



ENCUENTROS CON EL EXPERTO

Revisión del año en neumología pediátrica

G. Vizmanos Lamotte

Unidad de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Nostra Senyora de Meritxell, Escaldes-Engordany, Andorra

Durante el año 2009 se han publicado numerosos artículos de gran importancia para la neumología pediátrica. La siguiente revisión pretende resaltar los que hemos considerado de gran valor en diferentes campos de la neumología pediátrica.

Asma

Szeffler¹ publica una exhaustiva revisión que evalúa los siguientes principios en el manejo del asma establecidos en 2007 en el National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) de Estados Unidos:

- *Gravedad*, definida como la intensidad intrínseca de la enfermedad y dividida en: *a)* discapacidad, que engloba la frecuencia e intensidad de los síntomas y las limitaciones funcionales, y *b)* riesgo, definido por la probabilidad de exacerbación, pérdida de función pulmonar y efecto adverso o muerte.
- *Control*, definido por el grado en que los síntomas, el empeoramiento de la función pulmonar y los acontecimientos adversos son minimizados. A su vez, se divide en: *a)* discapacidad, y *b)* riesgo.
- *Respuesta*, definida por la facilidad con la que se llega al control mediante medicación.

Basándose en estos principios, se detallarán a continuación algunas de las recomendaciones y hallazgos importantes en el campo del asma durante el año 2009.

En cuanto a las exacerbaciones, Haselkorn et al² encontraron que en los niños de 6 a 11 años con asma poco controlada, existe 6 veces más riesgo de hospitalización, de visitas

a urgencias y de necesidad de corticoides orales (OR = 6,4) y que las exacerbaciones recientes predicen futuras exacerbaciones en niños con asma grave o de difícil control.

Naimi et al³ publicaron un estudio que reafirma la escasa adherencia a la medicación en los adolescentes asmáticos, fruto de creencias como que la medicación no es necesaria o incluso que no es beneficiosa. Una vez más, se comprueba que el manejo del adolescente asmático, sobre todo en el medio urbano, es un reto difícil.

En el análisis de los programas escolares sobre el asma, Kruzick et al⁴ concluyeron que a pesar de la accesibilidad al sistema sanitario, los niños seguían teniendo un mal control de su asma, lo que ilustra la necesidad de programas adicionales que ayuden a identificar y monitorizar a los niños de riesgo. En cuanto al tratamiento del asma, Camargo et al⁵ insisten en el tratamiento precoz de las exacerbaciones en el propio domicilio del paciente mediante un plan de acción escrito, el reconocimiento de signos y síntomas de empeoramiento, la intensificación del tratamiento con β_2 agonistas de acción corta —añadiendo en algunos casos corticoides orales—, la retirada de factores desencadenantes y la rápida comunicación con los sistemas de emergencia médicos. En lactantes y niños pequeños, Ducharme et al⁶ examinaron la eficacia de un tratamiento preventivo con fluticasona 750 μ g 2 veces al día durante los 10 días siguientes a un episodio de sibilancias. Comparado con placebo, la fluticasona inhalada a dosis altas redujo la necesidad de corticoides orales pero se asoció a una menor ganancia ponderal. Panicker et al⁷ llevaron a cabo un ensayo clínico controlado, aleatorizado a doble ciego en el que trataron a niños de 10 a 60 meses de edad con episodios de sibilancias leves a moderados asociados a infección vírica, con prednisolona oral 5 días (10 mg/día en niños de 10 a 24 meses y 20 mg/día en niños

mayores de 24 meses) (n = 343) o con placebo (n = 344). Se valoró la duración de la estancia hospitalaria, el score de la Preschool Respiratory Assessment Measure, la utilización de salbutamol y los síntomas en los 7 días siguientes. No existieron diferencias significativas entre los 2 grupos. En un editorial, Bush⁸ concluyó que la prednisolona oral sólo debe administrarse en los preescolares cuando presenten una exacerbación grave que requiera hospitalización y que la administración intermitente de corticoides inhalados a dosis altas, aun siendo más efectiva que los corticoides orales, debe evitarse por el riesgo de alterar el crecimiento de los niños. Finalmente, Kelly⁹ resume la información disponible sobre la dosificación de los corticoides en niños durante la exacerbación asmática y concluye que existen evidencias de consecuencias a largo plazo con el uso excesivo de corticoides orales, por lo que recomienda utilizar, en caso necesario, dosis bajas y por períodos cortos. En otro artículo, Kelly realiza una puesta al día sobre los corticoides inhalados¹⁰. Szefer¹ concluye que lo mejor para el manejo de las exacerbaciones es su prevención.

En el campo de la investigación básica y aplicada en el estudio del asma destacan trabajos recientes que estudian los factores genéticos relacionados con el desarrollo del asma infantil como los factores de transcripción que regulan e inducen la diferenciación TH1 (HLX1) y suprimen la respuesta Th2 (HLX1 y TBX21)^{11,12}. Otros artículos publicados hacen referencia a los efectos de las condiciones prenatales en el desarrollo del asma. A destacar las aportaciones de Bisgaard et al¹³, que encontraron asociación entre un índice de masa corporal elevado al nacimiento o el ser hijo de madre fumadora y una función pulmonar reducida al nacer, de Cokson et al¹⁴ que correlacionaron los síntomas de ansiedad materna con el estrés fetal y el desarrollo de asma en la infancia, o de Yemen y Gaston¹⁵, que a partir del estudio de Bisgaard, describen que los lactantes que estuvieron expuestos a acetaminofeno durante la gestación presentan mayor hiperrespuesta bronquial. García Marcos et al¹⁶ matizan este hallazgo al encontrar que el asma materno modificaría esta asociación que sólo se daría en las gestantes no asmáticas.

Ante la dificultad del diagnóstico de asma en niños preescolares, Caudri et al¹⁷ desarrollaron un score clínico de predicción de asma a los 7 años, que incluye 8 parámetros clínicos: sexo masculino, nacidos postérmino, nivel educacional de los padres, uso de medicación inhalada, frecuencia de sibilantes, episodios de sibilantes y/o disnea no coincidentes con resfriados, infecciones del tracto respiratorio y eccema.

En el apartado de la respuesta al tratamiento, variable entre los pacientes asmáticos, Knuffman et al¹⁸ encontraron que en niños mayores con historia parental de asma, una FENO (fracción exhalada de óxido nítrico) elevada, valores bajos de PC₂₀ e historia de utilización previa de corticoides inhalados, se puede esperar una mejor respuesta con corticoides inhalados que con antagonistas de los receptores de leucotrienos. En los preescolares, Bacharier et al¹⁹ refirieron una mayor respuesta a los corticoides inhalados que al placebo en los que habían acudido a urgencias o habían estado hospitalizados en el último año, los sensibilizados a neuromoduladores, los varones y los de raza blanca.

Una observación interesante respecto a la relación entre IMC y asma, es la de Scholtens et al²⁰ que afirman que en los niños con un elevado IMC existe un riesgo de disnea e hiper-

respuesta bronquial a los 8 años, que desaparece si el IMC se ha normalizado a los 6-7 años.

En el capítulo de las exacerbaciones asmáticas y las infecciones virales, diversos trabajos durante el año 2009 hacen hincapié en la infección por VRS. Así, Stensballe et al²¹ encontraron que la infección grave por VRS aumenta el riesgo de asma y que el asma aumenta en 3 veces la susceptibilidad para una infección grave por VRS. A partir de estas observaciones, lanzan la hipótesis que el asma y la infección por VRS podrían compartir una misma predisposición genética o/y una misma exposición ambiental. Juntti et al²² sugieren que diferencias en la producción de citoquinas al nacimiento predispondrían a infecciones graves por VRS. Finalmente, Dakhama et al²³ presentaron los resultados de un estudio en el que ratones infectados por VRS al nacimiento desarrollan una respuesta TH2 mediada por IgE específica anti-VRS, cuando son re infectados. Esto sugeriría que la IgE específica anti-VRS podría jugar un papel en los sibilantes post-VRS en niños.

En cuanto a biomarcadores de asma, Smith et al²⁴ proponen utilizar el mejor valor de la FENO del propio paciente como valor de referencia y Jackson et al²⁵ encuentran una correlación entre valores elevados de la FENO y sensibilización alérgica.

Diferentes marcadores genéticos (HLX1, TBX21, PLAUR: *plasma urokinase plasminogen activator receptor*, FLG: *filaggrin gene*, ORMDL3, TSLP: *thymic stromal lymphopoietin gene*) se pueden medir para predecir el inicio de la enfermedad asmática y caracterizar a los pacientes que puedan beneficiarse de una intervención temprana.

Una aportación fundamental para el manejo del asma durante el año 2009, ha sido la publicación de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009.

A continuación, se desglosarán las principales diferencias entre la GEMA 2003 y la GEMA 2009.

- En la *definición* de asma, la GEMA 2003 hablaba de inflamación + hiperrespuesta + remodelado y la GEMA 2009 habla de “*síndrome* que incluye diversos *fenotipos* que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes”. De forma más pragmática: “enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias condicionada por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible”.
- *Prevalencia*: se confirman los datos preliminares. No hay cambios de la prevalencia en el grupo de 13-14 años, pero sí aumenta en el grupo de 6-7 años entre 1993 y 2002²⁶.
- Capítulo titulado *características diferenciales del asma infantil (1.5)*, que incide en las diferencias que existen, sobre todo, en lactantes y preescolares. Partiendo de la definición del III Consenso Internacional Pediátrico²⁷, “sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”, la GEMA 2009 publica 3 tablas interesantes y de gran utilidad: una sobre los procesos más frecuentes distintos del asma que pueden cursar con sibilancias en el niño, otra que describe los fenotipos o modelos evolutivos del niño con sibilancias (sibilancias precoces transitorias, sibilancias persistentes no atópicas y sibilancias atópicas)²⁸ y una tercera que muestra los criterios y características del índice predictivo de asma (IPA).

- **Diagnóstico:** en adultos, la PBD (prueba broncodilatadora) se realiza con 400 µg de salbutamol en vez de 200, con 40 mg/día (14 días) de prednisona oral en vez de 30 mg/día o con 1.500-2.000 mg/día de fluticasona o equivalente (2-8 semanas). Se considera respuesta positiva si hay un aumento del FEV1 del 12% y de 200 ml respecto al valor basal (en vez del 15 o el 9% respecto al valor basal o teórico, respectivamente). En niños se considera PBD positiva si existe un aumento del FEV1 igual o superior al 12% respecto al valor basal. Se han establecido los valores de referencia de la función pulmonar en preescolares²⁹. Otra novedad importante en la GEMA 2009 es la consideración de la FENO como criterio diagnóstico de asma en el adulto (FENO > 30 ppb) y en el niño: FENO > 17 ppb tendría una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% en el diagnóstico de asma eosinofílica (con analizadores electroquímicos el valor discriminatorio estaría entre 20 y 30 ppb).
- En el diagnóstico de *alergia*, las pruebas cutáneas de punción epidérmica o *prick*, son el método diagnóstico de elección, incluso en niños pequeños³⁰.
- **Control:** el control del asma es el grado en el que las manifestaciones del asma están ausentes o se ven reducidas por las intervenciones terapéuticas y se cumplen los objetivos del tratamiento³¹. La GINA 2006³² clasifica el grado de control del asma en el adulto en bien controlada, parcialmente controlada y mal controlada. El control es un parámetro dinámico que engloba varios dominios: control actual y riesgo futuro. Según el grado de control del asma se establecen 6 escalones terapéuticos. En niños, el único cuestionario validado en español que valora el grado de control del asma, es el cuestionario CAN (Control del Asma en Niños)³³.
- **Tratamiento:** como novedades respecto a la GEMA 2003, se ha dividido el tratamiento según franjas de edad (≤ 3 años y > 3 años) y grado de control. A β_2 AAL (agonista β_2 adrenérgico de acción larga) en GEMA 2003 en asma persistente moderada (evidencia A) y en asma persistente grave (evidencia D para niños > 5 años). A β_2 AAL en GEMA 2009: en ≤ 3 años se puede considerar en escalón 5, añadido a GCI (glucocorticoides inhalados) a dosis altas y a ARL (antagonista de receptor de leucotrienos). En > 3 años en escalones 3, 4 y 5. Se considera la inmunoterapia en escalones 2, 3 y 4.
- **Pulmonary score**³⁴ para valoración clínica de la crisis de asma en niños. Considera 3 ítems: FR (dividida para < 6 años y ≥ 6 años), sibilancias y uso de esternocleidomastoideo y los puntúa de 0 a 3 (puntuación total: 0 a 9).

Citamos aquí un muy reciente estudio que identifica 5 fenotipos distintos de asma grave en 726 pacientes (niños de más de 12 años y adultos): Moore et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181: 315-23.

Fibrosis quística (FQ)

A destacar el trabajo de Klein et al³⁵, que partiendo de las siguientes consideraciones: a) los métodos actuales para diagnosticar inflamación e infecciones en la FQ: los análisis

del esputo y el lavado broncoalveolar, no dan información sobre la localización de la enfermedad; b) el estudio de la función pulmonar es un buen indicador de la gravedad pero no informa de los cambios estructurales ni de la localización; c) la radiología convencional no tiene suficiente sensibilidad para detectar los cambios que suceden durante las exacerbaciones de la enfermedad, y d) la TCAR (tomografía computarizada de alta resolución) se utiliza como monitorización de los cambios estructurales pulmonares pero no aporta información sobre la actividad de la enfermedad, y después de valorar estudios previos en los que no se hizo valoración conjunta de TC (tomografía computarizada) y PET (tomografía por emisión de positrones), realizaron 28 PET/TC *scanners* a 20 pacientes afectados de FQ (14 a 54 años).

El PET/TC *scan* mostró áreas localizadas de mayor captación de FDG (fluorodeoxiglucosa), características de inflamación o infección, siguiendo 2 patrones: numerosos focos de baja intensidad (19 pacientes) y focos de alta intensidad en los pacientes con infección aguda. Sus conclusiones son que esta técnica permitiría realizar un seguimiento del tratamiento y diferenciar entre lesiones agudas o activas y cambios crónicos (a diferencia de la TCAR).

Siguiendo la línea creada en 2007, Flume et al³⁶ han publicado las guías sobre el manejo de las exacerbaciones pulmonares en la FQ y están en versión electrónica las guías sobre el manejo de las complicaciones pulmonares en la FQ (hepatitis y neumotórax).

En España, se ha publicado el *Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística*³⁷. A continuación, resumiremos lo que hemos considerado más relevante.

Según el Consenso Europeo (European Cystic Fibrosis Society), se diagnostica FQ clásica cuando el paciente reúne las siguientes condiciones:

1. Al menos una de las siguientes características fenotípicas:
 - Enfermedad sinopulmonar crónica.
 - Alteraciones digestivas y nutricionales.
 - Síndrome de pérdida de sal.
 - Ausencia bilateral de conductos deferentes.
2. [Cl] en sudor ≥ 60 mmol/l.

Estos pacientes suelen tener 2 mutaciones en el gen del CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística).

Se diagnostica FQ no clásica o atípica cuando el paciente reúne las siguientes condiciones:

1. Al menos una de las siguientes características fenotípicas:
 - Enfermedad sinopulmonar crónica.
 - Alteraciones digestivas y nutricionales.
 - Síndrome de pérdida de sal.
 - Ausencia bilateral de conductos deferentes.
2. [Cl] en sudor: 30-60 mmol/l + 2 mutaciones y/o DPN (diferencia potencial nasal) alterado.

Estos pacientes suelen tener suficiencia pancreática y enfermedad pulmonar más leve.

Cystic Fibrosis Foundation (CFF), de Estados Unidos, no diferencia entre FQ clásica y no clásica. Sí establece diferencias en los límites de [Cl] en sudor según edad:

- Lactantes: < 30 mmol/l normal; 30-59 mmol/l *borderline*.
- Niños: < 40 mmol/l normal; 40-59 mmol/l *borderline*; > 60 mmol/l indicio de FQ.
- Adultos: ≥ 60 mmol/l (¿sanos?).

Se aconseja determinar [Cl] en sudor cuando la conductividad de NaCl sea ≥ 50 mmol/l. Se podría matizar esta afirmación en unidades con experiencia y que utilicen el macroduct (evita evaporación y falsos positivos).

En esta revisión, se recoge el protocolo diagnóstico que propone el Consenso Europeo de 2006, corregido según las recomendaciones de la CFF, para el ajuste de los límites de la normalidad del Cl en sudor según la edad.

En cuanto al tratamiento, una novedad respecto al consenso español de 2005, es la introducción de la *tobramicina inhalada* como tratamiento ante el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* o como tratamiento de mantenimiento mientras persiste la colonización.

En los últimos años, en las unidades de FQ está adquiriendo un gran protagonismo el tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario. Los requisitos para iniciarlo son:

- Exacerbación moderada.
- Función renal normal.
- No requerir otro tipo de soporte terapéutico.
- No presentar reacciones adversas a medicamentos.
- Vía de acceso venosa segura (*port-a-cath*).

Primera dosis de antibiótico siempre en hospital y controles semanales.

Se ha demostrado que la utilización de suero salino hipertónico al 7% nebulizado (5-10 ml 2 veces al día) en niños mayores de 6 años aumenta la hidratación de la vía aérea y consigue un mayor aclaramiento mucociliar (Elkins et al. *N Engl J Med*. 2006;354:229-40).

Citaremos a continuación los microorganismos patógenos emergentes en la FQ, principalmente BGN (bacilos gramnegativos) resistentes:

- *Burkholderia cepacia complex*, que incluye distintos genomovares (microorganismos genéticamente distintos). *B. cepacia* se encuentra en el 7% de los enfermos de FQ y un 20% de éstos desarrolla el “síndrome cepacia”: rápido deterioro de la función pulmonar ± bacteriemia e insuficiencia respiratoria. El genomovar III confiere un mal pronóstico en el trasplante pulmonar, siendo una contraindicación en algunos grupos.
- *Stenotrophomonas maltophilia*.
- *Achromobacter xylosoxidans*.
- Por último, hacer referencia a un editorial que posiciona la visión europea del trasplante pulmonar en niños con FQ: Aurora P, Spencer H, Moreno-Galdó A. Lung transplantation in children with cystic fibrosis: a view from Europe. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:935-6.

- Otras publicaciones interesantes en 2009 y 2010 son: Villa Asensi JR, editor. *Sibilancias en el lactante*. Madrid: Luzán 5, S.A. de Ediciones; 2009.
- Discinesia ciliar primaria: Barbato et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009;34:1264-76; Stannard et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:307-14.
- Miscelánea: Varella et al. Reference values for the 6-min walk test in healthy children aged 6-12 years. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1174-9; Gielen et al. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J*. 2010 Feb 11 [Epub ahead of print]. Estudio que cuestiona el escaso efecto antiinflamatorio de los macrólidos si se compara al de los corticosteroides. En estudios previos se había demostrado una reducción del ICAM-1 (molécula intercelular de la adherencia 1), receptor celular para los rinovirus, en las células tratadas con azitromicina. Aquí se demuestra (in vitro) una supresión de la replicación viral de rinovirus RV1B y RV16.

Bibliografía

1. Szefer SJ. Advances in pediatric asthma in 2009: Gaining control of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:69-78.
2. Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, Mink DR, Szefer SJ, Simons ER, et al. Recent asthma exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:921-7.
3. Naimi DR, Freedman TG, Ginsburg KR, Bogen D, Rand CS, Apter AJ. Adolescents and asthma: why bother with our meds? *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1335-41.
4. Kruzick T, Covar RA, Gleason M, Cicutto L, White M, Shocks D, et al. Does access to asthma care equal control in school-aged children? *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:381-2.
5. Camargo CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the Management of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124 Suppl:S5-14.
6. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJD, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med*. 2009;360:339-53.
7. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med*. 2009;360:329-38.
8. Bush A. Practice Imperfect-treatment for Wheezing in preschoolers. *N Engl J Med*. 2009;360:409-10.
9. Kelly HW. What is the dose of systemic corticosteroids for severe asthma exacerbations in children? *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 2009;22:75-9.
10. Kelly HW. Comparison of ICS: an update. *Ann Pharmacoter*. 2009;43:519-27.
11. Suttner K, Ruoss I, Rosenstiel P, Depner M, Pinto LA, Schedel M, et al. HLX1 gene variants influence the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:82-8.
12. Suttner K, Rosenstiel P, Depner M, Schedel M, Pinto LA, Ruether A, et al. TBX21 gene variants increase childhood asthma risk in combination with HLX1 variants. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1062-8.

13. Bisgaard H, Loland L, Holst KK, Phipper CB. Prenatal determinants of neonatal lung function in high-risk newborns. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:651-7.
14. Cookson H, Granel R, Joinson C, Ben-Shlomo Y, Henderson AJ. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:847-53.
15. Yemen S, Gaston B. Lung function test results in normal infants: a COPSAC sequel. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:658-9.
16. García-Marcos L, Sánchez-Solís M, Pérez-Fernández V, Pastor-Vivero MD, Mondejar-López P, Valverde-Molina J. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149:33-7.
17. Caudri D, Wijga A, Schipper MA, Hoekstra M, Postma D, Koppelman G, et al. Predicting the long term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:903-10.
18. Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroids and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:411-6.
19. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, Strunk RC, Morgan WJ, Lemanske RF, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1077-82.
20. Scholtens S, Wijga AH, Seidell JC, Brunekreef B, deJongste JC, Gehring U, et al. Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1312-8.
21. Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Larsen AMH, Lysdal SH, Aaby P, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:131-7.
22. Junnti H, Osterlund P, Kokkonen J, Dunder T, Renko M, Pokka T, et al. Cytokine responses in cord blood predict the severity of later respiratory syncytial virus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:52-8.
23. Dakhama A, Lee YM, Ohnishi H, Jing X, Balhorn A, Takeda K, et al. Virus-specific IgE enhances airway responsiveness on reinfection with respiratory syncytial virus in newborn mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:138-45.
24. Smith AD, Cowan JA, Taylor DR. Exhaled nitric oxide levels in asthma: "personal best" versus reference values. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:714-8.
25. Jackson DJ, Virnig CM, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measurements are most closely associated with allergic sensitization in school aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:949-53.
26. Carvajal-Ureña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Sánchez-Varela M, García De Andoain N, et al; ISAAC. Variaciones geográficas de la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Fase III España. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:659-66.
27. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the Management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:1-17.
28. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:253-73.
29. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:3-11.
30. Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJ, McKenzie SA. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:558-62.
31. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on Concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008;32:545-54.
32. GINA 2006. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
33. Pérez-Yarza EG, Badía X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al. On behalf of the CAN Investigator Group. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44:54-63.
34. Smith SR, Baty JD, Hodge D. Validation of the pulmonary score: An asthma severity score for children. *Acad Emerg Med.* 2002;9:99-104.
35. Klein M, Cohen-Cymbarknoh M, Armoni S, Shoseyov D, Chisin R, Orevi M, et al. ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT imaging of lungs in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2009;136:1220-8.
36. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:802-8.
37. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:250-64.