

ASMA BRONQUIAL, CONCEPTO

J. López Mejías

1. Problemas diagnósticos del asma bronquial

La pregunta que nos hacemos ante un enfermo con disnea y sibilancias, sobre todo si muestra carácter paroxístico, es la de si debemos o no diagnosticarlo de asma.

La respuesta va a depender:

1) Del concepto que tengamos de lo que queremos decir con la palabra «asma». Es decir, de la definición previa del asma.

2) De las posibilidades de poner de manifiesto la existencia, en dichos enfermos, de los requisitos que consideramos básicos para darle esta calificación (requisitos clínicos, radiográficos, funcionales, gasométricos, analíticos, o de exploración alérgica).

Estos dos puntos, decisivos para efectuar el diagnóstico de asma van a ser también fundamentales para realizar una valoración del enfermo en diversos aspectos:

a) Gravedad del episodio que presenciemos.

b) Diagnóstico etiológico de la enfermedad.

c) Pronóstico del asma que padece.

d) Diagnóstico de las complicaciones y de las enfermedades previas y valoración de ellas.

Conviene apuntar aquí, aunque se tratará posteriormente, que hay un grupo de casos en los que no se dan las características típicas del asma en un momento dado pero cuya adscripción al asma está en discusión: se trata de los clásicos «equivalentes asmáticos» (tos irritativa, traqueítis espástica, ca-

tarro eosinófilo, etc.) que nuevamente empiezan a valorarse hoy.

En algunos casos llegaremos fácilmente a la deducción de que el aspecto asmático del enfermo es sólo aparente y que la enfermedad que produce la apariencia de asma es muy diferente. Este es el concepto de Jiménez Díaz¹ de la «reacción asmática». Este tipo de reacción, «de diferenciación imposible del asma de primera intención», se puede presentar en diversas enfermedades: carcinoma bronquial primitivo o metastásico, bronquiectasias antiguas, procesos fibróticos posttuberculosos, cuerpos extraños, bronquitis por inhalación de gases de guerra o de vapores nitrosos, condroma bronquial², broncoestenosis diversas³, mucoviscidosis, estrechez mitral, insuficiencia de ventrículo izquierdo, etc.

En estos casos el diagnóstico de reacción asmática puede quedar muy claro cuando el enfermo se examina detenidamente. Sin embargo un análisis más reflexivo puede enturbiar un tanto esta aparente claridad: en primer lugar porque no está bien conocido el mecanismo por el que la alteración del intersticio, de los vasos pulmonares o de los bronquios pueden conducir a la creación de una hiperreactividad difusa bronquial⁴. En segundo lugar porque me parece posible atisbar la hipótesis de que no hace reacciones asmáticas «el que quiere, sino el que puede» es decir, el que ya tenía lo que ha venido en llamarse «asma latente» o dicho de otra forma el que presenta, soterrado, el trastorno fundamental del asma, el desconocido núcleo asmático, esperando que algo lo ponga de manifiesto.

Del resto de los enfermos en que se plantea el problema hay dos grupos en los que la dificultad del diagnóstico de asma es máxima: el primero es el de los niños que presentan uno o varios de estos episodios disneicos paroxísticos. El segundo es el de los enfermos que vienen arrastrando una bronconeumopatía obstructiva crónica y que en un momento de su evolución presentan características que hacen pensar en la existencia bien de un asma añadido a la EPOC, bien de una reacción asmática secundaria a ella.

En los primeros el problema diagnóstico suele estar en la diferenciación entre un primer ataque de asma (o uno de los primeros) y una bronquiolitis, o incluso una bronconeumonía infantil. Esta diferenciación puede ser muy difícil ya que la relación con la bronquiolitis no está muy clara⁴. Hay autores⁵ que prefieren agrupar a todos estos casos con el nombre de «bronquitis silbante» (wheezy bronchitis) pero aun agrupándolos así lo que nos interesa saber y lo que angustia a los padres del enfermito es si debemos o no considerarlos como asmático.

Este problema se ha estudiado por muchos autores. Por ejemplo Polmar y colaboradores⁶ encuentra que los niños atópicos hacen bronquiolitis ante la infección por virus respiratorio sincitial con mucha mayor frecuencia que los no atópicos y por otro lado los estudios, en Melbourne, de McNicol y Williams⁷ llevan a la conclusión de que los niños con asma y los que presentan wheezy bronchitis pertenecen a una misma población de niños con la anomalía de fondo de una hiperreactivi-

TABLA I

	NIÑOS		ADULTOS	
	ASMA	SIBILANCIAS	ASMA	SIBILANCIAS
Escandinavia	0,5-2 %		1,1-2,3 %	
Inglaterra	1,5-5,1 %	9,9-22,5 %	2,0-5,4 %	28,1 % hombres 22,1 % mujeres
USA	2,0-4,9 %	7,1-13,1 %	4,1-9,9 %	
Australia	5,4-7,4 %	16,2-19,1 %		19,6 mujeres 31,5 hombres
Holanda				
India	0,2 %		1-4,5 %	
Nueva Guinea			0,3 %	
T. da Cunha			32 %	

dad bronquial. Otros autores, también australianos⁸ llegan a una conclusión análoga estudiando, en 1979, un grupo de 500 niños que en 1963, a la edad de 7 años, habían sido diagnosticados de bronquitis silbante o de asma. Se relaciona este problema, además, con el de la incidencia con que se desarrolla un asma entre las personas adultas que han tenido en su infancia una alteración de este tipo. En el estudio señalado⁸ la frecuencia con que a los 22 años existían sibilancias ocasionales o reiteradas estaba en relación no con la diferenciación entre esas dos entidades sino con la intensidad y reiteración de los episodios infantiles: entre los que habían dejado de tener sibilancias a los 14 años sólo el 22 % las mostraban a los 22 años mientras que si a los 14 años seguían teniendo algunas molestias de este tipo la tasa a los 22 años subía a un 55 % si los episodios infantiles eran esporádicos y a un 84 % si los episodios eran crónicos o muy reiterados.

Si aceptamos, como lo hace Bouhuys⁹ que los asmáticos que se ven en los hospitales y clínicas no constituyen más que la punta del iceberg y que para hacernos una idea más real del problema de la identificación del asma deberíamos examinar los estudios de prevalencia de tipo epidemiológico nos encontraremos con problemas muy parecidos en los adultos a los que ya hemos encontrado en los niños, es decir con la dificultad para separar al grupo de asmáticos claramente definidos del grupo de enfermos con características parecidas al asma (episodios sibilantes, más o menos disneizantes). En el estudio que recoge este autor se encontró que el 4,0 % de los hombres y el 4,1 % de las mujeres de una comunidad (Tecumseh, Michigan) eran asmáticos claros pero que si se incluía a las personas diagnosticadas de asma superficialmente la tasa alcanzaba al 10 %. Esta diferencia se ve también en otras estadísticas (tabla I).

Lo que claramente se infiere es que tanto en los grupos de niños como en los de adultos la incidencia de enfer-

mos con sibilancias frecuentes u ocasionales es bastante mayor que la de asmáticos claramente definidos. Marginalmente podemos ver también que la incidencia de esta enfermedad es muy diferente de unas regiones a otras. Por ejemplo, el asma es prácticamente desconocido entre los esquimales y enormemente escaso en ciertas tribus de indios americanos y en los papuas montañeses de Nueva Guinea. Esto puede hacer pensar que en esas zonas no se den determinadas condiciones ambientales que favorezcan la aparición de asma si no fuese porque tampoco hay apenas asma en la India y porque por el contrario en la isla de Tristán da Cunha, situada en medio del atlántico Sur, a unos 55° de latitud sur, la prevalencia del asma claramente definido sea tan alta como un 32 %. Parece más lógico conectar estas diversas incidencias con factores constitucionales.

El problema pues, es el de si debemos de considerar que son tan asmáticos uno como otro grupo, tanto en la población adulta como en la infantil o no y en caso de pensar que se trata de enfermedades distintas (por un lado asmáticos y por otro enfermos mal diagnosticados de asma o claramente no asmáticos) si tenemos criterios que nos sirvan para diferenciar claramente los dos grupos.

En lo que se refiere a los niños Godfrey aconseja valorar los datos acompañantes: la existencia de un elevado número de familiares con atopia o con pruebas alérgicas positivas, la existencia de familiares con pruebas de esfuerzo positivas, con enfermedades alérgicas o incluso con asma, deben inclinarnos a favor de la probabilidad de la evolución asmática así como la aparición de la primera crisis por encima de los tres años y la reiteración frecuente de las crisis⁵.

El segundo grupo de enfermos es el de los bronconeumopatas crónicos. Es el grupo donde los médicos que tratan fundamentalmente adultos se van a plantear el mayor número de casos de

perplejidad diagnóstica, dado que puede resultar muy difícil la distinción entre un asma sobrevenido tardíamente en un bronconeumópata crónico y una reacción asmática propia de una bronconeumopatía crónica. Aunque la bronquitis crónica se define por sus caracteres clínicos y el enfisema por sus caracteres anatómicos la distinción entre estas dos entidades y un asma tardío, posiblemente intrínseco, va a ser en ocasiones imposible. En todos los casos existirá una obstrucción bronquial que por sí no nos va a ayudar a efectuar la distinción; serán los caracteres de la obstrucción los que puedan servirnos para esta distinción. Pero aun dejando a un lado los problemas que puede plantear una definición y comprensión adecuada de la obstrucción bronquial⁷ veremos que ni la reversibilidad ni la localización de la misma, ni siquiera su mecanismo de producción van a servirnos de forma sencilla para diferenciar al grupo de asmáticos. Probablemente la mayor parte de la dificultad puede estar ocasionada por dos motivos:

El primero es que la reversibilidad va a ir variando en el curso tanto del asma como de las bronconeumopatías crónicas.

El segundo es que en un mundo con tal grado de polución atmosférica y tabáquica no parece extraño que con cierta frecuencia coincidan una bronconeumopatía crónica y un asma.

En todo este recorrido hemos podido apreciar la necesidad de tener un concepto claro de los caracteres del asma, lo que es lo mismo que decir que necesitamos una definición precisa de esta afección. Hasta ahora no hay ninguna que pueda considerarse aceptable. Esto queda bien expresado por una parte por el gran número de definiciones que se pueden recoger en una revisión de la literatura, aunque sea superficial. Por otra parte por la comprobación de que este tema, el de la definición del asma, ha constituido el tema a que se ha dedicado el Ciba Foundation Study Group n.º 28 en 1971¹² así como el que dos libros recientes dediquen a este tema nada menos que un capítulo e incluso el que en el I Symposium de Asma de Oviedo y aun en este curso se haya considerado necesario dedicar una intervención a tratar sobre el tema.

Ante esta indecisión me parece de utilidad recoger las consideraciones que hace Scadding^{13,14} sobre las bases de una definición médica.

Podemos intentar un diagnóstico de tres formas:

1) Caracterizando al grupo que se

estudia como portador de una serie de caracteres clínicos comunes. Esto es lo que caracteriza a un síndrome (síndrome de Pancoast, síndrome de Brown-Sequard, etc.).

2) Por la detección de una anomalía común a todos los casos ya sea de la estructura anatómica, ya sea de la función. Sería éste el caso de un diagnóstico de neumonía o de tumor, en el primer supuesto, o de una hipertensión arterial en el segundo.

3) Por la demostración de una causa, es decir, por la demostración de una etiología. Así un diagnóstico de tuberculosis o de tifoidea.

Lo ideal, en muchas afecciones, es el hallazgo de la etiología. En otras nos bastará con un diagnóstico estructural o funcional. De esta forma conseguiremos un diagnóstico simple, conseguido mediante la aplicación de un criterio.

Si a este criterio añadimos otro tendremos un diagnóstico compuesto. Por ejemplo el de neumonía estafilocócica o el de colecistitis tífica.

2. La definición del asma bronquial

La definición del asma existente durante muchos años ha sido la definición clínica. Se llamaban asmáticos a una serie de enfermos que tenían crisis de disnea más o menos paroxística, sin que importase mucho el origen de esas crisis. Por ello se aceptaba incluir en el grupo a los asmás cardiacos y a otras afecciones que lo que presentan en realidad son reacciones asmáticas. La definición clínica nos parece incompleta hoy.

Tampoco podemos basarnos en un criterio anatómico. La anatomía del asma es bastante bien conocida cuando nos referimos a asmáticos muertos en status asmático pero muy poco conocida en lo que concierne a la inmensa mayoría de los asmás.

El criterio etiológico ha sido implicado en algunas definiciones mezclado con uno o más criterios clínicos. La mayor parte de estas definiciones incluyen como etiología a la alergia, bien directamente como tal¹ bien expresada como eosinofilia en la sangre o en el esputo¹⁵. Realmente la alergia no puede demostrarse en un amplio grupo de asmáticos que pueden aceptarse por todos como tales, grupo en el que se encuentran en el conflictivo grupo de adultos en el que la duda está entre un asma y una bronconeumopatía. Por ello este criterio limitativo me parece recusable. Comentándolo Scadding¹⁴ dice que en caso de aplicar este criterio ante un asmático en el que no pueda

demostrarse la alergia no caben más que estas dos posturas: 1) La de considerar que los medios aplicados no han conseguido demostrar una alergia que existe. 2) La de excluir del diagnóstico de asma a estos casos. Toca a los que abogan por este procedimiento el darnos un nombre distinto del de asma para referirnos a este grupo de enfermos.

La eosinofilia sanguínea y del esputo son muy útiles en el diagnóstico pero ni su presencia significa la existencia necesaria de un asma (infiltrados eosinófilos, colagenosis, etc.) ni su ausencia desecha el diagnóstico de asma^{16,17}.

Tenemos que recurrir a una definición que ponga de relieve un trastorno funcional común. En este sentido se han utilizado los siguientes:

1) La disnea, paroxística, principalmente espiratoria¹.

2) La estenosis difusa de las vías bronquiales con cambios en períodos cortos de tiempo¹⁸.

3) El aumento de respuesta de la tráquea y bronquios a estímulos diversos, expresada por una estenosis de las vías aéreas que cambia de intensidad en breve período de tiempo¹⁹.

4) Las variaciones de la resistencia al flujo de las vías aéreas en cortos períodos de tiempo.

Si excluimos el criterio de la disnea espiratoria o fundamentalmente espiratoria por las razones clínicas que se mencionaron antes, quedan fundamentalmente dos criterios:

El que define el asma como una obstrucción bronquial reversible, en cortos períodos de tiempo, bien sea expresada de esta forma genérica bien sea bajo el de la expresión de la resistencia.

El que añade que esta obstrucción es la expresión de una hiperreactividad de las vías aéreas.

Las dificultades en la aceptación del primer criterio se centran alrededor de la cuantificación de la reversibilidad o por decirlo de una forma más correcta, de las variaciones de la obstrucción. Los sujetos normales tienen variaciones en la permeabilidad de la vía aérea bronquial²⁰. En los enfermos con bronconeumopatía obstructiva o similares estas variaciones pueden ser mayores de las que ocurren en sujetos normales²¹⁻²³. No hay, hasta ahora ningún límite entre las que puedan observarse en los asmáticos y las que se producen en normales o en broncópatas. Se supone que las de los asmáticos deben ser mayores pero la separación no está cuantificada. Se dice que en los asmáticos las variaciones deben ser importantes de forma sintomática o te-

rapéutica, lo que resulta confuso. Por otra parte en todas las definiciones se añade la necesidad de que estas variaciones se produzcan «en cortos períodos de tiempo» pero dejando a un lado las pruebas farmacológicas de broncodilatación y dado que se admite también la variación de la obstrucción por el tratamiento con corticoides no está especificado en ningún estudio la longitud de este período de tiempo.

La incorporación de las resistencias al flujo de la vía aérea presenta el inconveniente de tenerlas que medir, lo que no está al alcance de todos, y el de la limitación que supone el representar la obstrucción o la broncoestenosis, que es un concepto muy amplio, por las resistencias, que es un término mucho más reducido.

3. La reactividad bronquial

La inclusión del carácter de respuesta exagerada de las vías aéreas a diversos estímulos exógenos (alérgicos, drogas, polvos inertes, aire frío, ejercicio, estímulos mecánicos, etc.^{19,24} introduce un nuevo factor; que viene a completar la visión del asmático. Si nos atenemos a esta concepción el asmático no es sólo un enfermo que presenta obstrucciones bronquiales reversibles sino que es un enfermo que presenta unos bronquios que se estenosan con facilidad cuando están normalmente abiertos y que se dilatan con facilidad cuando están contraídos. Es decir, un asmático sería un enfermo con una gran labilidad bronquial. El interés actual en el asma de esfuerzo y en las pruebas de excitabilidad bronquial se funda esencialmente en su capacidad de demostrar esta labilidad. En cuanto a su cuantificación hay autores que han tratado de efectuarla mediante la medida de unos llamados «índices de labilidad». Por ejemplo Jones ha descrito el más utilizado de todos, cuya medida tendría importancia no sólo para hacer el diagnóstico de asma sino para darnos una idea de su gravedad²⁵.

A este respecto cabe señalar aquí la tendencia de ir describiendo como asmáticos a una serie de enfermos que al menos inicialmente no presentan obstrucción: lo que tienen es o una tos irritativa, tenaz, de causa poco clara, o una disnea de origen oscuro. Se trata, por tanto, de enfermos que presentan los síntomas que antes eran clasificados como «equivalentes asmáticos». Lo que según muchos trabajos identifica a estos enfermos con el asma es que muestran hiperreactividad bronquial demostrada por la prueba del ejercicio o de la metacolina²⁶⁻²⁸.

La dificultad está:

1) En la valoración de la hiperreactividad, 2) En la cuantificación de la hiperreactividad, 3) En la demostración de que esta reactividad exagerada debe incluirse en la órbita del asma.

Son conocidas la importancia para la valoración de la hiperreactividad del estado previo²⁹, del valor funcional de partida³⁰, del ritmo circadiano de la reactividad³¹, de las maniobras respiratorias previas³² y en la elección del test elegido para la valoración de la reactividad³³. Es también posible que no baste la existencia de una hiperreactividad sino que sea necesario distinguir entre sensibilidad bronquial (dosis liminar que produce la respuesta anormal) y reactividad bronquial (pendiente de la curva dosis-respuesta)³⁴.

En lo que se refiere al segundo punto es bien conocido que aunque la hiperreactividad bronquial se da en todos los asmáticos³⁵ o por lo menos en la mayor parte, es posible encontrarla también en otros enfermos de aparato respiratorio y sobre todo que parece ir acompañando a la obstrucción: en general un bronquio suele ser más reactivo cuanto más estenótico está^{21,22,35}.

Finalmente si demostramos que un enfermo es hiperreactivo debemos demostrar, asimismo, que ese enfermo va a ser, es o ha sido asmático para unir firmemente el carácter de hiperreactividad al diagnóstico de asma. Sobre todo en los casos, antes mencionados, en los que el enfermo no presenta una obstrucción en el momento en que se le ve.

Aunque este carácter parece abrirse un ancho camino en la definición y el concepto de asma parece que queda un trabajo por hacer antes de incorporarlo definitivamente a una definición concreta.

Aunque falta por recorrer este largo

camino me atrevo a proponer que en el concepto de lo que debemos entender por asma esté incluida la labilidad bronquial. Un asmático sería un enfermo cuya labilidad bronquial es mucho más acentuada que la de las personas normales. Como consecuencia va a responder de modo exagerado ante estímulos que no desencadenan respuestas clínicas en los normales ni en otros enfermos no asmáticos. Cuando el calibre inicial del bronquio es normal esta respuesta se va a expresar por una broncoconstricción pero cuando los bronquios están estenosados la respuesta va a ser una broncodilatación. El que la estenosis bronquial esté producida por espasmo muscular, por edema o por discrinia hipersecretora o por una mezcla de estos tres elementos va a condicionar la respuesta broncodilatadora tanto en su intensidad como en la rapidez de su producción.

Esta definición tiene el inconveniente, ya señalado, de que no conocemos hoy un límite de separación definido entre el asmático, el que tiene sólo equivalentes asmáticos, los que por una u otra razón muestran bronquios hiperexcitables y los normales.

Discusión

Dr. González de la Reguera

Estoy totalmente de acuerdo en que el sustrato del asma es una labilidad bronquial. Pero habría que tener en cuenta también la labilidad secretoria.

Dr. López Mejías

Básicamente estoy de acuerdo con él. La obstrucción es una consecuencia del broncoespasmo, la discrinia del moco y el edema. Lo que me parece imposible, hasta ahora es encontrar una forma de medir esta labilidad de la discrinia.

Dr. Martínez G. del Río

Si se hace una encuesta epidemiológica y se encuentra a unos sujetos que tienen labilidad bronquial y que nunca han tenido clínica asmática ¿se puede decir que tengan asma enfermedad?

Dr. López Mejías

Creo que éste es el núcleo del problema del que he tratado. Se ha comparado a la población con labilidad bronquial, permanente o transitoria a un iceberg, del que la punta que asoma serían los asmáticos. La diferenciación tajante entre los asmáticos, que estarían en la punta del iceberg, de los enfermos que no tienen más que una hiperexcitabilidad bronquial, sin síntomas, no es posible trazarla más que caprichosamente o por aproximación.

Dr. Martínez G. del Río

En la clasificación que utilizamos habitualmente usamos a la eosinofilia para etiquetar al enfermo como asmático, como es clásico. ¿Habría que extremar el concepto de predisposición aunque no haya signos que lo indiquen?

Dr. López Mejías

La predisposición genética es notoria en enfermedades que se manifiestan tardíamente, por ejemplo, en el aparato respiratorio a los déficits de alfa-1-antitripsina. Es cierto que no sabemos si esto puede o no aplicarse al asma.

Dr. Duplá Abadal

Quizá tengamos que ir más atrás y entonces resultaría que nunca estaría seguros del concepto de una enfermedad: la enfermedad es o una alteración de la norma con cierto nivel cuantitativo comprobado una vez o un ente nosológico con evidencia clínica. Este concepto lo podemos aplicar al asma y entonces puede que la solución sea que no hay una solución.

BIBLIOGRAFIA

- JIMENEZ DIAZ, C., LAHOZ, C. y LAHOZ NAVARRO, F.: El asma en España. I Congreso nacional de Alergia. Madrid 1949.
- KALLQVIST, I. y CARLENS, E.: Endobronchial condroma as a trigger mechanism in asthma. *Dis. Chest*, 41: 46, 1962.
- DAHL, S.: Asthma bronchiale caused by partial bronchostenosis. *Dis. Chest*, 44: 288, 1963.
- WOHL, M.E.B. y CHERNICK, V.: Bronchiolitis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 118: 759, 1978.
- GODFREY, S.: Childhood asthma. En *Asthma*. Ed. Clark y Godfrey. Chapman and Hall. Londres 1967.
- POLMAR, M.: Cit. por Wohl y Chernick. Loc. Cit.
- McNICOL, K.N. y WILLIAMS, H.B.: Spectrum of asthma in children. *Br. Med. J.*, 4: 7, 1973.
- LANDAU, L.I., MARTIN, A.J., PHELAN, P.D., McLENNAN, L. y ERBEN, A.: Fifteen year follow-up of a randomly selected population of 500 children with asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 119: 273, 1979.
- BOUHUY, A.: Breathing-Grune stratton. New York. London 1974.
- GREGG, EPIDEMIOLOGY.- EN ASTHMA. Clark and Godfrey. Loc. Cit.
- THURLBECK, W.M.: Aspects of chronic airflow obstruction. *Chest*, 72: 341, 1977.
- CIBA FOUNDATION GROUP N.º 28.: Identification of asthma. Ed. Churchill Livingstone. Edimburg y London 1971.
- SCADDING, J.G.: Definition and clinical categories of asthma in asthma. Clark, Godfrey Loc. Cit.
- SCADDING, J.G.: Definition and clinical categorization. En *Bronchial asthma*. Ed. by Weiss and Segal. Little Brown and C^o-Boston 1976.
- SASTRE CASTILLO, A.: Asma bronquial; concepto y clasificación. I Simposium sobre asma bronquial. Oviedo 1979.
- HONSINGER, R.W.: The eosinophil in allergy and asthma. En *bronchial asthma*. Weiss and Segal. Loc. Cit.
- DULFANO, M.J. y RODRIGUEZ CORNEJO, A.: Sputum in bronchial asthma. *Bronchial asthma*. Weiss and Segal, Loc. Cit.
- CIBA GUEST SYMPOSIUM. *Thorax*, 14: 286, 1959.
- CASTILLO GOMEZ, J., DIAZ FERNANDEZ, M., MONTEMAYOR, T., RAMIS, P., PENAFIEL COLAS, M. y LOPEZ MEJIAS, J.: Indices de obstrucción bronquial. *Arch. Bronchoneumol.*, 12: 159, 1976.

21. SADOUL, P.: L'Interet des epreuves d'hyperexcitabilité bronchique dans les enquetes epidemiologiques bronchopulmonaires. *Bull. Phys. Resp.*, 9: 517, 1973.
22. NEUKIRCH, F.: L'asthme bronchique. Discusión. *Bull. Physiop. Resp.*, 9: 825, 1973.
23. ULMER, W.T.: Asthma bronchiale. Discusión. *Bull. Physiop. Resp.*, 9: 825, 1973.
24. PRIDE, N.B.: En asthma. Ed. Clark and Godfrey Loc. Cit.
25. JONES, R.S.: Asma infantil. Salvat Ed. 1978.
26. BRAMAN, S.S., PRATTER, M.P., IRWIN, R.S., BUDNITZ, A.L. y MYERS, J.R.: Prevalence of hiperactive airways causing chronic cough and dyspnea of obscure origin. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 119: 61, 1979.
27. NICHOLSON, D.: Asthma presenting as persistent cough without significant airway obstruction; features and findings in nine adult patients. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 119: 156, 1979.
28. PRATTER, M.R., MYERS, J.R., BRAMAN, S.S., IRWIN, R.S. y CORRAO, W.M.: Differences in degree of airways hiperreactivity in wheezing and non wheezing asthmatics. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 119: 77, 1979.
30. GAYRARD, P., OREHEK, J. y CHARPIN, J.: Test de provocation chez les asthmatiques. *Rev. Franc. Mal. Resp.*, 4: 21, 1976.
31. GERVAIS, P. y REINGERG, A.: Rythme circadien human du seuil de la reponse bronchique. *Rev. Franc. Mal. Resp.*, 4: 113, 1976.
32. OREHEK, J., GAURARD, P., GRIMAUD, CH. y CHARPIN, J.: Augmentation de la sensibilité bronchique des asthmatiques par les manoeuvres respiratoires maximales. *Rev. Franc. Mal. Resp.*, 4: 60, 1956.
33. GRIMAUD, CH., VANUXEM, P., OREHEK, J. y JAMMES, Y.: Debits expiratoires maximaux et resistances des voies aeriennes dans la bronchoconstriction provoquée chez l'asthmatique. *Revue Française Maladies Respiratoires*, 4: 149, 1976.
34. OREHEL, J., GAYRARD, P., SMITH, A.P., GRIMAUD, G. y CHARPIN, J.: Airway response to carbachol in normal and in asthmatic subjects. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115: 937, 1977.
35. CHARPIN, J., GRIMAUD, CH., ZAFIROPOULO, A., NICOCI, M. y FONDARAI, J.: Le test a l'acetylcholine chez les asthmatiques. *J. Fr. Med. et. Ch. Thor.*, 18: 331, 1964.