

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### La crisis asmática: fisiopatología The asthma crisis: physiopathology

J. Jaimes-García,<sup>a,\*</sup> R.P. Gallardo-Díaz,<sup>a</sup> H. L. Ocaña-Servín,<sup>a</sup> A. García-Rillo<sup>a,\*</sup>

Recibido: 17 de marzo de 2017

Aceptado: 10 de abril de 2018

#### PALABRAS CLAVE:

Enfermedad;  
Diagnóstico;  
Medicina;  
Clínica;  
Atención;  
Médica.

#### KEY WORDS:

Disease;  
Diagnosis;  
Clinical;  
Medicine;  
Medical;  
Care.

#### RESUMEN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica con base inflamatoria y de etiología multifactorial, quienes la padecen tienen la vía aérea sensible a estímulos irritantes; este padecimiento es reversible espontáneamente o con tratamiento. Se considera la enfermedad crónica más frecuente en edad pediátrica, pues afecta entre 8 y 10% de los niños en naciones desarrolladas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima cerca de 150 millones de personas asmáticas en el mundo, cuya mortalidad directa anual es de 2 millones de personas. Además, se calcula que cada año se presentan entre 1.5 y 2 millones de consultas por crisis asmáticas en los servicios de urgencias en los Estados Unidos, lo que genera costos directos e indirectos que rebasan 12 billones de dólares anuales, de los cuales 25% representa la atención directa de episodios agudos de asma, entre 20 y 30% de los pacientes con crisis asmática requiere hospitalización y hasta 20% de quienes se manejan de forma ambulatoria regresan a urgencias en las dos semanas siguientes. Debido a lo anterior, el presente artículo hace una revisión de la fisiopatología de la enfermedad como ayuda a todo médico interesado en el conocimiento del asma, reto para el siglo XXI.

#### ABSTRACT

Asthma is a chronic respiratory disease, with an inflammatory basis and multifactorial etiology. In these patients the airway is sensitive to multiple irritant stimuli and is reversible spontaneously or with treatment. It is considered the most common chronic disease of the pediatric age because it affects 8 to 10% of children in almost all developed nations. The World Health Organization (WHO) estimates that there are about 150 million asthmatic people in the world and that it causes an annual direct mortality of 2 million people. It is estimated that there are between 1.5 and 2 million asthmatic crisis consultations every year in the emergency services in the United States alone, which generates direct and indirect costs of over 12 billion dollars annually, of which 25% are direct attention of acute episodes of asthma. About 20% to 30% of patients who have an asthma attack require hospitalization and up to 20% of those who are operated on an outpatient basis will return to the emergency room within the next two weeks. The present work reviews the pathophysiology of the disease so that it is an aid to all doctors interested in the knowledge of this disease that represents a challenge for this 21st century.

<sup>a</sup> Universidad Autónoma del Estado de México, México.

\*Autor para correspondencia: drjavierjaimes@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica con base inflamatoria y de etiología multifactorial, quienes la padecen tienen la vía aérea sensible a estímulos irritantes; este padecimiento es reversible espontáneamente o con tratamiento. Tiene una prevalencia estimada de 4 a 8% en la población adulta y de 10 y 30% en la población pediátrica; suele cursar con tos prolongada, disnea, respiración silbante y sensación de opresión torácica.<sup>1,2,3</sup>

Existen reportes en donde la prevalencia en niños varía de 0% a más de 35%, y correlaciona el incremento con las poblaciones de mayor nivel socioeconómico, aún dentro de un mismo país los datos varían según los grupos étnicos o raciales. A pesar de que ha sido difícil obtener datos confiables, el análisis de lo reportado en la literatura muestra un incremento en la prevalencia en forma sostenida a nivel mundial; las causas no han sido explicadas, pero entre ellas destacan:

- Exposición aumentada a alérgenos del aire, en especial ácaros del polvo doméstico.
- Exposición a irritantes procedentes de la contaminación del aire y su mezcla con alérgenos ambientales.
- Utilización progresiva de sustitutos de origen químico en los componentes de la dieta.
- Menor exposición a infecciones bacterianas y virales en especial en los dos primeros años de la vida.<sup>4,5</sup>

El asma se considera la enfermedad crónica más frecuente de edad pediátrica, ya que afecta entre 8 y 10% de los niños en naciones desarrolladas. La OMS estima alrededor de 150 millones de personas asmáticas en el mundo, cuya mortalidad directa anual es de 2 millones de personas.<sup>6,7</sup>

Estudios en neonatos y lactantes, nacidos de padres con alergia, sugieren que el estado de atopia (predisposición a la alergia) inicia en edades tempranas; asimismo, el hallazgo en lavados broncoalveolares de niños de estas edades muestra un número alto de células de tipo eosinófilos y mastocitos, prevalentes en niños de 3 a 5 años, lo que indica la presencia de procesos inflamatorios desde temprana edad.<sup>8</sup>

Otra observación importante es que una intervención prematura o precoz con medicamentos del tipo corticoides inhalados parece contener la progresión de la enfermedad, tanto a la obstrucción crónica al flujo aéreo como a la hiperreactividad bronquial. Ambos aspectos llevan al principio de que el asma es una enfermedad de la infancia temprana y que debe iniciarse su manejo cuanto antes, incluso se ha demostrado que linfocitos circulantes de lactantes son capaces de

reconocer alérgenos ambientales comunes, como los encontrados en el polvo doméstico.<sup>9</sup>

El asma en la infancia puede desarrollarse desde los primeros años, aunque es difícil diagnosticarla antes de que el niño sea un escolar. Las causas más comunes de sibilancias durante los primeros años de la vida son las infecciones respiratorias de tipo viral, éstas se pueden asociar a sibilancias que suelen resolverse en la edad escolar, si persisten en esta etapa o aparecen por primera vez en ella es un dato habitual en el niño asmático. Justo en este periodo la alergia, en especial a los ácaros del polvo doméstico, es la característica más frecuente del inicio del padecimiento. Antes de los 8 años de edad (época en la que termina la maduración pulmonar) una proporción significativa de niños desarrolla hiperreactividad bronquial y síntomas de asma moderada a severa, y otros, en cambio, se encuentran con asma leve persistente o asma intermitente.<sup>7</sup>

El crecimiento pulmonar puede ser normal en la mayoría de los niños con asma leve, pero puede estar disminuido en niños con síntomas severos persistentes. Estudios a largo plazo demostraron que a pesar de que el asma desaparece entre el 30 y 50% de los niños al llegar a la pubertad, regresa en la edad adulta, entre los 18 y 25 años; asimismo se ha encontrado que la función pulmonar puede continuar alterada incluso cuando los síntomas y signos han desaparecido. Por lo general, los niños con asma leve tienen buen pronóstico, mientras que aquellos con asma moderada o severa tienden a presentar cierto grado de hiperreactividad bronquial y posteriormente reaparece con la misma o mayor intensidad.<sup>10</sup>

El desarrollo del asma en la edad adulta está asociado con frecuencia a la exposición a sensibilizantes ocupacionales. No se conoce qué proporción de pacientes que la desarrollan en la edad adulta tienen antecedentes de asma infantil, ya que la función pulmonar anormal o la presencia de hiperreactividad bronquial persiste en muchos pacientes, cuyos síntomas habían desaparecido durante la infancia. La historia clínica del asma de inicio tardío es variable, en pacientes que la desarrollan después de los 50 años la función pulmonar (medida a través del flujo espiratorio forzado del primer segundo: FEV1) se deteriora rápidamente en comparación con aquellos que presentaron asma en edad precoz, además la hiperreactividad bronquial parece presentar un índice rápido de deterioro.<sup>11</sup>

Se calcula que cada año existe entre 1.5 y 2 millones de consultas por crisis asmáticas en los servicios de urgencias de los Estados Unidos, lo que genera costos directos e indirectos de más de 12 billones de dólares anuales, de los cuales 25% representa la atención directa de los episodios agudos de asma,

cerca de 20 y 30% de los pacientes con crisis asmática requiere hospitalización y hasta 20% de quienes se manejan de forma ambulatoria regresan a urgencias en las dos semanas siguientes.<sup>12</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

Lo que caracteriza al cuadro de asma es la inflamación crónica y persistente de la vía aérea, lo cual aumenta la producción de moco y broncoconstricción secundaria. La disminución en el diámetro de la vía aérea no solo se presenta por el espasmo del músculo liso bronquial, sino también por el aumento en la permeabilidad de los capilares de la mucosa bronquial, por el edema que se presenta con el infiltrado de células inflamatorias y por el aumento en la cantidad de secreciones bronquiales con taponamiento de las pequeñas vías aéreas (esto último favorece la aparición de la crisis asmática).<sup>13</sup>

Las alteraciones patológicas características del asma incluyen: inflamación de la vía aérea asociada con infiltración de varios tipos de células inflamatorias; obstrucción de la luz de las vías aéreas por el proceso inflamatorio con moco; células epiteliales desprendidas y edema de la pared bronquial debido al incremento en la permeabilidad vascular. Un elemento frecuente es el engrosamiento de la membrana basal epitelial, junto con la infiltración por eosinófilos, la hipertrofia e hiperplasia de la capa de músculo liso y arterias y arteriolas pulmonares y bronquiales adyacentes con signos de inflamación. Se considera que existen mecanismos celulares y bioquímicos responsables de 3 características importantes de la enfermedad: inflamación crónica de las vías aéreas, obstrucción reversible de la misma vía aérea e hiperreactividad bronquial.

El proceso inflamatorio crónico es el que produce el cambio característico del funcionamiento de las

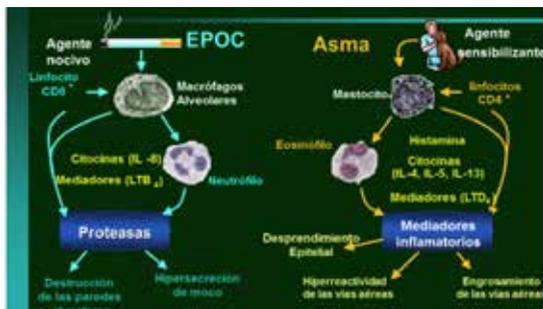
vías aéreas, está presente cuando hay respuesta exagerada a un factor desencadenante (hiperreactividad bronquial) (figura 1); por lo tanto, es la alteración que modula el comportamiento de la enfermedad, entre más inflamación más hiperreactividad y severidad en el asma; por el contrario, obstrucciones ligeras ocasionan asma intermitente.

Si la inflamación es el principal componente del proceso asmático, el tratamiento debe ser orientado a su control. Los consensos recientes reconocen la importancia del uso de la terapia antiinflamatoria con esteroides en casi todos los grados de severidad de asma, pero los factores que pueden desencadenar la aparición de la crisis asmática varían según la persona. La inhalación de alérgenos puede inducir una crisis asmática, aunque otros factores no alérgenos también desencadenan la crisis con frecuencia. En general, se han identificado algunas causas relacionadas con su aparición, como la contaminación ambiental, los cambios de clima, el ejercicio, los alimentos y medicamentos betabloqueadores y antiinflamatorios no esteroideos, las situaciones emocionales intensas e infecciones de vías aéreas superiores, sobre todo de origen viral. También se ha notado mayor incidencia de las crisis asmáticas asociadas a recaídas de rinitis, a sinusitis bacteriana, poliposis nasal, menstruación, reflujo gastroesofágico y embarazo.<sup>14</sup>

Los virus respiratorios pueden producir cuadros de sibilancias y deterioro transitorio de la función pulmonar, especialmente en niños, sin que exista un patrón de cronicidad del problema. Estos virus pueden causar daño del epitelio respiratorio y la inflamación induce la liberación de mediadores, alterando los patrones normales de citosinas y favoreciendo la persistencia del virus, como se ha demostrado para el virus sincitial respiratorio.<sup>7</sup> Los virus respiratorios (rinovirus, coronavirus, influenza y sincitial respiratorio) son responsables de la mayoría de las exacerbaciones de asma en los niños y adultos, pero en menor proporción.<sup>15</sup>

La inflamación en el asma es compleja, en ella participan células y mediadores de la inflamación. Se ha identificado al menos a los linfocitos, macrófagos, eosinófilos, mastocitos, neutrófilos y las células propias o residentes del pulmón con potencial inflamatorio, como el epitelio bronquial y bronquiolar y el endotelio vascular, las cuales son capaces de liberar interleucinas (IL), factores de crecimiento, superóxidos, proteína básica mayor de los eosinófilos, histamina, triptasa, prostaglandinas, leucotrienos, factores activadores de plaquetas, moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) y selectinas. Los linfocitos T CD4 desempeñan un papel determinante en desencadenar y coordinar el proceso inflamatorio, las IL de estas células son responsables de

**Figura 1. Fisiopatología del asma (en la edad adulta no debe confundirse con EPOC).**



Fuente: Ocaña-Servin.<sup>7</sup>

la diferenciación, síntesis, quimiotaxis y activación de los eosinófilos, presentes en gran cantidad en las secreciones bronquiales, nasales y en la sangre de personas que presentan crisis asmática.<sup>16</sup>

Una vez que la vía aérea cambia reacciona ante estímulos desencadenantes, tanto alérgicos como no alérgicos porque la hiperreactividad no es específica y la respuesta puede ser un episodio de inflamación aguda o perpetuar inflamación crónica. Se inicia el proceso inflamatorio como un fenómeno de sensibilización que en la mayoría llega a ser un estímulo alérgico; en este caso el alérgeno penetra a un sujeto predispuesto por factores genéticos y atopia, pasa la barrera mucosa y se pone en contacto con las células dendríticas del epitelio bronquial para ser procesado, a través de un linfocito T ayudador 2 (Th2) comienza la liberación de interleucina 4 (IL-4), entre otras, para que se activen más linfocitos B y se transformen en células plasmáticas productoras; es decir, de IgE (las vías aéreas solo son capaces de producir inmunoglobulinas de tipo M, A, dimérica o E).

Lo anterior, de acuerdo con las clasificaciones de hipersensibilidad, corresponde al tipo I, mediada por anticuerpos de tipo IgE. El aumento o exceso en los niveles de IgE en los tejidos inflamados condiciona su depósito en las células con receptores para los mismos, que son los mastocitos o las células cebadas y los basófilos, de esta manera el sujeto queda sensibilizado para que al ponerse nuevamente en contacto con el alérgeno no se requiera su captura y procesamiento por la célula dendrítica y se una directamente a dos cadenas de IgE pegado al mastocito, lo que permitirá la entrada de ión Ca<sup>++</sup> al interior del mastocito y con ello generar la liberación de mediadores preformados, como el complejo histamina-heparina y la serotonina y la formación de nuevos mediadores al estimularse la membrana plasmática y comenzar ciclos de ácido araquidónico que liberen leucotrienos y tromboxanos;<sup>17</sup> con una sensibilización alérgica las posteriores exposiciones al evento desencadenante o por el proceso inflamatorio, en el caso de los agentes virales, inician una reacción inflamatoria extensa inmediata a los pocos minutos con predominio de la liberación de mediadores por parte de células cebadas o mastocitos (figura 2).

En esta fase temprana ocurre el broncoespasmo, el edema de mucosa y la obstrucción al flujo aéreo;

**Figura 2. Mediadores de la inflamación liberados por la célula cebada. La Y en la membrana celular representa a la IgE.**



Fuente: Elaboración propia.

entre 4 y 6 horas después se inicia la fase tardía, en la que predomina la inflamación de la vía aérea e hiperreactividad de la misma (a lo que contribuyen los leucotrienos).<sup>19</sup>

La llegada de otras células (eosinófilos) y la salida de sus mediadores, como el factor eosinófilo y la proteína básica mayor, perpetúan la inflamación. El resultado de la acción de estas sustancias en el epitelio es una mayor producción de moco, alteración del movimiento ciliar, edema epitelial y de la submucosa, así como el aumento de calcio disponible para mayor contracción del músculo liso bronquial o bronquiolar. Según la severidad del proceso inflamatorio, el comportamiento clínico puede variar, desde molestias leves (tos y opresión torácica) hasta disnea y franca crisis asmática<sup>19</sup> (figura 3).

La inflamación crónica se establece por la liberación de los mismos mediadores que ocasionan

**Figura 3. Secuencia fisiopatológica que lleva a las manifestaciones clínicas del asma**



Fuente: Elaboración propia.

congestión, edema de mucosa, vasodilatación capilar y aumento de la permeabilidad vascular. Otras sustancias como la IL-4 estimulan a las células B que incrementan la producción de IgE. El mastocito libera a su vez IL-5, que promueve la diferenciación y el crecimiento de eosinófilos, lo cual perpetúa la fase tardía, se liberan citosinas y el proceso inflamatorio continúa a pesar de que el sujeto no esté expuesto al estímulo desencadenante, la hiperreactividad incrementa y al comenzar el proceso de resolución de la inflamación por acción de los macrófagos, eosinófilos y fibroblastos se inicia la remodelación de la vía aérea e inicia un proceso circular que favorece la inflamación crónica, lo cual lleva a la hipertrofia del músculo liso bronquial y bronquiolar, al engrosamiento de la membrana basal, al depósito de colágena y con ello se establece un daño tisular con fibrosis,<sup>20</sup> ya que la pared de la vía aérea tiene 3 compartimentos: el interno, formado por epitelio bronquial con su membrana basal, lámina propia y submucosa; el intermedio, con tejido conectivo laxo entre la capa del músculo liso y la adventicia del parénquima pulmonar; y el tercero es la capa de músculo liso.

El proceso inflamatorio crónico afecta gran parte y con ello se presenta la remodelación; histológicamente ésta se caracteriza por el aumento del grosor de la pared bronquial debido a un incremento en el espesor de la lámina reticular, en el número y tamaño de las fibras del músculo liso y de las glándulas mucosas y vasos sanguíneos. Estos cambios se producen frecuentemente en pacientes con enfermedad grave y mediadores, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que contribuye al desarrollo de estos cambios frecuentes en personas con crisis asmáticas repetitivas.<sup>21</sup>

Es posible que existan diferencias en el grado de inflamación y remodelación de las vías aéreas entre los pacientes atópicos y no atópicos (en estos últimos puede haber infiltración de neutrófilos en lugar de eosinófilos). Cuando las células cebadas se activan por diferentes eventos a los del estímulo por IgE, como los componentes C3a y C5a del complemento, se está en presencia de otros tipos de hipersensibilidad (tipo 3). Se considera que existen alteraciones en la regulación autonómica de la función de las vías aéreas en pacientes con asma. La administración de medicamentos con acción bloqueadora de los receptores beta adrenérgicos, como el propanolol, producen obstrucción de las vías aéreas en estos pacientes, lo que sugiere la existencia de un desbalance entre el control neurológico excitatorio (broncoconstrictor), producido por efectos del parasimpático, y el inhibitorio (broncodilatador), fabricado por el simpático. Esta disfunción autonómica favorece el desarrollo de broncoconstricción en pacientes con asma, creando un re-

flejo broncoconstrictor, ocasiona déficit en el número o la función de los receptores beta adrenérgicos, incrementa la respuesta de los receptores alfa adrenérgicos y genera un déficit en la innervación inhibitoria. Los transmisores peptídicos, como la acetilcolina, son broncoconstrictores potentes; su liberación por estímulo de receptores muscarínicos localizados a nivel ganglionar y en las fibras del músculo liso favorece la respuesta broncoconstrictora e incrementa la respuesta de hiperreactividad bronquial.<sup>22</sup>

En el caso de los receptores beta 2 adrenérgicos, por acción de la noradrenalina se produce la relajación del músculo liso; su función es disminuir la estimulación colinérgica sobre el músculo liso de la vía aérea. Los nervios simpáticos también desempeñan un papel en la regulación del flujo sanguíneo y secreción de moco. La mayor cantidad de receptores beta 2 adrenérgicos se localiza en las vías aéreas periféricas de mediano calibre y pertenecen al tipo de receptores que se denominan acopladas a proteína G. Los receptores beta adrenérgicos, al ser estimulados, aumentan la producción de AMPc intracelular, lo que lleva a menor disposición de calcio intracelular y, por consiguiente, a la relajación del músculo liso bronquial.

Estudios han demostrado que el gen ADRB2 regula al receptor beta 2, por lo que existe susceptibilidad incrementada por herencia a disfunción de este receptor y a tener hiperreactividad bronquial. El número y afinidad de los receptores para sustancias beta 2 agonistas, como el salbutamol, tiene predisposición hereditaria. Este gen puede presentar diversas posiciones (polimorfismos) de acuerdo al lugar espacial de sus aminoácidos; sin embargo, también se ha asociado a mayor o menor respuesta al salbutamol inhalado. Por lo tanto, el proceso inflamatorio *per se* altera la disposición espacial del receptor y la menor respuesta al broncodilatador inhalado. Asimismo, puede surgir taquifilaxia o disminución en la respuesta por el uso constante de aerosol, que ocurre cuando el receptor por unión a medicamento es fosforilado e introducido al citoplasma celular con la consiguiente disminución de los receptores, lo cual puede ser inhibido por la administración de corticoides en aerosol; la terapia antiinflamatoria mejora el número y la calidad de los receptores beta 2.<sup>23,24</sup>

Las crisis asmáticas típicas o de tipo 1 son aquellas en donde la progresión al empeoramiento es lenta, presentándose en cuestión de horas o días. Frecuentemente están asociadas a infecciones virales, y son entre 80 y 90% del total de las exacerbaciones agudas del asma. Por su parte, las crisis asmáticas atípicas o de tipo 2 se caracterizan por deterioro severo y rápido de la función respiratoria en minutos u horas, a estas crisis se le ha denominado

asma hiperaguda; en su origen están involucrados alérgenos respiratorios, el ejercicio o las situaciones de estrés. En estos casos, a nivel de biopsias o autopsias predominan los neutrófilos, la ventaja es que este tipo de crisis responde rápido al tratamiento en comparación con la tipo 1.<sup>25</sup>

Una característica de las exacerbaciones asmáticas es que su antecedente, los factores que contribuyen a su aparición y su evolución, tienden a repetirse en el mismo paciente, si esté estuvo internado en una unidad de cuidados intensivos implica gravedad en caso de repetirse el problema; asimismo, la evolución hiperaguda de la crisis es un dato severo, al igual que el alta reciente del hospital, la ingesta de aspirina como desencadenante o la ingesta de esteroides y su suspensión en días anteriores a la nueva crisis.<sup>26</sup>

Algunos síntomas y signos de alarma en la crisis son: imposibilidad de articular palabras sobre todo 4 o 5 seguidas, intolerancia al decúbito, presencia de sudoración profusa, frecuencia cardíaca mayor a 120 por minuto, frecuencia respiratoria de 35 o más, ausencia de ruidos en tórax, utilización de músculos accesorios de la respiración, disociación toracoabdominal y respiración alternante.<sup>27</sup>

**Figura 4. Manifestaciones exacerbadas en una crisis asmática**



Fuente: Elaboración propia.

**Cuadro 1. Clasificación de la severidad del asma**

Nivel de severidad	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	% de FEV1 o de PEF
Intermitente	Menos de 1 vez a la semana con períodos asintomáticos.	Dos veces al mes.	Valores de 80% con variabilidad menor a 20%.

Continúa...

Leve persistente	Más de una vez a la semana, pero menos de una vez al día.	Mayor a dos veces al mes.	Valores de 80% con variabilidad de 20% a 30%.
Moderada persistente	Diarios, afecta la actividad diaria.	Mayor a una vez a la semana.	Valores de 60% a 80% con variabilidad mayor a 30%.
Severa persistente	Síntomas continuos día y noche; actividades limitadas	Diario.	Valores menores a 60% con variabilidad mayor a 30%.

FEV1: Volumen espiratorio forzado del primer segundo

PEF: Flujo espiratorio máximo o pico

Fuente: Rodríguez-Martínez<sup>28</sup>

Nota: La exacerbación asmática o crisis asmática se puede presentar en cualquier grado de severidad del asma.

## CONCLUSIONES

El asma es un reto para el médico del siglo XXI; a pesar de los avances en el conocimiento de esta enfermedad, es una realidad que su incidencia y prevalencia a nivel mundial va en aumento. En pacientes diagnosticados, la excepción es que estén en control, lo que significaría la ausencia de crisis asmática en un año. Por ello, es necesario el conocimiento de esta patología por parte de médicos, no solo para especialistas en vías aéreas, pulmones, alergias o del enfermo en estado crítico, sino que debe conocerla a profundidad el médico general o familiar de primer contacto con el paciente, así como el pediatra debido al número de casos que se presentan en edad infantil.

## REFERENCIAS

1. Contreras-Zúñiga E, Zuluaga S, Casa I, et al. Patologías obstructivas de la vía aérea: Crisis asmática. Rev. Neumol y Cir Tórax. 2007; 66(4): 161-173.
2. Ocaña-Servín HL, Tlatoa-Ramírez HM, Hinojosa-Juárez AC, et al. Manejo de la crisis asmática con soluciones nebulizadas a 3 diferentes temperaturas. Rev Medicina e Investigación. 2015; 3(2): 116-122.
3. Ocaña-Servín HL. Respuesta al PEF (Flujo Espiratorio Pico) con soluciones nebulizadas (salbutamol/ipratropio) a 3 diferentes temperaturas en la crisis asmática. 2009. [Tesis]. México: Universidad Autónoma del Estado de México.

4. Levi ML. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory disease in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15(1): 20-34.
5. Apter J. Advances in adult asthma 2006: its risk factors, course, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(3): 563-566.
6. Siddiki AA. The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9(6): 603-612.
7. Ocaña-Servín HL, Rodríguez-Martínez JI. Consultando asma con los expertos. México: Boehringer-Ingelheim Promeco; 2006.
8. Salas HJ, Vargas M. Atlas de Asma. México: Editorial Glaxo-Wellcome; 1998.
9. Sierra M, Méndez C. Asma en Pediatría. *Rev Mex Puer Ped*. 2002; 9(51): 72-79.
10. Sierra M JJ. Alergia e Inmunología. México: Ed. MacGraw Hill-Interamericana; 1997.
11. Brines J. Tratamiento de las enfermedades respiratorias en niños y adolescentes. España: Editorial Espaxs S.A.; 2001.
12. National Institutes of Health (NIH). National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel Report 2. NIH; 2004.
13. Ellis K. Asthma pathogenesis and management. *Nurse Pract*. 2006; 31(11): 24-37.
14. Holgate ST. The mechanisms, diagnosis and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 780-793.
15. Largue M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest*. 2007; 132(3):1007-1014.
16. Pelaia G. Respiratory infections and asthma: *Respir Med*. 2006; 100(5):775-784.
17. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute Asthma in adults: a review. *Chest*. 2004;125(3):1081-1102.
18. Dennis R. Asthma. *Clin Evid*. 2005; 14: 1847-1877
19. Hanania NA, Sharafkhaneh A, Barber R. et al. B-agonist intrinsic efficacy: measurement and clinical significance. *Am Respir Crit Care Med*. 2002; 165(10): 1353-1358.
20. Rees J. Asthma control in adults. *BMJ*. 2006; 332(7544): 767-771.
21. Bush A. The challenge of asthma in adolescence. *Pediatr Pulmonol*. 2007; 42(8): 683- 692.
22. Fryer AD, Jacoby DB. Murscarine receptors and control of airway smooth muscle. *J Respir Crit Care Med*. 2000; 158(5): S154-S 160.
23. Finkelman F. Advances in asthma, allergy mechanisms, and genetics in 2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120(3): 544-550.
24. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Ann Intern Med*. 2003; 139(5 Pt 1): 359-70.
25. Von E. Asthma and allergies in rural areas of Europe. *Proc Am Thorac Soc*. 2007; 4 (3): 212-216.
26. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe Bh. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18(3): 78-84.
27. Irani AM. The challenge of mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94(5): 517-527.
28. Rodríguez-Martínez J, Caso-Maranco A, Ocaña-Servín H. Curso de actualización a distancia en Asma Pediátrica. Fascículo 2. México: UNAM y YOA.