

Asma en pediatría

Elsy Navarrete-Rodríguez^a, Juan José Luis Sienna-Monge^b, César Fireth Pozo-Beltrán^a



Foto: Chris Chidsey

Resumen

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias, que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos. Actualmente se considera como un problema de salud pública en diversos países, y en México su prevalencia se estima en un 8%.

Se puede dividir en 2 grandes grupos: asma alérgica, mediada por inmunoglobulina E (IgE) y desencadenada principalmente por aeroalérgenos, y asma no alérgica, cuyos factores etiológicos son las infecciones, irritantes, etc.

Los principales componentes a identificar antes de iniciar el tratamiento son: la gravedad, el control, la respuesta a medicamentos y la incapacidad provocada. El tratamiento farmacológico se basa en medicamentos rescatadores, que se utilizan en situaciones agudas, y controladores administrados de forma continua y encaminados a disminuir la inflamación y los síntomas a largo plazo. Las decisiones de la terapéutica instalada deben de ser dinámicas, pasando de una etapa a otra, de acuerdo con los síntomas.

En el caso de que exista algún alérgeno como desencadenante de los cuadros, se recomienda utilizar la inmunoterapia para reducir la respuesta alérgica, principalmente en los casos en los que el alérgeno no pueda evitarse.

Palabras clave: Asma, sibilancias, alergia, inmunoterapia.

Asthma in pediatrics

Abstract

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways, which leads to recurrent episodes of wheezing, shortness of breath, chest tightness and/or cough; now is considered a public health problem in many countries, in Mexico the prevalence is estimated in 8%.

Asthma can be divided in two groups: allergic asthma, IgE-mediated and primarily triggered by airborne allergens and no allergic asthma whose etiological factors are infections, irritants, etc. The main components to be identified before starting treatment are: severity, control, response to drugs and disability. Medications to treat asthma can be classified as relievers, drugs used in acute situations or controllers, medications taken daily on a long-term basis to keep asthma under clinical control chiefly through their anti-inflammatory effects. The therapeutic decisions must be installed dynamic, moving from one to another stage, according to the symptoms. In case an allergen is the trigger of the symptoms, the recommended treatment is immunotherapy in order to

^aServicio de Alergia e Inmunología. Clínica Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México.

^bSubdirección Pediatría Ambulatoria. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México.

Correspondencia: Juan José Luis Sienna-Monge.

Correo electrónico: jjsienra@hotmail.com

Recibido: 08-enero-2016. Aceptado: 19-enero-2016.



Foto: Lapina

reduce the allergic response especially in cases where the allergen can not be avoided.

Key words: Asthma, wheezing, allergy, immunotherapy.

DEFINICIÓN

El asma se define como un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias, en el que hay diversos tipos y elementos celulares involucrados. Esta inflamación crónica se asocia con hiperreactividad bronquial, que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos, particularmente por las noches y madrugadas, los cuales se relacionan con obstrucción variable del flujo de aéreo, reversible de manera espontánea o con tratamiento¹.

La limitación al flujo de aire es causada por 3 factores principalmente: broncoconstricción, en respuesta a una variedad de estímulos entre los que se incluyen alérgenos e irritantes; hiperreactividad bronquial, que es una broncoconstricción exagerada

en respuesta a estímulos externos, y edema de la vía aérea, provocado por la persistencia y progresión del cuadro con hipersecreción de moco².

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente, se considera como un problema de salud pública en diversos países, sobre todo en aquellos de ascendencia anglosajona, desarrollados o en vías de desarrollo, en los que la mayoría de sus pobladores habitan en áreas urbanas o semiurbanas.

La prevalencia entre los niños y adultos varía del 1 al 18% en diferentes partes del mundo y su mortalidad es de aproximadamente 250,000 personas por año³.

De acuerdo con los resultados publicados por el Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños (International Study of Asthma and Allergies in Childhood [ISAAC])⁴ se reporta que, en nuestro país, la prevalencia promedio es del 8%, y una mayor prevalencia en las ciudades cercanas al Golfo de México^{5,6}.

CLASIFICACIÓN

El asma se puede dividir en 2 grandes grupos, de acuerdo con su origen y con sus factores desencadenantes.

Asma alérgica

Está mediada por mecanismos inmunológicos que involucran a la inmunoglobulina E (IgE), se presenta desde el lactante hasta la edad adulta, con su pico máximo en escolares y adolescentes; es el asma persistente.

Los agentes desencadenantes más frecuentes son los aeroalérgenos, tanto intradomiciliarios (ácaros, cucarachas, polvo casero, epitelios y excretas de animales domésticos [perro, gato, pájaros, roedores, etc.], esporas hongos y alimentos), como los extradomiciliarios, básicamente pólenes y esporas de hongos.

Asma no alérgica

En este tipo, los factores desencadenantes no son inducidos por mecanismos alérgicos y varían de acuerdo con la edad de los pacientes.

Las infecciones virales ocupan un lugar preponderante en el niño pequeño, ya que muchas veces son el gatillo disparador del primer cuadro, para posteriormente repetirse aun en ausencia de atopia; la mayoría de las veces las sibilancias desaparecen alrededor de los 3 años, aunque estos procesos infecciosos pueden ser el gatillo desencadenante de exacerbaciones en aquellos con asma alérgica.

Los cambios climatológicos, ejercicio, problemas psicológicos, irritantes químicos, humo de tabaco, contaminantes atmosféricos, analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos y el uso de bloqueadores beta, son otro grupo de agentes desencadenantes, así como algunas situaciones no bien identificadas, como cambios hormonales, alteraciones del estado de ánimo o factores físicos.

La forma en que actúan éstos es poco conocida, pero la mayoría de ellos desempeña un papel importante la degranulación exagerada de los mastocitos por un reflejo colinérgico excesivo o por estímulo de neuroreceptores del parasimpático.

Para propósitos de este escrito nos enfocaremos primordialmente en el asma de tipo alérgico.

FACTORES QUE INFLUYEN EN SU DESARROLLO Y EXPRESIÓN

Genéticos

En la predisposición familiar del asma han sido implicados múltiples genes, y se han encontrado diferencias de acuerdo con la etnia estudiada.

La búsqueda de genes ligados a su desarrollo se ha enfocado a 4 áreas principales: atopia, hiperreactividad de la vía aérea, mediadores inflamatorios como citocinas quimiocinas y factores de crecimiento, y aquellos genes determinantes del balance entre las respuestas Th1 y Th2.

Obesidad

El asma se observa más frecuentemente en sujetos obesos. Las personas con obesidad y asma tienen mayor alteración en las pruebas de funcionamiento pulmonar, y más comorbilidades en comparación con las personas de peso normal⁷.

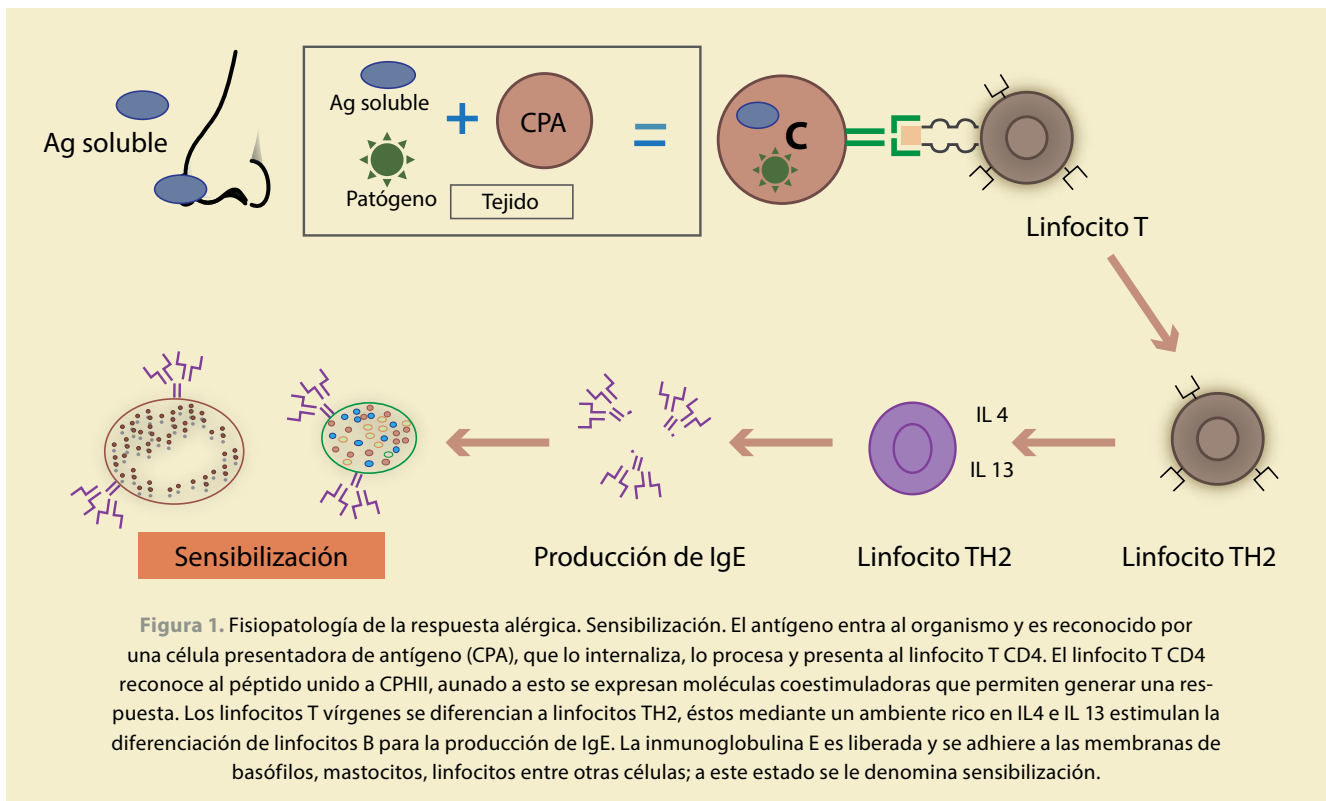
Sexo

El sexo masculino es otro factor de riesgo en varones antes de los 14 años, ya que su prevalencia es 2 veces más alta en niños que en niñas, mientras que en los adultos esta relación se invierte.

Alérgenos

El papel de la alergia es mucho mayor en niños que en adultos. Múltiples alérgenos tanto extradomiciliarios como intradomiciliarios han sido implicados; la sensibilización depende del tipo de alérgeno, la dosis, el tiempo de exposición, la edad y probablemente la predisposición genética. En etapas tempranas, la presencia de sensibilización a alérgenos comunes es el principal factor de riesgo para el desarrollo de asma¹.

Dentro de los más importantes encontramos al ácaro (principalmente el *Dermatophagoides pteronyssinus* y el *Dermatophagoides farinae*), el perro, el gato (*Felis domesticus*) y el *Aspergillus*, cuya sensibilización se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de síntomas en niños de hasta 3 años de edad. En México, los alérgenos que con mayor frecuencia resultan positivos son: los ácaros, el polen de pastos (*Cynodon dactylon*), la cucaracha (*Periplaneta americana*) y el gato⁸.



Además de éstos, en Estados Unidos se incluyen otros pólenes como el del pasto *Lolium perenne*, malezas como la *Ambrosia* y la *Salsola kali*, y árboles como el *Quercus alba*, hongos como la *Alternaria alternata* y el cacahuete⁹.

Infecciones

Durante la edad preescolar, algunas infecciones como la de virus sincitial respiratorio (VSR) o la parainfluenza, provocan síntomas y pueden desencadenar asma.

En estudios prospectivos se ha visto que el 40% de los niños que se hospitalizaron y se les documentó infección por VSR continúan con sibilancias o desarrollan asma durante la niñez¹⁰.

Tabaquismo

Tanto pasivo como activo, acelera la disminución de la función pulmonar en asmáticos, incrementa su gravedad, altera la respuesta al tratamiento inhalado o sistémico y disminuye la probabilidad de control.

Los hijos de madres fumadores tienen 4 veces

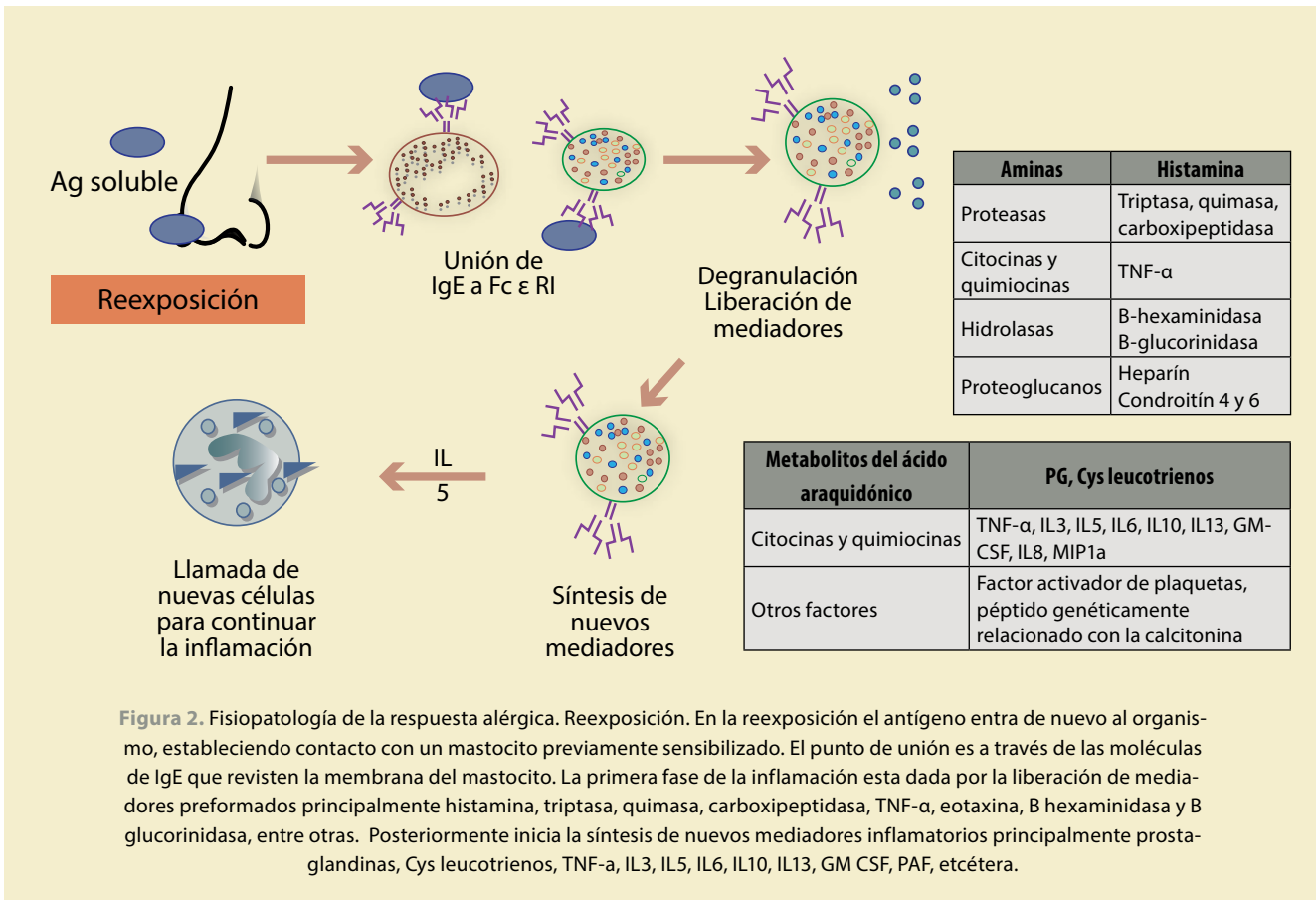
más probabilidad de desarrollar sibilancias durante el primer año de vida¹¹.

FISIOPATOGENIA

La base es una respuesta de hipersensibilidad tipo I de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs¹², que consiste en 2 etapas: primero la sensibilización que culmina con la adhesión de IgE a la superficie de mastocitos y basófilos, y la segunda, donde existe una reexposición con degranulación de estas 2 células

Sensibilización

- El antígeno entra al organismo con la expresión en su membrana de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y es reconocido por una célula presentadora de antígeno por medio de sus receptores de reconocimiento de PAMP (PRR).
- Se internaliza y se procesa para exteriorizarse junto con el complejo principal de histocompatibilidad tipo II o complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CPH II o MHC II).



- c) El complejo CPHII-péptido es exteriorizado a través de la membrana celular para su presentación al linfocito T CD4.
- d) Mediante la producción de IL12 y por la traducción de señales citoplasmáticas a través de STAT6 y GATA3, los linfocitos T vírgenes se diferencian a linfocitos TH2, éstos mediante un ambiente rico en IL4 e IL13 estimulan la diferenciación de linfocitos B con la producción de IgE.
- e) Esta inmunoglobulina se libera y adhiere a las membranas de basófilos, mastocitos y linfocitos entre otras células (**figura 1**).

Reexposición

- a) El antígeno entra de nuevo al organismo y establece contacto con las moléculas de IgE que revisten la membrana del mastocito. Un antígeno tiene que entrar en contacto con 2 moléculas entrecruzadas.
- b) Hay liberación de mediadores preformados prin-

cipalmente: histamina, triptasa, quimasa, carboxipeptidasa, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), eotaxina, B hexosaminidasa, B glucuronidasa, entre otras. Se le conoce como la respuesta temprana.

Se inicia la síntesis de nuevos mediadores inflamatorios como son: prostaglandinas, leucotrienos, TNF-α, interleucinas 3, 5, 6, 10 y 13, factor estimulante de colonias granulocito macrófago (GM CSF), factor activador de plaquetas (PAF), etc., que permiten la atracción de eosinófilos (**figura 2**).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es principalmente clínico y los datos que nos orientan a pensar en esta patología son:

- Sibilancias.
- Tos que empeora por la noche, dificultad respiratoria y sensación de opresión torácica recurrente.

Tabla 1. Clasificación del asma por gravedad¹³

	Síntomas por las mañanas	Síntomas por las noches	Exacerbaciones	PEF o VEF ₁	Variabilidad PEF o VEF ₁	Uso de agonistas beta-2
Leve intermitente	Menos de 1 por semana	Menos de 2 por mes		> 80%	< 20%	
Leve persistente	Más de 1 por semana pero no diario	Más de 2 por mes	Pueden afectar la actividad y el sueño	> 80%	< 20-30%	
Moderada persistente	Diario	Más de 1 por semana	Pueden afectar la actividad y el sueño	60-80%	> 30%	Uso diario
Grave persistente	Diario	Frecuentes	Limitación de actividades	< 60%	> 30%	

Modificada de GINA¹³.

Tabla 2. Clasificación de asma por control¹

	Síntomas diurnos	Uso de agonistas beta-2	Síntomas nocturnos	PEF o VEF ₁	Limitación de actividades normales	Exacerbaciones
Controlada (todos)	Menos de 2 por semana	Menos de 2 por semana	No	Normal	No	No
Parcialmente controlada (uno)	Más de 2 por semana	Más de 2 por semana	Alguno	> 80%	Alguna	Una o más al año
No controlada	3 o más de la parcialmente controlada en cualquier semana					Una o más a la semana

Modificado de GINA¹.

- Los síntomas inician o empeoran en la presencia de: ejercicio, infecciones virales, aeroalérgenos, cambios de clima, expresiones emocionales fuertes (llorar o reírse), estrés, ciclos menstruales.
- Los síntomas ocurren o empeoran por la noche y despiertan al paciente.
- Síntomas episódicos.

En niños mayores de 6 años, se prefiere realizar una espirometría para apoyar el diagnóstico, y hacer evidente la reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo después de la administración de un broncodilatador de acción rápida (SABA) con un aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) de 12% y 200 ml. En pacientes con asma persistente deben realizarse pruebas cutáneas o IgE específica para evaluar la sensibilización, principalmente a los aeroalérgenos y alimentos que pueden actuar como desencadenantes de las crisis².

ESTADIFICACIÓN

Los principales componentes que hay que identificar antes de iniciar el tratamiento son:



Gravedad

Intensidad intrínseca del proceso en un paciente que no está recibiendo terapia de control, con la finalidad de guiar las decisiones clínicas iniciales. La gravedad también puede ser medida una vez que se ha alcanzado el control, mediante el paso de tratamiento requerido para mantenerlo. En la **tabla 1** se esquematiza esta clasificación.

Control

Grado en el que las manifestaciones se minimizan por las intervenciones terapéuticas, una vez que el tratamiento se ha iniciado; el énfasis en el manejo clínico es el evaluar el control. En la **tabla 2** se esquematiza la clasificación por control utilizada actualmente.

Tabla 3. Tratamiento del asma, basado en el control y la intensidad (modificado de GINA¹).

Incrementa 		Disminuye 	
Controlada	Parcialmente controlada	No controlada	Grave
Mantener el control con el paso más bajo posible	Avanzar pasos hasta lograr el control	Avanzar pasos hasta lograr el control	Tratar como grave

Pasos del tratamiento				
Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	Paso 5
Educación del asma Control ambiental				
Si es necesario B-2 agonistas de acción corta	Si es necesario B-2 agonistas de acción corta			
	Seleccionar uno	Seleccionar uno	Agregar uno o más	Agregar uno o más
Opciones de controladores	Dosis bajas de esteroide inhalado GCI	Dosis baja de GCI más B-2 agonista de larga acción	Dosis media o alta de GCI más B-2 agonista de larga acción	Esteroides orales a dosis baja
	Antileucotrienos	Dosis alta o media de GCI	Antileucotrienos	Anticuerpo anti IgE
		Dosis baja de GCI más antileucotrieno	Teofilina de liberación sostenida	
		Dosis baja de GCI más teofilina de liberación sostenida		

Respuesta

Facilidad con que se alcanza el control por el tratamiento indicado.

Discapacidad

Frecuencia e intensidad de los síntomas y las limitaciones funcionales.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se basa en 2 tipos de medicamentos:

1. *Rescatadores de uso agudo.* Broncodilatadores (agonistas beta-2, anticolinérgicos inhalados y esteroides sistémicos).
2. *Controladores de uso crónico.* Esteroides inhalados y sistémicos, antileucotrienos, esteroides sistémicos de largo plazo, inmunoterapia específica y terapia monoclonal).

De acuerdo con las guías de tratamiento para el asma^{1,2}, se deben iniciar en uno de los 5 escalones

propuestos, conforme a la intensidad de los síntomas y acordes al grado de control (**tabla 3**).

El tratamiento debe ser dinámico y pasar de una etapa a otra de acuerdo con los síntomas.

Los medicamentos antiinflamatorios son los más utilizados, ya que pueden llegar a modificar la hiperreactividad bronquial (HRB), mientras que los broncodilatadores sólo actúan en las exacerbaciones o como terapia de apoyo para lograr el control, y no deben utilizarse como terapia continua.

Cuando se trata de pacientes alérgicos, la inmunoterapia específica está indicada.

Medicamentos rescatadores**Broncodilatadores beta 2**

Se dividen de acuerdo con su vida media en:

1. *Acción corta (SABA)*, como el salbutamol, fenoterol y terbutalina, entre otros.
2. *Acción prolongada (LABA)*, como el salmeterol, formoterol, indacaterol.

Tabla 4. Vía de administración de medicamentos inhalados por el niño

Grupo de edad	Menores de 4 años	De 4 a 6 años	Mayores de 6 años
Recursos preferentes	Inhalador de dosis medida presurizado y espaciador con mascarilla	Inhalador de dosis medida presurizado y espaciador con boquilla	Inhalador de dosis medida activado por la respiración o inhalador de dosis medida presurizado con espaciador
Recursos alternativos	Nebulizador con mascarilla	Nebulizador con mascarilla	Nebulizador con boquilla

Modificado de GINA¹.

Tabla 5. Dosis de glucocorticoides inhalados

Medicamento	Dosis mínima diaria (µg)	Dosis media diaria (µg)	Dosis alta diaria (µg)
Dipropionato de beclometasona	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	100-200	> 200-400	> 400
Ciclesonida	80-160	> 160-320	> 320
Fluticasona	100-200	> 200-500	> 500
Furoato de mometasona	100-200	> 200-400	> 400

Modificado de National Asthma Education and Prevention Program².

Ejercen efecto sobre los receptores beta-2 agonistas del músculo liso bronquial, disminuyen el broncoespasmo, con lo que aumenta el calibre del bronquio, y actúan sobre la liberación de mediadores inflamatorios y la depuración de moco¹⁴.

Hay presentaciones en aerosol, solución para nebulizar, inhalar (gas o polvo seco), intravenosa y oral, pero se prefiere la vía inhalada, ya que es más rápida y segura.

La presentación en inhaladores de dosis medida (IDM) es la más recomendada, pero se requiere de una coordinación adecuada entre la inspiración y la liberación del medicamento con un flujo inspiratorio mínimo, por lo que es necesario adicionarles cámaras espaciadores de volumen (**tabla 4**).

Los efectos colaterales más frecuentes son taquicardia, temblores e irritabilidad; en casos graves o con sobredosificación, hay arritmias y paro cardíaco¹⁵.

En niños pequeños o cuando no se logra un flujo inspiratorio adecuado, es necesario administrarlos por nebulización¹⁶⁻¹⁸.

La vía intravenosa se reserva para casos muy graves o estado de mal asmático, su aplicación será sólo en terapia intensiva con personal entrenado, se usan en bolos o en goteo continuo.

Bromuro de ipratropio

Su uso sigue siendo controversial, es un anticolinérgico que actúa en forma sinérgica con los agonistas beta-2. Su efecto es sobre los receptores muscarínicos, produciendo broncodilatación sin inhibir el movimiento y lavado mucociliar. Antagoniza los efectos de la acetilcolina bloqueando sus interacciones con los receptores muscarínicos en las células del músculo liso bronquial¹⁹⁻²¹.

Los efectos adversos más comunes son resequeidad de boca y taquicardia, y se administran en conjunto con el agonista beta-2.

Los esteroides sistémicos (orales o parenterales), son los mejores antiinflamatorios para los cuadros agudos, por su rápido efecto; se utilizan por un periodo de 5 a 10 días con dosis equivalentes a 1 mg de predisona por día. En cuadros graves, donde no se ha logrado el control, se pueden utilizar en forma crónica con esquemas descendentes hasta llegar a la dosis mínima requerida^{3,4}.

Medicamentos controladores

Esteroides inhalados

Son la piedra angular del tratamiento, son seguros, con pocos efectos adversos locales y tiene una adecuada potencia antiinflamatoria, impiden la degra-



Foto: Andrey Popov

nulación celular, interfieren con los mediadores de nueva formación (leucotrienos y prostaglandinas), modifican la respuesta quimiotáctica de neutrófilos y eosinófilos, evitan la remodelación bronquial y a largo plazo ayudan a modificar la HRB, teniendo pocos efectos adversos.

En la **tabla 5** se muestran las dosis recomendadas en niños y su equivalencia cuando se aplican por vía inhalada. El tratamiento debe iniciarse de acuerdo con las condiciones clínicas de la primera evaluación y las modificaciones se harán según la respuesta obtenida, hasta conseguir el control con la cantidad mínima requerida.

Las sales más frecuentemente indicadas son la budesonida, fluticasona, mometasona y ciclesonida, que es un profármaco, para tener mayor potencia a menor dosis.

Pueden causar efectos colaterales como: alteración de la función del eje hipotálamo-suprarrenales, candidiasis bucal y disfonía por parálisis de la cuerda vocal aductora e irritación de la vía aérea^{22,23}.

Antileucotrienos

Los inhibidores de receptores de leucotrienos (LTC₄, D₄ y E₄) son antiinflamatorios con potencia menor que la de los esteroides, reducen las exacerbaciones de asma intermitente y las inducidas por infecciones virales. Se han demostrado sus beneficios clínicos.

Teofilinas

Algunos estudios en niños menores de 5 años indican poco beneficio clínico. Se desconoce su mecanismo de acción, se considera que tienen cierto efecto broncodilatador y antiinflamatorio, pero hay mucha controversia al respecto²⁴⁻²⁷.

Beta-2 agonistas de acción prolongada

No se recomiendan como monoterapia, por lo que deben estar asociados a un glucocorticoide inhalado. No se ha estudiado su verdadero valor y seguridad en niños pequeños, por lo que no se recomiendan en menores de 5 años; sin embargo, son la mejor opción terapéutica para lograr el control en el pa-

El diagnóstico para determinar el estadio del asma en el paciente pediátrico debe ser clínico. En mayores de 6 años, se prefiere realizar una espirometría para apoyar el diagnóstico, y hacer evidente la reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo después de la administración de un SABA con un aumento del VEF₁ de 12% y 200 ml. En casos de asma persistente deben realizarse pruebas cutáneas o IgE específica para evaluar la sensibilización, principalmente a los aeroalérgenos y alimentos desencadenar crisis.

ciente mayor; se deben emplear por el menor tiempo posible una vez resuelto el broncoespasmo, para continuar solamente el esteroide inhalado; si no se logra, nos indica que no hemos logrado el control y habrá que replantearse el caso²⁸⁻³⁰.

Inmunoterapia

Cuando exista algún alérgeno como desencadenante de los cuadros o haya datos de rinitis alérgica, la inmunoterapia alérgeno-específica es un tratamiento que no debe ser desechado, aunque sólo debe utilizarse por alergólogos certificados, ya que su manejo inadecuado puede desencadenar cuadros alérgicos graves. No es un tratamiento para el asma sino para el proceso alérgico, y se dirige a alérgenos que no se pueden evitar.

Se aplican dosis progresivas de extractos alérgicos estandarizados, y tiene el efecto de regular la producción de inmunoglobulinas, con incremento de IgG bloqueadora y de IgA secretora y decremento concomitante de la IgE, además establece equilibrio entre los linfocitos Th2 y Th1³¹⁻³³.

Anticuerpos monoclonales

En casos de asma grave con presencia de alergia e IgE elevada, se ha utilizado con buenos resultados el manejo con anticuerpos monoclonales (omalizumab), que reducen de manera significativa los síntomas y las exacerbaciones, su empleo es seguro y bien tolerado, y son de gran ayuda en la reducción del uso de corticoesteroides³⁴⁻³⁷.

CONCLUSIONES

- El asma en el paciente pediátrico requiere de un diagnóstico adecuado para determinar su estadio.
- El diagnóstico es clínico.
- En la actualidad se cuenta con medicamentos para las diferentes etapas de la enfermedad.
- La inmunoterapia es una herramienta de gran utilidad para reducir la respuesta alérgica en aquellos casos en que el alérgeno no puede evitarse. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>.
2. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Nov; 120 (5 suppl): S94-138
3. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet.* 1998;351:1225-32.
4. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009 Jun;64(6):476-83
5. Del-Rio-Navarro B, Del Rio-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc.* 2006 Jul-Aug;27(4):334-40.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK; ISAAC Phase Three Study Group et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006 Aug 26;368(9537): 733-43.
7. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 May;121(5):1087-93
8. Larenas Linnemann D, Arias Cruz A, Guidos Fogelbach GA, Cid del Prado ML. Allergens used in skin tests in Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2009 Mar-Apr;56(2):41-7.
9. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Global Allergy and Asthma European Network, et al; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012 Jan;67(1):18-24
10. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an im-

- portant risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 May;161(5):1501-7.
11. Dezaux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):403-10.
 12. Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2012 May-Jun;33 Suppl 1:S96-9.
 13. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2007. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
 14. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2000 Mar;29(3):221-34.
 15. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med.* 2004 May 18; 140(10):802-13.
 16. Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in chronic asthma: regular versus as needed treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001285.
 17. Rosas-Vargas M, del Rio-Chivardi J, Castro-Hidalgo E, del Rio-Navarro BE, Sienra-Monge J. Tipos y características de los inhaladores para el Manejo de asma. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2005 Sep-Oct;113:11-7.
 18. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Cámaras espaciadoras versus nebulizadores para el tratamiento del asma aguda con betaagonistas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 19. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Update 2007. First Spanish Consensus for the Management of Asthma in Paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008 Jan-Feb;36(1):31-52.
 20. Iramain R, López-Herce J, Coronel J, et al. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children. *J Asthma.* 2011 Apr;48(3):298-303.
 21. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD000060.
 22. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008 Jan;31(1):143-78.
 23. Amirav I, Newhouse MT, Minocchieri S, Castro-Rodriguez JA, Schüpp KG. Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1206-11.
 24. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M; European Pediatric Asthma Group, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008 Jan;63(1):5-34.
 25. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Feb;171(4):315-22.
 26. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med.* 2011 May 5;364(18):1695-707.
 27. Anselmo M. Pediatric asthma controller therapy. *Paediatr Drugs.* 2011 Feb 1;13(1):11-7.
 28. Grupo de trabajo "Consenso Mexicano de Asma". Guía Mexicana de asma. *Neumología y cirugía de tórax.* 2009;68: suplemento 2.
 29. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax.* 2010 Aug;65(8):747-52.
 30. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD005307.
 31. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Oct;102(4 Pt 1):558-62.
 32. Calderón MA, Penagos M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic Rhinconjunctivitis, allergic asthma, and prevention of allergic diseases. *Clin Allergy Immunol.* 2008;21:359-75.
 33. Compalati E, Penagos M, Tarantini F, Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 Jan;102(1):22-8.
 34. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec; 124(6):1210-6.
 35. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab *Clin Exp Allergy.* 2009 Jun;39(6):788-97.
 36. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011 Jan;139(1):28-35.
 37. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1005-15.