

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Inhalación de agua destilada, una prueba de reto y una alternativa a la prueba con metacolina para pacientes con asma.

*Inhalation of distilled water, a challenge test and one alternative to the methacholine test for patients with asthma.*

H L Ocaña- Servína\*, A E Hardy-Pérez<sup>c</sup>, J Jaimes-García<sup>b</sup>, V E Trujillo-Condesa, J R Beltrán-Salgado, H U LópezDíaz<sup>e</sup>

Recibido: 03 de octubre de 2019  
Aceptado: 12 de noviembre de 2019

#### PALABRAS CLAVE:

Asma, agua destilada,  
micronebulización.

#### RESUMEN

Inhalación de agua destilada, una prueba de reto y una alternativa a la prueba con metacolina para pacientes con asma.

#### KEY WORDS:

Asthma,  
distilled water,  
micronebulization

#### ABSTRACT

Inhalation of distilled water, a challenge test and one alternative to the methacholine test for patients with asthma.

<sup>a</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México, México.

<sup>b</sup> Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca. México, México.

<sup>c</sup> Coordinación de Investigación y Estudios Avanzados en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México, México.

<sup>d</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México, México.

<sup>e</sup> Departamento de Anatomía. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México, México.

---

## INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas cartilagosas que tiene como una de sus características principales la Hiperreactividad Bronquial (HRB) que es uno de los factores básicos responsables del estrechamiento de las vías aéreas, característica que no se presenta en sujetos sanos. Esta condición hace “no curable” a la enfermedad y sigue presente a lo largo de los años. Existen casos de pacientes “dudosos” en los que se requiere practicar una prueba de reto, siendo la sustancia metacolina la más utilizada, ya que la prueba con salbutamol/ipratropio no es un reto sino una medición de reversibilidad y mejora de la obstrucción. El problema de la metacolina es su accesibilidad, su costo y su breve duración en días una vez preparada. Por lo que el objeto de este estudio fue valorar la respuesta de agua destilada vs solución salina isotónica 0.9% en pacientes ya conocidos como asmáticos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego en dos grupos de pacientes asmáticos A (grupo estudio) y B (grupo control). No se presentaron diferencias entre ambos grupos que constituyeran un sesgo. A los dos grupos se les realizó espirometría en pantalla digital que mide FVC (capacidad vital forzada), FEV1 (volumen espirado del primer segundo) y relación FEV1/FVC, previa y posterior a la micronebulización de 7 ml de solución durante 20 minutos. Los pacientes acudieron sin ingesta de medicamentos en aerosol y con suspensión 72 horas antes de otro de tipo de fármacos que se utilizan en el manejo controlador de su problema. Todos se encontraban con asma moderada y ninguno tenía historia de crisis asmática en los últimos 3 meses ni de infección respiratoria en el mes previo, ni presencia de co-morbilidades a excepción de rinitis alérgica.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La espirometría previa a la prueba de reto mostró valores normales en ambos grupos y no se presentaron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. Posterior a la micronebulización que todos los pacientes terminaron, los del grupo A presentaron resultados anor-

males en todas las mediciones de significancia estadística y se consideró que tenían prueba positiva el 86.4% de ellos con una disminución del FEV1 de 20% o más. Los del grupo B ninguno presentó diferencias estadísticamente significativas en sus resultados postprueba y sus valores continuaron dentro de lo normal. Los pacientes del grupo A recibieron salbutamol/ipratropio para reversibilidad de la obstrucción provocada y a la hora fueron enviados a su casa sin ningún síntoma y con espirometría normal. Para el grupo B no hubo necesidad de aplicar ningún fármaco, sin embargo, permanecieron una hora antes del envío a su domicilio.

## CONCLUSIONES

Se somete a la consideración del personal médico la utilización de una prueba muy económica, fácil de realizar para casos en los que desee profundizar en el estudio de la presencia o no de HRB, así como en los casos dudosos de asma bronquial. Y se plantea la posibilidad de más estudios en un futuro cercano en la vía aérea superior por la gran cantidad de fármacos que se utilizan.

## INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad respiratoria crónica más frecuente en la infancia, sin que por ello no exista en la adolescencia y en la edad adulta y aún en la denominada tercera edad. Su prevalencia en el mundo, al igual que su morbilidad sigue aumentando en estas dos primeras décadas del siglo XXI y lleva a numerosas atenciones en los servicios de urgencia y en bastantes ocasiones a la hospitalización ya sea en el segundo o incluso en el tercer nivel de atención<sup>1,2,3</sup>. El costo de su atención es enorme a nivel mundial y no existe hasta el momento un tratamiento curativo, únicamente controlador de la enfermedad.<sup>4</sup>

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas (tráquea y bronquios cartilagosos) y se caracteriza por una reactividad en forma variable en tiempo e intensidad (que es a lo que se ha denominado Hiperreactividad bronquial HRB) y provoca con ello tos, sibilancias, disnea y aumento del trabajo respiratorio, principalmente en la noche o en la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo que

a menudo es reversible de forma espontánea o como respuesta al tratamiento<sup>5,6</sup>

La obstrucción bronquial es la vía final común en la historia natural de la fisiopatología en el asma y el origen de la mayoría de los síntomas asmáticos; sin embargo, la limitación al flujo aéreo y los síntomas que desencadena pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación e incluso permanecer ausentes durante algún tiempo en un paciente determinado. Entre los factores que contribuyen a la aparición de la obstrucción destaca como el más importante la contracción del músculo liso bronquial, que ocurre como respuesta a múltiples mediadores y neurotransmisores con efecto broncoconstrictor, siendo su ventaja la buena respuesta que presenta la vía aérea a medicamentos broncodilatadores de acción corta como el salbutamol o el bromuro de ipratropio.<sup>7,8,9,10</sup>

La HRB es otra característica de la fisiopatología del asma, ocasiona un estrechamiento de las vías aéreas en respuesta a estímulos que son inocuos en personas sin asma; conduce a una limitación variable al flujo aéreo y a la aparición de síntomas intermitentes. Está vinculada con la inflamación y la reparación de las mismas vías y es reversible parcialmente con el tratamiento. Esta condición es la que da la característica de "no curable" a la enfermedad y el daño que sigue presente a lo largo de muchos años.<sup>11,12,13</sup>

En los niños mayores de 5 años y en los adultos en caso de sospecha clínica y ante pruebas de función pulmonar casi normales, se considera realizar pruebas de reto para valorar la presencia o no de hiperreactividad bronquial. En forma indirecta se utiliza una prueba broncodilatadora con salbutamol en aerosol ó salbutamol con ipratropio y una mejora de 15% en el volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV1) o de 20% en flujos aéreos a través de una espirometría se considera positivo para HRB<sup>14,15,16</sup> Sin embargo el ideal descrito desde que se conoce la HRB es la provocación de la broncoconstricción a través de una disminución de un 20% en el valor inicial del FEV1.<sup>17,18</sup> Estas pruebas se realizan con agentes muy agresivos como es la histamina nebulizada que en experiencia del autor no debe recomendarse ya que todos los sujetos presentan respuesta en menos de 60 segundos, y los probables asmáticos en menos de 30 segundos, llegando en algunos casos a presentar hipotensión severa y sensación de desmayo<sup>19</sup>. Otra sustancia a utilizar es la metacolina, un colinérgico que no es de venta directa en la farmacia, se debe preparar en los hospitales y una vez sintetizado su vida útil como fármaco no es mayor a 15 días. <sup>20</sup>

El propósito del presente trabajo es demostrar si una sustancia de muy fácil venta en farmacias como es el agua destilada o agua inyectable utilizada por vía nebulizada puede servir para provocar la aparición de la

hiperreactividad bronquial, utilizando como grupo control sujetos asmáticos pero nebulizados con solución salina isotónica 0.9%

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego, con grupo control en pacientes asmáticos que tuvieran al menos 3 meses de su última crisis, adultos mayores de 18 años, de género indistinto, que aceptaran firmar la hoja de consentimiento informado y se realizó en el 2017 y 2018 en los meses de abril a septiembre, que son los más favorables en clima para la Cd de Toluca a 2650 m.s.n.m. (metros sobre el nivel del mar) para que el frío no influyera de forma significativa en la presencia de infecciones respiratorias y eso fuera una variable que influyera en los resultados

Se consideró también que los pacientes no tuvieran ninguna infección respiratoria presente en el mes previo a la realización del estudio. Se dividieron al azar en dos grupos (por método de aleatorización simple de un equipo de cómputo). El grupo A (grupo en estudio) recibió una micronebulización con agua destilada a temperatura ambiente (17-19 grados centígrados) durante 20 minutos, para lo cual se nebulizaron 7 ml de agua destilada a través de un nebulizador de compresión marca OMRON con mascarilla modelo NE-C801KD (tiempo y cantidad de líquido de acuerdo a las instrucciones del equipo). A cada paciente se le realizó una espirometría con un espirómetro Easy One modelo 2001 que muestra en pantalla el valor total y el porcentaje contra valores utilizados en la Cd de México, sobre todo del INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias)<sup>16</sup> de FVC (capacidad vital forzada), FEV1 y la relación FEV1/FVC. Se tomó como una respuesta positiva la disminución en el FEV1 de 20% o más y una relación FEV1/FVC de 70% o menos. No se tomó en cuenta el valor de la FVC. La espirometría se realizó antes de la prueba e inmediatamente posterior al término de la micronebulización. Ni el paciente ni el médico sabían el tipo de solución que le tocaría al paciente y además la secuencia numérica fue también aleatorizada mediante equipo de cómputo.

El grupo B (grupo control) cumplió con los mismos requisitos para su inclusión, sólo el día de la prueba fue nebulizado con 7 ml de solución salina isotónica al 0.9%. Se tomaron los mismos criterios de positividad que para el grupo en estudio.

A todos los pacientes se les indicó que no se aplicaran sus dispositivos de alivio de síntomas el día de la prueba, se suspendieron los cortico-esteroides inhalados 72 horas previas, al igual que el montelukast y los anti-histamínicos. El uso de corticoides orales fue criterio de exclusión al igual que la presencia de co-morbilidades como problemas cardiovasculares, edad mayor de 60

años, problemas de nefropatías, hepatopatías, obesidad, diabetes mellitus de cualquier tipo y problemas oncológicos o endocrinológicos. No se incluyeron pacientes con alguna otra enfermedad respiratoria. En caso de presentar síntomas se suspendió la prueba y se aplicó salbutamol/ipratropio en aerosol. Los pacientes permanecieron una hora en el consultorio para ser valorados tanto clínicamente como por espirometría y oximetría de pulso antes del envío a su domicilio. Se realizó estadística descriptiva y como medida de comparación se usó la prueba de chi cuadrada y se consideró que había diferencias estadísticamente significativas cuando el valor fuera de <0.05.

## RESULTADOS

En total se analizaron 48 pacientes para quedar 24 en el grupo A y 24 en el grupo B. La edad promedio, género, presencia de rinitis alérgica y co-morbilidades presentes se muestran en la tabla No.1

**Tabla No. 1 Características de la población en estudio y del grupo control.**

Variable	Grupo en estudio A n = 24	Grupo control B n = 24	Significancia Estadística
Edad X	35.7 ± 4.6	38.4 ± 7.1	p = N.S.
Género	H=10 M= 14	H= 11 M=13	p = N.S.
Tabaquismo	ninguno	ninguno	---
Rinitis alérgica	H =10 M= 12	H = 10 M =11	p = N.S.
Severidad del asma	Moderada persistente	Moderada persistente	-----
Co-morbidades			

En la siguiente tabla se muestran los resultados de los valores espirométricos encontrados en ambos grupos:

**Tabla No.2 Resultados de los hallazgos espirométricos en los grupos de estudio y control (estudio basal)**

Dato de espirometría	Grupo A	Grupo B	Significancia estadística
Relación FEV1/ FVC	83 ±3.4 %	81± 4.1%	p = N.S.
FEV1	82 ± 4.1 %	80± 2.3 %	p = N.S.
FVC	86± 3.6 %	85± 4.1 %	p = N.S.

Como puede apreciarse ambos grupos tenían valores totalmente dentro de la normalidad de acuerdo a su

edad, sexo y estatura (de acuerdo a los valores utilizados en el Departamento de Fisiología del INER). Posterior a la prueba se encontraron los siguientes resultados, se muestran los iniciales y los posteriores a la prueba para que se infiera el valor estadístico.

**Tabla No. 3 Resultados de los hallazgos espirométricos en el grupo A o en estudio posterior a la micronebulización con agua destilada**

Dato de espirometría	Resultado basal	Resultado posterior a la micronebulización	Significancia estadística
Relación FEV1/ FVC	83± 3.4%	69± 8.7 %	p = 0.01
FEV1	82± 4.1 %	60± 9.1%	p = 0.01
FVC	86± 3.6%	72± 8.3 %	p = 0.04

En relación a en cuantos pacientes se consideró positiva la prueba por disminución en el FEV1 de 20% o más, fue en 8 hombres y en 11 mujeres, lo que equivale al 86.4%

En lo referente al grupo control, grupo B los hallazgos encontrados fueron los siguientes

**Tabla No.4 Resultados de los hallazgos espirométricos en el grupo B o control posterior a la micronebulización con solución salina isotónica 0.9%**

Dato de espirometría	Resultado basal	Resultado posterior a la micronebulización	Significancia estadística
Relación FEV1/ FVC	81± 4.1%	83± 4.8%	p = N.S.
FEV1	80 ± 2.3%	85 ± 5.7%	p = N.S.
FVC	85 ± 4.1%	86 ± 6.4%	p = N.S.

En este grupo llamó la atención en forma individual que 6 sujetos tuvieron una mejoría en el FEV1 de 15%, como si se hubiese aplicado broncodilatador en aerosol y correspondió a 2 hombres y 4 mujeres, que representan el 27.2%

**Tabla No.5 Resultados espirométricos finales comparativos entre los grupos A y B (estudio y control)**

Datos de espirometría	Resultados en el grupo A (en estudio)	Resultados en el grupo B	Significancia estadística

Relación FV1/ FVC	69 ± 8.7 %	83 ± 4.8%	p = 0.004
FEV1	60 ± 9.1%	85 ± 5.7%	p = 0.001
FVC	72 ± 8.3	86 ± 6.4%	p = 0.01

En el grupo en estudio a los 19 pacientes que fueron positivos a la prueba de inhalación de agua destilada, se les dieron 3 disparos de salbutamol + bromuro de ipratropio y se mantuvieron 1 hora en el consultorio hasta que sus resultados de espirometría regresaron a sus valores basales.

Sin ser objetivo del estudio a todos se les realizó oximetría de pulso y solo en 3 pacientes del grupo A presentaron disminución a 87% en el valor de la saturación de oxígeno y frecuencia cardíaca de 110-115 latidos por minuto, todo regresó a valores normales posterior a su estancia de 1 hora. No se consideró necesaria la aplicación de oxígeno por puntas nasales o mascarilla.

## DISCUSIÓN

Los Dres. Pérez-Neria y Ocaña-Servín demostraron hace 35 años en el laboratorio de Fisiología del INER que se presentaba obstrucción bronquial por inhalación de agua destilada en 38 asmáticos que inhalaron durante 10 minutos una micronebulización ultrasónica fría en un equipo Devilbiss modelo 35B, y se consideró que se habían sumado dos agresores: el agua destilada y la solución fría. Estudios previos ya habían demostrado que la inhalación de agua destilada produce obstrucción bronquial en los individuos con diagnóstico de asma<sup>21,22,23</sup> Y Lilker<sup>24</sup> había descrito que al efectuar lavados broncoalveolares recuperaba casi todo el líquido en sujetos normales, alrededor del 50% en los sujetos con enfisema pulmonar y sólo un 10-15% en los sujetos asmáticos y describió a la mucosa bronquial del paciente con asma como una esponja que retenía gran parte del líquido empleado para el lavado. Todo lo anterior sirvió para que en los libros de Pruebas de Función Pulmonar se describieran como agentes provocadores directos de obstrucción bronquial a la histamina, a la metacolina, prostaglandinas de la serie PGF2 alfa y PGD2, a los leucotrienos de las series LTC4, LTD4 y LTE4 y a la bradiquinina; y como provocadores indirectos al metabisulfito (contenido como preservante en algunos productos farmacológicos, o en el vino tinto), al cloruro de potasio, al propranolol, a los neuropéptidos en especial a la neurokinina A, al monofosfato de adenosina y al polvo de manitol y como provocadores indirectos de origen físico al ejercicio, a la hiperventilación, a la inhalación de aire frío y seco y a las soluciones no isotónicas como la salina hipertónica, la salina hipotónica y el agua destilada<sup>25</sup>

Lo que nos llamó a volver a realizar el estudio fue una pregunta del 19/02/2014 incluida en cuidados de enfermería y en neumología en España: ¿Según la evidencia disponible, con qué es más correcto diluir las nebulizaciones con agua estéril (que sería un equivalente al agua destilada) para inyección o con suero fisiológico? Y la respuesta fue que no existe acuerdo unánime en la Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax sobre el disolvente que debe emplearse para preparar el fármaco a nebulizar<sup>26</sup>, lo más sorprendente es que el propio laboratorio que fabrica la combinación más usada para la crisis asmática salbutamol- bromuro de ipratropio recomienda para emplearlo en forma nebulizada porque requiere dilución, a la solución salina isotónica 0.9%<sup>27</sup>

Y aún hay más el informe de Lexicom<sup>28</sup> sobre el cloruro de sodio 0.9% señala como uno de sus usos, la dilución de los fármacos broncodilatadores en nebulizador antes de la administración.

Por último, queremos dejar una pregunta en el amable lector que haya revisado este artículo: si el aparato respiratorio comienza en la nariz ¿por qué ponerle soluciones con diferente osmolaridad y pH que el que tiene la solución salina isotónica 0.9%? y ponérselo a una mucosa que sólo está acostumbrada posterior al nacimiento a recibir aire más o menos limpio, (eso es parte de los problemas ambientales en este siglo XXI), pero esperamos poder presentarles en un futuro cercano un ensayo clínico controlado sobre este tema de la micronebulización de soluciones en nariz con diferente osmolaridad.

## CONCLUSIONES

El asma se caracteriza por la presencia de la Hiperreactividad bronquial (HRB), que es la susceptibilidad del paciente a cambios en el diámetro de sus vías aéreas cartilaginosas mayores a las que presentaría un sujeto normal. Eso puede medirse a través de pruebas de función pulmonar como el espirómetro, en forma indirecta con la aplicación de salbutamol o salbutamol/ipratropio en aerosol o micronebulización o en forma directa con la administración de sustancias que como la histamina o diversas prostaglandinas tienden a disminuir el diámetro de estas vías aéreas. La sustancia más utilizada para la provocación o prueba de reto es la metacolina que no es fácil de adquirir y tampoco dura muchos días una vez preparada. Con este artículo se presentan los resultados de una prueba muy económica que dará resultado en casi todos los pacientes con sospecha de asma y que es la inhalación de agua destilada.

Se realizó el estudio en dos grupos A (estudio) y B (control), ambos grupos ya conocidos como asmáticos, para dar un total de 48 pacientes. Los 24 pacientes del grupo A que recibieron agua destilada presentaron respuesta a la provocación bronquial con disminución en el FEV1 de 20% o más en el 86.4%, mientras que en el grupo B

con 24 pacientes que recibieron solución salina isotónica 0.9%, ninguno presentó obstrucción bronquial, y el 27.2% presentaron en cambio broncodilatación. A los 24 pacientes del grupo en estudio se les aplicó salbutamol/ipratropio en aerosol para revertir el cuadro y en el grupo B en ningún caso fue necesario. La conclusión final es que existe desde hace más de 40 años esta prueba de reto de la cual la medicina se ha olvidado, ya que todavía se pregunta si se pueden diluir los fármacos empleados para nebulización en agua destilada. Y la respuesta tajante es NO, sólo en solución salina isotónica 0.9%. Queda un gran capítulo por investigar que es la vía aérea superior con muchas similitudes a la inferior y en donde se emplean soluciones de diferente osmolaridad a la isotónica. ¿Será lo correcto o no?, esa pregunta es la que requiere más estudio.

## REFERENCIAS

1. 1.- Ocaña-Servín HL, Rodríguez-Martínez JI. Consultando asma con los expertos. Cd. De México, México. Ed. Böehringer-Ingelheim Promeco SA de CV. 2006
2. 2.- Barnes PJ, Godfrey S. Asthma. London. England. Ed. Martin-Dunitz; 1999.
3. 3.- Brines J. Tratamiento de las enfermedades respiratorias en niños y adolescentes. Barcelona, España. Ed. Espax SA; 2001
4. 4.- Ocaña-Servín HL, Tlatoa-Ramírez HM, Hinojosa-Suárez AC y cols. Manejo de la crisis asmática con soluciones nebulizadas a 3 diferentes temperaturas. Revista Medicina e Investigación. Ed. ELSEVIER. Publicado por Masson-Doyma México SA; 2015; 3 (2): 116-122
5. 5.- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2017. <http://ginasthma.org>. Consultado en mayo 2018
6. 6.- Acuña-Izcaray A, SánchezAngarita E, Plaza V y cols. Quality assessment of asthma clinical practice guidelines : a systematic appraisal. Chest. 2013; 144 (2): 390-397.
7. 7.-James DR, Lyttle MD. British guideline of the management of asthma: SIGN clinical guideline 141, 2014. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2016; 101(6): 319-322.
8. 8.-Salas HJ, Vargas M. Atlas de asma. México. Ed. Glaxo-Welcome, 1998. 15-48 Cd de México, México.
9. 9.-Fryer AD, Jacoby DB. Murscarine receptors and control of airway smooth muscle. J Respir Crit Care Med. 2000; 158; S 154-160
10. 10.-Grainge CL, Lau LC, Ward JA et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. N Eng J Med 2011; 364: 2011-2015.
11. 11.- Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. Immunol Rev 2012; 242: 10-30.
12. 12.-Togerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American Populations. Nature Genetics 2011; 43: 887-892.
13. 13.- Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. Immunol Rev. 2011; 242: 31-50.
14. 14.- Fanta CH. Asthma. N Engl J Med 2011; 360: 1002-1014
15. 15.- Grainge CL, Lau LC, Ward JA et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. N Eng J Med 2011; 364: 2011-2015
16. 16.- Benitez-Pérez R, Torre-Bouscoulet L, Viica-Alá N, y cols. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. Neumol Cir Torax. 2016; 75 (2): 173- 191
17. 17.- Fryer AD, Jacoby DB. Murscarine receptors and control of airway smooth muscle. J Respir Crit Care Med .2000; 158: S 154-160

18. 18.- Ind PW and Pride NB. Assessment of Airway Responses and the Cough Reflex. In: Hughes JM and Pride NB. Lung Function Tests. WB Saunders. Harcourt Publishers Limited. Printed in China by RDC Group Limited. P 220- 232.
19. 19.-Katzung BG. Farmacología Básica y Clínica. 14ª. Edición Mc Graw Hill Interamericana. 2019; 346- 365
20. 20.- Lorenzo-Fernández P, Moreno-González A, Leza C. J y cols. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. 19ª. Edición. Editorial Médica Panamericana.2018. Printed in China. P 115-124 y 667- 680.
21. 21.- Pérez-Neria J, Ocaña-Servín H, Rojas-González A, y cols. Obstrucción bronquial por inhalación de agua destilada. Arch Bronconeumol 1985; 21: 269-272
22. 22.- Allegra L, Biando S. Non-specific broncho-reactivity obtained with ultrasonic aerosol of distilled water. Eur J Respir Dis 1980; 61 S: 41-49
23. 23.- Schoeffel R, Anderson S, Altounyan R. Bronquial Hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulized solutions of distilled water resistance in man. Anesthesiology 1968; 29: 1099-1106
24. 24.- Liljer ES. Asthma is a disease. A new theory of pathogenesis. Chest 1982; 82: 263-265
25. 25.- Hughes JM and Pride NB. Lung Function Tests. Physiological principles and clinical applications. W.B. Saunders. 2000. Printed in China by RDC Group Limited. Table 14.2 page 222.
26. 26.- Nebulizer therapy. Guidelines. British Thoracic Society Nebulizer Project Group. Thorax 1997; 52 S 2 : S4-S24. Consultado el 19/02/2014 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1765861>.
27. 27.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bromuro de Ipratropio Teva 500#956; g/2ml Solución para inhalación por nebulizador. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67561/FT\\_67561.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67561/FT_67561.pdf)
28. 28.-Sodium chloride preparations (saline and oral salt tablets): Drug information. LexiComp Online™ Interaction Monograph. In: UpToDate, Basow,DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.