



Diagnóstico de asma

José Antonio Ortega Martell,¹ Margarita Fernández Vega²

RESUMEN. El diagnóstico de asma se basa fundamentalmente en la historia clínica del paciente, dirigiendo el interrogatorio hacia la búsqueda de factores de riesgo para desarrollarlo y los factores desencadenantes de sus síntomas. En este capítulo detallaremos algunas pruebas de laboratorio y gabinete que pueden dar apoyo a este diagnóstico clínico. Las pruebas de función respiratoria ayudan a demostrar el grado de obstrucción de la vía aérea y su reversibilidad con el tratamiento. Las pruebas de alergia ayudan a demostrar la existencia de células sensibilizadas hacia un alergeno específico y, una vez identificado, llevar a cabo las medidas de control ambiental, o en caso necesario inmunomodulación para controlar esta respuesta inmunológica exagerada. La prueba con óxido nítrico exhalado ha sido más útil para valorar la evolución del asma durante el tratamiento, más que para el diagnóstico. En algunas ocasiones el diagnóstico confirmatorio de asma se logra después de excluir otras enfermedades que puedan presentar un cuadro clínico similar y en especial después de conocer la respuesta al tratamiento habitual con medicamentos broncodilatadores y antiinflamatorios.

Palabras clave: Asma, diagnóstico, espirometría, flujometría, pruebas de alergia, óxido nítrico.

ABSTRACT. The diagnosis of asthma is based primarily on patient history, conducting the interrogation to the search for risk factors for developing it and the triggers of their symptoms. This chapter will detail some laboratory tests and cabinet that can support this clinical diagnosis. Respiratory function tests help to show the degree of airway obstruction and its reversibility with treatment. Allergy tests help prove the existence of cells sensitized to a specific allergen and once identified, implement environmental control measures or if necessary to control this immunomodulation exaggerated immune response. The exhaled nitric oxide test has been most useful in assessing the course of asthma during treatment, rather than for diagnosis. Sometimes the confirmatory diagnosis of asthma is achieved after excluding other diseases that may present a similar clinical picture, and especially after knowing the response to standard treatment with bronchodilators and antiinflammatory drugs.

Key words: Asthma, diagnosis, spirometry, peak flow, allergy testing, nitric oxide.

INTRODUCCIÓN

El asma es un trastorno inflamatorio de la vía aérea, crónico, asociado a hiperreactividad bronquial con grados variables de obstrucción que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. Una característica relevante de los síntomas es que empeoran por la noche o madrugada y su aparición está relacionada con uno o más desencadenantes^{1,2} (*Cuadro 1*).

La clave para la detección y el estudio clínico del asma es la historia clínica minuciosa, a través del interrogatorio;

el médico no sólo obtiene la descripción de las manifestaciones clínicas, sino también información relevante acerca de agentes que pueden desencadenar o agravar el cuadro y que deben evitarse a toda costa.

La obstrucción y la reversibilidad bronquial son aspectos característicos del asma, la prueba de elección para evaluar inicialmente estos aspectos funcionales es la espirometría con broncodilatador.³ Otra opción en este mismo contexto es la medición de la reversibilidad del flujo espiratorio máximo o PEF (*Peak Expiratory Flow*) medido a través de la flujometría.⁴⁻⁶

Se debe considerar que hay pacientes en quienes la espirometría puede ser normal; en estos casos, la prueba se debe repetir cuando el paciente presente síntomas.⁷

Cuando no es posible concluir el diagnóstico de asma con estas pruebas, ya sea por características inherentes a la enfermedad o al paciente, se dispone de otras pruebas como son la medición de la variabilidad del PEF, la prueba de tratamiento con esteroides sistémicos durante dos semanas o una prueba de reto bronquial (*Figuras 1 y 2*).

¹ Alergólogo e Inmunólogo Pediatra, Presidente del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia.

² Jefa del Departamento de Formación de Personal de Salud del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, «Ismael Cosío Villegas» SSA.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. José Antonio Ortega Martell

Tel. (771) 719-1245

E-mail: drortegamartell@prodigy.net.mx

Artículo 27 Núm. 102, Col. Constitución, 42080, Pachuca, Hidalgo.

Desde hace varios años se está utilizando la prueba de óxido nítrico exhalado para establecer el diagnóstico de asma; sin embargo, la mayor utilidad de ésta es en el seguimiento del tratamiento y por lo tanto para el control de los pacientes.^{8,9}

SÍNTOMAS

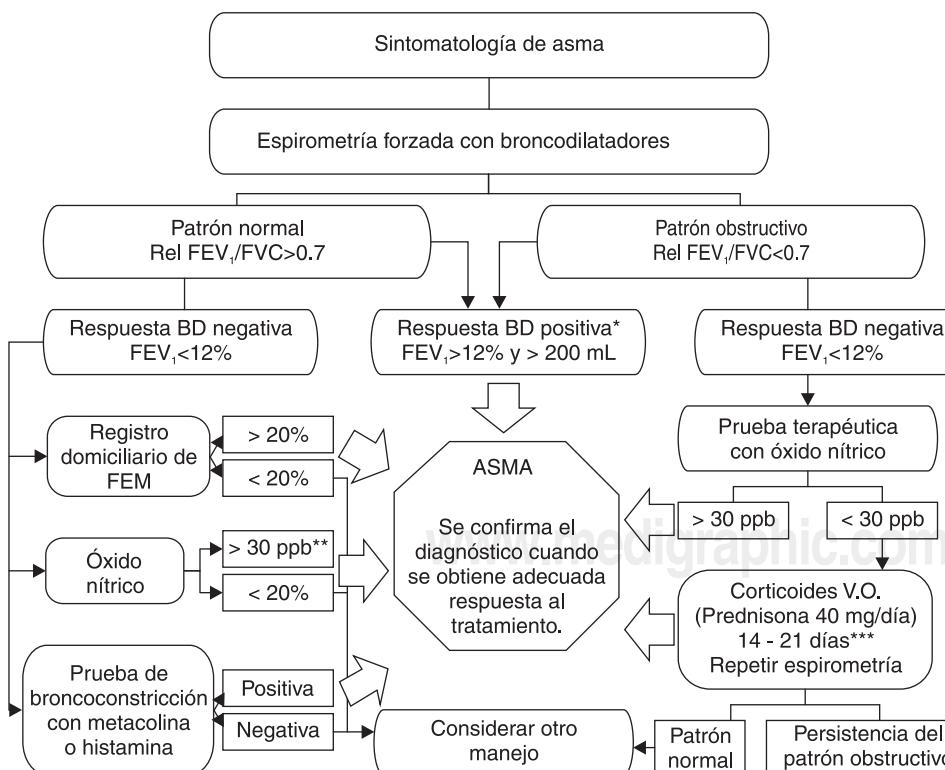
En el asma, la presencia de los síntomas es evidente durante las agudizaciones. Algunos estudios reportan que el mayor grupo de pacientes de acuerdo a la clasificación por gravedad de la guía GINA (Global Initiative for Asth-

ma) corresponde al grado de intermitente (50 a 60%), lo que significa que más de la mitad de los pacientes están asintomáticos la mayor parte del tiempo; en el caso de los pacientes con asma leve persistente, moderada persistente y severa persistente o de difícil control, los síntomas son más constantes y severos hasta que reciben el tratamiento adecuado y son controlados; como resultado los síntomas disminuirán o desaparecerán.¹⁰⁻¹² Esta clasificación será abordada con más detalle en el siguiente capítulo.

Los hallazgos clínicos más frecuentes y útiles para el diagnóstico de asma son: tos, sibilancias respiratorias o

Cuadro 1. Características de los síntomas.

Interrogar	Características
Comportamiento de los síntomas	Diurnos, nocturnos, intermitentes, continuos, asociados a factores desencadenantes, provocan limitación en la actividad física
Factores desencadenantes asociados	Infecciones de vía aérea, alérgicos, cambios climáticos, irritantes químicos, ejercicio, ingesta de medicamentos, emociones
Antecedentes familiares y personales de atopía	Aste, rinitis, dermatitis, alergia a alimentos
Limitación en las actividades físicas	Ausentismo escolar o laboral y limitación en las actividades cotidianas incluyendo ejercicio
Gravedad de los síntomas	Frecuencia de los síntomas, visitas a urgencias y hospitalizaciones en el último año
Tratamiento	Tratamientos previos

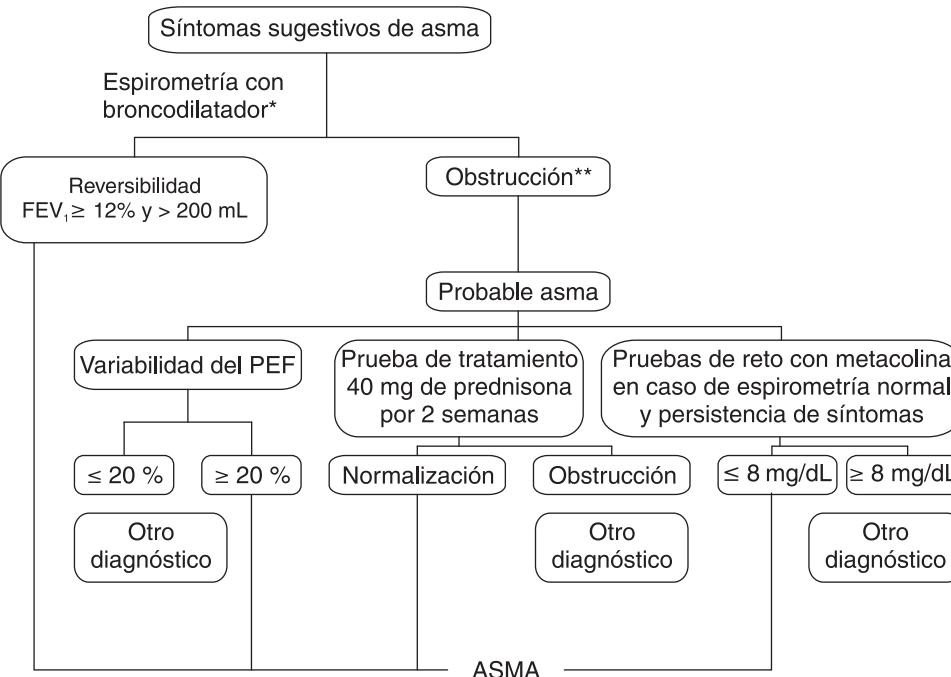


*En niños, un incremento del 12% es suficiente para considerarla positiva aunque éste sea menor de 200 mL.

**En los casos en que la prueba de broncoconstricción sea negativa debe considerarse el diagnóstico de bronquitis eosinofílica.

***Como alternativa pueden utilizarse glucocorticoides inhalados a dosis muy altas, 1.500-2.000 µg de fluticasona, en tres o cuatro tomas diarias, durante 2-8 semanas.

Figura 1. Criterios diagnósticos 1.



* Debe considerarse que algunos pacientes pueden tener una espirometría normal; en estos casos debe repetirse cuando el paciente tenga síntomas

** Antes de realizar estas pruebas se debe descartar asma de difícil control y asma con obstrucción fija, en la cual la reversibilidad puede ser del 9%.

Figura 2. Criterios diagnósticos 2.

mixtas (espiratorias e inspiratorias), disnea y sensación de opresión torácica. La tos frecuentemente es seca (no productiva) al inicio, pero después es húmeda (productiva) con expectoración mucohalina abundante. La gravedad de los síntomas está relacionada al grado de obstrucción y de descontrol del paciente.

Una de las características distintivas de los síntomas, es que se pueden agravar durante la noche o madrugada y su aparición la mayoría de las veces está asociada a factores desencadenantes.¹

La recurrencia en la aparición de estos hallazgos clínicos también es un dato muy importante en el diagnóstico de asma, ya que un solo episodio de broncoespasmo no puede ser considerado como asma sin tomar en cuenta la periodicidad, pero tampoco se puede esperar a que haya cuadros muy frecuentes para hacer el diagnóstico. La aparición de dos o más cuadros de broncoespasmo no relacionados entre sí (diferentes períodos de tiempo) es suficiente para establecer el diagnóstico de la enfermedad.⁶

Adicionalmente, el médico debe preguntar si el paciente ha estado hospitalizado o ha tenido que acudir a urgencias por los síntomas ya descritos en los últimos meses, si ha recibido tratamiento con broncodilatadores y antiinflamatorios esteroideos, y si hubo mejoría posterior a éste. Estos datos pueden ayudar al diagnóstico, principalmente en los casos de larga evolución.

Hay dos grupos de pacientes cuyo desencadenante puede ser identificado por el propio paciente, uno es el caso de asma inducida por ejercicio, en la cual el sínto-

ma principal es la tos durante el ejercicio y otro es el asma laboral, en la que los síntomas empeoran durante el horario de trabajo y desaparecen durante los períodos de descanso.^{13,14} De ahí la importancia de dirigir el interrogatorio e indagar sobre todos los factores desencadenantes en cada paciente (*Cuadro 1*).

La rinitis está frecuentemente asociada al asma y puede contribuir como un factor desencadenante o agravante, es por eso que es importante preguntar al paciente si tiene síntomas de esta enfermedad.²¹

Las características clínicas ya descritas y la evolución de la enfermedad permiten que el interrogatorio de estos pacientes pueda ser dirigido, sistematizado y repetitivo, lo que facilitará la comunicación entre el médico y el paciente.

Es indispensable mencionar que en los últimos años se han identificado varios tipos de asma, con base en el comportamiento clínico, el patrón funcional, la respuesta al tratamiento y los factores de riesgo que determinan la severidad, la evolución y complicaciones de la enfermedad. La importancia de identificar los diferentes tipos de asma a través del interrogatorio y las pruebas de función pulmonar tiene por lo tanto implicaciones terapéuticas, de seguimiento y pronósticas.¹⁵

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los hallazgos durante la exploración física, al igual que los síntomas, dependen del estado en el que se encuentre el paciente; esto significa que si el paciente está asin-

tomático, lo más probable es que no encontremos sibilancias ni datos de dificultad respiratoria a menos que se trate de pacientes no controlados o con asma moderada, severa o de difícil control.

Durante las agudizaciones de la enfermedad es cuando se pueden observar todos los signos y síntomas de la misma^{1,9} (*Cuadro 2*).

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

Todas las pruebas de función pulmonar en asma tienen tres funciones esenciales: la primera es confirmar el diagnóstico, en segundo lugar evaluar la severidad de la enfermedad y finalmente hacer las modificaciones necesarias al tratamiento.

Las pruebas más útiles para evaluar la función pulmonar en pacientes mayores de 5 años de edad son la espirometría y la medición del flujo espiratorio máximo (*Ver capítulo 4. Fisiopatología del asma*).

Reversibilidad del flujo espiratorio máximo

El flujo espiratorio máximo o PEF se define como el mayor flujo de aire que se alcanza durante una espiración máxima forzada después de haber alcanzado la capacidad pulmonar total; esto se logra pidiéndole al paciente que meta todo el aire que pueda a sus pulmones (a capacidad pulmonar total) y lo saque en un «soplido» rápido y fuerte (espiración con máximo esfuerzo). Este parámetro mide el flujo de aire de las vías aéreas grandes y es un índice que valora la obstrucción bronquial y se determina a través de la flujometría. Esta prueba es muy accesible a cualquier médico y para su realización sólo se requiere de un flujómetro y una tabla de valores predichos.

La reversibilidad se determina, primero, midiendo el PEF con el flujómetro; posteriormente se administra al paciente un broncodilatador y se esperan de 15 a 20 minutos; una vez transcurrido este tiempo se repite la medición del PEF; un cambio mayor al 20% respecto del valor

inicial (antes de administrar el broncodilatador) es sugestivo de asma. Antes de realizar esta prueba se le debe indicar al paciente no utilizar ningún broncodilatador.

La reversibilidad se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{PEF postbroncodilatador} - \text{PEF prebroncodilatador} \times 100}{\text{PEF prebroncodilatador}} = \% \text{ de cambio del PEF}$$

Variabilidad del flujo espiratorio máximo

Además de ser un método útil para el diagnóstico del asma es de gran ayuda en el seguimiento y control de los pacientes. Existen tablas con valores predichos; sin embargo, siempre será mejor establecer el mejor valor personal (valor máximo) y con base en éste determinar el grado de obstrucción y la variabilidad del PEF de cada individuo. Este valor se determina cuando el paciente está controlado y sin síntomas durante un periodo de dos a tres semanas.^{5,8}

Para obtener la variabilidad, se le pide al paciente que lleve un registro del PEF durante dos semanas o más. El paciente debe medir el PEF por la mañana y por la tarde o noche, haciendo tres mediciones y registrando el valor más alto de éstas; el valor de las mediciones debe ser muy parecido entre sí.

La variabilidad se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{PEF matutino} \times 100}{\text{PEF vespertino}} = \text{Variabilidad}$$

- Una variabilidad > del 20%, sugiere el diagnóstico de asma

Prueba de reto con metacolina

Es de utilidad cuando los pacientes tienen síntomas de asma y la espirometría es normal.

Esta prueba mide el grado de hiperreactividad bronquial; las sustancias más utilizadas son la metacolina y la histamina por vía inhalada y consiste en que el sujeto inhale dosis crecientes de estas sustancias hasta que el FEV₁ disminuya 20% respecto al basal (PC20).^{5,8,16}

Cuadro 2. Características clínicas de asma.

Síntoma	Características	Examen físico
Sibilancias	Presentes en todos los pacientes mal controlados durante la noche o durante las crisis	Ausentes cuando el paciente está controlado o en caso de obstrucción muy severa
Tos	Puede aparecer o agudizarse en la noche o durante las crisis	Presente en las agudizaciones, durante las actividades físicas o ejercicio
Disnea	Se presenta durante las crisis o asociada a esfuerzos físicos en caso de asma no controlado	Presente durante las crisis
Expectoración	Densa, adherente, difícil de expulsar	Puede aparecer o incrementarse durante las crisis
Opresión torácica	Subjetivo, se relaciona con la gravedad de los otros síntomas	Subjetivo, se relaciona con la gravedad de los otros síntomas

La prueba de reto negativa descarta el asma en un paciente con síntomas y también es útil en el diagnóstico y seguimiento del asma laboral. En caso de sospecha de asma inducida por ejercicio, se puede realizar una prueba de reto con ejercicio.

Tanto la prueba de reto con metacolina o histamina, así como la prueba de reto con ejercicio, deben realizarse en un laboratorio de fisiología pulmonar y por personal médico o técnico capacitado. Una complicación grave de la prueba con metacolina es la obstrucción muy severa de la vía aérea y pone en peligro la vida del paciente.

Ambas pruebas sólo deben ser indicadas por el especialista; si es un médico general quien sospecha de asma laboral o inducida por ejercicio debe referir al paciente con el especialista, inicialmente con el neumólogo.

Prueba de reto con ejercicio

Esta prueba es particularmente útil en niños, o adultos jóvenes que tienen una historia muy sugestiva de asma cuyas flujométrias son normales y no tienen reversibilidad con el broncodilatador. Esta prueba se basa en el broncoespasmo inducido por el ejercicio.²⁴

PRUEBAS NO INVASIVAS PARA DEMOSTRAR INFLAMACIÓN EN LA VÍA AÉREA

Medición de óxido nítrico

La medición de la fracción de óxido nítrico exhalado es útil en el diagnóstico de asma, determina en forma no invasiva la inflamación eosinofílica de la vía aérea, y es de gran utilidad en el seguimiento de los pacientes bajo tratamiento con antiinflamatorios esteroideos. Tiene alta sensibilidad para medir la inflamación aun en pacientes asintomáticos, para valorar los cambios en el tratamiento y puede ser un predictor de las exacerbaciones. Es un procedimiento dependiente de factores técnicos y metodológicos; en los centros de atención donde el procedimiento está estandarizado el valor de 20 a 30 ppb (partes por billón) es diagnóstico de asma.^{8,17}

Medición de células inflamatorias en expectoración

La inflamación en el asma se puede demostrar a través de la inducción de expectoración y con ello es posible cuantificar eosinófilos, neutrófilos y enzimas derivadas del eosinófilo como la proteína básica principal o la proteína catiónica eosinofílica. Esta prueba es útil no sólo para el diagnóstico de asma, sino también para la diferenciación de algunos tipos de asma; por ejemplo en el asma de difícil control se pueden encontrar predominantemente neutrófilos a diferencia del asma alérgica en la cual son los eosinófilos las células predominantes.^{18,19}

Pruebas alérgicas

Las pruebas de alergia proporcionan información que puede ayudar a establecer si la exposición a alergenos influye en el desarrollo del asma, además son útiles para crear medidas que controlen la exposición a alergenos y la aparición de síntomas. Son pruebas que debe realizar el alergólogo y el mismo debe indicar el tratamiento en caso de resultar positivas.²⁰

Debido a la fuerte asociación entre asma y rinitis alérgica, la presencia de enfermedades atópicas aumenta la probabilidad de diagnóstico de asma en pacientes con síntomas respiratorios.²¹ Es por eso que aunque no todos los pacientes con asma son alérgicos, la identificación adecuada de sensibilización a diferentes alergenos mediante pruebas cutáneas o medición de IgE sérica específica, puede ayudar importantemente a reconocer factores de riesgo que causen síntomas en los pacientes que sí tengan un mecanismo atópico (elevación de IgE) y alérgico (respuesta inflamatoria mediada por IgE específica o células inmunológicas con receptores específicos para ese alergeno).²²

Las pruebas de reto bronquial con el alergeno sospechoso pueden ser útiles en el asma ocupacional, pero no se recomiendan en forma rutinaria porque pueden ocasionar broncoespasmo grave que pueda comprometer la vida del paciente.¹³

Las pruebas de reto cutáneo, con el alergeno sospechoso, siguen siendo la herramienta más útil, segura y confiable para determinar el estado alérgico del paciente, cuando se efectúan por personal bien capacitado, tanto para realizarlas como para interpretarlas.

Las pruebas cutáneas con el método de Prick tienen alta sensibilidad y se pueden realizar de manera rápida por el médico especialista en alergia, siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales para evitar al máximo posible los resultados falsos positivos o negativos.⁶

La medición de IgE sérica específica para los alergenos sospechosos tiene menor sensibilidad comparada con las pruebas cutáneas, así como un costo más elevado para el paciente, por lo que se recomienda realizarla sólo en caso de que no se puedan efectuar las pruebas cutáneas (por ejemplo: antecedentes de reacción anafiláctica) o se tengan dudas sobre su interpretación.¹

El resultado positivo tanto de las pruebas cutáneas como de la medición de IgE sérica específica, solamente demuestra sensibilización hacia ese alergeno, pero debe correlacionarse con la historia clínica del paciente para demostrar que la exposición realmente ocasiona los síntomas. La presencia de anticuerpos IgE específicos o totales en sangre, por sí sola no debe ser utilizada como una prueba diagnóstica de asma alérgica atópica hasta hacer una correlación adecuada con la prueba de reto

cutáneo y los síntomas del paciente al exponerse a ese alergeno.¹²

Estudios complementarios

La radiografía es más útil para la evaluación de complicaciones sospechadas en asma aguda, tales como fracturas costales por tos, neumomediastino, neumotórax, atelectasia y neumonía. También puede ser útil para el diagnóstico diferencial en pacientes con obstrucción de la vía aérea por cuerpo extraño y en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

La biometría hemática puede mostrar eosinofilia en asmáticos con antecedentes de atopía y en pacientes de difícil control.

La plethysmografía, la gasometría arterial y el electrocardiograma no forman parte del protocolo inicial de estudio, sin embargo el médico tratante deberá individualizar la necesidad de indicar éstos y otros estudios.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL ASMA

Las sibilancias, la disnea, la tos y la opresión torácica son síntomas que se pueden encontrar en otras enfermedades pulmonares (*Cuadro 3*).

Considerando que la mayoría de los pacientes asmáticos tiene los grados leves de la enfermedad, el diagnóstico resulta sencillo. La primera duda sobre el diagnóstico de asma surge cuando los pacientes no responden al tratamiento; sin embargo, considerando los diferentes tipos de asma antes de iniciar el estudio de otras patologías, es necesario descartar la presencia de cualquier tipo de asma, especialmente la de difícil control, así como la presencia de enfermedades concomitantes como reflujo gastroesofágico, obesidad y, en los ancianos, insuficiencia cardiaca. Una vez que se ha descartado el diagnóstico de asma se debe *redirigir* el interrogatorio considerando factores de riesgo y predisponentes para el desarrollo de

obstrucción de la vía aérea, como por ejemplo EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), cuando existe el antecedente de tabaquismo. En nuestro medio, una causa frecuente de sibilancias son las bronquiectasias, debido a la alta prevalencia de tuberculosis pulmonar.

En el *cuadro 3* se muestran las patologías con las que se debe hacer diagnóstico diferencial. Cuando el médico ha sospechado asma y los resultados de las pruebas diagnósticas no son concluyentes y no se tiene la respuesta esperada al tratamiento, el médico debe comenzar a pensar que probablemente el paciente no tenga asma y deberá descartar otras patologías.²³

CONCLUSIONES

- 1) El diagnóstico del asma se basa principalmente en el interrogatorio orientado a conocer los factores de riesgo y desencadenantes de los síntomas.
- 2) Las pruebas de función pulmonar son de gran utilidad en el diagnóstico, evaluación de la gravedad de la obstrucción y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.
- 3) La medición de óxido nítrico es de utilidad en el diagnóstico de asma, no obstante su mayor utilidad es en la valoración de la respuesta al tratamiento.
- 4) Las pruebas de alergia son necesarias, principalmente para establecer si la exposición a alergenos influye en el desarrollo del asma y con ello diseñar las medidas de control necesarias para evitar la exposición a alergenos y la aparición de síntomas. Si el paciente no mejora evitando la exposición al alergeno, estas pruebas le ayudarán al médico especialista en alergia para considerar otras acciones como el uso de inmunoterapia.
- 5) En algunos casos, será necesario descartar algunas patologías y conocer la respuesta al tratamiento habitual para establecer el diagnóstico de asma.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial de asma.

Más frecuentes	Menos frecuentes
EPOC	Sarcoidosis
Bronquiectasias	Síndrome carcinoide
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Bronquiolitis
Hiperreactividad bronquial transitoria secundaria a infecciones virales	Síndrome idiopático hipereosinofílico
Disfunción de cuerdas vocales	Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Insuficiencia cardiaca	Deficiencia de α -1 antitripsina
Obesidad	Fibrosis quística
Trastornos del sueño	Deficiencia de IgG
Tuberculosis pulmonar	Síndrome de Churg-Strauss

REFERENCIAS

1. Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S65-72.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 36: 225-44.
3. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 1107-36.
4. Goldstein M, Vesa B, Dunsky E, Dvorin D, Belecanech G, Haralabatos I. Comparisons of Peak Diurnal Expiratory Flow Variation, Postbronchodilator FEV1 Responses, and Methacholine Inhalation Challenges in the Evaluation of Suspected Asthma. *Chest* 2001; 119: 1001-10.
5. Sears MR. Use peak expiratory flow meters in adults: practical aspects. *Eur Respir J* 1997; 10: (suppl 24): 72s-74s.
6. Cross D, Nelson HS. The role of peak flow meter in the diagnosis and management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 78: 120-128.
7. Luis-Philippe B. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Crit Care Med* 2003; 167(3): 371-378.
8. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4): 473-8.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop report. Washington, DC: U.S Government Printing office; 1995. NHLBI publication 1995.
10. Global Initiative for Asthma, 2004. Disponible en: www.ginasthma.org
11. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(1): 40-7.
12. Fernández VM, Vargas-Becerra MH, Regalado-Pineda J, Chapela-Mendoza R, Salas-Hernández J. Características de pacientes asmáticos mexicanos atendidos en consulta externa. *Rev Invest Clin* 2004; 57(4): 513-21.
13. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
14. Joaquín Sastre, Santiago Quirce. *Patología Respiratoria Ocupacional*. Madrid: Editado por Emisa, 2003: 17-22.
15. Consenso Latinoamericano sobre asma de difícil control. *Drugs of Today* 2006; 42(supl.III/MX): 1-23.
16. Mejía RA, Pérez P. Las pruebas de reto con metacolina o histamina: estandarización de una técnica y valores normales. *Neumol Cir Torax* 1991; 50: 29-39.
17. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117.
18. Pizzichini MM, Popov TA, Efthiniadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 866-9.
19. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9347): 1715-21.
20. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 543-625.
21. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
22. Johansson SG, Bieber T, Dahlgren R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 832-6.
23. Weiss E, Stein M. *Bronchial Asthma*. United States of America. Editado por Little, Brown and Company (Inc). 1993: 459-484.
24. Grupo de Trabajo «Consenso Mexicano de Asma». *Consenso Mexicano de Asma*. *Neumol Cir Torax* 2005; 64: (Supl 1): S7-S44.