursos. Gina propugna por difundir la instrucción sobre la patogenia, el diagnóstico y el tratamiento del asma para considerar, además, otros problemas de salud pública en la comunidad global. Una de sus recomendaciones es incluir en esta difusión no sólo a las especialidades, sino también a la medicina general, familiar y los centros escolares en sus programas de educación, enfatizando la necesidad de desarrollar mayor investigación en farmacología, epidemiología, prevención y patogenia.

Puesto que el problema fundamental del asma es la inflamación, toda vez que constituye un factor de riesgo, las estrategias de Gina no se limitan a aspectos de definición y clasificación del padecimiento, sino que atiende a sus causas, mecanismos, epidemiología, diagnóstico, tratamiento e impacto económico —factor importante, puesto que el asma genera gastos en medicamentos por 6.2 billones de dólares al año—, y sobre todo, al elemento en el que Gina enfoca particularmente su atención, esto



es, la parte educativa y de atención mediante diferentes estrategias preventivas. Ahora bien, este contexto conlleva varios sustratos específicos, como son: a) definición; b) puntos clave a considerar; c) factores predisponentes; d) medidas de control y e) tratamiento.

Definición. La inflamación es un punto cardinal: el asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea, crónica, y con etapas de mayor o menor intensidad de broncoespasmo con participación activa de eosinófilos (que liberan 5 proteínas y más de 24 enzimas), así como acúmulo de basófilos, células MAST y linfocitos. Definitivamente, existe obstrucción al flujo del aire, la cual es variable y a menudo, reversible, siendo determinada por la obstrucción bronquial, donde se observa edema y el llamado fenómeno de remodelación, en el cual, además de la inflamación, se desarrollan depósitos de colágena. Por su parte, la presencia de hiperreactividad bronquial debe llevar a recordar el aforismo: *todos los pacientes asmáticos son hiperreactores bronquiales, pero no todos los hiperreactores bronquiales son asmáticos*. Esto es útil puesto que la hiperreactividad bronquial está denotada por la inflamación debida a la migración de las células al epitelio.

Puntos clave a considerar. Entre éstos se encuentra la predisposición para el desarrollo de la enfermedad, así como el hecho de que, entre las afecciones crónicas, el asma es de las más comunes y, aparece con frecuencia creciente en la población pediátrica (lo cual modifica el pensamiento tradicional que señalaba al asma como inexistente antes de los 2 años de edad). Asimismo, se debe recordar que el asma altera la calidad de vida, por lo que actualmente se ha incluido a este factor dentro de los aspectos de impacto económico y social, puesto que la calidad de vida del paciente incide en la morbilidad, en la mortalidad, así como en la hospitalización.

Factores predisponentes. Incluyen los causales y los contribuyentes. Entre los causales se encuentran los intramuros, como los ácaros domésticos, alérgenos de animales, cucarachas y hongos. Los extramuros corresponden a pólenes y hongos. Además, se cuenta a los alimentos como desencadenantes de hiperreactividad bronquial, y a la sensibilización ante las sustancias ocupacionales. Los factores contribuyentes consisten en el tipo de dieta, bajo peso al nacer, infecciones respiratorias virales, contaminación y exposición al humo de cigarrillo en forma activa o pasiva.

Medidas de control. Se orientan a reducir los episodios de asma al menor número posible, la necesidad de utilizar beta-2 agonistas inhalados, alcanzar un estado en cual el paciente no se vea obligado a acudir al servicio de urgencias; que su padecimiento no afecte las actividades diarias, determinar las variaciones del ritmo circadiano, establecer pruebas de función pulmonar, el uso del *peak-flow* o pico espiratorio forzado y la necesidad de prescribir medicamentos que ocasionen mínimas reacciones adversas.

Tratamiento. La idea fundamental es “bajar escalones”, lo que significa mantener al paciente el menor tiempo posible con medicamentos prolongados, como los esteroides a dosis altas. En el esquema de tratamiento, en vez de agregar medicamentos, los que se utilizan deben mantenerse a las dosis más bajas posibles. El acto de bajar escalones se establece cuando el control de los síntomas es sostenido. Esto se determina en forma individual, monitorizando al paciente con base en el *peak-flow* y la educación, que incluye a la familia, proporcionándole información sobre el asma, sus mecanismos y su control. Se debe proporcionar entrenamiento adecuado para problemas cotidianos como por ejemplo, qué hacer cuando el paciente presenta una crisis en el domicilio y en la escuela, las señales de urgencia para enviarlo al hospital y para acudir a consulta. El tratamiento se orienta a los siguientes 4 puntos:

1. **Asma intermitente.** No más de 2 episodios al mes y ausencia de síntomas entre cada episodio; se trata con medicamentos controladores o rescataadores, como beta-2 agonistas inhalados durante 2 a 3 semanas, o mediante la asociación de beta agonistas con cromoglicato de sodio.
2. **Asma persistente.** Los medicamentos controladores son corticosteroides inhalados a 200-500 mg dependiendo del tipo de asma; cromoglicatos, que funcionan como preventivos; como rescataadores se tienen los beta-2 agonistas inhalados, a demanda, alrededor de 4 veces al día.
3. **Asma persistente moderado.** Episodios diarios que afectan las actividades cotidianas y el patrón de sueño; los medicamentos controladores son esteroides inhalados a dosis de 800-2,000 mg; teofilina de acción prolongada para los síntomas nocturnos o beta-2 agonistas de acción prolongada; los rescataadores incluyen los beta-2 agonistas inhalados 3-4 veces al día.
4. **Asma persistente.** Medicamentos controladores como los esteroides inhalados a dosis altas, broncodilatadores de acción prolongada y esteroides orales en ciclos cortos. Los rescataadores son los beta-2 agonistas inhalados.

Finalmente, es necesario recordar que constituye la responsabilidad del médico educar al paciente, y mantener la interacción con él y sus familiares. En este sentido, Gina es un proyecto de educación general que incluye procedimientos de control como un recurso fundamental para tratar el asma. No se puede decir que se tiene control sobre esta enfermedad crónica, de origen multifactorial, si no se administra un tratamiento integral basado en el control del ambiente y la educación del enfermo. Se deben considerar estos lineamientos como base para atender a estos pacientes y ofrecerles salud y calidad de vida.



Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institute of Health Expert Panel Report 2 1998

Beneficios de la terapia inhalatoria en el tratamiento del asma

Dr. Juan José Luis Sienra Monge.

Subdirector de Enseñanza, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México, D.F.

Como se sabe, el proceso fisiopatológico del asma es la inflamación crónica persistente, para algunos llamada microinflamación, producida por la liberación de mediadores químicos activados y esto condicionado por la hiperreactividad bronquial, la cual clínicamente se traduce en síntomas, que pueden pasar desapercibidos o adquirir un grado tal que el enfermo deba acudir al servicio de urgencias.

Lo destacado en este punto es recordar que puede haber un riesgo, aunque en la actualidad es mínimo, de que un ataque agudo cause la muerte, por lo que se ha buscado sustancias con acción broncodilatadora más eficaces y que actúen localmente, por lo que se han desarrollado dispositivos que permitan el rápido acceso del medicamento a su sitio de acción: los bronquios.

Se dispone de antecedentes históricos de la existencia de padecimientos que en la actualidad podríamos identificarlos como cuadros agudos de asma. Así, por ejemplo, existe una estatua Mexica que permite identificar claramente a un paciente con crisis respiratoria. Asimismo, hay documentos medievales en los que pueden reconocerse cuadros de tos paroxística con dificultad respiratoria. Desde esas épocas pasadas, la terapia contra el asma se ha desarrollado, tal vez no en el sentido de innovación, pero sí en el de evolución del concepto básico, por lo que puede hablarse de nuevas tendencias en el uso de medicamentos.

Este es el caso de la terapia inhalatoria, que se ha ido perfeccionando desde el inicio de su uso en el antiguo Egipto y China; en este último país, se empleaban plantas que al quemarse e inhalarse sus humos, tenían efecto broncodilatador, o bien otras con efecto anticolinérgico como la belladona.

En México, en el siglo pasado, se utilizaban compuestos a base de estramonio, el cual es un derivado atropínico, en forma de cigarrillos.

Fue a principio del siglo XX que este desarrollo llega a la utilización de medicamentos broncodilatadores en forma de aerosoles por medio de pequeñas bombillas manuales a base de isoprenalina o adrenalina.

Pero el gran paso en la terapia inhalatoria se dio a mediados de los años 60's, cuando surgió el concepto de inhalador de dosis medida, (IDM), el cual persiste hasta nuestros días.

Estos dispositivos proveen partículas de medicamento en cantidades terapéuticas, con el objetivo de

que alcancen los bronquios y actúen contra la broncoconstricción; sin embargo, a partir de su establecimiento se planteó el problema de la inhalación eficaz, relacionado sobre todo con la velocidad de salida que debía darse a las partículas y la coordinación con la inhalación por parte del paciente, ya que se requiere de una gran velocidad para que el medicamento salga del IDM, lo que lleva a dificultar sus inhalación.

Cabe mencionar que estas partículas deben ser menores de 30 micras y todas tener más o menos el mismo tamaño; se debe evitar, además, su aglomeración, que de lograrse, constituye lo ideal para la funcionalidad y efectividad del broncodilatador, operatividad que ha sido buscada mediante el diseño de diferentes modelos de inhaladores, como veremos a continuación.

En los IDM la velocidad de salida de las partículas alcanza los 100 km/h, por lo cual sólo la décima parte del medicamento llega a los bronquiolos; la mayor parte se impacta en la orofaringe. Otro obstáculo para el uso extendido de estos inhaladores consiste en que por la dificultad de uso, no son recomendables para niños pequeños y se cometen graves errores por causas nimias, como la de no informar que es necesario retirar la cubierta protectora antes de efectuar la inhalación o no agitar el dispositivo para mejor distribución de las partículas como lo han demostrado estudios ciegos en pacientes asmáticos.

Para resolver este problema se desarrollaron los espaciadores, aditamentos que proporcionan cierta distancia entre la boca y el aparato disparador, lo cual permite disminuir la velocidad de salida de las partículas, facilitándose de esta manera su inhalación. Pese a ello, dada la velocidad con que las moléculas viajan y su distribución física, la parte central de la dosis está compuesta por partículas pequeñas (< 5 micras) que salen con mayor rapidez y pasan directamente al alvéolo, sin lograr el objetivo de alcanzar el interior de los bronquios. Las partículas grandes (> 20 micras) salen por las zonas laterales y al ser más pesadas se asientan sobre la pared de los espaciadores, por lo que tampoco son inhaladas. Solamente las partículas medianas (5-15 micras) las que interesan con fines de terapia, flotan y son inhaladas fácilmente.

Lo anterior llevó a buscar otros tipos IDM, como los de dosis medida con válvula dispersadora, que se activan al momento en que el paciente inhala. Esto implica que se debe efectuar una inhalación profunda para la penetración del medicamento. Estos IDM modificados prácticamente están en desuso, tanto por su costo, como porque los niños pequeños no desarrollan la fuerza inspiratoria necesaria para hacerlos funcionar.

El desarrollo de la tecnología ha buscado otras opciones, pues los IDM para funcionar requieren de gas FREON que daña la capa de ozono y de acuerdo a los tratados internacionales deberán retirarse del mercado y cambiarse por aquellos que no afecten la atmósfera.



Por lo que se han diseñado dispositivos que liberan polvo seco y no requieren de coordinación entre inhalación y manipulación del aparato, aunque presentan la relativa desventaja de que es necesario tener cierta capacidad inspiratoria para activarlos.

Actualmente se utilizan aditamentos en los cuales se coloca una cápsula con el polvo la cual es perforada previamente a ser inhalada existiendo varios tipos como los turbohaler, diskhaler, rotahaler, entre otros. Estos medicamentos en polvo requieren coordinación y capacidad para su inhalación, misma que no siempre es posible lograr durante una crisis asmática.

Otro medio de obtener tópicamente los medicamentos para el asma es por medio de una fuente de aire para que el fármaco se nebulice y llegue a los bronquios sin necesidad de coordinación o inhalación forzada, esto es por medio de los nebulizadores, de éstos existen varios tipos siendo los más frecuentes el llamado "JET" y los ultrasónicos, éstos hacen que no se necesite la cooperación del paciente; tienen la ventaja de que un mayor porcentaje del medicamento llega a los pulmones y se pueden combinar varios fármacos a la vez. Los de tipo "JET" requieren de un compresor de aire. La solución se deposita en un vaso y el aire, impulsado a través de un conducto, rompe la solución en partículas respirables. Por su parte, los inhaladores ultrasónicos rompen la solución por medio de señales de alta frecuencia, permitiendo así una mejor exactitud en la inhalación.

Actualmente, el manejo del asma debe ser multidisciplinario, pero sin entrar en contradicción con este paradigma, no debe olvidarse que la terapia inhalatoria constituye un recurso probado por la experiencia clínica como la forma más efectiva para tratar los cuadros agudos y crónicos de asma. La tecnología contemporánea facilita la utilización de los medicamentos y la terapia inhalatoria es una vía eficaz para salvaguardar la vida del paciente asmático.

BIBLIOGRAFÍA

- Vaswani SK, Creticos PS. Metered dose inhaler: past, present, and future. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 11-21.
- Kemp J, Hill MR, Vaughan LM, Medtzer EO, Welch MI, Ostrom NI. Pilot study of bronchodilator response to inhaled albuterol delivered by metered-dose inhaler and novel dry powder inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 322-326.
- Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997; 34: 443-467.
- Callaghan Ch. Delivery system. The science. *Pediatric Pulmonol* 1997; 15: 51-54.
- Gillies J. Overview of delivery system issues in pediatric. *Asthma Pediatric Pulmonol* 1997; supl. 15: 55-58.
- Newman S, Clarke S. *Inhalation devices and techniques in asthma*, Clark T, Godfrey and Lee Th, ed. 3ª. Ed. Chapman Hall, Londres 1992; 468-505.

Experiencia clínica internacional en el tratamiento del asma (con la combinación de bromuro de paratropiam y sarbutamol)

Dr. José Huerta López.

Presidente de la Sociedad Ibero-Latinoamericana de Asma. Profesor y Jefe del Servicio de Alergia, INP, UNAM, México.

La población de la República Mexicana es preponderantemente joven. El 60% de ella es menor de 18 años de edad. Por esta razón, la pediatría es una especialidad que en nuestro país tiene una notoria vigencia. Por ende, las patologías que afectan en mayor medida a este grupo de población, como las enfermedades respiratorias en invierno y las gastrointestinales en verano, ocupan un lugar importante dentro de la epidemiología nacional. Las infecciones virales ocupan un lugar relevante, sobre todo las debidas al adenovirus, virus sincicial respiratorio. Las enfermedades alérgicas son asimismo altamente frecuentes, y junto con los padecimientos de origen infeccioso, representan el 70% del servicio de consulta.

Uno de los retos más difíciles para el pediatra institucional y privado es el de diagnosticar y tratar a lactantes y preescolares con estertores silbantes y roncantes. Los síntomas de estertores silbantes se presentan antes de los 4 años de edad. Hoy se sabe que el control adecuado y temprano de los estertores silbantes y crónicos, evitará el asma crónico severo. Es muy importante el control del ambiente, así como iniciar un tratamiento temprano con antiinflamatorios e iniciar una terapia específica de los casos de alergia.

En lo que respecta al asma, hasta hace unos años se afirmaba que era completamente reversible; hoy se sabe que si no se trata en las primeras etapas de la vida se convierte en un factor restrictivo y obstructivo que se agrava en forma paulatina. Su denominador común, la inflamación causada por mediadores y células, reemplazó la noción de broncoconstricción. Fisiopatológicamente, la reacción a la contaminación, alimentos, estrés y medicamentos produce daño a la mucosa, constricción muscular, alteraciones vasculares, edemas e inflamación. Las alteraciones del músculo liso y de las glándulas incrementan la resistencia de las vías aéreas.

No se le ha dado la debida importancia al papel del sistema nervioso en la etiopatogenia del asma, porque se han enfocado primordialmente a los aspectos inflamatorios de carácter inmunológico. La realidad es que el sistema nervioso simpático es crucial en revertir la broncoobstrucción mediada por receptores alfa y beta. El conocimiento del papel de estos receptores es uno de los grandes avances de nuestra época, pues permitió desarrollar medicamentos más selectivos sobre el receptor beta: los beta-2 adrenérgicos, que facilitan la



actividad mucociliar, previenen la secreción de moco y sobre todo, actúan en la reacción muscular, además, no sólo tienen efecto broncodilatador, sino que también reducen la permeabilidad vascular y atenúan la acumulación de infiltración de células.

Dentro del tratamiento del asma, la terapia inhalatoria tiene ventaja sobre las de tipo oral y parenteral, al eliminar los problemas de absorción, distribución y eliminación del medicamento, sobre todo cuando el citocromo P-450 se encuentra alterado impidiendo que el organismo metabolice adecuadamente el fármaco. La administración con inhaladores también es útil en el síndrome de distrés respiratorio neonatal y en niños de bajo peso al nacer. Sin embargo, es necesario recordar que la concentración y efecto farmacológico dependen básicamente de receptores y de acciones mediadas por éstos. Precisamente, en la terapia inhalatoria, los broncodilatadores tienen acción selectiva sobre estas células y en cambio, otros medicamentos no se relacionan con los receptores. Por lo tanto, se debe evaluar la relación entre concentración y efecto farmacológico para ponderar las consecuencias del tratamiento. Asimismo, para tomar la decisión terapéutica, se debe considerar la absorción, distribución y eliminación del fármaco, con base en su dosis, la posibilidad de error diagnóstico y el cumplimiento del paciente.

Frente al problema del asma en la lactancia y la adolescencia, la terapia inhalatoria es la más adecuada, de acuerdo con las evidencias obtenidas internacionalmente. Estas mismas evidencias muestran que la asociación de bromuro de ipratropio + salbutamol, administrada durante el periodo agudo, acabo del cual se agrega un esteroide inhalado, previene el desarrollo de asma, sobre todo si el paciente tiene niveles altos de IgE, pruebas cutáneas positivas y antecedentes familiares de alergia. El bromuro de ipratropio tiene una acción selectiva, fundamentalmente en el sistema no adrenérgico no colinérgico y en los receptores muscarínicos MR-1, MR-2 y MR-3. Cabe añadir que el bromuro de ipratropio, sólo, posee un efecto broncodilatador no importante, y que se incrementa sólo hasta que se le asocia beta-2 agonista. En países como Estados Unidos, Francia y Canadá, el empleo de este medicamento ha tenido resultados importantes por el efecto broncodilatador y antiinflamatorio.

Se dispone de datos de un reciente estudio, en el cual, niños atópicos a los que se les agregó esteroides inhalados no desarrollaron asma. Por el contrario, los lactantes y preescolares a los que no se les administró esteroides inhalados, desarrollaron asma severo. Una investigación subsecuente encontró que el fenoterol era superior al salbutamol. Esta combinación también se ha utilizado en displasias broncopulmonares. En lo que concierne a otros fármacos, la budesonida, administrada hasta por 12 semanas, proporciona efectivos resultados.

En suma, el éxito del tratamiento depende de un diagnóstico adecuado, conocer la fisiopatología del padeci-

miento y tener presente que el enfermo no se presenta a consulta con un cuadro clínico bien establecido de infección o alergia. El buen apego y la educación, así como el tiempo que se le dedica al caso, son los puntos que conducirán a la evaluación adecuada del desarrollo del asma. No se deben olvidar los factores de riesgo. Es indispensable valorar la importancia de los alérgenos, las condiciones ambientales, entre ellas las de vivienda, así como la contaminación ambiental y el tabaquismo activo o pasivo.

La labor del médico, de manera individual y de grupo, evitará el incremento de las enfermedades respiratorias agudas, subagudas y crónicas, en nuestro país. Lo que se debe evitar en todos los casos es la hospitalización. El futuro se encuentra en las manos del médico, y éste debe lograr cero visitas a urgencias, cero muertes por asma y que el niño alcance su pleno desarrollo biopsicosocial.

BIBLIOGRAFÍA

- Leverscha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer *versus* nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr* 2000; 136: 497-502.
- Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. Efficacy of magnesium sulfate in acute adult asthma: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 216-21.
- Kalayci O, Saraclar Y, Kilno K, Sekerel BE. Serum levels of eosinophilic cationic protein (ECP), myeloperoxidase (MPO), lipid peroxidation products, interleukin (IL)-5 and interferon (IFN)-gamma in children with bronchial asthma at acute asthma attack and remission. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 9-10.
- Nannini LJ Jr, Pendino JC, Corna Ra, Mannarino S, Quispe R. Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma. *Am J Med* 2000; 108: 193-7.
- Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, McFadden ER Jr. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000; 117: 727-33.
- Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 769-74.
- Kanny G, Guerin I, Moneret-Vautrin DA. Risk of serious acute asthma due to lupine flour associated with peanut allergy. *Rev Med Interne* 2000; 21: 191-4.
- FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, Jennings B, Lee J, Bai T, Pare P, Kassen D, Grunfeld A. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide *versus* oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J* 2000; 7: 61-7.
- Simpson AJ, Matusiewicz SP, Brown PH, McCall IA, Inness JA, Greening AP, Crompton GK. Emergency pre-hospital management of patients admitted with acute asthma. *Thorax* 2000; 55: 97-101.
- Brundage K et al. Bronchodilator response to ipratropium bromide in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141(Supl 4) 159.
- Aerolized budesonide in asthmatic infants a double blind study h.p. van bver. *Pediatric Pulmonology* 1990; 9: 177.
- Pedroza, Dao, Montfort. Estudio comparativo de fenoterol vs salbutamol + bromuro de ipratropium en el tratamiento del asma bronquial infantil 1987. *Allergol e Immunopath. Abstract.* 1987.