



ESTUDIO DE LAS POSIBLES CORRELACIONES ALÉRGICAS DE LAS BRONCONEUMOPATIAS OBSTRUCTIVAS CRÓNICAS

J.M.^a Cortada Macías

Introducción

El concepto de bronconeumopatía obstructiva crónica no es sólo funcional, ni sólo clínico, ni menos aún anatomopatológico; aunque el concepto funcional sea el más válido para relacionar a las afecciones que en él se encuadran. Hemos de ver este concepto, no cómo el cajón de sastre, en donde se encuentran afecciones de diagnóstico dudoso como el enfisema, el asma y la bronquitis crónica, sino como un grupo genérico de enfermedades plenamente diferenciables e individualizadas en muchos casos, bien sea a través de la clínica, de la fisiopatología o de la anatomía patológica.

Incluso en aquellos casos dudosos o de difícil diagnóstico, aplicando el criterio de Lahoz Navarro¹, se podría pensar que el término de bronconeumopatía obstructiva crónica es el nexo que puede unir a determinadas manifestaciones clínicas, funcionales, fisiopatológicas, anatómicas para encajillarlas en una bronconeumopatía tipo bronquitis, tipo asma o tipo enfisema. Y a todos estos matices podríamos añadir lo que insinuaba Sastres Castillo² que nuevos caminos (la herencia y las alteraciones bioquímicas), se abrirán ante el que quiera matizar al máximo esas bronconeumopatías.

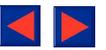
Mucho se ha insistido en individualizar estas enfermedades. Cada avance tanto en alergia como en neumología ha encontrado pronto una rápida aplicación a este menester. Apenas la exploración funcional respiratoria sentó sus bases ciertas, encontró amplio campo en el diagnóstico diferencial de estas enfermedades. La alergia y la inmunología han aportado también valiosos datos en la individualización de estos procesos y han abierto la posibilidad de que en estas enfermedades haya un nexo algo más que funcional, que es el que con más frecuencia se detecta. Todos estos conceptos siguen, empero, siendo fuente de polémicas, reflejo a veces de profundos desacuerdos muchas veces conceptuales y otras veces solo de terminología. Ejemplo de estas diferencias es la clásica escena que dio lugar al nacimiento del llamado por los neumólogos, acuerdo Londres-Chicago y que tan fructífero ha sido en el estudio de la bronquitis crónica y del enfisema y que tuvo por protagonistas a Burrows y a Fletcher³.

En realidad este es un problema en constante evolución y desde que empezamos a ocuparnos con intensidad del mismo, muchos han sido los trabajos, tendencias y teorías que de un modo u otro hacen referencia. No hay un acuerdo preciso en las definiciones universalmente válidas de las tres en-

fermedades que componen el contexto de las bronconeumopatías obstructivas crónicas, como tampoco hay unanimidad en que técnicas o métodos son las fundamentales para el diagnóstico de cada una de estas afecciones.

Donde el problema se acentúa más es en el asma, siempre que no se admita que la principal característica de esta enfermedad es la alergia. Ahora bien, este criterio *asma-alergia* hay autores que no lo limitan al asma sino que imbrincan la alergia en la etiología de otras enfermedades de este grupo, principalmente la bronquitis crónica. Muy recientemente le oíamos decir a Bidermann⁴, hablando de los problemas etiológicos de la citada enfermedad, de que frente a la tendencia sostenida por Fletcher⁵ de que eran hechos ajenos al individuo los principales causantes: tabaco, polución, infecciones, etc.), Orie⁶ y otros sostienen que juntamente a estos factores, lo más importante es el terreno y dentro de él la hipersensibilidad alérgica es el principal.

Así planteadas las cosas, parece que la diferencia entre las diversas bronconeumopatías es una cosa artificiosa y que es muy difícil la individualización de estas enfermedades. Sin embargo la individualización de las bronconeumopatías obstructivas crónicas tiene cada día más datos incuestiona-



bles en cualquier campo que trabajemos: Si a la exploración funcional nos referimos, los estudios sobre trabajo y mecánica pulmonar, permiten una mejor individualización de procesos que hasta la aparición del pletismógrafo quedaban dudosos⁷; si nos referimos a los problemas alergológicos, las sucesivas aportaciones de Oehling y su escuela⁸, han servido mucho para afinar el diagnóstico del asma de un modo que hasta hace poco era difícil de predecir. Siguiendo con este planteo de las cosas, aquellos procesos que no podían encuadrarse dentro de una de las tres afecciones que nos ocupan (asma, bronquitis crónica, enfisema), se deberían a que la técnica diagnóstica empleada o bien era insuficiente o inapropiada: las indiferenciaciones eran debidas a que no podíamos profundizar en los matices separadores, pero era evidente que las diferencias existían.

Estos encasillamientos no pueden o no deben de ser tan rígidos; con demasiada frecuencia nos olvidamos, llevados por el estudio de lo funcional, del terreno sobre el que asientan estas enfermedades. Varios autores^{9, 10, 11, 12} refieren la presencia de factores alérgicos en las bronquitis crónicas. También Tiffeneau^{13, 14, 15} señala que para la producción del fenómeno broncomotor debe coexistir una determinada excitabilidad bronquial con un hecho alérgico y cabe considerar que en estas afecciones participan factores que pueden ser comunes a más de una bronconeumopatías obstructiva crónica y que según sea el momento de su evolución presentan características que las pueden hacer afines a una determinada enfermedad sin que caigan plenamente en ella.

¿Es válido pensar que pueda haber correlaciones alérgicas como las hay funcionales, y de existir estas correlaciones tendrán suficiente importancia para darles valor diagnóstico? ¿Ayudarán al diagnóstico diferencial o bien contribuirán a enmascararlo? ¿Aportarán algo de utilidad al tratamiento de estos procesos? Con el convencimiento de encontrar respuesta afirmativa y con las premisas conceptuales anteriormente expuestas emprendimos este trabajo.

Material y métodos

Para este trabajo hemos escogido un grupo numeroso de pacientes que para algunas pruebas ha llegado a ser de 2430 asmáticos, 819 bronqui-

ticos crónicos y 53 enfisematosos. Frente a ellos se han estudiado también 23 individuos normales y 17 afectos de fibrosis pulmonar. Resumimos el conjunto de pruebas que hemos efectuado:

- Pruebas funcionales:* Test de acetilcolina
Areosoltest
- Estigmas alérgicos:* Antecedentes familiares
Antecedentes propios
- Pruebas de alergia:* Test cutáneos
Latex-histamina
Eosinofilia
- Datos inmunológicos:* Proteinograma
Estudio de las inmunoglobulinas.

raciones gasométricas y de pH en la sangre.

La Tabla I refleja los resultados obtenidos.

El primero que deja de reaccionar a la acetilcolina es el individuo normal, después el enfisematoso, el bronquítico crónico, el restrictivo y finalmente el asmático. Pero queremos llamar la atención que a la dosis en que lo hace este tipo de paciente, ninguno de los otros reacciona.

Areosoltest

Es otro test espirográfico con valor de prueba de alergia. Nosotros aportamos unas modificaciones a la técnica clásica (test de provocación), que tienden a simplificarla y a ponerla más al alcance del práctico¹⁶. De nuestra casuística hemos tabulado una larga serie.

AREOSOLTEST		
Asma	Efectuados 1.325	Positivos 1.245 (94 %)
Bronquitis crónica	Efectuados 281	Positivos 11 (4 %)
Enfisema	Efectuados 37	Positivos 11 (28 %)
Normales	Efectuados 23	Positivos 0
Restrictivos	Efectuados 17	Positivos 0

Resultados

Test de la acetilcolina.

Es la medida de la broncoconstricción reflejada en las variaciones del VEMS relacionadas con soluciones conocidas de acetilcolina administradas durante un minuto por aerosol corriente y medidas a los tres minutos. La reacción en el asmático es debida a que sus terminaciones motoras bronquiales están hipersensibilizadas por el fenómeno alérgico; en el caso de la excitabilidad en las otras bronconeumopatías viene condicionada por factores ajenos a la alergia siendo los principales las alte-

Es una prueba característica del asma bronquial. Sólo responde al aerosoltest el asmático y frente al neuroalérgeno responsable. Llama la atención el que haya bronquíticos crónicos y enfisematosos que tengan esta prueba positiva.

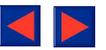
Antecedentes familiares de alergia

Es un gran dato aportado por la historia clínica. Todos estamos de acuerdo en la importancia de los citados antecedentes en el asma; lo que cambia es el porcentaje de unas estadísticas a otras. Es interesante el interrogatorio en busca de antecedentes

TABLA I
Concentraciones de acetilcolina

	hasta 1/100		1/1.000		1/10.000		1/100.000		1/millón		1/> millón	
Normales (23)	5	18	2	21								
B.C. (58)	31	29	23	35	12	46	1	57				
Enfisemas (46)	17	29	2	44	1	45	1	45				
Asmáticos (160)	158	2	154	6	147	13	134	26	125	35	111	49
Restrictivos (17)	2	15	7	10	8	9	5	11	3	14		
Efecto sobre VEMS	↓	—	↓	—	↓	—	↓	—	↓	—		

* disminución del VEMS sin variación del VEMS



alérgicos en los portadores de una bronquitis crónica, de un enfisema, o bien de cualquier otra enfermedad e incluso en individuos normales; aunque es menos frecuente que se investigue la existencia de bronquitis crónicas o de enfisemas familiares, tanto en asmáticos como en toda clase de individuos. De los antecedentes alérgicos en un bronconeumópata crónico, hacemos uso diagnóstico, de ahí la importancia de su estudio.

para el diagnóstico del asma. Aunque el test se refería en concreto al polvo de casa, la respuesta fue unánime a favor de las pruebas cutáneas.

Test del látex histamina

Esta prueba ha ocupado lugar muy importante en nuestro trabajo y su

TEST CUTANEOS POSITIVOS	
Asma:	Efectuados 1.807 con 1.644 positivities. (91 %)
B.C.:	Efectuados 219 con 26 positivities. (12 %)
Enfisema:	Efectuados 24 con 5 positivities. (20 %)
Normales:	Efectuados 8 con 0 positivities.
Restrictivos:	Efectuados 14 con 1 positivities.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALERGIA

En asma:	De 2.430 son positivos en 996 (41 %)
En B.C.:	De 819 son positivos en 98 (12 %)
En enfisema:	De 53 son positivos en 12 (21 %)
En normales:	De 23 son positivos en 1 (-)
En fibrosis:	De 17 son positivos en 2

Vemos como la positividad de antecedentes familiares alérgicos es ampliamente significativa en el asma y menos, aunque todavía valorables, en los bronquíticos crónicos y en el grupo de enfisematosos.

Antecedentes propios de alergia

Como se observa también la positividad es mayor en el asmático aunque también valorable en los bronquíticos crónicos y enfisematosos frente a la negatividad en los individuos normales y restrictivos:

En nuestra estadística el número de bronquíticos crónicos con test cutáneos positivos es bajo comparado con otros autores, que vienen a encontrar un 25 % de positivities. Pero creemos que es debido al cuidado con que han sido escogidos los enfermos. Insistimos en decir que este grupo de bronquíticos no se les hizo test cutáneo para aclarar un diagnóstico, sino que se practicó esta prueba con el único objeto de ver si este factor claramente alérgico estaba presente en una enfermedad no considerada como tal.

La positividad de datos alérgicos hallada en los enfisematosos requiere

valoración en los enfermos alérgicos ha sido objeto de un amplio trabajo en colaboración con López Botet⁷.

Individuos normales: 26 % de positivities.

Bronquitis crónicas: 34 % de positivities.

Asma bronquial: un 45 % de positivities.

ANTECEDENTES PROPIOS DE ALERGIA

En asma:	De 2.430 son positivos en 632 (26 %)
En B.C.:	De 819 son positivos en 99 (12 %)
En enfisemas:	De 53 son positivos en 7 (15 %)
En normales:	De 23 son positivos en 2
En restrictivos:	De 17 son positivos en 2

Sólo en los asmáticos, tiene significación este dato. El 12 % de bronquíticos crónicos que nosotros encontramos, con antecedentes propios de alergia, está muy alejado del 50 % que encuentra Trínquet¹² en su grupo y más cercano al 25 % de Charpin.

Test cutáneos de alergia

Desde los inicios del diagnóstico alergológico es esta la prueba más importante. Hace poco y con ocasión del último simposium de Palma de Mallorca dirigimos una encuesta a los alergólogos españoles para que entre otras preguntas, respondieran qué prueba consideraban fundamental

algunas consideraciones: este grupo de pacientes eran todos de edad y con muchos años de evolución en su enfermedad y que en ninguno de ellos el estudio enzimático fue positivo. En estas condiciones el ya de por sí difícil diagnóstico diferencial entre muchos asma y enfisemas, evidencia la dificultad de que con sólo la persistencia de un volumen residual aumentado puede hacerse un diagnóstico. Tampoco hay que olvidar, que las relaciones entre asma y enfisema son muy frecuentes desde cualquier punto de vista y en muchos casos, ya que funcionalmente no es posible la separación, ha de lograrse ésta, valorando otros datos entre los cuales los alérgicos tienen especial interés.

Proteinograma

Muchos han sido los autores que han enfocado esta valoración desde un punto de vista diferencial¹⁷ (Sastre y Lahoz¹⁸, Frouthman y Foz¹⁹). Siendo este un dato influenciado por factores ajenos a los que motivan el estudio, hemos procurado que el grupo de enfermos a experimentar estuvieran, en el momento de hacerles el proteinograma, lo más alejados posible de terapias corticoideas. No se han valorado, además aquellos casos en que era lógico pensar que el proteinograma estuviera influido por factores extra-respiratorios.

Todos los valores se hallaban dentro de los límites de la normalidad.



Albuminas	Betaglobulinas	gamaglobulinas
Asma: (342 casos) 57,4 %	11,22 %	17,10 %
B.C. (192 casos) 57,10 %	11,30 %	15,60 %
Enfisema (34 casos) 55,00 %	10,90 %	16,50 %

(Cifras promedio expresadas en tanto por ciento de las proteínas.)

Estudio de las inmunoglobulinas

Es sugerente pensar que las variaciones de Ig en cada una de las afecciones de este grupo, si fueran consecuentes, podrían servir para crear una interrelación entre ellas y desde un punto comparativo con el asma, reafirmar o no las características alérgicas. Es interesante, para la valoración en este sentido, la afirmación de Ortiz Masllorens²⁰ cuando dice que sólo al encontrar en una determinada enfermedad valores extremos y constantemente altos o bajos, tiene valor para prefigurarla. Es posible pensar que dentro del grupo de las bronconeumopatías obstructivas crónicas, puede haber una diferencia en las cantidades de Ig tanto en suero como en secreción bronquial. En cuanto al asma, tendríamos un punto de partida comparativo para enfrentar la bronquitis crónica y el enfisema a los valores del asmático y si hubiera correlación pensar que ésta era debida a los tantas veces invocados factores alérgicos.

La valoración de las Ig en el esputo es tema todavía debatido. La IgA secretoria tiene unas características diferentes de la sérica motivadas por la existencia de una estructura química distinta y bien conocida. Es difícil valorar cuál será el mucograma normal y en qué condiciones debe ser obtenida la secreción bronquial para que la valoración inmunológica sea válida. Creemos, con Cornudella²¹, que la broncoaspiración es el único procedimiento válido. Con esta metódica queda muy limitado el número de enfermos que se pueden estudiar; lo que es importante y limita el momento de intentar valorar unos resultados. Otro inconveniente es debido a que, el asmático es un enfermo que expectora muy poco y si lo hace, es cuando tiene una infección sobre añadida o ha sido sometido a medicación conveniente.

También esto puede alterar los resultados. Si repasamos literatura sobre el tema, los resultados no son muy concordantes aunque para la mayoría de autores. Los bronquíticos crónicos tienen unas características bastante definidas referidas a algunas inmunoglobulinas (IgA secreto-

ria) pero dependientes del grado de afectación de la mucosa bronquial. Para Martí Lleonart²² el bronquítico crónico tiene unas IgG y unas IgM aumentadas en la fase inflamatoria de la enfermedad, sin variar o incluso disminuyendo la tasa de IgA, lo que da lugar a una franca alteración de la relación IgG/IgA. Medici²³ y Burgi²⁴ encuentran, en cambio, que la IgA aumenta con la inflamación y en bronquitis muy severas y con amplia afectación tisular, la tasa de IgA en esputo es baja. Havez²⁵, y López Botet²⁶, encuentran que la IgA disminuye en el bronquítico crónico cuanto más lesionada está la pared bronquial, mientras que las IgG no sufren prácticamente variaciones; cifras que tampoco aportan nada a una supuesta diferenciación entre asma y bronquitis crónica, pero que en cambio no descartan una posible correlación. (Tabla II).

Sólo el asmático con la disminución de los valores de IgA y el aumento de los IgE, se aparta de unas cifras que en conjunto están dentro de los patrones normales.

Estudio de la eosinofilia

Debe analizarse en la secreción bronquial y en sangre periférica. Las valoraciones en secreción bronquial parecen muy características del asma.

Para la escuela francesa sigue teniendo mucha importancia la cifra de eosinófilos en sangre periférica. En las

cifras que nosotros hemos obtenido con las de varios autores franceses, hay una notable diferencia que podríamos atribuir a la selección de pacientes y Charpin⁷: 11 %, Trinquet¹¹: 30 %, Cortada: 11,6 %.

Hemos intentado resumir los resultados totales del estudio en la Tabla III.

Resumen

La alergia es factor no despreciable en las bronconeumopatías obstructivas crónicas, y en una de ellas, el asma, será el fundamental con valores de certeza variables según los autores. En nuestro criterio el asma puede caracterizarse por este factor alérgico, aunque es lícito admitir que en número limitado de casos este factor no es detectado. Referente a la bronquitis crónica y al enfisema, creemos que la alergia no es lo fundamental como en el asma, pero que se halla presente entre aquellas condiciones que contribuyen a su presentación y que, en algunos casos, adquieren tal importancia que condicionan toda la enfermedad, lo cual parece ser más frecuente en el enfisema que en la bronquitis crónica.

Aunque con valor relativo, debido a que no ha todos los pacientes se les ha efectuado el mismo número de pruebas, y también a que estas pruebas han tenido amplias variaciones numéricas, encontramos que en los asmáticos el conjunto de positividades alergológicas alcanza el 61 %, en los bronquíticos crónicos el 15 %, en los enfisematosos el 24 %, y en los individuos normales el 8 %. En realidad los factores alérgicos se hallan presentes de un modo valorable en todas las bronconeumonías obstructi-

EOSINOFILIA EN SECRECIÓN BRONQUIAL		
	Asma	Otras broncopatías
Sastre ^{2,16}	53,8 %	13,7 %
García Echevarría ²⁷	48 %	8,3 %
Cortada Macías	51 %	11,6 %

TABLA II
Inmunoglobulinas en el suero de las B. O. C.

	IgA	IgM	IgG	IgE
Asma (52)	133	121	1228	385 U.
B. C. (37)	298	227	1395	120 U.
Normales (12)	321	154	1325	134 U.



TABLA III

	Asma	B. C.	Enfisema	Normales	Restrictivos
Test acetilcolina	83 %	17 %	36 %	0	68 %
Arcosol test	94 %	4 %	28 %	0	0
Antecedentes familiares	41 %	12 %	21 %	0,5 %	1 %
Antecedentes propios	26 %	12 %	15 %	1 %	2 %
Test cutáneos	91 %	12 %	20 %	0 %	0,5 %
Látex histamina	45 %	34 %	—	26 %	—
Eosinofilia esputo	51 %	11,6 %
Eosinofilia sangre	5,6 %	—	—	—	—

vas crónicas. La obstrucción y la cronicidad son importantes nexos entre estas enfermedades; no es excesivo el añadir que la alergia es otro de ellos.

Summary

STUDY OF POSSIBLE ALLERGIC CORRELATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHOPNEUMOPATHIES

Allergy is a factor not to be depreciated in chronic obstructive bronchopneumopathies, and in one of them, asthma, it is fundamental with values of certainty varying according to the authors. According to our criteria asthma can be characterized by this allergic factor, although it should be admitted that in a limited number of cases this factor is not detected. With respect to chronic bronchitis and emphysema, we believe that al-

lergy is not fundamental as in asthma, but that it is found to be present in those conditions which contribute to its presentation, and that in some cases, it acquire such importance that it conditions the whole disease. This seems to be more frequent in emphysema than in chronic bronchitis.

Although this is only a relative value, since the same number of tests have not been carried out on all the patients and also due to the fact that the tests have had ample numeric variations, we found that in the group of asthmatic patients the positive allergic reactions reached 61 %; in chronic bronchitis 15 %; in emphysema 24 %; and in normal individuals 8 %. In reality the allergic factors can be evaluated in all the chronic obstructive bronchopneumopathies. Obstruction and chronicity are important ties between these diseases; it is not excessive to add that allergy is another one.

BIBLIOGRAFIA

- LAHOZ NAVARRO, F.: Interrelaciones de la bronquitis crónica con el asma y enfisema. Symposium sobre bronquitis crónica. Castellón. Ed. Liade. 1968.
- SASTRE CASTILLO, A.: Diferencias entre asma, bronquitis crónica y enfisema. Libro de Actas del VIII Congreso de la Sdad. Esp. Alergia. Liade. 1970.
- BURROWS, B. y FLETCHER, CH.: Clinical types of chronic obstructive lung diseases. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 90: 14, 1964.
- BIDERMAN, M.: La bronquitis crónica. Definiciones. *Arch. Bronconeumol.*, 9: 2, 1972.
- FLETCHER, CH.: Definición, clasificación et etiología de la bronchite chronique. *Poumon et Coeur*, 22: 63, 1965.
- ORIE, G.M.: Citado en Biderman, M.: La bronquitis crónica. Definiciones. *Arch. Bronconeumol.*, 9: 2, 1972.
- ESTADA GIRAUTA, J.: El estudio del paciente asmático por pletismografía corporal. *Arch. Bronconeumol.*, 8: 2, 1971.
- OEHLING, A.: Aspectos alergológicos en el diagnóstico diferencial del asma. *Arch. Bronconeumol.*, 8: 8, 1971.
- CHARPIN, J.: L'allergie dans la Bronchite chronique. *Poumon et Coeur*, 20: 7, 1964.

- PARROT, J. y LABORDE, P.: Le pouvoir histaminopexique des serum. *Pres. Med.*, 61: 63, 1953.
- TRINQUET, G.: L'allergie dans la bronchite chronique. *Vie Med.*, 46: 2, 1965.
- TRINQUET, G.: Los factores alérgicos en la bronquitis crónica. *Arch. Bronconeumol.*, 8: 14, 1971.
- TIFFENEAU, R.: Hypersensibilité acetylcolinique de l'asthmatique. *Pres. Med.*, 63: 277, 1955.
- TIFFENEAU, R.: L'allergie pulmonaire de l'asthmatique. *J. Franc. Med.*, 13: 1, 1959.
- TIFFENEAU, R.: De l'allergie pulmonaire a l'hyperexcitabilité bronchomotrice chez l'asthmatique. *Pres. Med.*, 67: 2.017, 1959.
- CORTADA MACIAS, J.M.ª: Nuevas aportaciones a la técnica del aerosoltest. Libro de Actas del VIIº Congreso de la Sdad. Esp. de Alergia. Liade. 1965.
- LOPEZ BOTET, E. y CORTADA MACIAS, J.M.ª: Estudio crítico de la llamada histaminopexia y del test de Mikol en el diagnóstico de la alergia. *Hosp. Gral.*, 4: 204, 1971.
- SASTRE CASTILLO, A. y LAHOZ NAVARRO, F.: Diferencias entre el asma bronquitis crónica y enfisema. Libro de Actas del VIIIº Congreso de la Sdad. Esp. de Alergia. Liade. 1970.
- FROUTCHMAN, R. y FOZ, A.: Las

proteínas del suero en el asma bronquial. *Rev. Clin. Esp.*, 50: 123, 1953.

20. ORTIZ MASLLORENS, F.: Comunicación personal. 1972.

21. CORNUDELLA MIR, R.: Fisiopatología de la bronquitis crónica. *Arch. Bronconeumol.*, 2: 258, 1965.

22. MARTI LLEONART, J., CASTELLARIERA, J. y CORNUDELLA MIR, R.: Estudio de algunas proteínas y de la LDH y sus isoenzimas en la fase acuosa del moco bronquial. Comunicación al Congreso de la S.E.P.A.R. Zaragoza. 1971.

23. MEDICI, T.C.: The role of IgA in the bronchial secretions. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 103: 748, 1971.

24. BURGI, H.: New objective criteria for inflammation in bronchial secretions. *Brit. Med. J.*, 2: 654, 1968.

25. HAVAZ, J. y DEGAND, P.: Definition biochimique du mucus bronchique. *Poumon et Coeur*, 26: 511, 1970.

26. LOPEZ BOTET, E.: El estudio de la secreción bronquial para el diagnóstico diferencial del asma y de la bronquitis. *Arch. Bronconeumol.*, 4: 90, 1971.

27. GARCIA ECHEVERRIA, J.P.: Relaciones entre los signos clínicos, las pruebas broncodinámicas y la eosinofilia. *Arch. Bronconeumol.*, 2: 258, 1966.