

TERAPÉUTICA ACTUAL DEL ASMA

Jueves Pediátrico: julio del 2001

Pascual Chiarella Ortigoso
Neumólogo Pediatra
Docente de la Universidad Peruana
Cayetano Heredia

INTRODUCCIÓN

Asma bronquial es un desorden respiratorio que se caracteriza por:

- Obstrucción de la vía aérea (reversible espontáneamente con tratamiento).
- Inflamación bronquial.
- Hiperreactividad bronquial.

Es la enfermedad crónica respiratoria más frecuente en niños, con una prevalencia que varía entre el 5 y 20% según las regiones, constituyendo la emergencia respiratoria más frecuente en los servicios de urgencias. Su presentación es variable; se conoce que antes de la pubertad, es 2 veces más frecuentes en varones que en mujeres. Este proceso bronquial es más severo en infantes ya que ellos son más susceptibles a desarrollar infecciones respiratorias de naturaleza viral además de tener una vía aérea con pequeño diámetro, lo cual incrementa la resistencia de la misma. Afortunadamente son raros los reportes de asma fatal. Los mecanismos que desencadenan esta hiperreactividad incluyen: infecciones respiratorias (virales, mycoplasma), irritantes (cigarrillo, ozono, contaminación ambiental), ejercicio, pólenes, cambios de clima, estrés emocional, medicinas (aspirina), reflujo gastroesofágico, etc. La fisiopatología de la enfermedad incluye tres componentes: broncoespasmos, producción de secreción (mucus) y edema e inflamación de la mucosa de la vía aérea. Al parecer un desbalance en los linfocitos Th pudiera estar implicado en la fisiopatología de esta enfermedad.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES

La administración de una droga por vía inhalatoria (micro dosificador inhalatorio / MDI o nebulizador) ha demostrado claramente ejercer un efecto directo a nivel bronquial, logrando además proporcionar bajas dosis y por lo tanto disminuir el riesgo de efectos adversos a nivel sistémico. La terapia inhalatoria es de lejos la forma más segura y recomendada actualmente en todos los consensos. El uso de los espaciadores de volumen (aerocámaras) se recomienda en todos aquellos casos de incoordinación entre el accionar del MDI y la inspiración adecuada. Por otra parte disminuyen el impacto de la droga a nivel orofaríngeo (especialmente importante en el caso de los esferoides inhalados). El uso de broncodilatadores por vía oral no está indicado para el manejo de una exacerbación

asmática aguda, incluso está proscrito cuando se trata de niños menores.

MANEJO EN UNA SALA DE EMERGENCIA

Siempre al iniciar el abordaje de un paciente asmático, especialmente si es el debut de una crisis, considere otras causas de disnea y sibilancias. Se debe iniciar siempre en forma secuencial y continua con la administración de algún agente Beta agonista en nebulizador o inhalador.

EL principio terapéutico se basa en romper el broncoespasmo lo antes posible, usando dosis altas de beta 2 agonistas por vía inhalatoria.

1. **Beta dos agonista de acción corta: Salbutamol o Fenoterol (100 mcg/inh):** siendo éstos la droga de elección para el manejo de la crisis, debe tenerse en cuenta que el principio es dar la dosis necesaria para romper la crisis lo antes posible con la menor cantidad de efectos colaterales posibles.
2. **Antiinflamatorios: Corticoides.** Los esteroides constituyen los medicamentos antiinflamatorios más potentes, es lógico comprender que su uso es crucial en el manejo de las exacerbaciones agudas del asma bronquial, de esto se deduce que frente a cualquier crisis el uso de esteroides sistémicos va a formar parte de cualquier esquema corto.
3. **Agentes anticolinérgicos: El Bromuro de Ipratropio** puede ser agregado a cualquier agente beta 2 agonista logrando un efecto sinérgico, sobre todo útil para la crisis.
4. **Aminofilina:** No debe de usarse en forma rutinaria puesto que no han demostrado tener ningún efecto broncodilatador mayor que el de los agentes beta 2 agonistas y corticoides. El uso de aminofilina por vía endovenosa proporciona un efecto broncodilatador satisfactorio, lamentablemente su estrecho margen terapéutico (5-15mg/l) limita su empleo por el elevado riesgo de intoxicación.
5. **Oxígeno:** Los pacientes asmáticos con crisis severas desarrollan hipoxemia producto de la alteración del cociente ventilación/perfusión. El uso de agentes beta agonistas puede incrementar el desbalance de este cociente y por lo tanto generar más hipoxemia. De allí se desprende que la administración de oxígeno humidificado debe ser considerada en aquellos pacientes que requieren mantener una presión parcial de oxígeno por encima de los 60 mmHg o una saturación superior al 90%.
6. **Fisioterapia:** El uso de fisioterapia respiratoria de percusión está contraindicada en el manejo de la crisis, existiendo formas diferentes que si pueden lograr efectos benéficos.

- 7. **Hidratación:** Es frecuente observar estados de deshidratación asociados a crisis severas, pero debe tenerse en cuenta que no se debe sobre hidratar al paciente.
- 8. **Antibióticos:** Considere su uso cuando exista una clara evidencia clínica de neumonía o traqueobronquitis.

MANEJO EN EL CONSULTORIO

El manejo ambulatorio o mejor dicho el control del paciente asmático debe basarse en los siguientes conceptos: Disminuir los síntomas a su mínima expresión, permitir una actividad física normal o lo más cercana a lo normal, evitar las crisis de broncoespasmos con la menor cantidad de efectos colaterales posibles. Para ello el arsenal terapéutico es grande, pero se basa en los mismos medicamentos mencionados para la crisis, además de otras posibilidades que buscan reducir los efectos colaterales.

1. Broncodilatores

- A. **Salbutamol o Fenoterol (100 mcg/inhalación):** Estas drogas sumamente útiles para la crisis, deben ser evitadas como principales drogas en el control ambulatorio, sólo usándose a demanda, en la medida que sea necesario.
- B. **Salmeterol (25 a 50 mcg/inhalación) o Formoterol (12 mcg/inhalación):** Puede presentarse en MDI o en inhalador de polvo seco, de eficacia demostrada, y de largo efecto, puede usarse cada 8-12 horas, para el control de síntomas, de uso constante y pocos efectos colaterales. El salmeterol no tiene indicación en el manejo agudo de los síntomas a diferencia del formoterol que si tiene eficacia en periodos cortos.
- C. **Metilxantinas:** Medicación que de ser escogida para el manejo ambulatorio, debe ser correctamente controlada mediante dosajes séricos para control de los niveles apropiados, y las formas recomendadas son los de liberación lenta, cuyo efecto dura entre 12 y 24 horas. La tendencia mundial es a disminuir su uso y reservarlo sólo para pacientes con asma severa y con dosis altas de esteroides inhalados para que puedan ser reducidos.

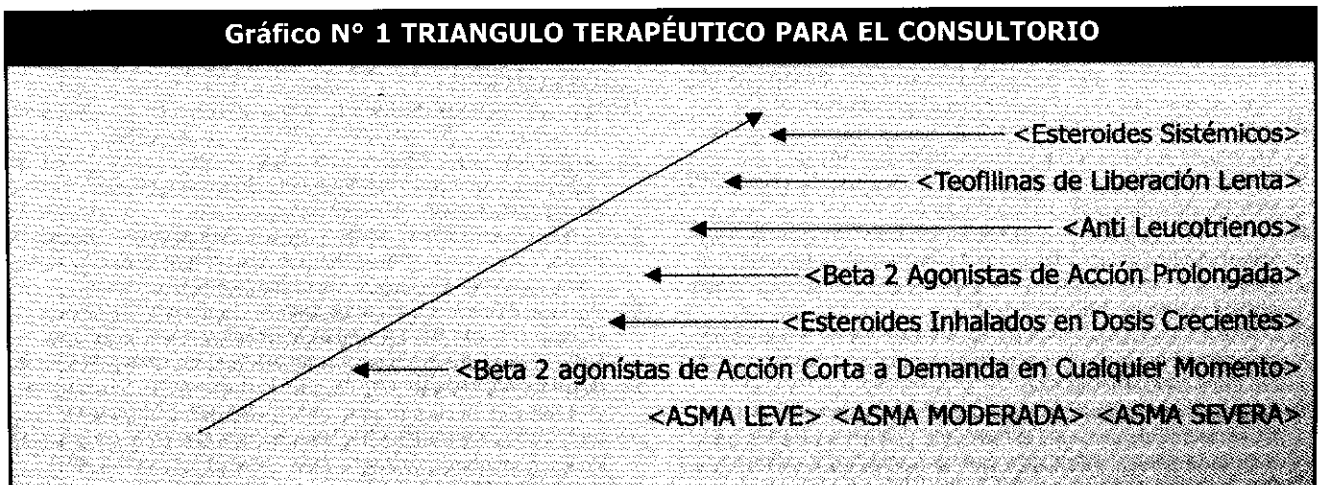
2. Antiinflamatorios

- A. **Esteroides inhalados:** Medicación sobre la cual se basa hoy en día el tratamiento ambulatorio para control del paciente asmático con muchos síntomas, llamémosle asmáticos moderados, severos o llamémosle asmáticos persistentes, pudiéndose usar con absoluta seguridad por su bajo riesgo de efectos colaterales, sobre todo si su dosis esta por debajo de los 800 mcg de Beclometasona o sus equivalentes a dosis superiores debe tener un seguimiento estrecho o debe usarse la asociación con otras drogas.

Droga	Dosis	Intervalos de Uso
Beclometasona	200-800 mcg/día	Cada 12 a 8 horas
Budesonida	200-800 mcg/día	Cada 12 a 24 horas
Triamcinolona	400-1200 mcg/día	Cada 12 horas
Fluticasona	100-500 mcg/día	Cada 12 a 24 horas
Flunisolida	250-1000 mcg/día	Cada 12 horas

- B. **Antileucotriénos:** 5 a 10 mg/día, dosis cada 24 horas. Medicación de reciente implementación a nivel local con probado efecto antiinflamatorio y preventivo de fácil uso pero con menor efecto preventivo comparado a los esferoides inhalados. Razón por la cual su uso debe ser reservado para control de aquellos pacientes severos que requieren disminuir las dosis de esferoides inhalados a niveles más seguros. No requiere ser usado en el asmático intermitente ni en el leve.
- C. **Esteroides sistémicos:** sólo para ser usados en los casos severos de difícil control en donde la suma de dos o mas medicaciones no controlan los síntomas, de preferencia se usan en dosis matutinas bajas interdiarias.
- D. **Otros:** Otras drogas como el Ketotifeno y las vacunas no controladas no han demostrado ser más eficaces que el agua, por lo que no deben ser usadas. Sólo aquellos casos con probadas hipersensibilidad a determinados agentes específicos como los ácaros, pudieron ser sometidos en manos de un especialista a terapia específica.

Gráfico N° 1 TRIANGULO TERAPÉUTICO PARA EL CONSULTORIO



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Anderson HR, Butland BK, Strachan DP. Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *BMJ* 1994;308:1600-04.
2. Anderson GP, Linden A and Rabe K. Why are long-acting beta-adrenoreceptor agonis long-acting? *Eur Respir J* 1994;7:569-579.
3. Asthma Management Handbook. Melbourne: National Asthma Campaign 1993.
4. Aubier M, De Troyer A, Sampson M. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981;305:249-252.
5. Barnes NC. Effects of corticosteroids in acute severe asthma. *Thorax* 1992;47:582-583.
6. Barnes PJ and Pauwels R. Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal? *Eur Respir J* 1994;7:579-591.
7. Barnes P, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Resp Dis.* 1993;148:SI-S26.
8. Benedictis FM, Canny GJ, Levison H. The role of corticosteroids, in respiratory diseases of children. State of the Art. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:44-57.
9. Benito J, Lopez Bayon J, Montiano J, Sánchez J, Minteguis, Vásquez C. Time trends in acute childhood asthma in Basque country, Spain *Pediatr Pulmonol*, 1995;20:184-188.
10. Bentur L, Canny G, Shields M, Kerem E, Schuh S, Reisman J, Fakhoury K, Pedder L, Levinson H. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992;89(1): 133-137.
11. Bisgaard H. Aerosol treatment of young children *Eur respir Rev* 1994;4: 15-20
12. Bisgaard H, Munck S Nielsen J, Petersen W, Ohlsson S. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990;336:649-651.
13. Bollinger C, Fourie P, Kotze D, and Joubert J. Relation of measures of asthma severity and response to treatment to outcome in severe acute asthma. *Thorax* 1992;47:943-947.
14. Bone RC and Burch SG. Management of status asthmaticus. *Annals of Allergy* 1991;67:461-469.
15. Bone A, Piacentini G, Bellanti A. The need for early interventions in childhood asthma. *Ann Allergy* 1993;71:85-91.
16. Bowler SD, Mitchell CA and Armstrong J. Nebulised fenoterol and intravenous aminophylline in acute severe asthma. *Eur J Respir Dis* 1987;70:280-283.
17. Bowler SD, Mitchell CA, and Armstrong JG. Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 1992;47:584-87.
18. Buist AS, Vollmer WM. Reflections on the rise in asthma morbidity and mortality. *JAMA* 1990;264:17149-20.
19. Busse W, Lemanske R. Asthma. *N Engl J Med.* 2001;344.
20. Buxton M. The economics of asthma-and introduction. *Eur Resp Rev*, 1996;6(35):105-107
21. Centers for Disease Control-United States, 1980-1987. *MMWR* 1990;39:493-97.
22. Crane J, Pears EN, Flatt A. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: case control study. *Lancet* 1989;1:917-22.
23. Clake J, Aston H, and Silverman M. Delivery of salbutamol by metered dose inhaler and valved spacer to wheezy infants: effect on bronchial responsiveness. *Arch Dis Child* 1993;69:125-129.
24. Collis G, Cole C, and Le Souef P. Dilution of nebulised aerosols by entrainment in children *Lancet* 1990;366:341-343.
25. Conway SP, and Littlewood JM. Admission to hospital with asthma. *Arch Dis Child* 1985;60:636-639.
26. Conner WT, Dolovich M, Frame R, and Newhouse M. Reliable salbutamol administration in 3-to 36 month-old children by means of a metered dose inhaler and Aerochamber with mask. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:263-267.
27. Connect GJ, Warde C. Wooler E, and Lenney W. Prednisolone and salbutamol in the hospital treatment of acute asthma. *Arch Dis Child* 1993;70:170-173.
28. Consenso internacional sobre el diagnóstico y manejo del asma. Proyecto internacional del asma 1993. Edición en español para Hispanoamérica publicada por la Sociedad de Alergia e Inmunología.
29. Colegio Médico del Perú Consenso Nacional. Normas y recomendaciones para el manejo del asma en pediatría. 1997.
30. Cropp G. Treatment of severe asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol*, 1995;S11:49-50.
31. Cullinan P. Asthma in Children: environmental factors. *BMJ* 1994;308:1585-86.
32. Cypcar D, Stark J, Lemanske R. Impacto de las infecciones respiratorias sobre el asma. *Clin Ped Nor Am* 1992;39(6): 1351-1367.
33. Christie G, Helms P. Childhood asthma: What is it and where is it going. *Thorax* 1995;50:1027-1030.
34. Chiarella Ortigosa P, Razuri-Balarezo A, García-Aguila A, Ugarte-Taboada C, WhuWhu R, Zegarra-Rojas O, Crisis asmáticas en niños: comparación de dos terapias inhalatorias. *Acta Médica Peruana* 1993;XVII (1-2):27-36.
35. Davis A, Vickerson F, and Worsley G. Determination of dose-response relationship for ipratropium bromide in asthmatic children *J. Pediatrics* 1984;105:1002-1005.
36. De Benedictis F, Canny G, Levison H. The role of corticosteroids in respiratory diseases of children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:44-57.
37. Dodge R, Martínez FD, Cline MG, Lebowitz M, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:48-54.
38. Galand S. Therapeutic approach to acute asthma in children. En *Childhood Asthma: Pathophysiology and Treatment*. Edited by Tindelman D, Falliers C, Naspitz C. Edit. Marcel Dekker Inc. 1987, New York, USA.
39. García-Aguila A, Chiarella, Ortigosa P, Razuri-Balarezo A, Ugarte Taboada C, Whu R, Zegarra-Rojas O. Fenoterol nebulizador versus fenoterol inhalador en el manejo de las crisis asmáticas en niño. *Acta Médica Peruana* 1993;XVIII(3-4): 72-81.
40. Geelhoed GC. Predictive value of oxygen saturation in emergency evaluation of asthmatic children. *BMJ* 1988;297:395-396.
41. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health - National Heart, Lung and Blood Institute. Publication Number 95-3659. January 1995.
42. Gross NJ. Ipratropium Bromide. *N Engl J Med* 1988;319:486-494.
43. Harter T, Windom H, Peebels S, Freidhoff L, Toggias A. Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. *Am J Med* 1996;100:386-394.
44. Hendeles L, Weinberger M, and Szefer. Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. *J Pediatrics* 1992;120:177-183. Hill M, Sezfler S, Larsen G. Patogenia del asma e inferencias para el tratamiento en niños. *Clin Ped Nor Am* 1992;39(6):1299-1317.
45. Huaman R, Velasco J, Vargas R, Díaz A, García A, Chiarella P, Whu R, Fukuda Y, Zegarra O. Efecto broncodilatador de fenoterol y salbutamol asociados a un corticoide en niños con crisis con asma. *Rev. Med Hered* 1996;7(1): 4-10.
46. Isles A, Newth C. Management of acute asthma in children. *Baillière Clinical Pediatrics*, 1995;3 (2):341-378.
47. Keeley D. How to achieve better outcome in treatment of asthma in general practice. *BMJ* 1993;307:1261-3.
48. Landau L. Natural history of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995;S11:30-31.
49. Lee D, Winslow N, Speight A, Hey E. Prevalence and spectrum of asthma in childhood. *BMJ*, 1993;286:1256-1258.
50. Littenberg B, and Gluck E.A, controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma *N Engl J Med* 1986; 314: 150-152.
51. Mancilla P, Astudillo R, Zlatar J, Girardi G, Moltedo - Magario B, Muñoz - Alarcón R. Tratamiento Kinésico de la crisis asmática infantil *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986;143 (8):497-503.
52. Martínez FD, Wrigth AI, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan LM, and the Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life, *N Engl J Med* 1995;332:133-138.
53. Martínez FD, Morgan WJ, Wrigth AI, Holberg CJ, Taussing LM, and the Group Health Medical Personnel. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illnesses in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-1117.
54. Mc Fadben ER. Management of patients with acute asthma:

- what do we know? What do we need to know? *Annals of Allergy* 1994;72:385-389.
55. Mitenko P and Oglivie R. Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med* 1973;289:85-92.
 56. Molino NA, and Slutsky AS. Near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7:981-990.
 57. Morgan W, Martínez F. Factores de riesgo para la aparición de sibilancias y asma durante la niñez. *Clin Ped Nor Am* 1992;39(6):1279-1279.
 58. Murphy S, and Kelly H. Management of acute asthma. *Pediatrician* 1991;18:187-300.
 59. Morray B, Redding G. Factors Associated with prolonged hospitalization of children with asthma. *Arch pediatr Adolesc Med* 1995;149:276-279.
 60. Mcfadben E, Gilbert I. Asthma. *N End J Med* 199;327(27):1928-1937.
 61. Navarro A, Vega-Briceño L, Chiarella P, Caravedo L, Zegarra O. Experiencia en el manejo de la patología obstructiva bronquial en pediatría, Hospital Nacional Cayetano Heredia 1993-1996. *Fronteras en Medicina* 1997;5(2):67-74.
 62. Newman SP. Aerosol generators and delivery systems. *Respir Care* 1991;36:939-951.
 63. O' Callaghan C. How to get drugs into the respiratory tract. *Arch Dis Child* 1993;68:441-443.
 64. Oswald H, Phelan P, Lanigan A, Hibbert M, Carlin J, Bowes G, Olinsky A. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol.* 1997;23:14-20.
 65. Park S. Psychological aspects of the management of asthma in children. *Baillière Clinical Paediatrics*, 1995;3(2):419-437.
 66. Pedersen S. Corticosteroids in Respiratory Allergy; Safety and efficacy on inhaled corticosteroids in children. *Inmunol Aller Clin Nroth Agm.* 1999;19:
 67. Phelan P, Olinsky A, Oswald H, Asthma: classification clinical patterns and natural history. *Baillière Clinical Pediatrics*, 1995;3(2):307-318.
 68. Pierson W, Bierman C, Kelley V.A double-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974;54(3):282-288.
 69. Potter PC, Klein M, and Weinberg R. Hydration in severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1991;66:216-219.
 70. Rázuri A, Chiarella P. Fenoterol vs. salbutamol en MDI en el Tratamiento de crisis de asma en niños. *Rev. Soc Per Tis Neu E.T.* 1995;3:5-12.
 71. Recabarren A, Mundaca G, Aguirre I, Mormontoy W, Negrón E, Fukuda J, Chiarella P. Prevención del Asma inducido por ejercicio: Empleo de fenoterol inhalado. *Mad* 1995;4(2):107-108.
 72. Rimachi C, Vega-Briceño L, Chiarella P. Esteroides orales en el manejo de la crisis asmáticas-en niños. *Enfermedades del Tórax* 1998;42(1-2):10-17.
 73. Robertson CF, Smith F, Beck R and Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr* 1985;106:672-74.
 74. Robertson C, Sennhauser F, Mallool J. The change in prevalence and severity of asthma in developed and developing countries. *Baillière Clinical Pediatrics*, 1995;3(2):253-275.
 75. Sargenis Puido M. Fisioterapia. *respiratoria Arch Bronconeumol* 1994;30(2):84-88.
 76. Scarfone R, Fuchs S, Nager A, Shane S, Un estudio controlado sobre el tratamiento con prednisona oral en el departamento de urgencia de los niños con asma aguda. *Pediatricis.* 1993;36(4):207-212.
 77. Schuh S, Reider M, Canny G, Pender E, Forbes T, Tan y Bailey D, levison H. Nebulized albuterol in acute childhood asthma: comparison of two doses. *Pediatrics* 1990;86(4):509-513.
 78. Sears M. Descriptive epidemiology of asthma. *The lancet.* 1997;359 o (suppl II):1-4.
 79. Segura C, Romero S, Rázuri A, García A, Ugarte C, Whu R, Chiarella P, Zegarra O. Aminofilina y fenoterol en niños con crisis asmática. *Rev Med Hered* 1994;5(3):138-145.
 80. Sheffer al. Guidelines for the diagnosis and management of asthma VIII: Acute exacerbations of asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1991;88:493-518.
 81. Silverman M. Aerosol therapy in the newborn. *Arch Dis Child* 1990;64:1270-1273.
 82. Sly P, Cahill P, Willet D, and Burton P. Accuracy of mini -peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308:572-74.
 83. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood-a birth cohort a birth study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050-53.
 84. Stempel D, and Redding G. Management of acute asthma. *Pediatric Clinics of North America.* 1992;39:1311-1325.
 85. Storr J, and Lenney W. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol in asthma. *Arch Dis Child* 1986;61:602-603.
 86. Storr J, Barrel E, Barry W and Lenney W. Effect of a single dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Lancet* 1997;1:879-881.
 87. Tager I, Hanrahan J, Tosteson T, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, Speizer FE. Lung function, pre and postnatal smoke exposure and wheezing in the first years of life. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:811-817.
 88. Tal A, Bavliski C, Yohai D, Bearman J, Gorodisher R, Moses S. Dexamethasone and Salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *pediatrics* 983;71(1):13-18.
 89. Tal A, Levy N, Bearman J. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990;86(3):350-356.
 90. Twarog F. Treatment of the wheezing asthma. En *Childhood Asthma: Pathophysiology and Treatment.* Edited by Tindelman D, Falliers C, Naspitz C. Edit. Marcel Dekker Inc. 1987; New York, USA.
 91. Vidgren M. Factors influencing lung desposition of inhaled steroids. *Eur Respir Rev* 1994;4:68-70.
 92. Von Mutius E. Towards prevention. *The Lancet* 1997;350 (suppl II):14-17.
 93. Van Bever H, Stevens W, Pharmacotherapy of childhood asthma. *Drugs* 1992;44(1):36-46.
 94. Vargas R, Chiarella P. Bases racionales para el empleo de aerosoles y espaciadores en asma bronquial. *Fronteras en Medicina* 1996;4(1):32-37.
 95. Valdivia E, Vega-Briceño L, Chiarella P, Caravedo L. Enfermedad Bronquial Obstructiva en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante 1994. *Enfermedades del Tórax* 1998;42(1-2):5-9.
 96. Vega-Briceño L, Vargas-Castillo R, Shion-Sam D, García-Aguila A, Caravedo-Reyes L, Chiarella Ortigosa P. Prevalencia de hiperreactividad bronquial en niños de 6-7 años, Lima, Perú. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1996;53(10):495-499.
 97. Vega-Briceño L, Vargas R, Shion D, Palma V, Recabarren A, García A, Caravedo L, Chiarella P. Historia natural y factores de riesgo del asma en pediatría. *fronteras en Medicina* 1997;5(3):136-42.
 98. Vega-Briceño L, Chiarella P. Sibilancias en los primeros años de vida. *Enfermedades del Tórax* 1997;5(3):48-50.
 99. Vega-Briceño L, Shion D, Vargas R, García A, Chiarella P. Asma: Definiciones y epidemiología en la edad pediátrica. *Fronteras en Medicina* 1996;4(3):167-171.
 100. Vega-Briceño L, Chiarella P. Asociación de broncodilatadores inhalados para el manejo de la enfermedad bronquial. *Fronteras en Medicina* 1997;4(1):48-54.
 101. Warner JO. A follow-up statement from an international paediatrics asthma consensus group. *Arch. Dis Child* 1992;67:240-48
 102. Warner JO. The beta-agonist controversy and its relevance to the treatment of children. *Eur Respir Rev* 1994;4:21-26.
 103. Weinberger M. Theophylline: When should it be used? *J Pediatrics* 1993;122:403-404.
 104. Weiss K. An Overview of recent trends in asthma epidemiology. *Eur Resp Rev*, 1996;6(35):101-104.
 105. Wetzman M, Gortmakers S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990;85(4):505-511.
 106. Welliver R. RSV and chronic asthma. *The Lancet* 1995;34:789-90.
 107. Williams TJ, Yarwood H. Effects of glucocorticoid on microvascular permeability. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:552-58
 108. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussing LM. The relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. *J Pediatr* 1990;118:207-214.
 109. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Stein RT, Taussing LM, Martinez FD. Incidence of MD-diagnosed asthma from infancy to adolescence. *Am J Respir Crit Care* 1996;153:A429.
 110. Young S, Arnott J, Le Souef PN, Landau LI. Flow limitation during tidal expiration in symptom-free infants and the subsequent development of asthma. *J Pediatr* 1994;124:681-88.