

REVISION

Mecanismos del broncoespasmo

J. A. GÓMEZ CARRASCO

RESUMEN: Se revisan los mecanismos de la hiperreactividad bronquial en los niños. Entre los factores que pueden facilitar la obstrucción bronquial se consideran los sistemas parasimpático y alfa-adrenérgico, las células liberadoras de mediadores y los neuropéptidos sensoriales. También se mencionan los factores que causan broncodilatación. Son principalmente el sistema beta-adrenérgico y el no-adrenérgico. Sin embargo, también son importantes en la regulación bronquial algunos factores humorales como las catecolaminas y las prostaglandinas. Finalmente se discute el significado que pudieran tener estos sistemas en situaciones clínicas como el asma, bronquitis espásticas, tos crónica o neumonías recurrentes. PALABRAS CLAVE: BRONCOESPASMO. ASMA. REACTIVIDAD BRONQUIAL.

BRONCHOSPASM MECHANISMS (SUMMARY): The mechanisms of bronchial hyperreactivity in children are reviewed. The parasympathetic and alpha-adrenergic system, the release mediators cells and the sensorial neuropeptid are discussed among factors that can enhance the airways obstruction. The bronchodilatation mechanisms are also considered. They are mainly the beta-adrenergic and the non-adrenergic system. Nevertheless, humoral factors as catecholamines and prostaglandins are also important in bronchial regulation. The significance of these systems on clinical status, like asthma, spastic bronchitis, chronic cough and recurrent pneumonias are discussed. KEY WORDS: BRONCHOSPASM. ASTHMA. BRONCHIAL REACTIVITY.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del broncoespasmo en la infancia varía según los distintos autores, porque depende en gran medida de la edad y población estudiada, así como de la metodología de estudio. Cifras frecuentemente citadas oscilan entre el 10 y 12 % (1-6).

Factores anatómicos explican parcialmente, la elevada incidencia del broncoespasmo entre la población infantil. Así el desarrollo y maduración de las vías respiratorias terminales, no se completan hasta

los 7 u 8 años (7). El calibre de las vías aéreas del niño es menor, con mínima luz y de paredes más gruesas; el desarrollo del músculo liso es también progresivo y escaso en los primeros meses de la vida (5). Además, el niño posee un elevado número de glándulas mucosas, que producen un predominio del componente secretor en la obstrucción bronquial de los primeros años (8).

Estos condicionantes anatomofuncionales, junto a la elevada prevalencia de las infecciones víricas respiratorias en la primera infancia (9), cuyo papel se ha revela-

do como importante en el desencadenamiento del broncoespasmo (1), justifican la frecuencia de la obstrucción bronquial en las edades tempranas de la vida. Además, es en estas edades en las que se presentan ciertas situaciones patológicas que han sido relacionadas con la producción de broncoespasmo, como son el reflujo gastroesofágico (10), la alergia e intolerancia a las proteínas vacunas (11), y, menos frecuentemente, los supervivientes de la displasia broncopulmonar (12).

El diámetro del bronquio depende de: a) el tono del músculo liso, b) el espesor de la mucosa, y c) de la cantidad de moco presente en la luz bronquial. Todos estos factores, pero especialmente el primero, dependen de regulación neurohumoral. Los sistemas reguladores neurohumorales pueden ser obstructivos o dilatadores.

I. FAVORECEN LA OBSTRUCCIÓN

A) *Parasimpático*: Produce obstrucción bronquial mediada por la Acetilcolina (ACCH). Dicha obstrucción es neutralizada por la atropina y el ipratropio. Como no todo broncoespasmo es impedido por dichas sustancias, se piensa que la obstrucción mediada por ACCH No es el único mecanismo implicado (3). El origen del estímulo colinérgico tiene lugar en receptores sensoriales, llamados «irritativos», situados en la mucosa de la vía aérea. Mediante un arco reflejo, cuya vía aferente es el vago, se desencadenará la liberación de ACCH y la consiguiente obstrucción. Como más tarde veremos, también es posible la existencia de un reflejo axónico local, que desde el receptor irritativo, puede ser conducido a la vía eferente, sin el paso previo por el sistema nervioso central (3, 13).

Por otra parte, es conocida la posibilidad de que estímulos psicológicos (14) y durante el sueño REM (15), se desencadene

espasmo bronquial mediado por el vago e inhibido por la atropina (3).

B) *Sistema alfa-adrenérgico*: Los asmáticos poseen mayor número de receptores alfa en sus vías respiratorias. En algunos casos ha sido demostrado un beneficio terapéutico en el asma, con alfa-bloqueantes (16). De todos modos, no parece ser un sistema constrictor de importancia práctica (17).

C) *Células liberadoras de mediadores*: Clásicamente se han considerado a las células cebadas y a los basófilos como las células responsables de la liberación de los mediadores químicos. Las células cebadas pulmonares producen liberación de Histamina, Acetil-Gliceril-Phosphoril-Colina (AGPC), Factor Quimiotáctico de los Eosinófilos (ECF-A), Factor Quimiotáctico de Neutrófilos (NCF-HMW), los derivados del metabolismo del ácido araquidónico (Leucotrienos: LTC₄, LTD₄, LTB₄, y las Prostaglandinas: PGD₂), que además de potentes broncoconstrictores, poseen otras acciones: vasodilatación, efecto quimiotáctico sobre células inflamatorias. Cuando se utiliza tejido pulmonar sensibilizado a un antígeno, se producen además Acido Hidroxísicoso-tetroenoico (HETE), prostaglandinas (PGI₂, PGE₂, PGF₂-alfa) y los tromboxanos (T × A₂) (18).

La degranulación de los mastocitos no es inhibida «*in vitro*» por los corticoides, sustancias que sí demuestran un efecto terapéutico «*in vitro*». Por otra parte se duda de que la capacidad enzimática de los mastocitos sea suficiente para la producción de toda esta gran cantidad de mediadores. Por ambos hechos se piensa que otras células podrían estar implicadas en la producción y liberación de los mismos. Así se ha visto que los macrófagos alveolares poseen receptores de baja afinidad para la IgE y que pueden liberar TxB, PGE₂, 6-cet-PGF-1-alfa, LTD₄ y LTB₄. También las plaquetas poseen receptores para la IgE, segregando tras su activación, serotonina y factor plaquetario IV. El

eosinófilo, además de modular una reacción alérgica, puede liberar mediadores, tales como la Proteína Catiónica Principal y la Proteína Básica Mayor (PBM) que es altamente tóxica para el epitelio bronquial (13, 18). Las propias células del epitelio pueden liberar un factor relajante similar al producido por las células endoteliales vasculares, y pueden producir además LT_{B4}, de gran actividad quimiotáctica (13).

Los mediadores químicos pueden encontrarse preformados, en el interior de los gránulos de los mastocitos (histamina, ECF-A, NCF-HMW), o producirse a partir de los lípidos de la membrana, en el momento de la reacción estimulante de su síntesis (LT, Tx, PG y AGPC) (3, 18).

Las células liberadoras de mediadores son capaces de responder a un estímulo atópico (anticuerpo-IgE-receptor celular), o a estimulación parasimpática, mediante receptores colinérgicos de superficie, tal como se ha demostrado en la piel. Los mediadores del tipo de la histamina y PGF-2-alfa pueden, a su vez, estimular los receptores sensoriales irritativos, actuando así como amplificadores de la respuesta colinérgica (17).

El papel central que juegan los mediadores químicos en el broncoespasmo en general y en el asma en particular, viene dado porque todos los hechos patológicos que se producen en estas situaciones, como son el espasmo, el edema-infiltración celular y la secreción mucosa, pueden ser explicados en su totalidad por la producción de tales sustancias (19). Parece ser que los metabolitos del ácido araquidónico y el AGPC fundamentalmente, son las sustancias que explicarían la respuesta tardía en el asma atópico (20).

D) *Neuropéptidos sensoriales*: Las terminaciones nerviosas «aférentes» pueden ser mielínicas (o de receptores irritativos), cuyos impulsos se transmiten por vía coli-

nérgica, y no-mielínicas (o fibras «C»), que tras ser estimuladas por la capsaicina, por ejemplo, producen broncoconstricción. Se piensa que la bradicinina induce constricción bronquial mediante el estímulo de estas fibras amielínicas, con la resultante liberación de los neuropéptidos que se conocen como sustancia P. Esto ocurre así al menos en la piel humana, donde la sustancia P produce eritema, roncha, e induce a la liberación de histamina por parte de los mastocitos.

Además de la sustancia P, la Neurocinina-A, es otro neuropéptido que por sí mismo es más potente broncoconstrictor, aumenta la permeabilidad vascular, induce la liberación de mediadores a partir de células cebadas, y posee propiedades quimiotácticas.

El Péptido Relacionado Genéticamente con la Calcitonina (PRGC), también ha sido localizado en las vías respiratorias humanas, a partir de los nervios sensitivos, y es el más potente broncoconstrictor que se conoce, además de poseer propiedades vasodilatadoras.

La liberación de estos mediadores se llevaría a cabo mediante un reflejo axónico de conducción descendente antidrómica, a través de las terminaciones sensitivas colaterales, sin utilizar las vías colinérgicas (Fig. 1), (13).

Este modelo teórico para el broncoespasmo también tiene la ventaja de poder explicar las características histopatológicas más importantes del asma: contracción, edema-infiltración, e hipersecreción mucosa. Además los reflejos axónicos locales podrían propagar la respuesta a otras vías respiratorias y actuar así como amplificadores (13).

En apoyo de la existencia de este mecanismo constrictor está el hecho de que el cromoglicato disódico (CDS), fármaco de

probada eficacia en la prevención del broncoespasmo (21) y en la reducción de la hiperreactividad bronquial, podría actuar más por la inhibición de la actividad refleja de las fibras «C» bronquiales, que por su tradicional actividad como inhibidor de la degranulación de mastocitos (13, 22, 23). El CDS es también capaz de inhibir la constricción mediada por la bradici-nina, que como vimos antes verosímilmente actúa mediante el estímulo de las fibras C. También la lidocaína y los anestésicos generales como el halotano (24), pueden resultar eficaces en el asma incontrolada mediante los tratamientos convencionales. Quizá este efecto beneficioso se deba a la inhibición de los reflejos axónicos que acabamos de considerar.

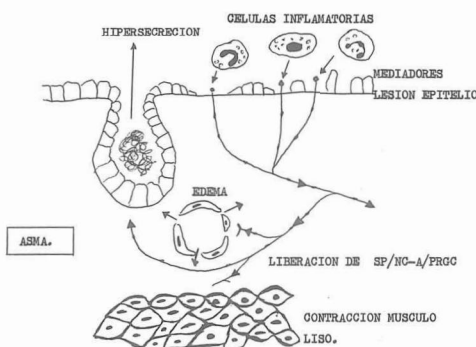


FIG. 1. Reflejo axónico, de conducción antidrómica, y liberación de «neuropéptidos sensitivos». Tomado de Barne, P. J. (13)

El papel del reflejo axónico en la patogenia del asma, sigue sin elucidarse, existen pistas suficientes para sugerir que como mínimo, contribuyen de un modo u otro. La comprobación de esta hipótesis dependerá del desarrollo de antagonistas específicos para la sustancia P (SP) y el PRGC, que puedan ser administradas de forma segura en el hombre.

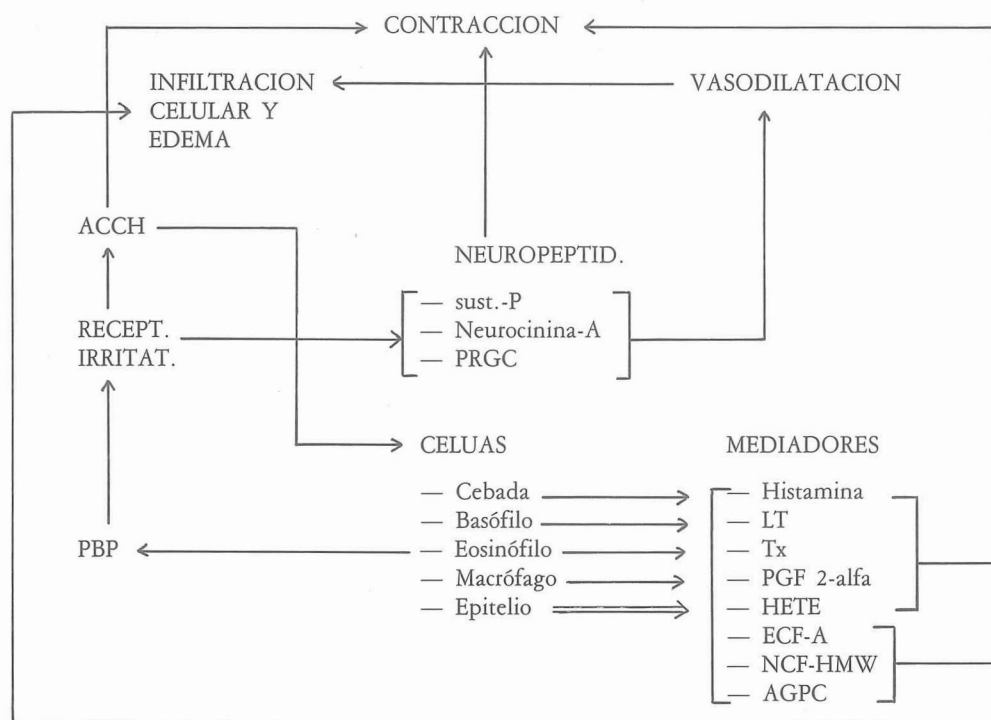
II. FAVORECEN LA DILATACIÓN

A) *Sistema beta-adrenérgico*: Los nervios simpáticos tienen como mediador a las catecolaminas, que mediante el estímulo de los receptores beta, inducen dilatación bronquial. Esta dilatación es bloqueada por el propranolol. En todo caso, no parece este sistema el que contribuya en mayor medida a la dilatación (25).

B) *Sistema broncodilatador no adrenérgico*: No pertenece al sistema simpático y tampoco es colinérgico. La fase de relajación del músculo liso bronquial, que sigue a la estimulación con ACCH, no es bloqueada ni por la atropina ni por el propranolol, y sí lo es por la Tetrodotoxina, que es un bloqueante general de la transmisión de los impulsos nerviosos. Esto hace pensar que existe un mecanismo nervioso, que induce la relajación bronquial (13, 16). Este sistema inhibitorio podría ser el mismo que existe en el intestino (mediado por el Péptido Intestinal Vasoactivo o VIP), y que en su ausencia se produciría la enfermedad de Hirschsprung. Aún no se conoce cuál es su importancia en el asma clínica. Los posibles mediadores serían el VIP y la Purina-ATP (16, 18, 25). El VIP no ha demostrado importantes efectos terapéuticos en la prevención de la respuesta asmática ante diversas provocaciones.

C) *Factores humorales*: Las catecolaminas circulantes y la Prostaglandina E, influyen en la relajación consecutiva a una constricción previa, provocada (17). No parece que contribuyan de modo significativo en el mantenimiento del tono basal del bronquio. En la Tabla I se ha intentado esquematizar la interrelación entre los diferentes mecanismos y sistemas broncoconstrictores.

TABLA I. INTERRELACION ENTRE LOS DIFERENTES SISTEMAS QUE CONDUCEN A LA CONTRACCION BRONQUIAL



ESTÍMULOS CAPACES DE ACTIVAR LOS MECANISMOS DEL BRONCOESPASMO

En la Tabla II se sumarian algunos de los estímulos capaces de activar los mecanismos precisos para la producción del espasmo bronquial, y el sistema que más probablemente activan. Se resalta que algunos estímulos pueden activar diferentes sistemas simultáneamente. También destacamos que los alérgenos son sólo uno más de los estímulos ambientales posibles, y que en la práctica clínica se debe tener presente que asma y alergia no siempre caminan juntos.

SIGNIFICADO CLÍNICO DEL BRONCOESPASMO

Tras un broncoespasmo frecuentemente subyace el asma, pero también otras en-

tidades clínicas diferentes, tales como la bronquitis espástica del lactante, la tos crónica infantil, e inclusive las neumonías recidivantes (26, 27). Todas estas entidades se basan en una alteración del equilibrio normal entre mecanismos constrictores y dilatadores del bronquio. Este equilibrio alterado y desviado hacia un predominio de la constricción, es lo que se ha dado en llamar Hiperreactividad Bronquial (HB). La HB frecuentemente se define como, la condición que poseen algunas personas, por la que sus vías respiratorias muestran una respuesta broncoconstrictora mucho mayor, frente a diferentes estímulos, respecto de las que no la poseen (18).

En la actualidad no es posible hablar de broncoespasmo y asma sin hacerlo también del concepto hiperreactividad bron-

TABLA II. ESTIMULOS CAPACES DE PROVOCAR BRONCOCONSTRICCIÓN

ESTIMULO	MECANISMO PRINCIPAL QUE SE ACTIVA
I) FISICOQUIMICOS	
Hiperventilación	
Aire frío	
Niebla	
Ejercicio	Receptor irritativo ?
Ozono	Células-Mediadores ?
Acido Cítrico	
NO ₂ , SO ₂ , NH ₃	
Humo de tabaco	
MBS	Receptor irritativo
Solución salina	
Polución	
Reflujo GE	Vagal-Colinérgico ?
II) DROGAS	
AAS	Mediador (LT, Tx)
Otros ANE	
Carbacol, Metacolina	Recept. Muscarínico
III) ALERGENOS	Células-Mediadores
IV) INFECCIONES VIRICAS	Receptor irritativo
	Mediadores
	Atopia ?

MBS: Metabisulfito sódico (conservante alimentario)

AAS: Acido acetil-salicílico

ANE: Antiinflamatorios no esteroides

Lt: Leucotrienos.

Tx: Tromboxanos.

quial. A continuación se comentarán superficialmente, los aspectos más sobresalientes de lo que hoy se conoce sobre la HB.

La HB está presente en aproximadamente un 8-10 % de la población general no fumadora y previamente sana (28, 29). La relación entre HB y asma es múltiple, y así hoy se conoce que:

— Aunque no todos los asmáticos son atópicos, ni todos los atópicos padecen as-

ma (17, 30), sí se puede decir que la gran mayoría de los asmáticos tienen como requisito una HB (3, 16). Hasta tal punto es así, que la American Thoracic Society, incluye la presencia de HB, como una condición para definir el asma (31). A pesar de la estrecha correlación entre asma y HB, ambas no pueden ser consideradas como términos sinónimos, ya que sujetos no asmáticos pueden presentar HB.

— La HB no guarda correlación con la predisposición alérgica, pues los niveles de

IgE sérica no están de acuerdo con la presencia de HB (29).

— La HB puede ser una predisposición inherente al sujeto, congénita, heredada, pero independientemente de la atopia (3, 16, 29, 32).

— Las condiciones ambientales, en algunos casos, pueden favorecer el desarrollo de HB (16, 33). La atopia, y la reacción atópica en la mucosa bronquial, puede favorecer el desarrollo de HB. También las infecciones bronquiales pueden propiciar la aparición de HB (13, 16, 32). El mantenimiento de la lesión-inflamación de la mucosa bronquial, sería la expresión de una incapacidad del sujeto para detener dichos procesos. En estos casos hablamos de HB adquirida. Es clásico que la HB inespecífica, aumenta en pacientes alérgicos al polen, tras la estación de la polinización (34). Este aumento transitorio de la HB sólo ocurrirá en asmáticos que presentan reacción asmática tardía (20).

— Las causas de la HB son desconocidas. Hay varias teorías que tratan de explicarla. Las más verosímiles, a la vista de los actuales conocimientos son:

- a) *Una minusfunción beta-adrenérgica*: Se ha demostrado que la administración de catecolaminas a los asmáticos, promueve unos menores efectos cardiovasculares a lo esperable. Sus linfocitos producen menos AMP, tras el estímulo beta-adrenérgico. Poseen menor número de beta-receptores. Este mecanismo no ha de ser el único implicado, porque los beta-bloqueantes no incrementan la HB en personas normales. Además los asmáticos suelen responder con broncodilatación a la administración de beta-agonistas. Más verosímil parece la existencia de una reversión funcional de los beta-receptores hacia alfa-receptores,

pero ello quizá sea el resultado de una sobreestimulación beta-adrenérgica secundaria al tratamiento (16).

- b) *Predominio alfa-adrenérgico*: Apoyado por la existencia de mayor número de alfa-receptores en los asmáticos. No parece ser mecanismo importante, pues el beneficio proporcionado por los alfa-bloqueantes no es notable.
- c) *Hiperactividad parasimpática colinérgica*: Apoyada por el efecto terapéutico observado con la atropina y el ipratropio. En cualquier caso, estas sustancias no bloquean la constricción producida por toda clase de estímulos.
- d) *Minusfunción del sistema inhibitorio no adrenérgico, no colinérgico*. Su principal inconveniente es no estar plenamente confirmada su existencia en el bronquio, y el que el VIP, administrado intravenosamente, no influye apreciablemente en el broncoespasmo producido artificialmente en asmáticos (18).
- e) *La inflamación de las vías aéreas y la consiguiente lesión epitelial*: En esta situación quedan «expuestos» los receptores irritativos, y parece demostrado que ello produce el desarrollo de HB (33, 35). La auto-perpetuación de la lesión epitelial, junto con una incapacidad para la recuperación de este epitelio, podría explicar, a largo plazo, el mantenimiento de una HB (13). El estímulo capaz de lesionar la mucosa puede ser atópico o no. En ocasiones existe una «colaboración» entre diferentes estímulos, y así se ha visto que el desarrollo de broncoespasmo frente al virus respiratorio sincitial, está en relación con el hecho de que el paciente desarro-

lle enticuerpos de naturaleza IgE específica frente a dicho virus (36).

- f) *Alteración en la regulación de la concentración intracelular del calcio.* El papel del calcio (Ca), como mensajero intracelular en muchos tipos de células, se ha demostrado necesario en procesos tales como: contracción del músculo liso, secreción mucosa, liberación de mediadores, conducción del impulso nervioso y en el desplazamiento de células inflamatorias. Ha sido propuesto un modelo especulativo, por el cual, el sujeto hiperreactivo poseería un defecto de membrana, en la célula muscular lisa, que favorecería la entrada del Ca a su interior y por consiguiente se incrementaría su contractilidad (37). Los bloqueantes de los canales del Ca, Verapamil, Nifedipina, Diltiazem, cierran los canales «potencial-dependiente», y en algunos casos, como en el asma inducido por ejercicio o por la serotonina, han demostrado ser beneficiosos. No

resuelven el problema cuando el mecanismo implicado es la liberación de mediadores desde las células cebadas, o en el broncoespasmo inducido por histamina, o la ACCH. En estas situaciones se precisan además los canales operados por receptor, que no son influidos por los antagonistas del Ca antes mencionado.

Es posible que los mecanismos inmunológicos (humorales) y neurogénicos, revisados hasta aquí, estén implicados en el desarrollo de la HB. Ambos no son excluyentes, pueden estar incluso relacionados y ser interdependientes (38). Es improbable que sólo un mecanismo sea el responsable de la HB (39).

En la actualidad, los estudios se centran en el conocimiento profundo de los neuropéptidos y de los mediadores químicos, sobre todo de aquellos que tienen mayor implicación en la respuesta asmática tardía (LTB₄ y AGPC), porque su asociación con la HB, puede poner en la pista del desarrollo de nuevas drogas antiasmáticas (13, 19, 20, 39).

BIBLIOGRAFIA

1. WELLIVER, R. C.: *Infecciones víricas y enfermedades obstructivas de las vías respiratorias en los primeros años de vida.* Clin. Ped. N., 1983; 5: 803-811.
2. WILLIAMS, H.; McNICOL, K. N.: *Prevalence, natural history, and relationship of wheezy, bronchitis and asthma in children. An epidemiological study.* Br. Med. J., 1969; 8: 321-325.
3. MONTSERRAT CANAL, J. M.; PICADO VALLES, C.; SALA ROMANO, H.: *Hiperreactividad y asma bronquial.* Fargraf S.A., Barcelona, 1985.
4. *Asma infantil.* Lancet (ed. esp). 1984; 4: 42-43.
5. PASCUAL MARCOS, C. Y.: *Peculiaridades del asma en los dos primeros años de vida.* Monografías de Pediatría, 1982; 1: 94-99.
6. OJEDA CASAS, J. A.; MARTÍN ESTEBAN, M.: *Introducción, concepto, epidemiología y evolución del asma infantil.* Monografías de Pediatría, 1982; 1: 14-23.
7. COBOS BARROSO, N.; LIÑAN CORTÉS, S.: *Síndrome obstructivo bronquial en la infancia.* Sandoz S.A.E., S. A., Barcelona, 1984.
8. OJEDA CASAS, J. A.: *La reacción asmática.* Monografías de Pediatría, 1982; 1: 24-35.
9. DENNY, F. W.; CLYDE, W. A.: *Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children.* J. Pediat., 1986; 5: 635-646.
10. BERQUIST, W. E.; RACHELEFSKY, G. S.; KADDEN, M.; SIEGEL, S. C.; KATZ, R. M.; FONKALS-RUD, E. W.; AMENT, M. E.: *Gastroesophageal reflux-associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children.* Pediatrics, 1981; 68: 29-35.

11. HILL, J.; FIRER, M. A.; SHELTON, M. J.; HOSKING, C. S.: *Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunological findings*. J. Pediatr., 1986; 109: 270-276.
12. SMYTH, J. A.; TABACHNIK, E.; DUNCAN, W. J.; REILLY, B. J.; LEVINSON, H.: *Función pulmonar e hiperreactividad bronquial a largo plazo en supervivientes de displasia broncopulmonar*. Pediatrics (ed. esp.), 1981; 12: 189-194.
13. BARNE, P. J.: *El asma como reflejo axónico*. Lancet (ed. esp.), 1986; 8: 398-401.
14. EWER, T. C.; STEWART D. E.: *Mejoría de la hiperrespuesta bronquial en pacientes con asma moderado después del tratamiento con una técnica hipnótica: un estudio controlado y aleatorio*. Br. Med. J. (ed. esp.), 1987; II: 75-80.
15. EDITORIAL: *Asma nocturna*. Lancet (ed. esp.), 1983; 2: 432-433.
16. OJEDA CASAS, J. A.: *Etiopatogenia: I. Hiperreactividad bronquial*, en *Asma Infantil*, CEA S. A., Madrid, 1985; 47-57.
17. NEIJENS, H.; DUIVERMAN, E. J.; KERREBIJN, K. F.: *Reactividad bronquial en los niños*. Clin. Ped. Nort., 1983; 5: 813-829.
18. RUBIO SOTÉS, M.; GONZALO REQUES, F.; COLÁS SANZ, C.: *Asma bronquial: Fisiopatología, en Tratado de alergología e inmunología clínica*. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, 1.^a ed. Tomo III. Luzán, S.A. de ed. 1985; 83-107.
19. KONIG, W.: *II-2, Mediators in asthma*. Allergol. et Immunopathol., 1986; suppl. X: 49-55.
20. FAIRFAX, A. J.: *VII-6, The pharmacology of the late asthmatic response*. Allergol. et Immunopathol., 1986; suppl. X: 179-183.
21. BERMAN, B. A.: *Cromoglicato disódico: pasado, presente y futuro*. Clin. Ped. N., 1983; 5: 897-911.
22. DIXON, M.; JACKSON, D. M.; RICHARDS, I. M.: *The effect of sodium cromoglycate on lung irritant receptors and left ventricular receptors in anaesthetized dog*. Br. J. Pharmacol., 1979; 67: 569-574.
23. RICHARDS, I. M.: *Modo de acción humoral y nerviosa del cromoglicato sódico*. Conferencia Internacional sobre Hiperreactividad Bronquial, La Haya, Mayo 1982. Ed. por SEARLE Ibérica S.A.
24. HIRSMAN, C. A.; EDELSTEIN, G.; PEFT, S.; WAYNE, R.; DOWNES, H.: *Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways*. Anesthesiology, 1982; 56: 107-111.
25. RODRÍGUEZ DE LA VEGA, A.: *Hiperreactividad bronquial*. Allergol. et Immunopathol., 1986; 5: 363-367.
26. EIGEN, H.; LAUGHLIN, J. J.; HOMRICGHAUSEN, J.: *Neumonía recidivante en la infancia y su relación con la hiperreactividad bronquial*. Pediatrics (ed. esp.), 1982; 14: 347-353.
27. CLOUTIER, M. M.; LAUGHLIN, G. M.: *Tos crónica en la infancia: una manifestación de hiperreactividad de las vías respiratorias*. Pediatrics (ed. esp.), 1981; 11: 14-20.
28. SALA, H. L.: *Hiperreactividad bronquial en una población de referencia*. Tesis Doctoral. Barcelona, 1982.
29. LONGO, G.; STRIANATI, R.; POLI, F.; FUMI, F.: *Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity*. AJDC, 1987; 141: 331-334.
30. ASPEREN, P.; KEMP, A.; MELLIS, C. M.: *Estudio prospectivo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad atópica en la infancia*. Acta Ped. Scand. (ed. esp.), 1984; 1: 65-71.
31. MORTAGY, A. K.; HOWELL, J. B. L.; WATERS, W. E.: *Síntomas respiratorios y reactividad bronquial: identificación de un síndrome y su relación con el asma*. Br. Med. J. (ed. esp.), 1987; 2: 59-66.
32. JAGER, L.: *I-2, Factors of bronchial hyperreactivity in atopic asthma*. Allergol. et Immunopathol., 1986; suppl. X: 18-24.
33. EMPEY, D. W.: *Hiperreactividad inducida en humanos*. Conferencia Internacional sobre la hiperreactividad Bronquial, La Haya, Mayo 1982. Ed. por SEARLE Ibérica S.A.
34. BOULET, L. P.; ALTOUNYAN, R. E. C.: *Changes in histamine and atropine responsiveness as a guide to diagnosis and evaluation of therapy in obstructive airways disease*, en Pepys, Frankland, *Sodium Cromoglycate in Allergic Airways Diseases*, pp 47-53, Butterworth, London, 1970.
35. NADEL, J. A.: *Mecanismos de la hiperreactividad de las vías aéreas respiratorias*. Conferencia Internacional sobre la Hiperreactividad Bronquial, La Haya, Mayo 1982. Ed. por SEARLE Ibérica S.A.
36. WELLIVER R. C.; WONG, D. T.; SUN, M.; MIDOLETON, E. Jr.; VAUGHAN, R. S.; OGRA, P. L.: *The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretion after infection*. New Engl. J. Med., 1981; 305: 841-847.
37. TRIGLE, D. J.: *Papel del calcio en la función muscular lisa y su relación con la reactividad de las vías respiratorias*. Conferencia internacional sobre la Hiperreactividad Bronquial, La Haya, Mayo 1982. Ed. por SEARLE Ibérica S.A.
38. BELLANTI, J.: *I-IV, Immunologic bases of allergic bronchial hyperreactivity*. Allergol. et Immunopathol., 1986; (suppl. X): 29-31.
39. POWELS, R.: *I-3, The modulation of non-specific bronchial reactivity*. Allergol. et Immunopathol., 1986; (suppl. X): 25-38.