

Instituto de Neumología.
Clínica Nuestra Señora de la Merced
(Dir.: Dr. G. Manresa Formosa) Barcelona.

BRONCOPATIAS OBSTRUCTIVAS INFANTILES A PROPOSITO DE 148 CASOS

F. Manresa Presas, J.A. López Muñoz, J.M.^a Guerra Fábregas, J.M.^a Bofill
Font, R. Inglés Besa, G. Vidal López y G. Manresa Formosa

Introducción

Las afecciones respiratorias son de las más frecuentes en la infancia. El espasmo bronquial manifiesto clínicamente por las sibilancias, forma parte del cuadro clínico de diversas enfermedades de variada etiología: neumonía bacteriana, bronquiolitis vírica, bronquitis aguda infecciosa, asma bronquial alérgica, etc.

Para Aas¹ existen dos tipos de broncoespasmo en la infancia: el que aparece en los cuadros típicamente asmáticos y el que se da en las diversas bronconeumopatías. Mientras en el «espasmo asmático» puro intervienen tres factores: espasmo de la musculatura lisa, edema de la mucosa bronquial y retención y espesamiento de secreciones, en el «espasmo bronquítico» únicamente existe un edema inflamatorio de la mucosa que disminuye la luz de los bronquios no rígidos y de pequeño calibre de los niños.

Este componente espástico bronquial ha sido denominado de diferentes modos: pseudoasma¹, bronquitis asmática³, bronquitis espástica o sibilante⁴, asma infantil infeccioso⁵, etc. Probablemente esta diversidad de nombres se deba a la dificultad en la interpretación fisiopatológica del espasmo infantil o también a la falta

de acuerdo en los criterios diagnósticos de las diferentes entidades entre las escuelas pediátricas.

Mediante el estudio de 148 casos hemos intentado profundizar en la interpretación clínica del espasmo bronquial infantil.

Material y métodos

Se han separado 148 historias clínicas de niños menores de 13 años que acudieron al Dispensario del Centro desde enero 1972 a diciembre 1974 por presentar broncopatías con sibilancias (niños silbantes = wheezing children).

Los criterios de selección han sido eminentemente clínicos. El diagnóstico de asma bronquial se hizo cuando en la historia clínica se recogían: 1) disnea paroxística nocturna, 2) crisis paroxísticas de tos seca espasmódica de aparición nocturna y 3) episodios de disnea, tos y sibilancias sin relación directa con procesos infecciosos.

La bronquitis espástica infantil era diagnosticada en presencia de: 1) episodios febriles con tos, expectoración y sibilantes asociados o no a problemas infecciosos de vías respiratorias altas y 2) disnea y sibilantes acompañando a infecciones respiratorias altas o de la esfera ORL.

Se divide el grupo de niños asmáticos según el resultado de las cutirreacciones practicadas a los neumolérgenos más frecuentes. De acuerdo con Virchow⁶ no cabe el diagnóstico de asma bronquial extrínseco si la anamnesis clínica no va unida a un test cutáneo y/o de provocación positivo.

De esta manera se han confeccionado tres grupos:

1. Grupo A. Niños asmático extrínsecos con cutirreacciones positivas a uno o más neumolérgenos.

2. Grupo B. Niños clínicamente asmáticos con cutirreacciones negativas.

3. Grupo C. Niños bronquíticos o catarrosos.

En la tabla I se expresan los datos más característicos de los niños estudiados de cada grupo.

El grupo A lo forman 92 niños de edades comprendidas entre un mes y trece años con una edad promedio de 6,38 años. Hay 61 varones y 31 hembras.

El grupo B está constituido por 21 niños de edad promedio de 5,9 años con edades extremas de un mes y ocho años. Totalizan 17 niños y 4 niñas.

En el grupo C hay 35 niños de edades comprendidas entre un mes y once años, 25 de ellos son varones y 10 hembras.

TABLA I

Análisis individual de los parámetros en los tres grupos:

Grupo A

Sexo edad	Antec. alerg.		Inicio clin.	Síntomas	ORL	Eosin.	Cutis*	Varios
	Fam.	Pers.						
H 9	+	+	8 a.	T	+	1.840	++	↓ γ**
V 3	-	+	2 a.	DPN	+	2.852	+++	
V 4	-	+	2	DPN	+	399		↓ γ
H 9	-	+	1	TS	+	330		
V 9	+	-	7	DPN	-	434	+++	
H 4	+	-	r.n.	DPN	-	940		
V 7	-	-	1	TS	+	568		
H 5	-	-	3 m.	DPN	+	642		
H 6	-	-	2	TS	+	1.296		
H 8	-	+	5	DPN	+	968		
V 8	+	+	2	TS	-	1.656		
V 12	+	+	3 m.	DPN	-	469	++	
H 11	-	+	3	DPN	+	372	++	
V 13	+	-	8	DPN	-	611		
V 6	-	-	3	DPN	+	426		
V 9	-	+	2	DPN	+	497		
H 11	+	-	10 m.	DPN	+	715		
V 12	-	-	10 a.	TS	-	720	+++	
H 2	-	-	2	DPN	+	-		↓ γ
V 6	-	+	3	DPN	+	923		S. lóbulo medio
V 11	-	-	4	DPN	+	1.350		
V 6	+	-	3	TS	-	810	++	
V 4	+	+	2	TSD	-	810	++	
H 10	+	-	9	TSD	+	-	++	
H 8	-	-	4	TSD	+	1.515	+++	
V 9	-	-	3	TS	+	330	+++	
V 6	-	-	2	TS	+	1.575		
H 3	+	-	2	TSD	+	232	++	
V 9	-	+	2	TSD	+	340		
V 5	+	-	4	TSD	-	728		
H 5	-	+	5	TS	-	130		
V 13	+	-	2	TSD	-	672	+++	
V 5	-	-	3	DPN	-	325		
V 5	-	-	1	TS	+	1.240		
V 5	+	-	3	T	+	620		
V 2	+	-	8 m.	DPN	-	79		
H 10	+	-	2	TSD	-	468	++	
H 4	+	+	r.n.	DPN	-	-		S. lóbulo medio
V 5	-	-	1	DPN	-	-		
H 4	+	-	3	DPN	-	432		
H 2	+	+	r.n.	TD	-	532		
V 5	-	-	4 1/2	TS	+	132	++	
V 7	+	-	4 m.	DPN	+	1.498	+++	

T = tos, S = sibilantes, D = disnea, DPN = Disnea paroxística nocturna, r.n. = recién nacidos.

* Se señalan con 2 ó 3 cruces el n.º de cutirreacciones superiores a 1

** ↓γ = hipogammaglobulinemia

De los tres grupos se estudiaron los siguientes parámetros clínicos y biológicos de mayor interés práctico:

1. La edad de los niños en el momento del inicio de sus síntomas respiratorios.

2. La existencia de antecedentes alérgicos personales y familiares. Se han buscado especialmente en la primera y segunda generación y en los hermanos. Se valoraron el asma bronquial, eczema, urticaria y alergias medicamentosas.

3. Antecedentes de infecciones de la esfera ORL y en vías respiratorias altas que estuvieran o no en relación directa con su enfermedad de base.

4. Eosinofilia sanguínea considerada genéricamente en cada uno de los casos y también agrupando porcentualmente las eosinofilias superiores a 600 elementos por mm³.

5. En algunas ocasiones se hacen constar datos interesantes clínicamente como pueden ser: atelectasias, bronquiectasias, pruebas broncodinámicas, hipogammaglobulinemias, etc.

Las técnicas empleadas en las diferentes pruebas han sido las siguientes:

1. Las *cutirreacciones*, que han servido para esperar los grupos A y B se realizaron introduciendo en la dermis de los niños una cantidad igual de histamina, suero fisiológico y extractos de diferentes *neumoalérgenos*: polen, polvo de casa, *Dermatophagoides pteronissimus*, hongos y bacterias. Los resultados son positivos cuando el eritema y la pápula provocan una reacción igual o superior al 70 % de la que se obtiene con la histamina.

2. La *espirometría* se realizó en algunos de los niños con edades superiores a los 8 años. Se llevó a cabo mediante un Neumotest Jaeger calculándose el VC, FEV y el índice FEV/*VC*. Las pruebas farmacodinámicas se realizaron por medio de la inhala-

ción de salbutamol u orciprenalina y se calculaban los parámetros ventilatorios antes y cinco minutos después de la inhalación del fármaco. En los test de esfuerzo los parámetros se medían antes y a los cinco minutos de realizado el ejercicio que duraba un mínimo de cinco minutos.

3. Los datos biológicos analizados: eosinófilos y las *gammaglobulinas* se determinaron simplemente mediante el análisis de sangre clásico multiplicando el porcentaje de eosinófilos por el número total de leucocitos y con el *proteinograma* por electroforesis.

Resultados

En la tabla II y en la fig. 1 se exponen los resultados obtenidos en el análisis de los parámetros estudiados. En la tabla III figura asimismo el estudio estadístico empleado.

Se han considerado útiles para este estudio el empleo de los test de Student y el método de chi cuadrado.

Existe un predominio franco de sexo masculino en todos los grupos en una proporción que varía del 2/1 a 4/1. Los niños del grupo C son más jóvenes en promedio de edades. Los del grupo A y B son prácticamente de la misma edad. Son edades estadísticamente comparables (fig. 2).

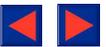
A. Inicio clínico

Se ha considerado el inicio de las manifestaciones respiratorias en meses. Los niños catarrosos empiezan sus molestias más precozmente que cualquiera de los otros niños (21,48 meses) es decir dentro de los dos primeros años de vida. Los niños asmáticos los inician alrededor de los 38 meses y los del grupo B empiezan a los 29 meses.

Esta diferencia de meses se ha mostrado significativa entre los grupos A y C del orden de $p = 0,01-0,02$.

Si consideramos el porcentaje de cada grupo que inicia sus síntomas antes de los tres años de edad vemos que son: el 51 % de asmáticos extrínsecos, 71,4 % del grupo B y 77,1 % del grupo C.

Haciéndolo antes del año las diferencias son más notables: 15 % de niños asmáticos extrínsecos, 30 % del grupo B y 46 % de los niños bronquíticos. Estas diferencias entre los grupos A y C son estadísticamente significativas a nivel de p menor de 0,001.



B. Antecedentes familiares de alergia

Se han consignado los antecedentes entre los familiares más directos. Los estigmas más frecuentemente hallados han sido: asma extrínseco, eczema atópico y urticaria.

Los antecedentes familiares se comprobaron en el 42,3 % de los niños del grupo A, 15 % del grupo B y 25,7 % del grupo C. Hay que señalar la frecuencia de antecedentes entre niños catarrosos.

Estas diferencias porcentuales son valorables entre los grupos A y B ($p = 0,02-0,05$). No hay significación entre los grupos A y C y C y B.

Los resultados ofrecen dos conclusiones: a) los niños asmáticos extrínsecos son los que más antecedentes familiares señalan y b) existen antecedentes familiares en un porcentaje de niños catarrosos no alérgicos (25,7 %).

C. Antecedentes personales alérgicos

De acuerdo con los resultados obtenidos se desprende:

a) entre los niños asmáticos y los del grupo B no existen diferencias valorables (31,5 y 33 % respectivamente). Aproximadamente un tercio de cada grupo presentan antecedentes personales. Los niños bronquíticos los presentan en un 14,2 % (5/35).

b) las diferencias entre el grupo C y los dos restantes son valorables y del orden de $p = 0,01-0,001$ (entre A y C) y de p menor de 0,001 entre B y C.

c) llama la atención que solamente un tercio de asmáticos presenten antecedentes personales.

D. Antecedentes de afecciones ORL

Con frecuencia aparece este tipo de afecciones en los niños del grupo B (71 %) comparado con los otros dos. Sin embargo solamente la relación de resultados entre el grupo B y el C son valorables ($p = 0,05$). A pesar de que no exista valor estadístico, clínicamente es interesante comprobar que la mitad de los niños asmáticos tienen antecedentes de afecciones de la esfera ORL igual que los niños catarrosos bronquíticos.

Estos resultados resaltan la frecuencia de la asociación de procesos pa-

TABLA I (continuación)

Grupo A

Sexo Edad	Ant. Alérgicos		Inicio clin.	Síntomas	ORL	Eosin.	Cutis*	Varios
	Fam.	Pers.						
V 5	-	-	2	DPN	+	1.064	+++	
H 5	+	-	6	DPN	+	420	+++	
V 5	+	+	2	DPN	-	2.376		
V 4	-	-	3	TS	+	1.340		
H 11	-	+	10	DPN	-	24		
V 3	-	-	6 m.	T	-	480		↓ γ
V 1 1/2	+	+	8 m.	T	-	504	++	
V 7	+	-	1	DPN	+	480		↓ γ
V 11	-	-	9	TSD	+	216	+++	
V 1	+	+	11 m.	TS	+	240		↓ γ
V 7	+	-	2	TSD	+	472	++	
V 6	-	-	2	TS	+	-	+++	S. lóbulo medio
H 9	-	-	8	DPN	-	936	+++	
V 3 1/2	-	-	2	TSD	+	1.760		
V 4	+	-	4	TSD	-	360		
V 11	+	+	4	TSD	-	256	++	
V 3	+	+	2 1/2	TSD	+	370	++	
V 5	-	-	3 1/2	TS	+	156		
V 7	-	-	3	TS	+	-	++	
V 6	-	-	2	TS	-	650	+++	
H 6	+	-	3	DPN	+	1.320	++	S. lóbulo medio
V 8	-	-	4	DPN	+	852	++	
V 13	-	-	6	DPN	-	46	+++	
V 11	-	-	8	DPN	-	728	++	
H 2 1/2	+	+	2	T	-	-		
V 4	-	-	3	DPN	-	400	+++	
V 5	-	-	1	T	+	1.048		
V 4	+	-	2	DPN	+	-	++	
V 7	-	+	4	DPN	+	0		
V 6	+	-	4	TSD	+	623	+++	
V 10	-	-	8	DPN	+	623	++	
V 11	-	+	3 m.	DPN	+	1.092		
V 2 1/2	-	-	1 1/2	TSD	-	616		↓ γ
V 3	-	-	2	TSD	+	217	++	
V 8	-	-	3	DPN	+	1.470		
V 8	-	-	5	TS	+	390		
V 12	-	-	3	DPN	-	-	++	
H 5	+	+	2	DPN	-	-	++	
V 5	-	-	3	TSD	-	100		S. lóbulo medio
H 7	+	-	6	TSD	-	800	++	
H 11	-	-	5	TSD	+	300		
H 5	-	-	1	TS	+	1.261		
H 11	+	-	7	TS	-	158		
V 7	-	-	6	DPN	+	975	++	
H 7	-	+	3	TS	-	710	+++	
H 2	+	+	1	TSD	+	204	++	
V 4	-	+	2 1/2	TSD	-	600	++	
V 8	+	+	5	DPN	-	1.204		

tológicos de la mucosa respiratoria alta y baja en las afecciones alérgicas e infecciosas.

E. Eosinofilia sanguínea

1. Se ha analizado la eosinofilia de cada uno de los niños de los tres grupos obteniéndose los siguientes resultados:

a. En 83 de 92 niños del grupo A: eosinofilia media: 726/mm³

b. En 18 de 21 niños del grupo B: eosinofilia media: 541/mm³

c. En 31 de 35 niños del grupo C: eosinofilia media: 405/mm³

Las desviaciones estándar de cada grupo son elevadas porque se ha considerado la eosinofilia prescindiendo de los factores que limitan su valor:

infección, tratamiento con antibióticos o esteroides, etc.⁷.

No se ha consignado la eosinofilia local: esputo o secreción nasal por la dificultad de obtener la muestra a edades bajas y la relativa oportunidad de la secreción nasal en el momento de la consulta.

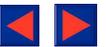
Este análisis es estadísticamente valorable entre los grupos A y C ($p = 0,01-0,001$) y los grupos B y C (p menor de 0,001).

2. Cuando se analizan únicamente los valores superiores a 600 elementos por mm³ se obtienen estos resultados:

el 51,8 % de los niños del grupo A tienen eosinofilia alta

el 33,3 % de los del grupo B y

el 19,3 % de los del C.



Estas diferencias son significativas entre los tres grupos empleando el sistema chi cuadrado.

Destaca que entre la población asmática extrínseca (grupo A) se obtuvieron valores de eosinofilia normal o baja en un 48 % de casos. La eosinofilia es significativa de alergia pero no exclusiva. También pueden encontrarse valores altos entre sujetos bronquíticos (grupo C).

Discusión

1. Criterios de selección

En los diferentes estudios sobre el espasmo bronquial infantil se utilizan criterios definitorios y de selección muy diversos. El espasmo bronquial aparece en diversas broncopatías infantiles y no constituye un signo diferencial. Entre los numerosos niños silbantes cabe distinguir «por definición», en un extremo los niños *asmáticos* con cuadro clínico característico de disnea paroxística nocturna o crisis de tos espasmódica nocturna. En el otro extremo los niños *bronquíticos* cuya clínica clásica la forman los episodios febriles con tos, expectoración y sibilantes.

Entre estos dos extremos se distribuyen un grupo numeroso de niños silbantes de diagnóstico difícil pero de características muy similares.

Para algunos autores existen claras diferencias entre la bronquitis espástica infantil y el asma bronquial^{8,9}. Otros señalan que ambas enfermedades no son más que manifestaciones de diferente intensidad de un mismo proceso de fondo^{10,11,12}.

Los criterios de selección difieren también según las escuelas: Mc Nicol y Williams^{10,11} estudian 315 niños silbantes menores de 7 años de edad dividiéndolos en cuatro grupos de acuerdo al número de episodios silbantes por año. Ogilvie¹³ estudia 113 niños silbantes y los divide en bronquíticos y asmáticos según sus síntomas tengan relación o no con procesos infecciosos. Virchow⁶ más conservador no diferencia entre bronquíticos y asmáticos sino tras un minucioso estudio clínico y biológico. Godfrey⁸ separa los niños silbantes de los asmáticos de acuerdo a la respuesta terapéutica a esteroides y broncodilatadores.

En el presente trabajo se han estudiado los niños silbantes separados por criterios clínicos semejantes a

TABLA I (continuación)

Grupo B

Edad sexo	Ant. Alérgicos		Inicio clín.	Síntomas	ORL	Eosin.	Varios
	Fam.	Pers.					
V 5	-	+	6 m.	DS	-	923	
V 6	-	-	3	DS	+	-	
V 7	-	-	1	TD	+	165	
V 9	-	-	10 m.	DPN	+	-	
V 5	-	-	4 m.	DPN	+	96	↓ IgG
V 6	-	+	3	DPN	+	1.080	
V 11	-	-	8	DPN	+	1.120	
V 9	+	-	7	DPN	+	576	↓γ Brqt
V 6	+	-	2	DPN	+	500	
H 3	+	+	2 1/2	TSD	+	1.453	
V 5	-	-	10 m.	TSD	+	912	
V 9	-	+	1	DPN	-	-	
H 4	-	-	8 m.	DPN	-	100	
H 8	-	-	1	DPN	+	792	
V 4	-	+	1	DPN	+	-	
V 3	+	-	2	DS	-	440	↓γ
V 5	-	-	4	TS	-	-	
V 3	-	+	r.n.	DPN	+	540	
V 7	-	+	4	TS	+	480	
H 3	-	-	1 1/2	DPN	-	574	
V 3	-	-	r.n.	TS	+	-	

Grupo C

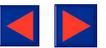
Edad sexo	Ant. Alérgicos		Inicio clín.	Síntomas	ORL	Eos.	Varios
	Fam.	Pers.					
V 4	-	-	9 m.	TSD	-	432	↓γ
V 2 1/2	-	-	1	TSD	+	0	
V 5	-	-	2	TSE	-	580	
V 6	-	-	3 m.	TSEF	-	392	
V 4	+	-	5 m.	TSEF	-	780	
H 2 1/2	-	+	6 m.	TSE	-	0	
H 4	-	-	2	TD	-	406	↓γ
V 3	-	-	2	TSEF	+	580	
H 3	-	-	2	TSE	+	-	
V 4	-	-	2	T	+	690	↓γ
H 13	-	-	9	DTS	+	0	
V 8	-	-	3	TSEF	+	544	
V 5	-	-	2	TD	+	1.908	
V 4	+	-	1	TSE	+	83	
H 4	-	+	3	TSEF	-	188	
V 1 1/2	+	-	1 m.	TSF	-	70	
V 17 m.	+	+	3 m.	TSDEF	+	328	
H 12	-	-	11	TDSE	-	528	
V 3	-	-	5 m.	TSD	+	-	
V 5 m.	-	-	r.n.	DS	-	470	
V 5	+	-	3	DS	-	72	
V 7	-	-	2	TSEF	+	0	
V 2	-	-	1 m.	TSDEF	+	0	
H 10	-	-	5	TS	-	1.290	
V 3	-	-	8 m.	TSDE	+	996	
H 1	+	-	5 m.	TS	-	546	
H 7	+	-	3	TSE	-	0	
V 5	-	+	3 m.	D	+	-	
V 10 m.	-	-	2 m.	D	+	720	
V 3	+	+	1	TSEF	-	134	
V 2	-	-	1 m.	TSDE	-	132	
V 7 m.	-	-	-	5 m.	TS	-	
V 1	-	-	3 m.	TSEF	-	0	
H 2	-	-	1	D	+	113	
V 7	+	-	3 a.	TSEF	-	254	

F = Fiebre, E = Expectoración

TABLA II

Edad, sexo, inicio clínico y eosinofilia en los tres grupos estudiados

	n	Edad (promedio años)	Sexo		Inicio clínico (promedio meses)	Eosinofilia (cifra global)
			V	H		
Grupo A	92	6,38	61	34	38,65	726
Grupo B	21	5,9	17	4	28,95	541
Grupo C	35	4,19	25	10	21,48	403



los empleados por Ogilvie, Williams y McNicol y Boesen^{9,12,13}.

Entre el grupo A de asmáticos extrínsecos y el C de bronquíticos queda el B que si bien clínicamente fueron considerados asmáticos poseen caracteres de bronquitis y carecen de sensibilización a neuroalérgenos habituales; podrían corresponder a asmáticos intrínsecos o a bronquitis espástica severa? En recientes trabajos se consignan formas intermedias entre bronquitis y asma que cabe englobarlas en un epígrafe común: niños silbantes (wheezing children)^{10,11}.

La distribución de los enfermos es parecida a la que hacen los autores que emplean criterios de selección semejantes. Evidentemente cualquier criterio selectivo es criticable; así por ejemplo la disnea paroxística nocturna puede aparecer en el curso de una bronquitis aguda severa o también en niños asmáticos puede darse disnea, tos y silbantes aunque no en forma de crisis nocturnas. Pero en principio es útil una selección previa mediante criterios clínicos simples que son aceptados por todos los autores a pesar de que ello aumente el número de niños de «difícil catalogación».

Los síntomas que sirvieron para el análisis de los niños se resumen del siguiente modo indicando los síntomas dominantes:

Grupo A (n = 92):

Disnea (66/92): Paroxística nocturna 42
crisis ligeras 24
Tos (50/92): Paroxismos nocturnos 26
espasmódicos 24
Crisis de tos seca leves 24
Sibilantes (92/92)

Grupo B (n = 21):

Disnea (15/21): Paroxística nocturna 12
accesos simples 3
Tos (6/21): irritativa seca 6
Sibilantes (21/21)

Grupo C (n = 35):

Disnea (6/35): únicamente en los catarros 20
Tos (29/35): productiva 20
irritativa 9
Expectoración (20/35)
Sibilantes (35/35)

Previo selección de los tres grupos de acuerdo a criterios clínicos y de sensibilización cutánea se han analizado los parámetros señalados en *Material y métodos*.

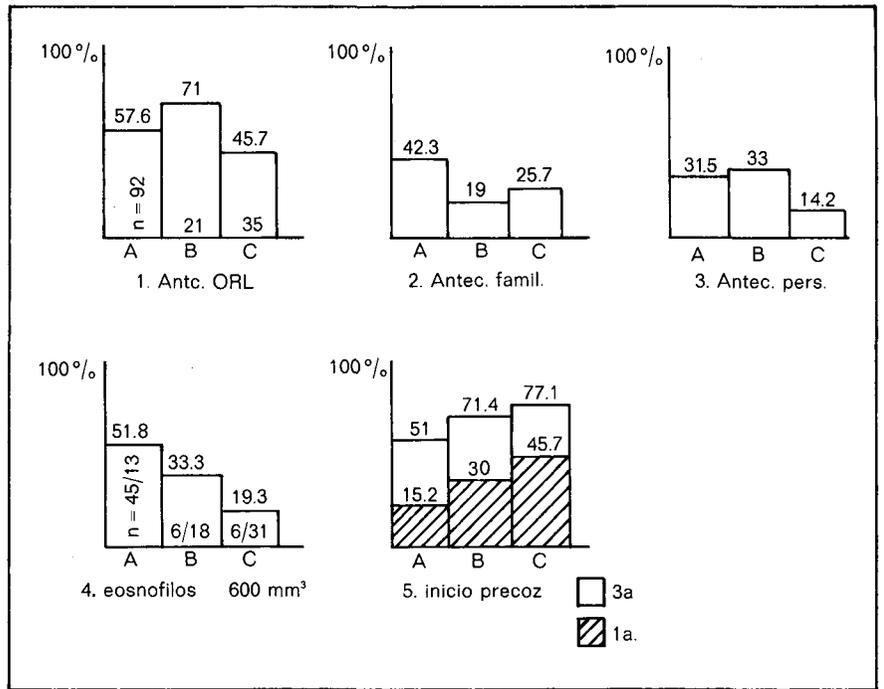


Fig. 1. Análisis diferencial porcentual de los parámetros estudiados.

TABLA III
Análisis estadísticos (Student y chi²). Valores de «p»

	AB	BC	CA
1. Inicio clínico			
- meses	0,20-0,30 = NS	0,30-0,40 = NS	0,01-0,02 = *
- %	0,20-0,30 = NS	< 0,05 = *	0,01-0,001 = **
2. Antec. ORL	0,20-0,30 = NS	0,05 = *	0,20-0,30 = NS
3. Antec. familiares	0,02-0,05 = *	NS	0,30-0,50 = NS
4. Antec. personales	NS	< 0,001 = ***	0,01-0,001 = **
5. Eosinofilia			
- numérica	NS	< 0,001 = ***	0,01-0,001 = **
- porcentual	0,05 = *	0,01-0,001 = **	< 0,001 = ***

2. Análisis paramétrico

A. Edad y sexo

Existe un claro predominio del sexo masculino en los tres grupos, como se observa en la bibliografía revisada, esta diferencia no tiene explicación fisiopatológica valorable. La edad de estudio comprende desde el nacimiento hasta los 13 años. La distribución es homogénea pero cabe señalar que no hemos encontrado ningún niño del grupo B menor de tres años de edad (fig. 2).

Los niños del grupo C son los más jóvenes y los del grupo A son los mayores con un promedio de edad alrededor de los seis años.

Analizando la edad de inicio de los síntomas se observa que los niños bronquíticos comienzan antes que cualquiera de los otros niños.

En un análisis porcentual se destaca que antes del año de vida cerca de la mitad de los niños bronquíticos han iniciado su clínica, mientras que solamente un 15 % de asmáticos lo han hecho. Si nos centramos a los 3 años de vida, el 77 % de los bronquíticos ya han iniciado sus molestias y la mitad de los asmáticos también.

Comparando estos resultados con los de la literatura son semejantes a los referidos por Ogilvie¹³, Fry⁴ y Boesen⁹ y sin embargo difieren de los señalados por la escuela australiana, quienes observan un inicio clínico precoz en los niños asmáticos que en los bronquíticos. Sin embargo los criterios de selección de los grupos y la edad diferente de los niños seleccionados influyen en los resultados^{11,12}.

El inicio precoz de los síntomas respiratorios es un buen signo pronóstico para McNicol y Williams¹⁰ y para Godfrey⁸, sin embargo los trabajos de Boesen⁹ no se muestran tan optimistas. Para los primeros aproximadamente un 70 % de los niños silbantes dejan sus molestias a los 10 años para Boesen únicamente el 42 %. Cuando los síntomas respiratorios se inician más allá de los 3 años de edad, el porcentaje de mejoría definitiva desciende a un 30 %.

De acuerdo a la literatura cuanto más tarde se inician los síntomas peor es el pronóstico de la enfermedad respiratoria. En nuestra casuística aparecen 46 asmáticos, ocho bronquíticos y seis niños del grupo B con inicio sintomático tardío con pronóstico reservado.

Se desprende de nuestro estudio que los niños silbantes menores del año de edad son más bronquíticos que asmáticos y que a medida que pasa el tiempo aumenta el número de asmáticos en relación al de los bronquíticos.

B. Antecedentes alérgicos

Los datos más destacados de los resultados obtenidos analizando los antecedentes personales y familiares de alergia pueden resumirse de este modo:

1. Los niños asmáticos del grupo A son los que más antecedentes familiares de alergia tienen. Esta conclusión es clásica y no merece especial mención.

2. Los niños del grupo C o bronquíticos tienen un alto nivel de antecedentes familiares de alergia (25,7 %). En los trabajos de Williams y McNicol se destaca una incidencia de antecedentes familiares semejante. Fry⁴ encuentra un 39 % de estos antecedentes en su serie de niños silbantes no asmáticos.

3. Llama la atención la escasa frecuencia de antecedentes personales alérgicos entre los asmáticos del grupo A. En otros trabajos se encuentran frecuencias que varían del 56 al 80 %. En nuestra casuística únicamente señalamos una incidencia de 30 % en el grupo A y de 33 % en el B.

4. No son despreciables los antecedentes personales alérgicos de los niños del grupo C (14,2 %). En grupos controles normales han llegado a encontrar entre 11 y 30 % y en los bronquíticos hasta en un 20^{6,10}.

Así pues los antecedentes alérgicos constituyen únicamente un dato a valorar conjuntamente con los demás.

Cabría esperar que los niños alérgicos posean más antecedentes que los bronquíticos pero no debe extrañar que en ocasiones suceda lo contrario.

Los estigmas alérgicos más frecuentemente hallados han sido: asma alérgico, eczema, urticaria.

C. Antecedentes infecciosos ORL

Hemos encontrado gran frecuencia de problemas de vías altas respiratorias y óticas en los tres grupos, lo que confirma el comportamiento muchas veces inespecífico de la mucosa respiratoria (71 %, 57,6 % y 47,7 %) respectivamente.

Es conocida la frecuencia de la participación de los senos paranasales en el asma infantil en forma de pólipos, coriza, catarros virales, rinitis vasomotora, etc. Entre los sujetos asmáticos intrínsecos adultos es más frecuente la patología nasal infecciosa que entre los extrínsecos (Virchow⁶). También en patología infantil gran número de episodios sibilantes agudos suceden a infecciones nasales; la frecuencia observada en nuestra casuística viene a confirmar esta posible patogenia descendente de los episodios sibilantes. Por otra parte también en niños asmáticos extrínsecos las infecciones altas pueden desencadenar episodios agudos disnéicos¹⁴.

En los trabajos de McNicol y Williams^{10, 11, 12} se aprecia una frecuencia de patología sinusal que oscila entre el 27 y el 57 % de los niños sibilantes según la gravedad y frecuencia de sus episodios respiratorios. Entre los niños catarrosos señala una incidencia del 6-14 %. Para Ogilvie y Fry la incidencia de infecciones respiratorias empeora el pronóstico del asma infantil y crea una tendencia a la persistencia de síntomas hasta entonces intermitentes^{4, 13, 14}.

Existen dos tipos predominantes de patología sinusal en el broncopata: alérgica e infecciosa. La apariencia clínica es diferente: La rinopatía alérgica se caracteriza por la secreción acuosa acompañada de estornudos, lacrimo ocular; la infecciosa por la secreción purulenta aunque a veces ambos tipos coinciden. Semiológicamente los cornetes infecciosos son rojizos, están edematosos e incrustados de secreciones purulentas. Los cornetes alérgicos son brillantes, azulados, lisos. La radiografía de senos paranasales pone de manifiesto pólipos nasales, velados difusos de las cavidades uni o bilaterales, engrosamiento parietal, etc.^{6,7}.

Los senos más frecuentemente afectados son los maxilares, luego los etmoidales y esfenoidales. Menos frecuente es la patología ótica y laríngea.

No es raro observar afecciones por rinovirus como probables desencadenantes de episodios de vías respiratorias bajas. En este caso siempre coexiste una odinofagia, tos, cefalea que no son frecuentes en las afecciones nasales alérgicas o infecciosas (Godfrey⁸).

D. Eosinofilia sanguínea

El análisis de la eosinofilia permite comprobar que los niños del grupo A (asmáticos extrínsecos) poseen un elevado número de eosinófilos. El aumento de estas células permite suponer un fondo alérgico en la enfermedad de los niños. Este resultado está de acuerdo con los trabajos revisados de la literatura.

No debe olvidarse la frecuencia con la que las broncopatías no alérgicas se acompañan de eosinofilia alta. En los trabajos de la escuela australiana aparecen cifras de eosinofilia elevada en un 5 % de sujetos control y en un 13 % de bronquíticos.

El valor de la eosinofilia como factor de alergia en las broncopatías infantiles se ve limitado por numerosos aspectos (Virchow)⁷:

a. La frecuencia de la infestación por helmintos en edades tempranas

b. La interferencia de tratamientos con esteroides y antibióticos que modifican ampliamente el contenido hemático y local de eosinófilos.

c. La coexistencia con el fenómeno alérgico de infecciones bronquiales que disminuyen el contenido celular.

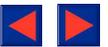
d. El momento evolutivo de la enfermedad alérgica. En el acmé del cuadro clínico el número de células «alérgicas» es mayor que en el de la defervescencia.

e. El contacto antígeno-anticuerpo mantiene la eosinofilia elevada en sujetos alérgicos extrínsecos. La separación del alérgeno disminuye el proceso biológico de la alergia y el número de células que en él intervienen.

Por todo ello es difícil valorar las diferencias entre los distintos grupos con broncopatía espástica A y B.

En el grupo A de asmáticos extrínsecos un 51,8 % superaron los 600 eosinófilos por mm³. En el grupo B de niños «clínicamente asmáticos» observamos un 33 % con elevación de eosinófilos.

Clásicamente se describe que los



valores de eosinofilia se observan más altos entre los asmáticos intrínsecos que en los extrínsecos. También cabe señalar que estos resultados corresponden a adultos y en estudios en los que se han obviado los factores limitantes de la eosinofilia anteriormente citados. En nuestro caso el hallazgo de valores superiores en asmáticos extrínsecos que en el otro grupo de niños podría deberse a la interferencia terapéutica observada en el 90 % de niños seleccionados pues proceden de centros de Pediatría General y son enviados en consulta de especialista. Además existe la concomitancia de infección bronquial y de otros muchos factores.

Hay que señalar que esta diferencia entre los dos tipos más frecuentes de asma en la eosinofilia no es lo suficientemente valorable como para otorgarle valor diagnóstico diferencial.

Por otro lado es frecuente en los niños del grupo B las infecciones de la esfera ORL que «enturbian» la eosinofilia que aparecería una vez tratada la infección alta. De acuerdo con los resultados vistos las diferencias entre el grupo A y el B no son estadísticamente significativas.

En el grupo de bronquíticos la eosinofilia se elevó en un 19,3 %. Esta cifra normal de eosinófilos en más del 80 % de los niños bronquíticos permite confirmar la falta de componente alérgico y por otro lado es congruente con la bronquitis recidivante infecciosa.

Es mucho más valioso el estudio de la eosinofilia local en esputo o en secreción nasal pero no la hemos realizado más que en un número limitado de casos por las razones expuestas en *Material y métodos*.

3. Particularidades clínicas

Entre los niños estudiados hemos observado algunos datos clínicos que merecen especial mención:

I. Síndrome de lóbulo medio

Pepys¹⁵ señala la existencia de asma atópico con imágenes pulmonares fugaces (atelectasia, neumonía) y eosinofilia periférica y descubre la presencia en estos enfermos de una hipersensibilidad tipo I y III frente a *Aspergillus fumigatus*. Este cuadro clínico se denomina Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABA).

En nuestra casuística hemos observado cinco casos de atelectasia lobar media de resolución espontánea que podría corresponder a esta enferme-

dad, aunque Pepys la describe como complicación tardía del asma extrínseco atópico. También podría corresponder a lo que los americanos denominan *mucoïd impaction* secundaria al espesamiento de la secreción bronquial en los asmáticos con atelectasia subsiguiente. No hemos determinado las precipitinas séricas por creer que corresponden a este último síndrome al no encontrar reacciones cutáneas positivas a los extractos del hongo.

II. Bronquiectasias

En un niño con asma extrínseco coexistían unas bronquiectasias de lóbulo medio. Es clásico que ante un niño con asma y ectasias deba descartarse la fibrosis quística de páncreas, sin embargo es una combinación más frecuente de lo que parece especialmente en sujetos jóvenes probablemente a consecuencia de síndromes de atelectasia retráctil por *mucoïd impaction*. Esta combinación empeora el pronóstico de ambas afecciones.

III. Disminución de las gammaglobulinas

En diez niños hemos observado valores de gammaglobulinas séricas por debajo de 6 gr/l. Es un fenómeno frecuente en niños con broncopatías de cualquier tipo y su interpretación es difícil.

¿Se trata de una gammapatía de consumo o bien su déficit es la causa de las infecciones repetidas? Lo cierto es que un tratamiento sustitutivo mejora la frecuencia y la intensidad de los episodios catarrales.

IV. Test broncodinámicos y tras esfuerzo

En niños mayores de ocho años hemos practicado test farmacodinámicos y pruebas ventilatorias tras esfuerzo. Todos los test broncodilatadores realizados permitieron comprobar la existencia de un factor espástico bronquial que limitaba los valores teóricos en más de un 20 %. En los casos en los que se hizo espirometría simple se comprobó un síndrome obstructivo puro con FEV por debajo del 50 % de su valor teórico.

Especial interés nos depararon las pruebas de esfuerzo: Se hacía realizar al niño asmático un ejercicio de cinco minutos como mínimo semejante al que el enfermo espontáneamente relataba le producía molestias. Después de tres minutos de reposo se le determinaba el FEV cada cinco minutos durante una hora. Este test simple se realizó en niños asmáticos del grupo A que referían asma post-esfuerzo.

En la fig. 3 se aprecia la modificación del FEV en relación al valor de reposo.

En los niños con test post-esfuerzo positivo se utilizó experimentalmente antes del esfuerzo el CGDS para observar su efecto y se apreció que prevenía la caída del FEV (fig. 3).

Este tipo de broncoespasmo post-esfuerzo es diferente del que se da en ocasiones durante el mismo. Espontáneamente el niño refiere que nota disnea con sibilantes no durante el ejercicio físico sino minutos después del mismo. Probablemente durante el *stress* muscular del esfuerzo la liberación de adrenalina previene el espasmo muscular, pero en ocasiones este espasmo acontece durante el ejercicio por la hiperventilación y el efecto mecánico de la entrada de aire en el árbol bronquial o por la acidosis láctica. Este espasmo post-esfuerzo es el resultado de la liberación de sustancias espasmógenas capaces de ser «frenadas» por el CGDS o broncodilatadores como hemos comprobado. Ciertamente el ejercicio mediante la hiperventilación provoca la rotura de mastocitos con la salida de sustancias «activas».

Este síndrome post-esfuerzo aparece incluso en asmáticos en intervalo libre de síntomas y para algunos autores (Godfrey⁶) en frecuencias de 95 % lo que le darían el valor de diagnóstico para el asma bronquial extrínseco infantil. Los esteroides no son activos frente a este espasmo.

Conclusiones

¿Se trata de grupos diferentes? La sintomatología de selección y los resultados estadísticos del estudio de los parámetros clínicos analizados permiten separar objetivamente dos grupos diferentes: el grupo A (asmáticos extrínsecos) y el C (bronquíticos catarrales).

I. Grupo A de asmáticos extrínsecos

Por definición este grupo lo forman niños que tienen una clínica sugestiva de asma bronquial y que presentan cutirreacciones positivas a los neuroalérgenos. 43/92 niños daban reacciones positivas a más de uno de los extractos inyectados y la combinación más frecuente ha sido: polvo de casa y *Dermatophagoides pteronissimus*. Hemos encontrado en cinco casos una sensibilización a bacterias y tres a hongos.

La sintomatología clínica más característica es la disnea paroxística

nocturna pero se da igualmente en los niños del grupo B.

Del estudio de los datos obtenidos se pueden sacar conclusiones sobre características más importantes de este grupo:

- Raramente inician sus molestias respiratorias antes del año de edad (15 %). La mitad de ellos lo hacen a partir del tercer año de vida. Un niño silbante menor de un año de edad tiene escasas probabilidades de convertirse en asmático. Aumenta esta probabilidad a medida que sus síntomas retrasan su inicio. Idénticos resultados obtienen Boesen, Fry, y McNicol y William^{4,9,11}.

- En este grupo se manifiestan antecedentes alérgicos familiares y personales con frecuencia mayor que en otros grupos. Entre los grupos A y B no hay diferencias en frecuencia de antecedentes personales. Es interesante señalar que la combinación de ambos antecedentes solamente la hemos encontrado en el grupo A; de modo que puede considerarse característica de este grupo. Un tercio de los niños de este grupo A presentan antecedentes personales de alergia y 42,4 % antecedentes familiares. De 52 niños con antecedentes alérgicos catorce (26 %) tenían los dos.

- Los antecedentes de procesos infecciosos de la esfera ORL se dieron con gran frecuencia en los tres grupos. En el grupo A se señala en más de la mitad de los casos. Esta incidencia viene a confirmar el idéntico comportamiento del aparato respiratorio en todos sus niveles y la facilidad con la que los niños asmáticos sufren episodios infecciosos capaces de desencadenar un acceso disneico o mantener una disnea permanente por bronquitis de repetición descendente. Por ello ha habido autores que la han denominado asma infeccioso infantil⁷.

- A pesar de que hay autores que en la definición de asma infantil señalan la independencia de la sintomatología alérgica con respecto a la infecciosa (McNicol y William¹²) creemos que no pueden excluirse las relaciones infecto-alérgicas en los asmáticos extrínsecos infantiles.

- La eosinofilia sanguínea es más elevada en este grupo que en cualquiera de los otros dos y caracteriza la naturaleza alérgica de la enfermedad. Es especialmente recomendable determinar la eosinofilia local pues analiza la reacción alérgica en el órgano de shock. Hemos encontrado un 51,8 % de niños con eosinofilia superior a 600 elementos por mm³.

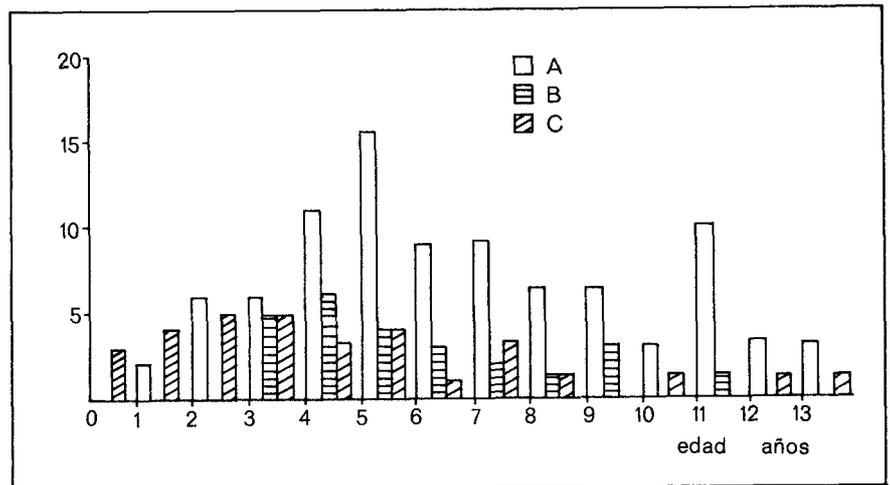


Fig. 2. Distribución de los niños estudiados de acuerdo a la edad en el momento del estudio.

Para algunos autores la respuesta terapéutica permite distinguir entre los asmáticos y el resto de los niños silbantes⁸. El tratamiento con desensibilización y carencia antigénica mejora a un 70 % de niños asmáticos extrínsecos. Con los broncodilatadores y esteroides a dosis mínimas se logran resultados complementarios excelentes.

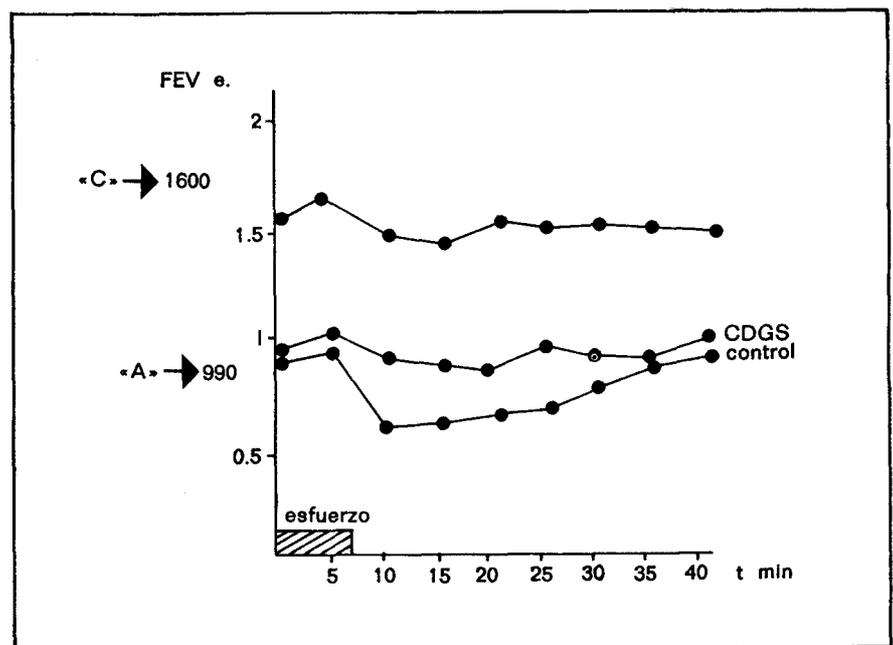
- Entre las particularidades clínicas cabe señalar el predominio del grupo A sobre los restantes:

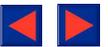
a) el síndrome de lóbulo medio lo

hemos visto en cinco niños de este grupo. Creemos que se trata de una patología frecuente en la infancia y que el asma extrínseco es una de las etiologías más relevantes. Sin embargo aún se observa el síndrome de lóbulo medio después de adenopatías tuberculosas o después del sarampión.

b) el test post-esfuerzo es característico de los niños asmáticos. Es un examen sencillo y debe realizarse en todos los niños que colaboren. No se da en las bronquitis silbantes diversas y

Fig. 3. Variación del FEV post-esfuerzo en dos niños de la misma edad, uno bronquítico (C) y otro asmático extrínseco (A). Es notable el descenso del FEV tras el esfuerzo y su prevención mediante la administración de CDGS inmediatamente antes del ejercicio.





podría considerarse como test diagnóstico. Tiene la particularidad de ser positivo en fase asintomática.

c) la hipogammaglobulinemia frecuente entre los niños broncópatas la hemos encontrado más a menudo entre el grupo A. No consideramos este dato como especial y creemos que su hallazgo responde a una gammapatía de consumo más que a la causa de la patología recidivante respiratoria. No hemos encontrado explicación objetiva a las diferencias existentes entre los tres grupos para poder correlacionar el descenso de globulinas y la sintomatología clínica.

II. Grupo C o bronquíticos

Los síntomas selectivos difieren de los del grupo A y B: tos, expectoración, fiebre en ocasiones etc. Estadísticamente tres de cinco parámetros estudiados diferencian este grupo de dos restantes.

—El inicio precoz es característico de este grupo y su diferencia es significativa.

—Entre estos niños se encuentran antecedentes familiares y personales de alergia. Igualmente hemos hallado un porcentaje de 19,2 % con eosinofilia elevada. De acuerdo con estos resultados se observa la dificultad con la que en ocasiones nos encontramos en el diagnóstico diferencial entre un niño asmático y uno bronquítico. Pero los datos clínicos y las cutirreacciones permiten generalmente solucionar el problema.

—Probablemente entre el grupo C encontraríamos algún niño con cutirreacciones positivas. McNicol y Williams encuentran en grupos control una incidencia de cutis positivas del orden del 4 % y de 10 % entre los bronquíticos. De acuerdo con Virchow⁶ las cutis deben tener correlación con la clínica para ser valorables y atribuir a un neumoalergeno los síntomas respiratorios de un enfermo. Si clínicamente no existe relación con alérgenos el valor de la cutirreacción es más aleatorio y existen autores que incluso no la consideran necesaria en estos casos.

—La evolución clínica de esta bronquitis es favorable debido a su inicio precoz y responde bien al tratamiento intermitente con antibióticos. No precisan de tratamiento «antiespástico» con broncodilatadores o esteroides. Esta respuesta favorable es una característica diferencial *ad juvantibus* de las bronquitis infantiles.

—De los resultados obtenidos cree-

mos que esta bronquitis infantil tiene caracteres semejantes a la del adulto y que no requiere el adjetivo de «espástica» puesto que las sibilancias son debidas a un problema anatómico bronquial propio de la infancia: el calibre bronquial es menor y más fácil la obstrucción, no siendo necesario el espasmo muscular para que se den las sibilancias. Por tanto las sibilancias no siempre son expresión de mecanismos inmunológicos.

III. Grupo B

Clínicamente corresponde a niños que tienen características clínicas de asma bronquial (disnea paroxística nocturna, disnea y tos a accesos, etc.) en los que las cutis no expresan un resultado etiológico positivo.

Mediante los test empleados los niños del grupo B no tienen una sintomatología dependiente de un neumoalergeno. Esta conclusión es discutible por tres razones:

a) tal vez la hipersensibilidad exista a un neumoalergeno no examinado.

b) la práctica de test de provocación bronquial hubiera resultado positiva a pesar de una cutirreacción negativa (Virchow⁶).

c) falsos negativos (tratamiento con antihistamínicos o defecto de técnica).

Con seguridad no podemos negar la naturaleza exógena de algunos de los síntomas de los niños del grupo B. Se trataría de «asmáticos extrínsecos no despistados».

También existe la posibilidad de que cierto número de niños de este grupo sean «bronquíticos espásticos» o «bronquíticos asmáticos» es decir bronquíticos con sintomatología ocasionalmente asmática (*bronchitics with asthmatic features*). ¿Serían asmáticos intrínsecos?

Ya en 1953 Boesen señala la dificultad de diferenciar asmáticos de bronquíticos asmáticos:... lo que unos médicos llaman asma otros lo llaman bronquitis. Los estudios de McNicol y Williams concluyen que se trata de poblaciones etiológicamente idénticas pero cuya sintomatología clínica difiere no en cualidad sino en cantidad o gravedad.

Se trata de un grupo intermedio entre la bronquitis infantil y el asma extrínseco que tiene particularidades de cada uno de ellos. Estadísticamente son niños semejantes a los del grupo A (antecedentes ORL, alérgicos familiares) y personales y eosinofilia global) y a los del grupo C (antecedentes familiares e inicio clínico).

Por otro lado las diferencias con significativas por lo que respecta a cutirreacciones negativas (criterio selectivo), antecedentes familiares y eosinofilia superior a 600 elementos por mm³ (grupo A). Del grupo C es valorable la diferencia en antecedentes ORL, personales y eosinofilia superior a 600/mm³.

Para nosotros este grupo lo integran un conjunto de niños frecuentemente hallados en clínica neumológica clínicamente asmáticos que no podemos relacionarlos con un neumoalergeno y cuyas cutirreacciones son negativas.

Hemos observado entre este grupo niños con caracteres paralelos a los que definen el asma intrínseco del adulto: asma a disnea continua, cutirreacciones negativas, corticodependencia, etc. y creemos que individualmente cabe el diagnóstico de asma intrínseco en alguno de ellos. El resto de grupo B es difícil de definir y requiere un minucioso estudio para evitar que se configure un «cajón de sastre».

Resumen

Se estudian 148 historias clínicas de niños con broncopatías obstructivas. Tras una selección clínica se distribuyen en tres grupos A, B y C empíricamente correspondientes a asmáticos (A y B) y bronquíticos (C). Los parámetros estudiados: antecedentes alérgicos personales y familiares inicio clínico, antecedentes de la esfera ORL, eosinofilia sanguínea, permiten separar dos grupos estadísticamente diferentes: el asma bronquial extrínseco y la bronquitis infantil.

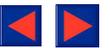
El grupo B intermedio cabe considerarlo como niños portadores de bronquitis espástica o asma intrínseco y quizás algún asma estrínseco «no despistado».

Consideran los autores que no deben emplearse nomenclaturas «cajón de sastre» sino intentar discriminar cada uno de los casos de niños sibilantes a pesar de las dificultades que ello presenta en algunos casos.

Summary

OBSTRUCTIVE INFANTILE BRONCHOPATHIES

The case histories of 148 children with obstructive bronchopathies are studied. After a clinical selection, they are distributed into three groups A, B and C, empirically corresponding to asthmatics (A and B) and bronchitics



(C). The parameters studied: personal and familial allergic antecedents, clinical onset, antecedents of the ear, nose, throat sphere, blood eosinophilia permits the separation of two groups statistically different: extrinsic bron-

chial asthma and infantile bronchitis. The intermediate group B can be considered as children, carriers of spastic bronchitis or intrinsic asthma and perhaps some «not off the track» extrinsic asthma.

The authors feel that «catch all» terms should not be used, but that each of case of wheezing children should be discriminated in spite of the difficulties presented in some cases.

BIBLIOGRAFIA

1. AAS, K.: Allergic Asthma in Chlidhood. *Arch. Dis. Child.*, 44: 1, 1969.
2. RACKEMANN, F.M.: Other factors besides Allergy in Asthma. *JAMA*, 142: 534, 1950.
3. RATNER, A.: Asthma in children: salient diagnostic Problems. *JAMA*, 142: 538, 1950.
4. FRY, J.: Acute wheezy chests. Clinical Patterns and natural history. *Brit. med. J.*, 1: 227, 1961.
5. CROFTON, J. y DOUGLAS, A.: Enfermedades Respiratorias. Pág. 382, Marín, Barcelona, 1971.
6. VIRCHOW, CH.: Hausstaubmilbeasthma. Symptomatologie und Diagnostik. *Prax. Pneumol.*, 26: 282, 1972.
7. VIRCHOW, CH.: Sputumeosinophilie bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungem. *Zeits. Erkr. Atmungs.*, 138: 50, 1973.
8. GODFREY, S.: Problems peculiar to the diagnosis and management of Asthma in children. *BTJA Review*, 4: 1, 1974.
9. BOESEN, I.: Asthmatic Bronchitis in children. Prognosis after 162 cases observed 6-11 years. *Acta Ped. Scand.*, 42: 87, 1953.
10. McNICOL, K.N. y WILLIAMS, H.B.: Spectrum of Asthma in Children. I Clinical and Physiological Components. *Brit. Med. J.*, 4: 7, 1973.
11. McNICOL, K.N. y WILLIAMS, H.B.: Spectrum of Asthma in Children. II Allergic Components. *Brit. Med. J.*, 4: 12, 1973.
12. WILLIAMS, H.B. y McNICOL, K.N.: Prevalence, natural History and Relationship of wheezy bronchitis and Asthma in children. An Epydemiological Study. *Brit. Med. J.*, 4: 321, 1969.
13. OGILVIE, A.G.: Asthma: A study in Prognosis of 100 patients. *Thorax*, 17: 183, 1962.
14. INKLEY, S.R. y OSEASON, R.O.: A study of illness in a group of Cleveland families. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 96: 408, 1967.
15. PEPYS, J.: Hypersensitivity Diseases of the Lungs due to Fungi and Organic Dusts. Pág. 20, S. Karger, Basilea, 1969.