

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación del estado clínico-funcional de niños con asma bronquial tratados con montelukast

Evaluation of the Clinical Functional Stage in Children Treated with Montelukast

Osmany Álvarez Paneque¹, Justa Mariela Parra Cruz², Tatiana Zoila Ochoa Roca³, Aurora Pérez González⁴, Tania Paneque Marrero⁵

1. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Especialista de Medicina de Familia y Comunidades. Asistente. Policlínico René Ávila Reyes. Holguín. Cuba.
2. Máster en Atención Integral al Niño y Adolescente. Especialista Segundo Grado en Pediatría. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y la Pedraja. Holguín. Cuba.
3. Máster en Atención Integral a la Mujer y Educación Médica Superior. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. Profesora Auxiliar. Policlínico René Ávila Reyes. Holguín. Cuba.
4. Especialista Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor. Policlínico René Ávila Reyes. Holguín. Cuba.
5. Licenciada en Enfermería. Policlínico Jorge Fernández Ardery. Sagua de Tánamo. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Introducción: el asma bronquial es una enfermedad crónica, los antileucotrienos demuestran gran valor en el tratamiento y su control.

Objetivo: evaluar el estado clínico-funcional de los niños tratados con Montelukast.

Método: se realizó una investigación longitudinal prospectiva, donde se estudió un total de 37 niños asmáticos en el Policlínico Universitario Rubén Batista Rubio en el municipio Cacocum, provincia de Holguín, Cuba.

Resultados: el volumen espiratorio forzado antes del uso de Montelukast, se expresó en +80%, en 21 niños (56,7%) y el 43,2%, 16 de los pacientes se encontraba entre 80-60%, después del medicamento, 32 pacientes (86,5%) se encontraban con un VEF1 +80%, también se observó que 25 pacientes el 92,6% de los que presentaban VEF1 en +80% nunca presentaron tos nocturna y el 93,3% nunca mostraron ni sibilancia al reírse, ni intolerancia a los ejercicios. El 35,14% presentaba otros tipos de atopia, el 51,4% estaban no controlados y el 48,6% parcialmente controlados, se observó que de los no controlados 10 el 27,1% padecían de otras atopias, luego del tratamiento con montelukast, 3 pacientes el 8,1% se encontraban no controlados, se valoró un riesgo relativo de 2,1 en relación con las atopias y el control de la enfermedad.

Conclusiones: con la utilización del Montelukast disminuyeron significativamente la sibilancia al reírse, la tos nocturna y la intolerancia al ejercicio físico lográndose un mejor control clínico y aumento del VEF1. Mejoró el estado clínico-funcional de los pacientes asmáticos.

Palabras clave: asma bronquial, montelukast, antileucotrienos.

ABSTRACT

Introduction: bronchial asthma is a chronic disease; the antileukotrienes show a great value in the treatment and control of this disease.

Objective: to evaluate the clinical functional stage of children treated with Montelukast.

Methods: a retrospective and longitudinal study was done in 37 asthmatic children at Rubén Batista Rubio university polyclinic in Cacocum municipality of Holguín province.

Results: forced expiratory volume before using Montelukast was expressed in + 80%, in 21 children (56.7%) and 43.2%, 16 of the patients were between 80-60%, after the drug, 32 patients (86.5%) Had a FEV1 + 80%, the result also revealed that 25% of patients with FEV1 in 80% never had nocturnal cough, and 93.3% never presented with wheezing or intolerance exercises. 35.14% had other types of atopy, 51.4% were uncontrolled and 48.6% were partially controlled. Of the uncontrolled 10, 27.1% had other atopias, after treatment with montelukast, three patients 8.1%. Were uncontrolled, a relative risk of 2.1 was assessed in relation to atopy and control of the disease.

Conclusions: with the use of Montelukast wheezing, nocturnal coughing, and physical exertion intolerance diminished significantly, getting to a better clinical control and the FEV1 increase. The clinical and functional state of asthmatic patients was improved.

Keywords: bronchial asthma, montelukast, antileukotrienes.

INTRODUCCIÓN

La afección crónica de la vía aérea baja: el asma bronquial (AB) es uno de los problemas de la salud pública mundial, según datos afecta a casi cien millones de personas en todo el mundo¹⁻². Se reconoce por diversos autores que la inflamación y la hiperreactividad de las vías aéreas son los principales mecanismos fisiopatológicos, pero cada vez cobra más fuerza la idea de que esta enfermedad no es una afección única, sino una expresión clínica común, de diferentes mecanismos patogénicos, por lo que el AB podría determinarse como un síndrome³.

Las células que supuestamente intervienen son las células cebadas, eosinófilos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos. Los mediadores liberados, histamina, bradicinina, leucotrienos C, D y E, factor activador de plaquetas y prostaglandinas E₂, F_{2a} y D₂, inducen una reacción inflamatoria inmediata e intensa que consiste en broncoespasmo, congestión vascular y edema, los leucotrienos pueden justificar otras manifestaciones fisiopatológicas del asma como la mayor producción de moco y una alteración del transporte mucociliar⁴.

Ha lo largo de los años la terapéutica antiasmática evolucionó de la siguiente forma: en la década de 1970-1980 el tratamiento por excelencia eran los fármacos broncodilatadores, para 1980-1990 los fármacos anti-inflamatorios pasaron a ser el tratamiento de primera línea en el manejo del asma y se desarrolla y se universaliza la terapia inhalada. En 1990-2000 los agonistas β_2 -adrenérgicos de corta duración y los antiinflamatorios esteroideos son los más utilizados, ya para los años 2000-2008 los antagonistas de los leucotrienos (Montelukast), los agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración (formoterol, salmeterol) y los anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab), lideran la terapéutica de mantenimiento de la enfermedad¹⁻⁵.

El montelukast, ofrece un potencial beneficio para el tratamiento del asma, principalmente debido a la baja incidencia de efectos adversos, los cisteinil leucotrienos son liberados por los mastocitos de la vía aérea, producto del metabolismo del ácido araquidónico, y aumentan la migración eosinofílica, la producción de moco, edema de la pared de la vía aérea, broncoconstricción y disminución de la motilidad ciliar. Los modificadores de leucotrienos constituyen la medicación más reciente para el control del asma a largo plazo, el montelukast se administra por vía oral, en dosis de 4 mg en niños menores de 5 años, 5 mg de 5-12 años y un comprimido de 10 mg a mayores de 12 años por día, preferiblemente en las noches⁶⁻⁸. Esto es importante para el desarrollo de la investigación por lo que se asume como objetivo: evaluar el estado clínico-funcional de los niños tratados con Montelukast.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico longitudinal prospectivo en el Policlínico Universitario Rubén Batista Rubio en el municipio Cacocum, provincia de Holguín, desde octubre de 2011 – octubre de 2012. El universo del estudio estuvo constituido por 51 pacientes en edad pediátrica con el diagnóstico de AB y la muestra quedó conformada por 37 pacientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión. A todos los pacientes de la muestra se le realizó el mismo tratamiento con montelukast 5 mg en menores de 12 años y 10 mg a los mayores.

Se tuvo en cuenta el control ambiental, la espirometría, los tratamientos anteriores y la educación a la familia. Se evaluaron de forma mensual por consulta de medicina general y de forma trimestral por pediatría, se realizó prueba funcional respiratoria antes de iniciar el tratamiento y luego del transcurrido el año y se le indicó la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) para observar el comportamiento de las misma, por referirse que entre sus reacciones adversas más frecuentes se encuentra su elevación.

Se tuvieron como criterios de inclusión: a los pacientes entre 5 y 18 años con el diagnóstico de AB persistente leve, moderada o severa y que les fue otorgado el consentimiento del tutor de participar en la investigación y su compromiso cumplir el tratamiento, y como criterios de exclusión a aquellos pacientes con otras afecciones respiratorias crónicas o malformaciones congénitas de las vías respiratorias, con hipersensibilidad referida al montelukast o uno de sus componentes activos y que hubieran consumido el tratamiento con anterioridad y que refieran que no lograron control alguno. Los criterios de salida se determinaron en aquellos casos en que abandonaron el tratamiento por un periodo mayor de un mes, que aparecieron reacciones adversas, faltaron a las de consultas de seguimiento establecidas o el tutor legal expresó su deseo de no continuar en el estudio.

Para hallar asociación entre las diferentes variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado de Pearson, que permitió trabajar con una confiabilidad del 95%, cuando p fue menor de 0,05 ($p < 0,05$), después de la aplicación del tratamiento con montelukast se utilizó el test de McNemar, cuando p fue menor de 0,05 ($p < 0,05$) se concluyó que la respuesta al tratamiento no fue influenciada por el azar, sino debido a la terapéutica impuesta. Se empleó el método de riesgo relativo (RR), lo que permitió identificar factores asociados y de riesgo en los pacientes estudiados cuando RR fue mayor que 1.

RESULTADOS

El volumen espiratorio forzado en un segundo ([tabla I](#)) se comportó de la siguiente manera:

- antes del uso de Montelukast 21 niños (56,7%) presentaban un VEF1 en +80% y el 43,2%, 16 de los pacientes se encontraba entre 80-60%.
- después del medicamento 32 pacientes (86,5%) se encontraban con un VEF1 +80%, el 13,5% de ellos, entre 80-60%. El test de McNemar resultó $p=0,01$.

Tabla I. Distribución Pacientes, según Valores del VEF 1

VEF1	Antes de Montelukast		Después de Montelukast		McNemar p
	n	%	n	%	
80%	21	56,7	32	86,5	0,01
80-60%	16	43,2	5	13,5	
-60%	0	0	0	0	
Total	37	100	37	100	

Fuente: datos del autor

Se observó cómo se comportaron los síntomas en relación con el VEF1, luego del tratamiento de 25 pacientes (92,6%) de los que presentaban VEF1 en +80% nunca presentaron tos nocturna y el 93,3% (28), nunca mostraron ni sibilancia al reírse, ni intolerancia a los ejercicios, con McNemar donde $p=0,01$ ([tabla II](#)).

Tabla II. Distribución de los pacientes según la frecuencia de los síntomas y el Volumen espiratorio forzado en 1 segundo después del tratamiento con montelukast

Crisis y tratamiento		VEF en 1 segundo				McNemar p
		+ de 80%		entre 80-60%		
		n	%	n	%	
<i>Sibilancias al reírse</i>	Siempre	1	50	1	50	0,01
	ocasional	2	40	3	60	
	nunca	28	93,3	2	6,7	
<i>Tos nocturna</i>	diaria	2	66,7	1	33,3	0,07
	ocasional	4	57,1	3	42,9	
	nunca	25	92,6	2	7,4	
<i>Intolerancia a EF. M e I*</i>	Siempre	1	50	1	50	0,01
	ocasional	2	40	3	60	

	nunca	28	93,3	2	6,7	
--	-------	----	------	---	-----	--

* Intolerancia al ejercicio físico de moderado y gran intensidad

Al valorar la relación entre los antecedentes patológicos personales de atopias y control del paciente, se observó que 13 de los pacientes el 35,14% presentaba otros tipos de alergia y 19 pacientes el 51,4% estaban no controlados y el 48,6% parcialmente controlados lo que representa 18 pacientes, de los no controlados, 10 el 52,2% padecían de otras alergias, luego del tratamiento con montelukast, 3 pacientes el 8,1% se encontraban no controlados, luego del tratamiento 28 pacientes el 75,7% se encontraba controlado, fue McNemar $p=0,02$; RR: 2,1 ([tabla III](#)).

Tabla III. Distribución de los pacientes según APP de Alergia y control del paciente antes del tratamiento con Montelukast

APP de Alergia	Control del paciente												McNemar p	RR (IC-95%)
	No controlado				Parcialmente controlado				Controlado					
	Antes Montelukast		Después Montelukast		Antes Montelukast		Después Montelukast		Antes Montelukast		Después Montelukast			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Si	10	27,1	2	5,4	3	8,1	4	10,8	0	0	4	10,8	0,01	2,1 (1,2-25,7)
No	9	24,3	1	2,7	15	40,5	2	5,4	0	0	24	64,9		
Total	19	51,4	3	8,1	18	48,6	6	16,2	0	0	28	75,7		

Fuente: datos del autor

DISCUSIÓN

Desde la perspectiva del paciente y la sociedad, el costo del control del asma parece ser alto, pero el de no tratarla correctamente, es todavía mayor. Se han hecho grandes esfuerzos y avances

para mejorar la terapia del asma en la última década, pero todavía se encuentran graves deficiencias en los cuidados básicos y principalmente en la utilización de la terapia preventiva o de control⁹.

La iniciativa global para el asma (GINA) toma la decisión de que el objetivo principal de las nuevas guías sería el control de la enfermedad, control que se puede lograr a través de un adecuado plan de educación, control ambiental y tratamiento preventivo de la inflamación, que es el elemento fundamental en la fisiopatología de la enfermedad⁹.

Los medicamentos controladores se utilizan diariamente en un programa a largo plazo para mantener el asma bajo control clínico a través de sus efectos anti-inflamatorios. El tratamiento con glucocorticosteroides inhalados en niños de cinco años y menores con asma, es la terapia de elección para utilizar a largo plazo como medicamentos preventivos, al igual que en los niños mayores y adolescentes⁹.

El montelukast es el único antagonista de los leucotrienos que posee una satisfactoria y amplia experiencia en la edad pediátrica, en niños menores de 12 años. Numerosos ensayos clínicos controlados han demostrado que el suministro nocturno de 5 mg por dos meses en niños de edad escolar, determina un incremento alto del VEF₁, menor uso de broncodilatadores, reducción del número de exacerbaciones¹⁰.

El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) es el volumen máximo de aire espirado en un segundo después de una inspiración completa. El VEF₁ refleja tanto el de la vía aérea central como de las periféricas. Aunque el FEM (flujo espiratorio máximo) es una medida simple y reproducible de la obstrucción de las vías aéreas, la excelente correlación entre este y el VEF₁ constituye la mejor medida para calcular la severidad de la obstrucción del flujo de aire y proporciona una indicación temprana y sensitiva de esta alteración. También es utilizada como una medida para el diagnóstico, puesto que permite distinguir entre la enfermedad pulmonar restrictiva y la obstructiva, lo que es en múltiples estudios realizados en México por Vega López refiere que en espirometrías realizadas a pacientes bajo tratamiento con montelukast a las cuatro semanas se observa que el 84% tienen una FEM de más de 80% y a las 8 semanas el 100%¹¹⁻¹⁶.

Luego de la risa es muy común que los niños con ABI no controlada presenten cuadros de sibilancia, el uso del montelukast modificó la incidencia de este síntoma, el 93,3% de los pacientes con mejoría del volumen espiratorio forzado a más del 80%, después del uso del montelukast, pasaron a no tener, nunca cuadros de sibilancia después de reír, solo un paciente

mantuvo crisis después de reír, con un VEF1 entre 80-60%, en un estudio realizado por Concepción, la sibilancia al reírse disminuye de 44% a 1,4% y estudios realizados por Rodríguez reflejan datos similares^{17, 18}.

En otro momento de la pesquisa realizada por Concepción Sánchez en la Habana, reflejan que el 84,6% presentaba tos nocturna antes del tratamiento y luego del mismo solo el 13,9% la presentaba de forma diaria, en nuestro estudio el 92,6% de los pacientes después del tratamiento, nunca presentaron tos nocturna coincidiendo con la mejoría del VEF1 ¹⁷.

La intolerancia a los ejercicios físicos de moderada y severa intensidad mejoró significativamente con el uso del montelukast, al mejorar el VEF1 este cuadro sintomático mejora pues la capacidad respiratoria se ve favorecida, lo cual coincide con estudios realizados por Boulet LP en 2009 y por Vargas-Becerra en México ^{19, 20}.

En este estudio se reflejó que los atópicos tenían 2,1 veces mayor dificultad para controlar el AB, con alta significación estadística, lo cual se explica por la base alérgica predisponente en estas afecciones, tema mencionado en publicación del 2010 por Bateman en la Revista de Inmunología de EUA²¹. En otros estudios realizados el tratamiento con montelukast no es solo eficaz para el AB sino también para las rinitis, dermatitis, etc. En un trabajo realizado por Álvarez y colaboradores en el 2013 se observa resultados satisfactorios en el tratamiento de la rinitis alérgica con montelukast, el 95% de los pacientes mejora síntomas como el prurito y la obstrucción nasal, por lo tanto, al controlar la misma favorece el manejo y evolución del AB¹³. López y Morfín en la Ciudad de México en el 2009 lo utilizan como tratamiento de enfermedades alérgicas, lo cual ratifica lo antes planteado²².

El control del AB es el objetivo principal de todo tratamiento y en este estudio se reflejó que luego del tratamiento con montelukast unido al control de los factores medio ambientales se logró un total control del 75,6% de los pacientes. Otras investigaciones realizadas demuestran que una terapéutica adecuada y un control ambiental riguroso, prolongan el período de remisión de las crisis y mejoran la sintomatología^{6, 23}. La doctora Concepción Sánchez en su estudio refiere que el 57% de sus pacientes controlaron sus enfermedad lo cual coincide con nuestro estudio¹⁷.

CONCLUSIONES

Con la utilización del montelukast disminuyeron significativamente la sibilancia al reírse, la tos nocturna y la intolerancia al ejercicio físico lográndose un mejor control clínico y aumento del VEF1; este tratamiento mejora el estado clínico – funcional de los pacientes asmáticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE. Nelson. Tratado de Pediatría. Vol 2. 20^{ed}. España: Elsevier; 2016.
2. Aguarón Pérez J, Alonso Lebrero E, Cabrera Navarro P, De Diego Damiá A, Del Cuvillo Bernal A, Fernández Pascual A, *et al*. Gema 2009. Guía española para el manejo del asma. Madrid: Luzán 5, S. A; 2009[citado 6 feb 2012]. Disponible en:
<http://www.seicap.es/documentos/archivos/GEMA%202009.pdf>
3. Rojo Concepción M. Asma Bronquial. En: Pediatría: T.3.La Habana: Ciencias Médicas; 2007. [citado 26 mar 2014];[37p.].Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatrica_tomoiiii/parte12_cap76.pdf
4. 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. Allergol Immunopathol. 2008 [citado 10 feb 2015]; 36(1): 31-52. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/en-revista-allergologia-et-immunopathologia-105-articulo-consensus-statement-on-management-paediatric-S0301054608725205?redirectNew=true>
5. Negrín Villavicencio JA. Asma Bronquial. Aspectos Básicos para un tratamiento integral. La Habana: Ciencias Médicas; 2012[citado 10 feb 2015].Disponible en:
http://www.bvs.sld.cu/libros/asma_bronquial_2ed/indice_p.htm
6. Oller Legrá E, Acosta Pérez Y, Baquero Suárez JM. Tratamiento y seguimiento de adultos con asma bronquial en las clínicas de la capital de Namibia. MEDISAN. 2011 [citado 8 dic 2012]; 15(3): 356-362. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000300013&lng=es.
7. Zhang D, Xia J, Chen X. Tendencias temporales de las concentraciones de citocinas Th1 y Th2 en esputo inducido de pacientes asmáticos durante infecciones víricas agudas de las vías respiratorias superiores. Arch Bronconeumol. 2010. [citado 15 feb 2015]; 46(9):459-465. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289610001365>
8. Bellido Casado J, Plaza V, Perpiñá M, Picado C, Bardagí S, Bardagí S, *et al*. Respuesta inflamatoria de la exacerbación asmática de instauración rápida. Arch Bronconeumol. 2010.

[citado 2 mar 2016]; 46(11):587-593. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289610002048>

9. Soto Quirós ME. Tratamiento práctico del asma basado en el control de la enfermedad: actualización de guías GINA. *An Pediatr.* 2008 [citado 2 mar 2016];68(4):317-319. Disponible en:

<http://www.analesdepediatria.org/es/tratamiento-practico-del-asma-basado/articulo/S1695403308700869/>

10. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncanet JM, Greene JM, and Lambert K, *et al.* Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007 [citado 2 mar 2016]; 120(3):702-712.

Disponible en:

http://pediatrics.aappublications.org/content/120/3/e702.full?sso=1&sso_redirect_count=1&nfstatus=401&nftoken=00000000-0000-0000-0000-000000000000&nfstatusdescription=ERROR%3a+No+local+token

11. Vega López M, Jiménez Ferral R, Experiencia con montelukast, un antagonista de los receptores de leucotrienos en pacientes pediátricos con asma. *Rev Alerg México.* 2001; XLVIII (5):133-136.

12. Currie GP, Douglas JG, Heaney LG. Difficult to treat asthma in adults. *BMJ.* 2009 [citado 10 Mar 2016]; 338:494. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b494.long>

13. Álvarez Paneque O, Parra Cruz M, Martínez Ramírez R, Ochoa Roca T, Chapman Taberas M. Evaluación clínica de niños con rinitis alérgica tratados con montelukast. *CCM.* 2016 [citado 21 oct 2016]; 20(3).Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/1772>

14. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Khaled A, Baena Cagnani CE, Bleecker ER, *et al.* Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 [citado 10 mar 2016]; 126(5):926-938. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674910011267>

15. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of non adherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 [citado 30 mar 2016]; 180(9):1-6 Disponible en:

<http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200902-0166OC#readcube-epdf>

16. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level interven- A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med*. 2011 [citado 30 mar 2016];105(9):1308-1315. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611111001090>
17. Sánchez Infante C, Razón Behar R, Reyes López C, Cantillo Gámez H, Barreiro Parede B. Evaluación clínica y funcional en niños asmáticos tratados con montelukast. *Rev Cubana Pediatr*. 2011 [citado 30 mar 2016]; 83(3):215-224. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v83n3/ped01311.pdf>
18. Rodríguez Blanco I. Utilidad de Montelukast en asma moderado y severo. *Neumosur*. 2004 [citado 30 mar 2016]; 16(2): 139-145. Disponible en:
<http://www.neumosur.net/files/NS2004.16.2.A03.pdf>
19. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma *Eur Respir J*. 2009 [citado 30 abr 2016]; 33(4):897–906. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/33/4/897.full.pdf>
20. Vargas Becerra MH. Epidemiología del asma. *Rev Alerg México*. 2009; 56(supl 1):3-9.
21. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current and future risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 [citado 30 abr 2016]; 125(3):600-608. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674909017709>
22. López Pérez G, Morfín Maciel BM, Huerta López JG, Mejía Covarrubias F, López López JR, Aguilar G, et al. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev Alerg México*. 2009 [citado dic 8 2016]; 56(3):72-79. Disponible en:
<http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=26429>
23. De la Vega Pazitková T, Pérez Martínez VT, Bezos Martínez L. Factores de riesgo de asma bronquial en niños y su relación con la severidad de las manifestaciones clínicas. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2010 [citado dic 8 2016]; 26(2):190-214. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v26n2/mgi02210.pdf>

Recibido: 4 de mayo de 2015

Aprobado: 16 de diciembre de 2016

Dr. *Osmany Álvarez Paneque*. Policlínico René Ávila Reyes. Holguín. Cuba.

Correo electrónico: osmanyalvarez861122@gmail.com