

ORIGINALES

Crup, crup recurrente, alergia e hiperreactividad de vías aéreas

I. FIDALGO ÁLVAREZ; M. J. GARCÍA ARIAS

RESUMEN: Se han estudiado 21 niños con crup recurrente (CR) y 11 niños con laringotraqueobronquitis aguda (LTB), a una edad media de 8.5 ± 1.9 años, y entre 3 y 5 años después del último episodio de crup. Fueron evaluados mediante cuestionario, examen físico, pruebas cutáneas alérgicas, pruebas de función pulmonar, y provocación bronquial con histamina inhalada. En el grupo de niños con CR predominaban los varones y tuvieron el comienzo de la enfermedad a una edad más temprana que los niños con LTB. El CR se asoció de forma significativa con la presencia de antecedentes familiares y personales de atopia así como de crup entre hermanos. Siete niños del grupo CR evolucionaron hacia asma atópico (33.3%) frente a uno en LTB (9.0%). Sólo un niño asmático atópico mostró una obstrucción de vía aérea periférica. Los niños con CR tuvieron índices de flujo respiratorio significativamente más bajos que los niños con LTB. Se observó incremento de la reactividad bronquial inespecífica ($PC_{20FEV1} < 16$ mg/ml) en 10 niños (35.7%), con una prevalencia similar de hiperreactividad bronquial entre niños con CR y LTB. Se sugiere que el CR comparte determinadas características con el asma bronquial, y puede responder a tratamiento antiastmático. PALABRAS CLAVE: CRUP RECURRENTE. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL. ASMA. ALERGIA.

CROUP, RECURRENT CROUP. ALLERGY AND AIRWAY HYPERREACTIVITY. (SUMMARY): Twenty one children with recurrent croup (RC) and eleven with acute laryngotracheobronchitis (LTB) were studied three to five years after last croup episode. Their mean age was 8.5 ± 1.9 years. They were evaluated with a questionnaire, physical examination, allergy skin tests, pulmonary function tests histamine inhalation challenge. Among the children with RC there was a clear male predominance and earlier onset of the disease could be observed. There was a significant association between RC and a positive family and personal history of allergy, as well as croup among brothers. Seven children from RC group developed atopic asthma (33.3%), whereas only one child from LTB group developed asthma (9.0%). Only one atopic asthmatic child showed obstruction of the lower airway. Children with RC showed lower expiratory flow rates than those with LTB. An increase of bronchial reactivity ($PC_{20FEV1} < 16$ mg/ml) was observed in 10 children (37.5%), with a similar prevalence of airway hyperreactivity in both groups CR and LTB. It is suggested that RC and bronchial asthma share a few characteristics and also that RC may respond to antiasthmatic treatments. KEY WORDS: RECURRENT CROUP. BRONCHIAL HYPERREACTIVITY. ASTHMA. ALLERGY.

La laringotraqueobronquitis vírica (LTB), crup vírico, es una infección respiratoria caracterizada por estridor inspiratorio, voz ronca y tos metálica. El crup recurrente (CR), espasmódico, tiene un patrón caracterizado por episodios agudos de estridor inspiratorio que ocurren durante la noche, duran varias horas, y al día siguiente el paciente se encuentra bien, excepto una ligera ronquera y tos (1). No se conoce la causa del crup recurrente, aunque se ha sugerido que podría ser una reacción de vías aéreas a virus respiratorios (2, 3), factores alérgicos (4), o psicológicos (5). Se ha encontrado una frecuencia elevada de historia de CR en niños con asma (6), y que ambos procesos probablemente comparten una fisiopatología común (4, 7).

Hemos valorado la presencia de factores alérgicos, función pulmonar y reactividad de vías aéreas a la histamina en niños con CR, comparándolo con niños con LTB.

MATERIAL Y MÉTODOS

Comprende 32 niños atendidos en el Hospital durante los diez últimos años, 21 de los cuales habían sido diagnosticados de CR, y 11 se seleccionaron aleatoriamente entre 69 LTB. Los niños con LTB fueron estudiados 74.0 ± 15.0 meses después del episodio de crup mientras que los niños con CR fueron estudiados 30.6 ± 35.7 meses después del último episodio de crup ($p < 0.01$). Cada niño fue revisado con alguno de sus familiares, habitualmente su madre, quien otorgó consentimiento informado para el estudio. Mediante cuestionario se completó información acerca del número de episodios de crup, curso de la enfermedad, y presencia de enfermedades alérgicas en el niño o familiares. Se realizó un examen físico rutinario.

Se obtuvo sangre para recuento de eosinófilos y cuantificación de inmuno-

globulinas. La cifra sérica de IgE total fue determinante utilizando un método inmunoenzimático comercial (Enzymuntest IgE. Boehringer Mannheim), y se denominó elevado cuando se encontró por encima de límite superior de lo establecido para cada grupo de edad (8). Un recuento total de eosinófilos en sangre periférica $> 0.35 \times 10^6$ cel/ml se consideró anormal. Una proporción de eosinófilos $\geq 10\%$ de leucocitos presentes en la extensión de secreción nasal se consideró como positiva. Para la determinación de IgE específica mediante el sistema CAP se empleó el método fluorométrico (FEIA) (Kabi-Pharmacia, Suecia). Se definió nivel moderado o elevado de IgE específica cuando el resultado era \geq a 0.7 kU/l. Se realizaron pruebas cutáneas mediante técnica de prick utilizando 12 alérgenos dermatofagoides pteronyssinus y farinae, alternaria, cladosporium, phleum pratense, epitelio de perro y gato (Abello, S. A. Madrid); blatella germánica, B-lactoglobulina, ovoalbúmina, cacahuete y nuez (Leti, SA. Barcelona). Se consideró como respuesta positiva mínima cualquier pápula con un diámetro medio mayor de 3 mm que el salino control (9).

Veintiocho de los 32 niños realizaron pruebas de función pulmonar utilizando un espirómetro seco Vitalograph. Buckingham. England. Cuatro fueron incapaces de realizar las pruebas de función pulmonar por su corta edad. Se midió la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV 1), y el flujo medio espiratorio durante la mitad de la FVC (FMF 25-75). Los resultados se expresaron como porcentaje del mínimo predicho ($X - 1$ DS) para cada edad y sexo (10). Se realizó una provocación bronquial con histamina inhalada durante dos minutos, con concentraciones dobles que oscilaron de 0.03 a 16.0 mg/ml. hasta que se alcanzó la concentración máxima, o se produjo un descenso del 20% o mayor del FEV 1 (11). La concentración de histamina que produjo

un descenso del FEV1 del 20% (pc 20), desde el valor control, fue determinada mediante interpolación lineal de la curva dosis-respuesta entre dos puntos.

El análisis estadístico se realizó utilizando las siguientes pruebas estadísticas: estimación de media, frecuencias, prueba de Mann-Whitney, prueba de Fisher, y coeficiente de correlación. Un nivel de probabilidad de 0.05 o menor se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Los 32 niños fueron divididos en dos grupos de acuerdo con el número de episodios de crup y la presencia de alergia (Tabla 1). La LTB se definió como 1 ó 2 episodios de crup. Ocho niños habían tenido 1, y 3 niños 2 episodios. El número total de episodios en niños con CR osciló entre 4 y 30 ($X = 12.4 \pm 7.0$). La alergia (A) fue definida por una historia de un trastorno alérgico (eczema, urticaria, rinitis, asma) y por al menos una prueba cutánea positiva. Cinco tenían solamente un test cutáneo positivo, 4 de ellos con niveles elevados de IgE específica. Los cuatro grupos resultantes: LTB sin alergia (LTBNA), LTB con alergia (LTBA), CR sin alergia (CRNA) y CR con alergia (CRA). La asociación de alergia con crup recurrente fue significativa ($p < 0.05$).

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN EN GRUPOS Y SUBGRUPOS

Grupo	CR	LTB
Alergia	14	3
No alergia	7	8

CR: Crup Recurrente. LTB: Laringotraqueobronquitis aguda vírica.

Datos Clínicos. Los datos clínicos se resumen en la Tabla 2. La edad media de todos los niños fue de 8.5 ± 2.0 años). No hubo diferencia de edad entre los grupos ni subgrupos. Veintidós (68.7%) eran varones y 10 (31.3%) hembras. El número de niños fue más alto en CR que en LTB, y entre alérgicos (75.0%) que entre no alérgicos (62.5%), pero sin diferencias significativas. El CR ocurrió con una frecuencia similar en niños alimentados exclusivamente con pecho (> 2 meses) que entre los que habían tomado leche de vaca o lactancia mixta (36.3%). Se encontró una mayor proporción de historia familiar de alergia en niños con CR que en niños con LTB. También entre los hermanos de niños con CR había una historia de alergia positiva con más frecuencia que entre los niños con LTB. Resultó más frecuente la historia de crup entre hermanos del grupo CR que en el grupo LTB.

TABLA 2. DATOS CLÍNICOS BÁSICOS

Grupo	CR	LTB	Análisis Estadístico
Edad media (a)	8.7 ± 2.4	7.3 ± 1.5	NS
Sexo varón	76.1%	54.5%	NS
Lactancia materna 2 m	38.0%	36.3%	NS
H. ^a Familiar alergia	76.1%	36.3%	$p < 0.05$
H. ^a Alergia hermanos	33.3%	0.0%	$p < 0.005$
H. ^a Croup hermanos	47.6%	0.0%	$p < 0.005$

Características evolutivas del CR y LTB. La edad media durante el primer episodio de crup fue significativamente más baja en CR que en LTB (Tabla 3). No hubo diferencias notables entre la edad media de los alérgicos (11.3 ± 5.3) y no alérgico (16.3 ± 11.5) ($p = 0.1$), por lo que esto no parece correlacionarse con la existencia de alergia.

La edad media durante el último episodio de crup así como el intervalo entre el primero y el último ataque fueron más elevados en el CR que en LTB, sin embargo debido a la cortedad de la serie no se puede hacer el tratamiento estadístico. El número medio de episodios para CR alérgico fue más elevado que para CR no alérgicos. El intervalo entre el último episodio de crup y el presente estudio fue más largo en LTB que en CR. No hubo diferen-

cias significativas en este intervalo entre CR no alérgicos y CR alérgico.

Manifestaciones alérgicas. Hubo 7 niños con asma en CR y 1 en LTB (Tabla 4). Otros procesos fueron rinitis alérgica (15 casos), dermatitis atópica (3 casos) y urticaria (4 casos). Se encontró con más frecuencia una historia familiar positiva de enfermedad atópica en CR que en LTB. La asociación entre una historia familiar positiva y niños definidos como alérgicos resultó significativa ($p < 0.05$). También resultó más frecuente la historia personal de alergia positiva y los test cutáneos positivos en el grupo de CR que en el grupo de LTB. No se realizaron estudios virológicos de rutina.

Datos complementarios. Las cifras séricas de IgA, IgG, IgM fueron normales,

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS DE CRUP RECURRENTE Y LARINGOTRAQUEOBRONQUITIS

Grupo	CR	LTB	Análisis Estadístico
Edad primer ataque (m)*	10.6 \pm 5.3	20.3 \pm 11.9	p < 0.01
Edad último ataque (m)*	73.6 \pm 10.9	39.3 \pm 14.0	
Intervalo primero-último ataque (m)*	63.0 \pm 23.1	14.0 \pm 5.0	
Número medio episodios	12.6 \pm 7.0		
C. R. Alérgico	15.0 \pm 7.2		
C. R. No alérgico	7.2 \pm 2.4		
Intervalo último episodio-estudio (m)	30.6 \pm 35.7	74.0 \pm 15.0	p < 0.01

* No diferencias entre subgrupo. CR alérgico y CR no alérgico.

TABLA 4. MANIFESTACIONES ALÉRGICAS EN 32 CASOS

GRUPO	Historia de alergia		Test cutáneo positivo N.º
	Familiar N.º	Personal N.º	
CR	16 (76.1%)	14 (66.6%) (asma = 7)	14 (66.6%)
LTB	4 (36.6%)	4 (36.6%) (asma = 1)	3 (27.2%)
Análisis estadístico	p < 0.05	NS	p < 0.05

sin diferencias significativas entre LTB y CR. Los valores medios de IgE sérica resultaron más elevados entre CR que entre LTB (Tabla 5). No hubo diferencias significativas en la frecuencia de eosinofilia nasal y periférica entre LTB y CR, aunque ambas fueron más frecuentes en este último grupo. Se encontraron pruebas cutáneas positivas y niveles moderados o elevados de IgE específica con más frecuencia en el grupo CR que en el grupo LTB.

Pruebas de función pulmonar. En un niño de 7 años asmático alérgico se registró un FMF 25-75 del 57% del mínimo predicho. La FVC, el FEV 1 y el FMF 25-75, así como el cociente FEV 1/FVC estaban dentro de los límites normales en todos los demás pacientes de cada grupo.

La FVC y FEV1 resultaron más bajos entre alérgicos que entre no alérgicos (p

< 0.05). El índice FEV1/FVC fue significativamente más bajo en CR que en LTB (Tabla 6), y también entre alérgicos y no alérgicos, aunque sin diferencias significativas. La comparación del índice FVP1/FVC entre CR alérgicos y CR no alérgicos no fue significativamente diferente. El FEF 25-75 fue más bajo en CR que en LTB, así como entre A y NA (p = 0.08).

Diez niños mostraron una caída FEV1 de 20% o superior con concentraciones de histamina menores de 16 mg/ml, correspondía a 33.3% de CR y 40.0% de LTB. Cinco de ellos, 3 CR y LTB, tenían una PCP20FEV1 < 8 mg/ml (X = 2.75). No hubo diferencias significativas en el número de respondedores (PC20 FEV1 < 16 mg/ml) en CR y LTB, ni entre alérgicos y no alérgicos, ni entre CRA y CRNA (Tabla 7). No hubo una correlación significativa de la respuesta a la histamina con la edad del último episodio, número de episodios ni

TABLA 5. DATOS COMPLEMENTARIOS

Grupo	CR	LTB	Análisis Estadístico
Eosinofilia nasal > 10% (%)	28.0	9.0	NS
Eosinófilos periféricos $> 0.35 \times 10^9$ cel/ml (%)	9.5	9.0	NS
IgE Total (kU/l)*	90.0	57.9	NS
Elevada (%)	57.1	18.1	p < 0.05
Pruebas cutáneas positivas 8%)	66.6	27.2	p < 0.05
IgE específica elevada (> 0.7 kU/l) (%)	61.9	18.1	p < 0.05

* Media geométrica.

TABLA 6. PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR (MEDIA \pm DS)

Grupo	FVC (% Predicho)	FEV 1* (% Predicho)	FEV 1/FVC	FMF 25-75 (% Predicho)
CR*	110.9	112.3	88.9	125.5
LTB	116.9	123.5	94.8	145.1
Análisis Estadístico	NS	NS	p < 0.05	p < 0.05

* No diferencias significativas entre CR alérgico y CR no alérgico.

TABLA 7. PROPORCIÓN DE RESPONDEDORES

GRUPO	PC20 FEV1 < 16 mg/ml	PC20 FEV1 ≥ 16 mg/ml	
	N.º	N.º	N.º
CR*	6 (33.3%)	12	(66.7%)
LTB	4 (40.0%)	6	(60.0%)
Alérgicos	5 (31.2%)	11	(68.8%)
No alérgicos	4 (33.3%)	8	(66.7%)

* Media geométrica respondedores 4.08 mg/ml

tiempo entre el primero y último episodios. La edad media en el momento del estudio fue similar dentro de respondedores y no respondedores. La edad media del primer episodio de crup fue significativamente más alta en los no respondedores que en los respondedores (16.7 m comparado con 8.8 m). El intervalo medio entre este estudio y el último episodio sólo mostró diferencias significativas entre respondedores y no respondedores afectos de CR. En el CR este período fue de 14 meses en los respondedores y de 44 meses en los no respondedores.

DISCUSIÓN

La mayoría de los episodios de estridor laríngeo de lactantes y preescolares son atribuidos a una infección vírica del tracto respiratorio superior, tienen carácter esporádico y se resuelven espontáneamente sin complicaciones. Sin embargo, hay un grupo de niños que tiene muchos episodios, principalmente durante la noche, duran varias horas y desaparecen de madrugada. En estos pacientes se ha sugerido una causa alérgica (12), habiéndose encontrado una asociación entre CR, alergia e hiperreactividad de vías aéreas (4, 7, 12, 13). En nuestro estudio la historia personal de un proceso alérgico (rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica o urticaria) y test cutáneo positivo se asociaron con más frecuencia al CR

que a LTB. La naturaleza de esta asociación es desconocida. La alergia puede ser la causa, o el resultado, o ambos procesos pueden representar diferentes manifestaciones de un único trastorno subyacente.

Los niños con CR de este estudio tuvieron su primer episodio a una edad más temprana que los niños con LTB, y también los niños con reactividad de vías aéreas medianamente o «borderline» aumentada (14) tuvieron su primer episodio a una edad más precoz. Como en estudios previos (4, 6, 15) se ha encontrado un predominio de varones entre niños con CR así como una mayor proporción de casos de crup recurrente y procesos alérgicos entre hermanos de niños con CR comparado con hermanos de niños con LTB.

Se ha observado una elevada frecuencia de crup previo entre niños asmáticos (6). Entre niños que han pasado crup se ha demostrado una elevada frecuencia de hiperreactividad de vías aéreas, 35 a 80%, así como de asma, 6 a 26.9% (7, 13, 16). En el presente estudio 8 de 16 pacientes con historia personal de alergia desarrollaron asma siendo esta proporción más elevada en el grupo de CR que en el grupo de LTB. Muchos de estos pacientes comenzaron con cuadros de estridor inspiratorio, seguidos o simultaneados con episodios de sibilancias espiratorias antes de poder ser catalogados de asmáticos.

Sólo un niño asmático atópico de 7 años de nuestra serie, mostró una obstrucción de vía aérea periférica. El FMF 25-75 y el cociente FEV 1/FVC fueron más bajos en CR que en LTB. En otros estudios (7, 12) no se han encontrado diferencias significativas entre volúmenes y flujos espiratorios pulmonares de niños con CR, LTB y asma. Sin embargo, Zach (4, 13) encontró flujos ligeramente más bajos durante la espiración forzada entre niños con CR y alergia, lo que sugiere cierta asociación con enfermedad obstructiva de vía periférica.

Los niños con CR desarrollan una respuesta característica a la provocación con ejercicio (12), con histamina (4, 13), o con metacolina (7). Loughlin (12) observó un patrón de respuesta similar a la encontrada en niños asmáticos con broncoespasmo inducido por ejercicio, aunque de menor grado que la apreciada entre pacientes asmáticos. Se ha encontrado hiperreactividad bronquial a histamina o metacolina inhaladas tanto en CR como en LTB. La proporción global de respondedores utilizando metacolina o histamina ha oscilado entre 20.9 y 82.3 % (4, 7, 13), y parece relacionada con el momento en que ocurre el último episodio de crup, y así Zach (4) encuentra un 20.9 de respondedores cuando explora entre cinco y nueve años después del último episodio de crup, pero esta proporción aumenta al 80.0 % (7) y 82.3 % (13) cuando se explora durante los 12 meses siguientes al último episodio de crup. Nosotros hemos encontrado una proporción de respondedores (PC20 FEV1 < 16 mg/ml) de 31.3 % cuando son estudiados entre tres y cinco años después del último episodio; de ellos sólo la mitad mostraban una reactividad bronquial mediana o moderadamente aumentada (14), sin encontrar mayor proporción de respondedores entre CR que entre LTB ni entre niños con o sin condición alérgica.

Estos hallazgos sugieren que el crup deber ser considerado como una mani-

festación de hiperreactividad de vías aéreas, probablemente sin relación con causa alérgica, y que difiere de la del asma en su localización y menor grado de intensidad. Los niños con CR tienen un tipo específico de hiperreactividad de vías aéreas sugestivo de afectación de vías aéreas superiores e inferiores (13) con un grado de reactividad menor que el observado en pacientes con asma bronquial (7), razón por la que estos pacientes no se comportan como asmáticos. La causa de la reactividad bronquial aumentada en pacientes con historia de crup no está clara. Puede representar una predisposición genética tanto para el crup como para la hiperreactividad de vías aéreas. Los cambios inflamatorios que se observan en el árbol traqueobronquial durante un episodio agudo de crup (17) pueden conducir a un sutil daño crónico de vía aérea con un incremento de sensibilidad a ejercicio (12), histamina (4, 13) o metacolina inhaladas (7, 16). Muchos de estos pacientes se sensibilizan a alérgenos inhalados y desarrollan asma alérgica. La inflamación de vías aéreas causada por la exposición al alérgeno genera un incremento de la reactividad bronquial inespecífica (18).

En este estudio se confirman las características que diferencian al CR de la LTB: predominio masculino, comienzo temprano de los ataques, tendencia a episodios nocturnos, historia familiar de atopia y/o crup, evidencia clínica de alergia y test cutáneos positivos, índices de flujo espiratorio bajos comparados con sujetos control así como elevada frecuencia de hiperreactividad bronquial inespecífica (4, 7, 12, 13, 15). Estos hallazgos sugieren que el CR puede participar de una base fisiopatológica similar al asma (4, 7), siendo la prevalencia de ambos procesos similar entre niños (15).

El crup recurrente puede responder a tratamiento antiasmático. Los corticoides, 0.6 mg/kg de fosfato de dexametaxona intramuscular en el momento de admi-

sión, han demostrado sus efectos beneficiosos en el crup recurrente (19). Está bien demostrada la eficacia transitoria de la adrenalina racémica (20) para disminuir el edema de la mucosa laríngea y reducir el laringobroncoespasmo. La eli-

minación de alérgenos y polución aérea (fumador pasivo) pueden reducir los ataques. El cromoglicato disódico, el nedocromil sódico y budesonida tópica pueden ser útiles en la prevención o tratamiento del crup recurrente.

BIBLIOGRAFÍA

1. DAVIS, H. W.; GARTNER, J. C.; GALVIS, A. G.; MICHAELS, R. H.; MESTAD, P. H.: *Obstrucción de las vías respiratorias superiores: crup y epiglotitis*. Clin. Pediatr. Nort. 1981, 4: 867-890.
2. BAUGH, R.; GILMORE, B. B.: *Infectious croup: A critical review*. Otolaryngol Head Neck Surg. 1986, 95: 40-46.
3. CHERRY, J. D.: *The treatment of croup: continued controversy due to failure of recognition of historic, ecologic, etiologic and clinical perspectives*. J. Pediatr. 1979, 92: 352-354.
4. ZACH, M.; ERBEN, A.; OLINSKY, A.: *Croup, recurrent croup, allergy and airways hiperreactivity*. Arch. Dis. Child. 1981, 56: 336-341.
5. STERN, R. C.: *Infecciones agudas de la laringe y tráquea*. Nelson Tratado de Pediatría, 9.ª edición. Interamericana. 1985. pp. 1071-1075.
6. KONIG, P.: *The relationship between croup and asthma*. Ann. Allergy 1978, 41: 227-231.
7. LITMANOVITCH, M.; KIVITY, S.; SOFERMAN, R.; TOPILSKY, M.: *Relationship between recurrent croup and airway hiperreactivity*. Ann. Allergy, 1990, 65: 239-241.
8. DATI, F.; RINGEL, K. F.: *Reference values for serum IgE in healthy non-atopic children and adults*. Clinical Chemistry 1982, 28: 1556.
9. BERSTEIN, I. L.: *Proceedings of the task force in guidelines for standardizing old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic disease*. J. Allergy Clin. Immunol. 1988, 82: 487-526.
10. COBOS BARROSO, N.; LINÁN CORTÉS, S.: *Síndrome obstructivo bronquial en la infancia*. Monografía Sandoz. S.A.E. 1984, pp. 97-106.
11. COCKCROFT, D. W.; KILLIAN, D. N.; MELLON, J. A.; HARGREAVE, F. E.: *Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey*. Clinical Allergy 1977, 7: 235-243.
12. LOUGHLIN, G. M.; TAUSSING, L. M.: *Pulmonary function in children with a history of laringotracheobronchitis*. J. Pediatr. 1979, 94: 365-369.
13. ZACH, M. S.; SCHALL, R. P.; LANDAU, L. I.: *Upper and lower airway hyperreactivity in recurrent croup*. An. Rev. Resp. Dis. 1980, 121: 979-983.
14. HARGREAVE, F. E.; RYAN, G.; THOMSON, N. C.; O'BYRNE, P. M.; LATIMER, K.; JUNIPER, E. F.; DOLOVICH, J.: *Bronchial responsiveness to histamine or metacholine in asthma: measurement and clinical significance*. J. Allergy Clin. Immunol. 1981, 68: 347-358.
15. HIDE, D. W.; GUYER, B. M.: *Recurrent croup*. Arch. Dis. Child. 1985, 60: 585-586.
16. GURWITZ, D.; COREY, M. L.; LEVISON, H.: *Lung function and airway reactivity of children who had croup*. Pediatr. Res. 1979, 13: 525.
17. SZPUNAR, J.; GLOVACKI, A.; MISKE, A.: *Fibrinous Laringotracheobronchitis in children*. Arch. Otolaryng. 1971, 93: 173-178.
18. PUERINGER, R. S.; HUNNINHAKE, G. W.: *Inflammation and airway reactivity in asthma*. Am. J. Med. 1992, 92: 32s-38s.
19. KOREN, G.; FRAND, M.; BARZILAY, Z.; MCLEOD, S. M.: *Corticosteroid treatment or laringotracheitis v spasmodic croup in children*. Ann. J. Dis. Child. 1983, 137: 941-944.
20. SKOLNIK, N. S.: *Treatment of croup*. A. J. D. C. 1989, 143: 1045-1049.

Petición de separatas:

I. FIDALGO ÁLVAREZ
C/ Monasterio de Carracedo, 1-1.º B
24400 PONFERRADA. LEÓN