

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA  
SERVICIO DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO

**ASMA BRONQUIAL: EVOLUCION  
CLINICA Y FUNCIONAL.  
FACTORES PREDICTIVOS**

Trabajo presentado por M<sup>a</sup> EMILIA NAVASCUÉS MARTINEZ,  
Licenciada en Medicina y Cirugía, para optar al grado  
de Doctor.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN *Medicina*

Curso de 19 *90* a 19 *91*

Folio *42*

Número *225*

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.<sup>o</sup> *Manuel*  
*Marquez*, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente  
tema, que libremente había elegido: *Amor desigual. Estudio sobre el*  
*amor y sus causas físicas y psicológicas*

Terminada la lectura y contestadas las objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este  
lo calificó de *lto "cum laude" por unanimidad.*

Granada *15* de *Abril* de 19 *91*

EL PRESIDENTE

El Secretario del Tribunal

*[Signature]*

Fdo:

Fdo:

*José Hernández Ruiz*

EL VOCAL

EL VOCAL

EL VOCAL

*[Signature]*

*[Signature]*

Fdo:

Fdo:

Fdo:

*[Signature]*

*[Signature]*

*[Signature]*

FIRMA DEL GRADUANDO

*[Signature]*

*A mis padres*

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Doctor D. José de la Higuera Torres-Puchol, por aceptar la dirección de esta Tesis, así como por el interés mostrado en la misma.

Al Profesor Doctor D. Juan Morente Campos, que me animó a iniciar este trabajo y cuyos permanentes y acertados consejos han contribuido a la realización del mismo.

A la Dra. Dña. Rosario Cabello Salas, por su constante estímulo científico y ejemplo humano, que ha constituido una inestimable ayuda para la feliz conclusión de la presente Tesis.

Al Profesor D. Juan de Dios Luna del Castillo, por su valioso asesoramiento en cuestiones estadísticas, así como al Profesor J. Mariano Ruiz de Almodovar.

Al Dr. Javier Gómez Jimenez por su colaboración en la realización del material gráfico.

Al resto del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Granada y a quienes de una u otra forma me prestaron su ayuda.

## INDICE

	<u>Pag.</u>
INTRODUCCION .....	1
I. Recuerdo histórico y definición de asma .....	2
II. Clasificación del asma .....	5
III. Fisiopatología .....	7
IV. Patología .....	13
V. Epidemiología. Factores que inciden en el asma .	14
VI. Consideraciones clínicas .....	17
VII. Diagnóstico .....	21
VIII. Evolución y pronóstico .....	28
HIPOTESIS .....	30
MATERIAL Y METODOS .....	32
I. Recogida de material .....	33
II. Metodología .....	40
III. Método estadístico .....	44
RESULTADOS .....	46
I. Análisis clínico general .....	47
II. Análisis funcional general .....	59
III. Correlación de variables clínicas con significación estadística .....	63
IV. Correlación de parámetros funcionales con variables clínicas .....	98
V. Análisis multivariante .....	151
VI. Comportamiento funcional .....	162
DISCUSION .....	167
CONCLUSIONES .....	188
BIBLIIGRAFIA .....	193

# INTRODUCCION

## I. RECUERDO HISTORICO Y DEFINICION DE ASMA

La palabra "asma" deriva del griego y significa "jadeo". Originalmente se utilizó como término general para describir los síntomas de casi todas las enfermedades respiratorias y como sinónimo de dificultad para respirar.

Aunque el asma se reconoce desde los tiempos de Hipócrates (Thompson y Thompson, 1985), las primeras exposiciones detalladas no aparecieron hasta la segunda centuria de la Era Cristiana, cuando escribió sobre él Aretes de Capadocia y Galeno. El "Tratado sobre asma" fue compuesto por Maimónides en el siglo XII y sus efectos perduraron mucho tiempo.

Durante el Renacimiento se hicieron algunas observaciones relacionadas con la naturaleza del asma. En 1552, Girolano Cardano mejoró esta enfermedad en el Arzobispo Hamilton de St. Andrews, eliminando el colchón y las almohadas de plumas que usaba. En 1662, Van Helmont relacionó los síntomas asmáticos con los cambios estacionales y notó que algunas reagudizaciones se debían a inhalantes o alimentos.

En el Siglo XIX se hicieron muchos avances en numerosos aspectos de esta patología. El avance más notable sobre fisiopatología se debe a John Eberle en 1830, quien en su libro "A Treatise on the Practice of Medicine" afirmaba que:

"la opresión de respiración se debe a ingurgitación vascular de la mucosa bronquial, que da lugar, por tumefacción de esa membrana, a disminución mecánica de células y conductos bronquiales, con la obstrucción consiguiente que impide la entrada normal del aire en los pulmones".

En 1900, el asma comenzó a ser considerado como la respuesta pulmonar a la sensibilización previa frente a diversas sustancias. En 1918, Walker propuso una clasificación etiológica, sobre la base de las respuestas a las pruebas cutáneas. Utilizó los términos Intrínseco y Extrínseco y propuso la hipótesis de que los pacientes con asma bronquial extrínseco eran alérgicos a ciertos alergenios ambientales, mientras que el tipo intrínseco constituía la expresión de una sensibilidad frente a bacterias internas.

El asma es una de las enfermedades que más problemas plantean para su definición. Gross (1980) refiriéndose a esta problemática citó a Permutt, que decía: "El asma es parecido al Amor, todos sabemos qué es, pero ¿quién confiaría en la definición de otro?". Esto probablemente se debe a que la etiología o etiologías del asma son oscuras, sus manifestaciones clínicas diversas y sus mecanismos fisiopatológicos aparentemente múltiples, incluso coincidentes con otras patologías, teniendo a veces que decidir "qué es asma y qué no".

No obstante, definir esta enfermedad es necesario, como lo demuestran los numerosos intentos realizados (Ciba Foundation Guest Symposium, 1959; American Thoracic Society, 1962; Scadding, 1976). Por otra parte, al ir profundizando en los conocimientos fisiopatológicos se han ido adaptando las nuevas definiciones y así, la American Thoracic Society (1962) introdujo el término de hiperreactividad bronquial, al definir el asma como "una enfermedad caracterizada por una reactividad aumentada de traquea y bronquios principales ante diversos estímulos, que se manifiesta por un estrechamiento difuso de las vías aéreas, cuya intensidad cambia de modo espontáneo o como consecuencia de la terapia". Además, el concepto anterior de reversibilidad parcial o total era sustituido por intensidad modificable.

Durante casi dos décadas no se introducen nuevos conceptos hasta que en los últimos años, y teniendo en cuenta la importancia de los fenómenos inflamatorios en el asma, ha sido definida por algunos como "bronquitis eosinofílica crónica" (Barnes, 1989).

## II. CLASIFICACION DEL ASMA

El descubrimiento de la Ig E (Ishizaka e Ishizaka, 1967; Johansson y Bennich, 1967) condujo a la diferenciación de asma extrínseco o alérgico y asma intrínseco o no mediado por Ig E, de origen desconocido.

No obstante, los factores desencadenantes de las crisis son bien conocidos y pueden ser: alergenicos (aerosoles, alimentos, sistémicos), medicamentos ( $\beta$ -bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos), irritantes químicos (gases, aerosoles de agentes no alérgicos), infecciones (virus, bacterias, hongos) y estímulos psicológicos (Yellowless y Kalucy, 1990).

El dilucidar si se trata de una patología congénita o adquirida es todavía una cuestión de debate. Se correlaciona con otras enfermedades atópicas y se relaciona con una historia familiar de enfermedades mediadas por Ig E, encontrando mayor frecuencia de HLA-B8 y DW3 (Marsh et al., 1980). Las infecciones recurrentes también pueden ser desencadenantes de formación de Ig E, lo cual puede explicar los niveles incrementados de ésta en pacientes con asma intrínseco y la transición de asma extrínseco a intrínseco (Matthys, 1990).

El asma ocupacional se define como la presencia de síntomas característicos de asma que ocurren con la

exposición a agentes de provocación en el lugar de trabajo. Los síntomas y la broncoconstricción pueden ser demostrados mediante provocación con las sustancias específicas, y generalmente cesan o disminuyen al dejar el contacto con los agentes desencadenantes.

### III. FISIOPATOLOGIA

#### Fenómenos inflamatorios y Asma

Recientes estudios han revelado que la inflamación juega un papel importante en la hiperreactividad bronquial y asma (Barnes, 1989; Chung, 1986; Chhabra et al., 1989).

Análisis histopatológicos realizados en pacientes asmáticos fallecidos durante ataques de asma muestran que hay una marcada inflamación de la vía aérea, con infiltración de células inflamatorias, particularmente eosinófilos, interrupción del epitelio bronquial e hipersecreción mucosa.

Mediante lavado broncoalveolar (BAL) se han encontrado diversos tipos de células, como eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y linfocitos. Wardlaw et al. (1988) y Ferguson y Wong (1989) encuentran un elevado conteo de eosinófilos y macrófagos, apoyando sus hallazgos la hipótesis de que los macrófagos pueden ser importantes en el desarrollo de la hiperreactividad bronquial y del asma, pudiendo regular la reactividad bronquial, ya sea directamente o bien por reclutamiento de eosinófilos.

Los eosinófilos liberan distintos mediadores, incluyendo leucotrieno C<sub>4</sub>, factor activador plaquetario (PAF) y proteínas básicas, como proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica y neurotoxina eosinófilo-derivada, que son tóxicas para el epitelio bronquial y otras estructuras. En

animales, el PAF es un potente inductor del filtraje microvascular de la vía aérea, siendo el agente más potente descrito hasta ahora (Evans et al., 1986). Puede producir edema de pared bronquial y extravasación de plasma, lo cual puede influir en el desarrollo de hiperreactividad bronquial (Persson, 1986).

Wardlaw et al. (1988), tras un estudio de BAL en 17 pacientes con asma atópica leve y 14 controles no asmáticos, refieren que el grado de activación eosinofílica y degranulación son más importantes en el desarrollo de la hiperreactividad bronquial que tan solo la presencia "per se" de eosinófilos en la vía aérea.

Los neutrófilos se relacionan con la "provocación" producida por factores tóxicos, como ozono (Fabbri et al., 1984) y agentes industriales, pero raras veces se encuentran después de la inhalación de alérgeno, antes de la llegada de eosinófilos. Aunque producen algunos factores que pueden inducir hiperractividad bronquial (O'Byrne et al., 1984), su papel en el asma humano es incierto (Hulbert et al., 1985).

En el asma se han implicado diferentes mediadores, los cuales pueden dar lugar a muchos de los hallazgos patológicos encontrados, actuando sobre la vía aérea. Estos mediadores tales como histamina, prostaglandinas y leucotrienos contraen la musculatura lisa de la vía aérea, incrementan el filtraje microvascular, incrementan la secreción mucosa y atraen otras

células inflamatorias, siendo posible que la interacción entre estos mediadores inflamatorios justifique la hiperreactividad bronquial (Neijens, 1990).

#### Hiperreactividad Bronquial

La hiperreactividad bronquial, definida como una sensibilidad extrema de la vía aérea a reaccionar frente a diversos estímulos físicos, químicos y farmacológicos (Boushey et al., 1980), es uno de los hechos característicos del asma bronquial, siendo un criterio diagnóstico de la enfermedad.

Para algunos autores, dicha hiperreactividad se relaciona estrechamente con la severidad del asma, la frecuencia de los síntomas y la necesidad de tratamiento (Juniper et al., 1981). No obstante, otros autores afirman que la relación entre asma e hiperreactividad bronquial es incierta y controvertida (Lee et al., 1983; Bleecker, 1985; Britton y Tattersfield, 1986).

Aunque la medida de la hiperreactividad bronquial inespecífica es bien aceptada y ampliamente utilizada como materia de investigación en el asma (Chhabra, 1986), su papel en el manejo diario del paciente asmático no está bien definido (Hargreave et al., 1981). Mientras unos autores afirman que los sujetos con mayor grado de reactividad bronquial inespecífica tienen un asma más severo (Makino,

1966; Tanley et al., 1975; Murray et al., 1981), e  
opinan lo contrario (Kiviloog, 1973; Rubinfeld y Pain, 1977;  
Asher et al., 1988).

Otra cuestión debatida es el valor pronóstico de la hiperreactividad y si debe ser tenida en cuenta para determinar la necesidad o no de tratamiento. En este sentido, Chhabra et al. (1989) afirman que el grado de reactividad bronquial, valorado mediante test de provocación con histamina, no refleja la severidad clínica del asma y no es un indicador fiable del pronóstico, ni de las necesidades terapéuticas, y cuya medida, por lo tanto, ayuda muy poco en el manejo clínico diario de la enfermedad.

#### Factores Inmunoreguladores

El estudio de los factores inmunoreguladores es el paso final en el estudio de los mecanismos que conducen a la hiperreactividad bronquial y asma.

Los linfocitos T tienen un papel importante en la regulación de la respuesta celular por eosinófilos y otras células inespecíficas y así determinan la incidencia y el grado de inflamación bronquial. Neijens (1990) y Frew et al. (1989) encontraron infiltración por linfocitos T (CD<sub>3</sub>+ / CD<sub>4</sub>+) junto con activación de células T (receptor IL-2) en sujetos atópicos con reacción cutánea retardada inducida por

alergeno. Estos cambios se acompañaron de activación o infiltración de eosinófilos.

Actualmente se cree que los linfocitos T están presentes y activos en las reacciones alérgicas cutáneas y bronquiales. Hay estudios "in vivo" que evidencian que los linfocitos T tienen potencia de inducir activación de eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. Además, la relevancia clínica de los linfocitos T en el asma se ha puesto de manifiesto al observar que, durante las exacerbaciones del proceso, se incrementa el número de dichos linfocitos (Neijens, 1990)

#### Neurotransmisores y Asma Bronquial

El Sistema Nervioso Autónomo regula muchos aspectos funcionales de la vía aérea e influye en el tono de su musculatura lisa, en la producción de secreciones, en el flujo sanguíneo y en la permeabilidad microvascular. En las enfermedades inflamatorias, los nervios de la vía aérea pueden aumentar o modular la respuesta inflamatoria.

Dado que en episodios de asma, los cambios en el tono broncomotor ocurren con rapidez, desde hace años se ha sugerido que puede existir una alteración en el control del Sistema Nervioso Autónomo, con desequilibrio entre la vía excitatoria e inhibitoria, que daría lugar a una excesiva contractilidad de la vía aérea (Boushey et al., 1980).

Se han propuesto varios tipos de defectos del sistema nervioso, bien por aumento en los mecanismos de excitación colinérgicos,  $\alpha$ -adrenérgicos y no adrenérgicos - no colinérgicos (NANC), bien por disminución en los mecanismos de inhibición  $\beta$ -adrenérgicos y NANC (Barnes, 1990).

Desde que se conoce el importante papel que juega la inflamación en el asma, ha aumentado la posibilidad de que exista una interacción entre mecanismos inflamatorios y neurales (Barnes, 1986). Los mediadores inflamatorios pueden regular o facilitar la liberación de neurotransmisores o pueden actuar sobre receptores autonómicos. Igualmente, mecanismos neurogénicos pueden contribuir a la reacción inflamatoria en la pared de la vía aérea.

Aunque el Sistema Nervioso Autonómico clásico ha sido ampliamente investigado en el asma, recientemente la atención se centra en el posible papel de los nervios NANC y neuropéptidos. Aunque el papel directo de los nervios NANC en la regulación del calibre de la vía aérea es incierto, cada vez hay mayor evidencia de que hay neuropéptidos que pueden actuar como neurotransmisores de nervios NANC, y muchos de ellos se han identificado en la vía aérea de humanos, con efectos potentes sobre muchos aspectos funcionales de la vía aérea (Barnes, 1987).

#### IV. PATOLOGIA

Las alteraciones estructurales clásicamente descritas en el asma se basan fundamentalmente en estudios autópsicos realizados en sujetos fallecidos en status asmático. Hay alguna información de biopsias bronquiales y análisis de esputo.

Se ha descrito aumento glandular, hipertrofia de músculo liso, infiltrado inflamatorio que incluye eosinófilos, células plasmáticas, linfocitos y algunos leucocitos polimorfonucleares, descamación del epitelio y engrosamiento de membrana basal.

Análisis realizados en pacientes sintomáticos, con asma de larga evolución, que han fallecido sin status, reflejan similares alteraciones, aunque los cambios no son tan marcados como cuando fallecen en status (Sobonya, 1984).

En pacientes en fase asintomática hay pocas descripciones. No obstante, mediante el estudio de algunas biopsias, se han encontrado tapones mucosos residuales y, por examen ultraestructural, se ha observado que las células epiteliales están dañadas de forma severa (Laitinen, 1985).

## V. EPIDEMIOLOGIA. FACTORES QUE INCIDEN EN EL ASMA

La interpretación de la literatura sobre la historia natural del asma y epidemiología es difícil, debido a las diferentes metodologías y criterios diagnósticos en los diferentes estudios (Bronnimann y Burrows, 1986; Kelly et al., 1987; Martin et al., 1980; Ellis, 1983; Lee et al., 1983).

### Prevalencia Edad/Sexo

La mayoría de los autores (Ellis, 1983; Martin et al., 1980; Blair, 1977) coinciden en que en la infancia hay un predominio de varones sobre hembras, en proporciones que varían entre 1.3/1 a 3.3/1.

En la adolescencia, el porcentaje es prácticamente similar en ambos sexos y en la edad adulta es más frecuente en hembras (Wormald, 1977; Pearson, 1958).

### Infección

Las infecciones en el tracto respiratorio son un factor importante en el desarrollo de episodios de asma. Para Pearson (1958), la infección es el principal factor en relación con ataques asmáticos en la primera década de la vida y después de los 30 años de edad. Según su estudio en 625 pacientes, seguidos durante un período de 6 años, las

crisis motivadas por infección son más persistentes y difíciles de tratar que las que no lo son.

En un estudio llevado a cabo por Weis (1958) se relaciona la existencia de infecciones respiratorias agudas en la infancia (bronquiolitis y neumonías) con la manifestación posterior de hiperreactividad bronquial.

Sin embargo, en opinión de otros autores, no hay confirmación epidemiológica entre asma e infecciones bacterianas o sinusitis (Berman et al., 1974; Evans et al., 1973; Stevenson et al., 1975).

Las infecciones virales sí son consideradas como precipitantes de crisis de asma, tanto en niños como en adultos (Minor et al., 1974; Horn et al., 1979). El mecanismo por el que esta infección induce broncoespasmo ha sido estudiado por Velliver et al. (1981), mostrando asociación entre la presencia de anticuerpos Ig E específicos para el virus sincitial respiratorio y crisis de sibilancias en niños infectados por el virus.

Los agentes virales también pueden inducir un reflejo broncoconstrictor, al dañar la membrana mucosa por estimulación de los receptores irritantes del vago, el cual termina en las células de revestimiento epitelial de la vía aérea.

## Tabaco

El hábito tabáquico puede favorecer la reactividad de la vía aérea, habiéndose propuesto varios mecanismos por los cuales puede producirse esta relación tabaco-hiperreactividad bronquial, que fundamentalmente son: inflamación bronquial crónica, daño epitelial y disminución de función pulmonar (Neijens, 1990).

## VI. CONSIDERACIONES CLINICAS

Es bien conocida la presentación clínica del asma, caracterizada por episodios de obstrucción bronquial desencadenados por estímulos que pueden ser o no ser reconocidos (Woolcock, 1988). Otras veces, síntomas menos claros, como crisis tusígenas, pueden ser una variante de esta enfermedad.

Su frecuencia es elevada en la infancia y de forma reiterada se ha afirmado que es una enfermedad limitada. Sin embargo, estudios prospectivos han demostrado que muchos pacientes aparentemente curados presentan sintomatología en el futuro. Además, hay evidencias que sugieren que, a pesar de la ausencia de manifestaciones clínicas, la hiperreactividad bronquial persiste durante años (de Benedictis, 1990).

Según la edad de presentación podemos observar diferentes modelos de enfermedad.

### Asma en la primera infancia

Hay diversos factores anatómicos y fisiológicos que favorecen la obstrucción de la vía aérea en esta edad, como son: el lento crecimiento de la vía aérea periférica durante los primeros años de vida; la disminución del recoil elástico del pulmón; la inestabilidad de caja torácica y diafragma; y

la escasez de comunicación entre alveolos y bronquiolos.

Otros hechos característicos del asma a esta edad son:

- Agravación durante el invierno, fundamentalmente porque las infecciones virales son los desencadenantes de las crisis.

- Confusión con bronquiolitis.

- El papel de la alergia mediada por Ig E es poco importante si se compara con su función en edades más tardías.

- El diagnóstico es difícil y se carece de la ayuda de otros estudios, como son los de función pulmonar.

- El tratamiento es difícil y muchas veces inapropiado (de Benedictis et al., 1990).

#### Asma en la segunda infancia

En esta edad hay una tendencia a experimentar mejoría y un predominio en sexo masculino sobre femenino. Los pacientes predispuestos genéticamente a desarrollar anticuerpos IgE en respuesta a exposición a alérgenos ambientales comienzan a expresarlos y los test cutáneos frente a diversos alérgenos son, con frecuencia, positivos (Zeiger, 1985). El diagnóstico es más fácil y ya se dispone del apoyo de los tests de función pulmonar. Con cierta frecuencia, sin embargo, la forma de presentación del asma es atípica, manifestando a veces, como ya habíamos reseñado, tos seca de predominio

nocturno, que se exacerba por ejercicio o aire frío, como único síntoma. Finalmente, el tratamiento suele ser satisfactorio y bien realizado, ya que los padres son los que se encargan de su aplicación.

#### Asma en la adolescencia

Uno de los hechos característicos de los adolescentes con asma es la negación de sus síntomas. Aunque realmente se encuentren asintomáticos, al realizar test de función pulmonar, se comprueba con frecuencia un significativo grado de obstrucción bronquial. El cumplimiento de la medicación suele ser dificultoso.

En la adolescencia, la prevalencia del asma por sexos tiende a equilibrarse. Esto parece relacionarse con dos factores: la mayor incidencia de nuevos casos en hembras y la mayor tendencia en varones a mejorar durante esta época de la vida (Martín, 1980).

Las manifestaciones clínicas del asma en la segunda década de la vida pueden mostrar gran variabilidad, exigiendo mucha precisión en su descripción. En esta edad, algunos estudios epidemiológicos han mostrado remisión clínica (Martín, 1980). No obstante, algunos adolescentes tienen una agravación importante sin que existan causas evidentes que lo justifiquen. Podría estar relacionado con el consumo de tabaco y/o mayor actividad física.

Aunque la tendencia general es a la mejoría, durante la adolescencia se pueden elevar los casos nuevos de asma. Esto puede ser debido a una manifestación de atopia a esta edad, o a un primer signo del desarrollo futuro de la triada consistente en: asma intrínseco, rinosinusitis y poliposis nasal e intolerancia a aspirina (de Benedictis et al., 1990).

Una última y significativa consideración del asma en la adolescencia es la mortalidad. Los fallecimientos por asma, aunque son relativamente raros, suelen ocurrir sobre los 15 años, siendo varios los factores que pueden influir en esto, como son: negación de síntomas y, por tanto, falta de atención médica; automedicación errática; realización de sobreesfuerzos sin tomar las precauciones debidas; y escasa relación entre paciente y equipo médico.

## VII. DIAGNOSTICO

El diagnóstico del asma se basa en la presencia de obstrucción variable de la vía aérea. La principal información para una correcta valoración la proporciona una detallada historia clínica del paciente. En el caso del asma extrínseco se deben correlacionar los síntomas con determinados hechos o exposiciones a diversos alérgenos (Reed, 1984).

Los test cutáneos, siempre que se realicen de forma correcta, con pocos alérgenos y seleccionados en base a los datos obtenidos de la entrevista con el paciente, ayudan al reconocimiento del asma mediado por IgE. Su sensibilidad es mayor que la de los estudios realizados "in vitro" mediante RAST. Sin embargo, son frecuentes los resultados de falsos positivos y falsos negativos, y tan solo en el caso de que exista correlación con la clínica son de utilidad.

En el caso de que no exista correlación entre datos clínicos y pruebas cutáneas o RAST, pueden estar indicados los test de provocación bronquial (Bryant y Burns, 1976). También son útiles en el caso del asma ocupacional debido a antígenos del medio laboral.

En base a las recomendaciones efectuadas por el grupo de trabajo en "Hiperreactividad Bronquial" seleccionado entre los miembros de la European Society of Clinical Respiratory

Physiology (SECPR), recogidas por Eisner et al. (1983), podemos decir que las indicaciones de la provocación bronquial son:

1) Diagnóstico de asma: ocasionalmente esta enfermedad se presenta con síntomas vagos o atípicos, tales como disconfort tras ejercicio o crisis tusígenas aisladas (Corrao et al., 1979). En estos casos la demostración de hiperreactividad bronquial puede ayudar a establecer el diagnóstico.

2) Investigación: pueden ser de utilidad en la investigación de la patogénesis del asma y también en la valoración del mecanismo de acción y eficacia de algunos agentes terapéuticos. En estos casos hay que ser extremadamente cuidadosos en el control de calidad de la técnica.

3) Otros casos: La necesidad de desarrollar test de provocación bronquial en otras situaciones clínicas es un tema debatido. Algunos grupos creen que son parte de la investigación y seguimiento de asmáticos, mientras otros mantienen que una historia cuidadosa es suficientemente adecuada.

Para su realización es necesario, aparte del adecuado material y personal humano preparado, disponer de equipo terapéutico de urgencia.

Como contraindicaciones podemos mencionar que las

medidas de función pulmonar no sean reproducibles, ya que entonces los resultados no se pueden interpretar con facilidad, y que los valores en basal de dicha exploración funcional estén afectados.

### Función Pulmonar

Los estudios de función pulmonar junto con la valoración clínica del paciente nos permiten establecer un diagnóstico correcto de asma bronquial en un alto porcentaje de casos.

El asma bronquial aguda es una enfermedad compleja, que se puede caracterizar fisiológicamente por obstrucción bronquial reversible, desigualdad de ventilación (Levine et al., 1970; McFadden y Lyons, 1968), cambios regionales en la relación ventilación/perfusión (Wagner et al., 1978; Wagner et al., 1987) e hipoxemia arterial (McFadden et al., 1968; Nowak et al., 1983).

En estos episodios agudos, es aceptado por la mayoría de los autores (Weng y Levison, 1969; Woolcock y Read, 1966) que el primer hecho fisiopatológico es un incremento de la resistencia de la vía aérea debido a broncoespasmo, edema de mucosa y aumento de secreción bronquial. Este aumento de resistencias se puede acompañar de flujos y capacidad vital (VC) disminuidos con elevación de capacidad residual funcional (FRC), volumen residual (RV), capacidad pulmonar total (TLC),  $RV/TLC$  y  $FRC/TLC$ .

Algunos autores (Meisner y Hugh-Jones, 1968) han estudiado la función pulmonar en pacientes con asma bronquial extrínseco y asma bronquial intrínseco sin encontrar diferencias en volúmenes pulmonares e intercambio gaseoso, observando que la  $\text{PaCO}_2$  es el único test de función pulmonar que difiere en ambos grupos, siendo mayor en los pacientes con asma intrínseco.

Los mecanismos implicados en el aumento de volúmenes pulmonares estáticos difiere según los diversos autores. Para Woolcock y Read (1966), el aumento en la resistencia espiratoria al flujo aéreo va a dar lugar a una progresiva elevación de FRC hasta una nueva posición de equilibrio pulmón-caja torácica.

Estos mismos autores, en 1968, y otros (Lemen et al., 1974) refieren que los incrementos en la TLC pueden resultar de cambios en las propiedades elásticas del pulmón, de la caja torácica, o de ambos.

Gold et al. (1967) estudiaron a un grupo de pacientes asmáticos, jóvenes y asintomáticos, pero con obstrucción bronquial, observando la existencia de hiperinsuflación, que atribuyeron a cambios en el recoil elástico pulmonar. No obstante, aunque estos cambios podrían elevar la FRC, al incrementar el volumen al cual el recoil de pulmón y caja torácica alcanzan el equilibrio, piensan que deben existir otros mecanismos para su explicación.

Estudios posteriores apuntan el importante papel que juegan los músculos respiratorios en el aumento de FRC (Roussos y Macklem, 1982). Para Muller et al. (1980, 1981), el aumento de volumen de reposo espiratorio es debido, al menos en parte, a la actividad mantenida del tono muscular inspiratorio a lo largo de la espiración. Igualmente, Martin et al. (1980) han demostrado que el incremento de FRC en el asma inducida está influido por una actividad persistente de los músculos inspiratorios intercostales y accesorios durante la espiración. Al mismo tiempo se reclutan músculos abdominales, lo que resulta en una configuración de la pared torácica que tiende a optimizar la función del diafragma.

La TLC es aquel volumen al cual la Presión Máxima Inspiratoria que puede ser generada por la pared torácica es totalmente disipada a través del pulmón (Mead et al., 1963). Como el pulmón se insufla hacia TLC, hay un progresivo incremento en la presión de recoil elástico, unido a una disminución en la capacidad de los músculos inspiratorios para generar presiones, probablemente debido a acortamiento y disminución de ventaja mecánica. El punto en el cual los dos llegan a ser iguales y opuestos determina la TLC.

Peress et al. (1976) estudiaron en fase aguda a un grupo de asmáticos especialmente entrenados y colaboradores. Durante los ataques agudos, su TLC (determinada pletismo-gráficamente) se elevó. Las curvas Presión-Volumen del pulmón

se desplazaron a la izquierda y la compliance se incrementó. Hubo un desplazamiento paralelo de las curvas Presión-Volumen de caja torácica, resultando en un aumento del recoil de esta estructura hacia fuera. Las curvas Presión-Volumen inspiratorias máximas del sistema global se desplazaron, de modo que, durante el ataque, los músculos inspiratorios fueron capaces de generar mayores presiones a cualquier volumen dado. Estos hallazgos indican que el aumento de TLC durante el broncoespasmo agudo resulta de una combinación de pérdida de recoil pulmonar, aumento de recoil de caja torácica hacia fuera e incremento de fuerza de contracción de los músculos inspiratorios.

En los períodos de remisión del asma, son numerosos los estudios que muestran que la función pulmonar permanece anormal (Beale et al., 1952; Gold et al., 1967; Palmer y Kelman, 1975; Sobol y Emirgil, 1976; McCarthy y Sigurdson, 1980; Kraepelien, 1959; Kraepelien et al., 1958; Blackhall, 1970).

A pesar de que está bien documentado que los pacientes asmáticos en fase asintomática tienen multiplicidad de alteraciones funcionales, también es cierto que estudios repetidos en ellos muestran gran variabilidad en sus hallazgos y en su respuesta al tratamiento.

No está claro si esas alteraciones representan alteraciones residuales de exacerbaciones previas o si

representan variación "de novo" en la vía aérea, que ocurre como respuesta a estímulos submurales del árbol traqueo-bronquial, o si ambos mecanismos están implicados.

Si son residuales, cabría preguntarse: ¿son modificables con tratamiento?, ¿cuanto tiempo habría que mantenerlo?, ¿cuál es la fisiología subyacente? y finalmente, ¿cuál es su significado?, ¿puede, por ejemplo, influir en el desarrollo de episodios agudos futuros?

Según McFadden (1975), los hallazgos más frecuentes serían:

- Como modelo espirométrico, la FVC está relativamente conservada, seguida del FEV<sub>1</sub> y flujos espiratorios máximos y flujo medio espiratorio.

- De los volúmenes pulmonares, el RV está más groseramente elevado que FRC, y de aquí que el REV e IC sean con frecuencia menores de lo normal. La TLC tiende a estar dentro de límites normales.

- Es frecuente observar moderada hipoxemia y desigualdad V/Q.

Para Weng y Levison (1963), en remisión solo permanece anormal el MMEF<sub>25-75</sub>, refiriendo que éste podría ser más sensible para valorar cambios residuales. Este hecho es también referido por otros autores (Sobol y Emirgil, 1976).

## VIII. EVOLUCION Y PRONOSTICO

De estudios epidemiológicos se pueden obtener algunos datos que pueden influir en el curso del asma bronquial. Estos factores serían:

- Sexo: En el estudio de Melbourne (McNicol y Williams, 1973) se observa mayor proporción de varones con asma severo a los 14 años. De los 14 a los 21, una mayor proporción de éstos tienen mejoría (Martin et al., 1980). Sin embargo, entre los 21 años y los 28, las hembras evolucionan mejor que los varones (Kelly et al., 1987).

- Edad de presentación: En este punto son conflictivos los distintos autores. Hay publicaciones que muestran que la edad de presentación temprana indica un pronóstico más favorable (Foucard y Sjoberg, 1984), un pronóstico peor (Jonsson et al., 1987) o que no incide en el pronóstico (Blair, 1977; Martin et al., 1980).

- Severidad de las crisis: La severidad de las crisis durante la infancia es de peor pronóstico. Los niños que tienen enfermedad muy severa están predestinados a mantener síntomas en la edad adulta (Martin et al., 1980).

- Historia familiar de atopia: si en pacientes de primer grado existe historia de asma o atopia, el riesgo de que en la infancia se desarrolle asma es mayor (Martin et al., 1982).

- Tabacc: La exposición al humo del tabaco en niños con asma es desfavorable. Algunos autores (Tager, 1988) refieren mayor susceptibilidad a obstrucción irreversible en la vía aérea periférica en adultos que estuvieron expuestos al tabaco de forma activa o pasiva durante su infancia. Otros, sin embargo, no confirman este hecho (Kelly et al., 1988).

- Función pulmonar: aunque la obstrucción bronquial es el hecho característico del asma, se conoce poco sobre los efectos de la función pulmonar en el curso natural de este proceso. El único dato que, según el estudio de Melbourne (Martin et al., 1982), puede predecir que persista broncoespasmo en los primeros años de la edad adulta es el FEV<sub>1</sub> reducido en la infancia. Sin embargo, éste no predice la severidad de las crisis.

- Tratamiento: No hay estudios que identifiquen con claridad si la terapia altera el curso natural de la enfermedad. El único estudio con largo tiempo de seguimiento sugiere que el tratamiento inadecuado en la adolescencia no influye en la posterior severidad del asma.

**HIPOTESIS**

Nuestra experiencia de la clínica y del estudio funcional respiratorio en pacientes con asma bronquial extrínseco nos mostraba que existían algunos pacientes cuyo comportamiento funcional no se ajustaba al habitual y clásicamente descrito como de tipo obstructivo. Por el contrario, tanto al inicio de la enfermedad como en su evolución, evidenciábamos en estos enfermos la existencia de volúmenes pulmonares estáticos y capacidades pulmonares reducidas.

Ante estos hallazgos nos hicimos la siguiente pregunta: ¿tiene el asma bronquial distintos comportamientos funcionales? Para intentar responderla se planteó el presente estudio, en el que nos propusimos los siguientes objetivos:

1. Conocer el comportamiento clínico y funcional de un grupo de pacientes con asma bronquial extrínseco.
2. Estudiar su evolución.
3. Buscar factores predictivos clínicos y/o funcionales.
4. De existir dichos factores:
  - ¿Cual o cuales de ellos marcarían el pronóstico?
  - ¿Entre cual o cuales de ellos podría haber relación?

**MATERIAL Y METODOS**

## I. RECOGIDA DE MATERIAL

### Pacientes examinados

Hemos seleccionado 163 pacientes de los vistos por primera vez en la consulta externa del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Granada que cumplían los siguientes requisitos:

1) Historia clínica de asma atópico, con positividad en los tests cutáneos realizados por escarificación a neumoalergenos habituales, que incluían: olivo (OL), árboles (AR), flores (FL), gramíneas (GR) y parietaria (PAR), polvo doméstico (P. DOM) y parásitos del mismo, D. Pteronissinus (D. PTER) y D. Farinae (D. FAR).

Se exigía correlación clínica con el resultado de dichos tests.

2) A los pacientes se les realizó además de anamnesis y exploración física:

- Hemograma con VSG.
- Glucosa, Urea y Electrolitos, en sangre.
- Rx de senos paranasales.
- Rx de tórax (proyección P.A. y lateral).
- Pruebas de función respiratoria, incluyendo:
  - \* Espirografía basal y test broncodilatador, cuando se constataba obstrucción en situación basal.

- \* Volúmenes pulmonares estáticos.
- \* Curva Flujo-Volumen.
- \* Resistencias (Raw): totales, inspiratorias y espiratorias.
- \* Gasometría arterial.

Las pruebas de función respiratoria fueron realizadas en nuestro laboratorio de Fisiopatología y se adaptaron en su realización y medida a las recomendaciones recogidas por Working Party en "Standardization of Lung Function Test" (1983).

Se empleó un Volutest Mijnhardt para las determinaciones espirográficas y Body Pletismógrafo Jaeger para determinación de FRC como volumen de gas intratorácico (TGV) por el método de interrupción.

Se obtuvo TLC como  $TLC = FRC + IC$  y RV como  $RV = FRC - ERV$ .

La FRC fue también determinada por el método de dilución de gas (Helio) en circuito cerrado mediante el espirógrafo Volutest conectado a un analizador UG45.

En el Pletismógrafo corporal, por el método de cabina cerrada y respiración tranquila, se determinó la resistencia de la vía aérea (Raw), expresada en  $cm H_2O/l/s$ , así como sus subdivisiones de resistencia inspiratoria, espiratoria y total, como el punto de máximo flujo inspiratorio y espiratorio.

La gasometría arterial se obtuvo tras reposo de 15 a 30 min., con análisis inmediato de una muestra de sangre heparinizada y obtenida de arteria radial o humeral, siendo la PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> y pH analizados en un IL1280. Los valores se expresaron en mm Hg.

Los valores predictivos fueron obtenidos de Kamburoff y Woitowitz (1972), para los adultos, y de Polgar y Promadhat (1971), para niños y adolescentes, siendo corregida la FRC para estos últimos mediante las ecuaciones de regresión recomendados por la S.E.P.A.R. (Sanchis-Aldás et al 1985).

3) Instauración de inmunoterapia y tratamiento médico preventivo.

4) Se les revisó de forma periódica durante varios años.

#### Variables analizadas

Del análisis de los cuatro criterios mencionados obtuvimos una serie de variables a analizar, cuyo protocolo reseñamos en la Figura 1. Estas variables eran las siguientes:

- 1.- Sexo.
- 2.- Edad.
- 3.- Población.
- 4.- Hábito tabáquico.
- 5.- Enfermedades asociadas.

6.- Sensibilización:

- GR, AR, FL, OL, PAR. (Pólenes).
- P. DOM, D. PTER, D. FAR. (Acaros).
- Pólenes + Acaros (Mixtos).

7.- Forma de inicio de la enfermedad: si desde el principio se presentaba broncoespasmo, o bien si inicialmente existía afectación de vías altas, fundamentalmente rinitis, y en el curso evolutivo se asociaba broncoespasmo, y a los años que pasaba de rinitis a asma.

8.- Años con enfermedad transcurridos al hacer el diagnóstico.

9.- Forma de presentación de las crisis de broncoespasmo:

- Con alérgeno.
- Con infección.
- Sin relación aparente.
- Si requerían tratamiento de urgencia.
- Si requerían hospitalización.

10.- Años con crisis de broncoespasmo.

11.- Papel de la infección en el curso de la enfermedad. Para ello consideramos síntomas rinosinuales y/o sinu-bronquiales; si estaban presentes o no, y en el primer caso si eran de intensidad moderada o importante, valorando para establecer esto severidad y frecuencia.

12.- Rx de senos paranasales.

13.- Rx de tórax.

14.- Auscultación respiratoria.

15.- Evolución clínica de la enfermedad. En ella consideramos tres posibilidades:

- Mala: cuando no observábamos mejoría en la clínica que refería el paciente al ser visto por primera vez o incluso se agravaba ésta, necesitando acudir al hospital para prescripción de tratamiento.

- Regular: cuando había una mejoría en el número y severidad de las crisis de broncoespasmo, aunque seguían presentándose, sin necesitar ser revisados fuera de las citas previstas.

- Buena: cuando había un control de las crisis, cediendo por completo o sólo se presentaban de forma aislada y recortada e intensidad leve.

16.- Inmunoterapia:

- Años con inmunoterapia.

- Interrupción: tanto por iniciativa propia como por prescripción facultativa.

- Retirada: por eficacia o ineficacia clínica.

17.- Tratamiento médico.

FIGURA 1

PROTOCOLO

Edad

Profesión

Población

Fumador | Si NO TIEMPO  
          | NO  
          | Exfumador TIEMPO

Diagnóstico | Pasa de Rinitis a A.B.  
              | Comienza como A.B.

Enfermedades Asociadas | SI  
                          | NO

Años de Evolución

Test cutáneos: GRAMINEAS (GR), ARBOLES (AR), FLORES (FL),  
(cruces) OLIVO (OL), PARIETARIA (PAR), POLVO  
DOMESTICO (P.DOM), D. PTERONISSINUS (D.PTER),  
D. FARINAE (D.FAR).

Crisis broncoespásticas  Desde Inicio.  
 En la evolución. Años.  
 Coincidentes con alérgeno.  
 Coincidentes con infección.  
 Sin relación aparente.  
 Requieren tratamiento de  
urgencia.  
 Requieren hospitalización.

NO  
Infección  Moderada  
 Importante

Normal  
Rx senos paranasales  Patológica

Rx tórax  Normal  
 P. Intersticial  
 Deformidades bronquiales  
 Tapones mucosos  
 Deformidad caja  cifosis.  
 escoliosis  
 Otros  otros

A. Respirat.  Normal  
 Patológica

roncus  sibilancias  
 estertores  crepitantes  
 hipoventil.  abolición mv.

Buena  
Evolución  Regular Causa aparente  
 Mala

#### TRATAMIENTO

Inmunoterapia  
Años

SI  
Médico  NO

SI Causa  
Interrupción  NO

SI Causa  
Retirada  NO

## II. METODOLOGIA

Una vez recogidas, las citadas variables fueron clasificadas según estuvieran en relación con:

### 1. Etiología del proceso:

#### 1.1. Tipo de sensibilización:

- Pólenes: cuando se presentaba positividad a uno o varios de los testados que incluían polen de olivo, árboles, flores, gramíneas y parietaria.
- Acaros: polvo doméstico y D. Pteronissinus y/o D. Farinae.
- Mixtos: si existía positividad a pólenes y ácaros.

#### 1.2. Forma de inicio:

- Asma.
- Rinitis y posteriormente asma.

### 2. Severidad del proceso:

#### 2.1. Forma de presentación de las crisis:

- Sin relación aparente.
- Sólo coincidentes con exposición al alérgeno responsable.
- Sólo coincidentes con infección.
- Coincidentes con alérgeno y con infección.

#### 2.2. Crisis que requieren tratamiento de urgencia y/o hospitalización.

3. Diagnóstico precoz o tardío de la enfermedad:

3.1. Años con enfermedad:

- $\leq$  5 años.
- 6-10 años.
- $>$  10 años.

4. Curso evolutivo de la enfermedad.

4.1. Evolución clínica:

- Buena.
- Mala.
- Regular.

A continuación establecimos correlaciones entre cada una de estas variables con el resto de ellas, y además las relacionábamos con:

- Factores epidemiológicos:

- \* Sexo.
- \* Población.
- \* Edad, que la dividimos de forma arbitraria en:
  - $\leq$  15 años.
  - 16-30 años.
  - $>$ 30 años.

- Factores de riesgo:

- \* Hábito tabáquico.
- \* Infección.
- \* Enfermedades asociadas.

- Exploración física y radiológica:

- \* A. Respiratoria.
- \* Rx senos paranasales.
- \* Rx tórax.

- Tratamiento:

- \* Inmunoterapia.
- \* Interrupción de la misma.
- \* Retirada.
- \* Tratamiento médico.

Igualmente, cada uno de estos factores de índole clínica se relacionaron con cada uno de los parámetros funcionales analizados.

Usando como variable de respuesta la evolución del individuo, y después de realizado el análisis univariante anterior, viendo el conjunto de factores que influían en la evolución clínica, se pasó a realizar un análisis multivariante para intentar establecer una regla que ayudara a pronosticar cómo iba a ser la evolución de un paciente partiendo de sus variables clínicas y funcionales.

Con objeto de disponer de unos grupos más equilibrados, lo que redundaría en una mejor aplicación de la técnica, la variable de respuesta se dividió en dos categorías que fueron:

- Evolución buena.

- Evolución no buena (englobando en esta las que habían sido catalogadas como evoluciones malas o regulares).

En último término, y para concluir nuestro estudio, quisimos ver el comportamiento funcional de nuestros pacientes. Para ello realizamos 3 grupos según los valores de  $TLC_p$  inicial:

- Grupo A:  $TLC_p < 100$

- Grupo B:  $TLC_p 100-120$

- Grupo C:  $TLC_p > 120$

A los grupos así obtenidos se les enfrentó, como anteriormente, con las variables clínicas y funcionales recogidas.

### III. METODO ESTADISTICO

Los métodos estadísticos empleados en la presente Tesis Doctoral se pueden dividir en dos grandes grupos:

- 1) Métodos univariantes.
- 2) Métodos multivariantes.

#### Métodos univariantes

Entre los Métodos Univariantes se podían hacer los grupos siguientes:

1. Cuando la variable de respuesta era un carácter cualitativo y el factor que queríamos ver si influía en ella también, el método empleado fue el de la  $X^2$  y cuando este no podía aplicarse y se disponía de una tabla 2 x 2 el método empleado fue el del test exacto de Fisher.

2. Cuando la variable de respuesta era un carácter cuantitativo y el factor del que se deseaba comprobar su influencia era un carácter cualitativo, se usó el análisis de la varianza de una vía (previo test de Levene de homogeneidad de varianzas), que si daba significativo nos llevaba a realizar todas las comparaciones por parejas usando la generalización de Bonferroni.

3. Para ver si en las variables funcionales había diferencias entre la medida inicial y la final se usó la técnica de la t de Student para muestras apareadas. Con

objeto de ver si la variación, cuando se producía, era debida al tiempo transcurrido entre las medidas, se usó el coeficiente de correlación lineal y su correspondiente test, con objeto de ver si el coeficiente era significativamente distinto de cero.

#### Métodos multivariantes

Para poder establecer una regla que nos ayudara a predecir la evolución de los enfermos (dividida en buena y no-buena), se realizó una regresión logística paso a paso, en el que la variable dependiente era la evolución y las variables independientes eran las variables clínicas, obteniéndose las tasas de clasificación correctas para los individuos con mala y con buena evolución. La misma regresión fue usada para el caso de las variables funcionales, no pudiendo obtener conclusiones de ella.

Para la realización del "score" pronóstico nos hemos basado en un modelo de regresión múltiple de Cox.

## **RESULTADOS**

## I. ANALISIS CLINICO GENERAL

En la Tabla 1 se expresan los resultados de las diferentes variables clínicas analizadas, que a continuación detallamos.

1. Sexo: Varones 46% (n = 75).

Hembras 54% (n = 88).

2. Edad: X = 25.7 años.

SD = 13.69.

Rango (4-58).

Se constató una distribución bimodal, con un pico sobre los 13 años y otro sobre los 36.

Al relacionar sexo y edad (Figura 2), se observa que hay un predominio de varones en edades jóvenes, por debajo o igual de 15 años. Por encima de 15 años, hay un predominio de hembras, si bien tiende a ser menor a partir de los 30 años.

3. Población: Interior 83.4% (n = 136).

Costa 16.6% (n = 27).

4. Hábito tabáquico: NO 85.9% (n = 140).

SI 14.1% (n = 23).

5. Enfermedades asociadas: NO 75.5% (n = 123).

Si 24.5% (n = 40).

Destacamos las que cursan con afectación cardiorespiratoria:

- 5 Neumonías.
- 1 Derrame pleural metaneumónico.
- 1 Embolismo pulmonar postparto.
- 3 Asma por aspirina.
- 5 HTA.
- 1 Cardiopatía isquémica.
- 1 Cardiopatía reumática.

6. Tipo de sensibilización:

- Gramíneas (GR) 41.8% (n = 68).
- Olivo (OL) 44.2% (n = 72).
- Arboles (AR) 30.7% (n = 50).
- Flores (FL) 11.6% (n = 19).
- Parietaria (PAR) 2.4% (n = 4).
- D. Pteronissinus (D.PTE) 51.5% (n = 84).
- D. Farinae (D.FAR) 44.8% (n = 73).
- P. Doméstico (P.DOM) 28.8% (n = 47).

En nuestro trabajo nos vamos a referir a Pólenes, Acaros y Mixtos (Pólenes + Acaros) (Figura 3). En estos casos, los porcentajes son:

- Pólenes 41.1% (n = 67).
- Acaros 38.6% (n = 63).
- Mixtos 20.3% (n = 23).

7. Forma de inicio: Asma 76.7% (n = 125).

Inicialmente rinitis y asociación de asma en la evolución: 23.3% (n = 38).

8. Años con enfermedad:  $\bar{X} = 8.37$  (n = 151).

SD = 6.50.

Rango (0.3-30).

9. Forma de presentación de la crisis (Figura 4):

- Sólo con Alergeno 36.8% (n = 60).
- Sólo con Infección 9.8% (n = 16).
- Con Alergeno + Infección 49.1% (n = 80).
- Sin relación aparente 4.3% (n = 7).

En la Figura 5 expresamos la necesidad o no de tratamiento urgente para el control de dichas crisis:

- Requieren tratamiento de urgencia y/o hospitalización 17.8% (n = 29).
- No requieren tratamiento de urgencia 82.2% (n = 134)

10. Años con crisis:  $\bar{X} = 6.25$  (n = 151).

SD = 5.30.

Rango (0.3-30).

11. Infección:

- NO 54% (n = 88).
- Moderada 21.5% (n = 35).
- Importante 24.5% (n = 40).

12. Rx senos paranasales:

- Normal 25.2% (n = 41).
- Patológica 74.8% (n = 122).

13. Rx Tórax:

- Normal 65% (n = 106).
- Patológica 35% (n = 57).

Las alteraciones más frecuentes han sido:

- Hiperinsuflación, 31 pacientes.
- Imágenes sugerentes de bronquiectasias, 7 pacientes.
- Patrón intersticial, 6 pacientes.
- Alteración de caja torácica (cifosis, pectum carinatum y excavatum, rectificación de columna dorsal), 5 pacientes.
- Condensación alveolar sin localización significativa, 4 pacientes.

- Hipertensión pulmonar (HTP), 3 pacientes.
- Neumomediastino, 1 paciente.
- Otras alteraciones evidenciadas han sido hipertrofia de ventrículo izquierdo, adenopatías hiliares y engrosamiento hilar).

#### 14. Auscultación Respiratoria:

- Normal 55.2% (n = 90).
- Patológica 44.8% (n = 73).

#### 15. Evolución clínica:

- Mala 9.8% (n = 16).
- Regular 37.4% (n = 61).
- Buena 52.8% (n = 86)

#### 16. Inmunoterapia:

- SI 99.4% (n = 162).
- NO 0.6% (n = 1).
- Interrupción: SI 20.6% (n = 33).  
NO 79.4% (n = 114).
- Retirada: SI 60% (n = 96).  
NO 40% (n = 64).

17. Tratamiento médico correcto:

SI 68.1% (n = 111).

NO 31.9% (n = 52).

18. Tiempo de seguimiento:

- Clínico,  $\bar{X} = 5.47$  años (n = 163).

- Funcional.  $\bar{X} = 3.42$  años (n = 104).

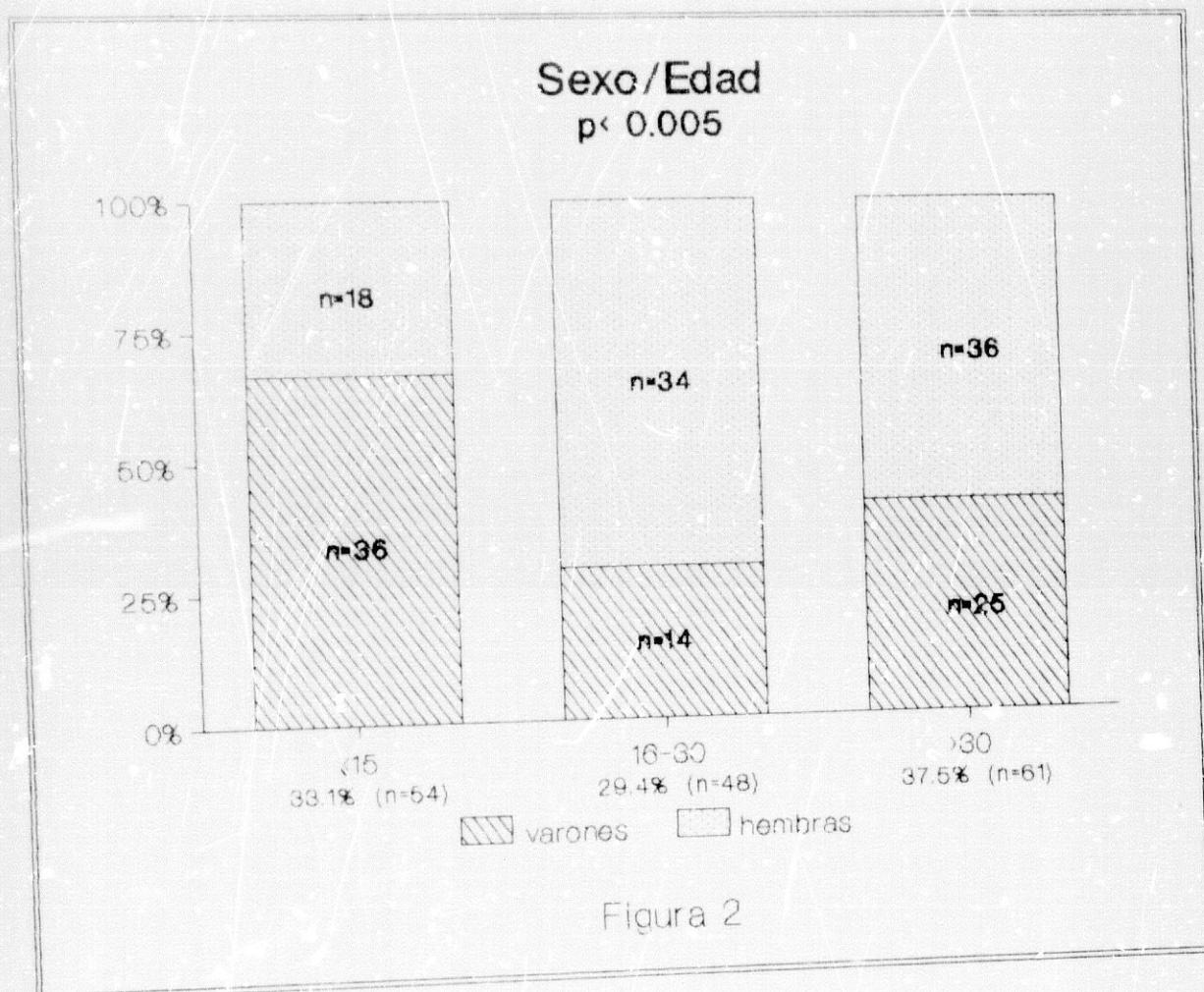
TABLA 1

VALORES MEDIOS DE LAS VARIABLES CLINICAS

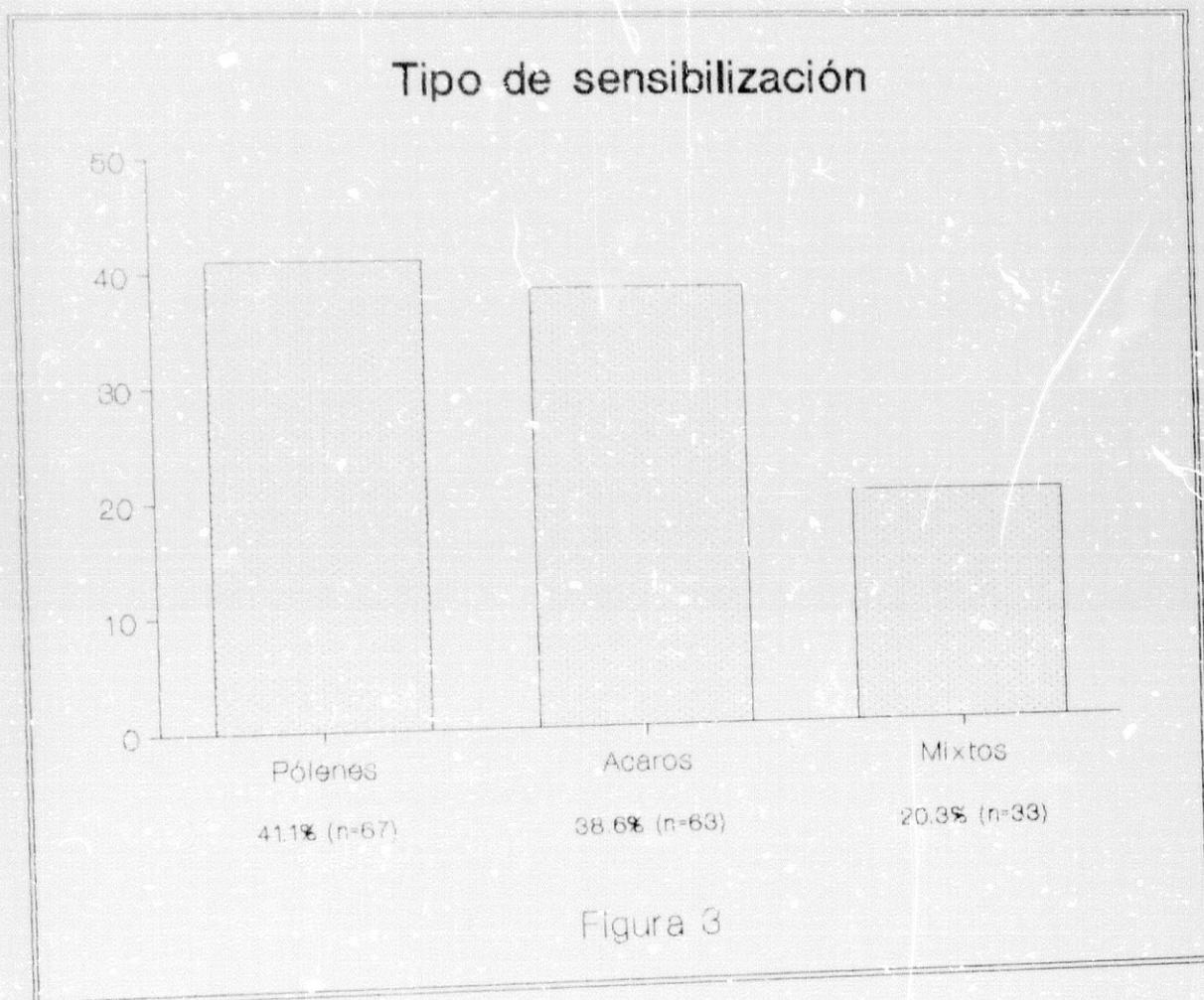
VARIABLE CLINICA	OPCIONES DE LA VARIABLE	TAMAÑO MUESTRA	VALOR MEDIO
Sexo	Varón	75	46.0%
	Hembra	88	54.0%
Edad		163	25.7 ± 13.69
Población	Interior	136	83.4%
	Costa	27	16.6%
Hábito tabáquico	No	140	85.9%
	Sí	23	14.1%
Inicio	Asma	125	76.7%
	Rinitis>>Asma	38	23.3%
Infección	Ausente	88	54.0%
	Moderada	35	21.5%
	Importante	40	24.5%
Enferm. asociadas	No	123	75.5%
	Sí	40	24.5%
Años de evolución		151	8.37 ± 6.50
Años con crisis		151	6.25 ± 5.30
Sensibilización	Gramíneas	68	41.8%
	Arboles	50	30.7%
	Flores	19	11.6%
	Olivo	72	44.2%
	Parietaria	4	2.4%
	Polvo doméstico	47	28.8%
	D. pteronissius	84	51.5%
D. farinae	73	44.8%	

TABLA 1 (continuación)

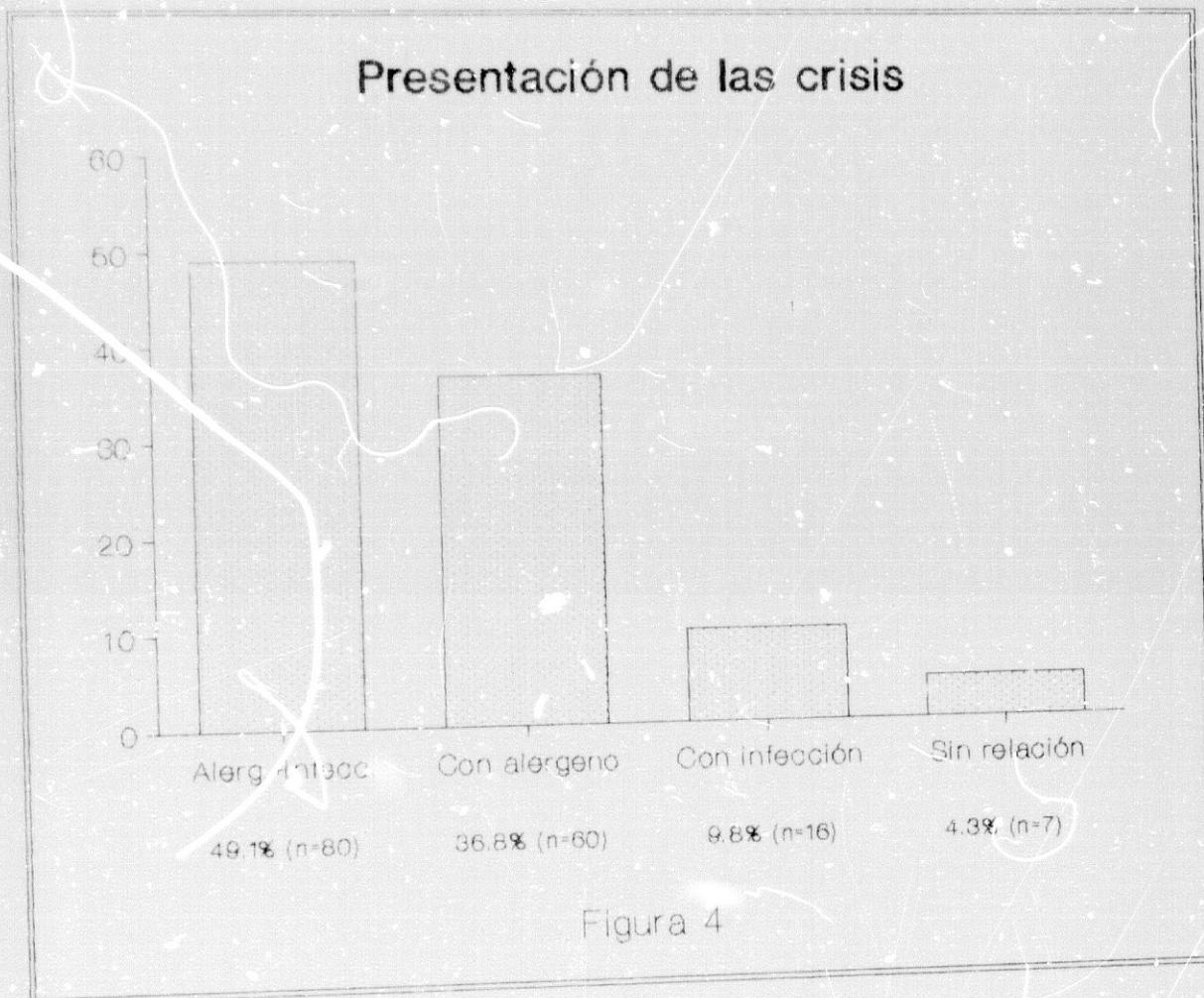
VARIABLE CLINICA	OPCIONES DE LA VARIABLE	TAMAÑO MUESTRA	VALOR MEDIO
Crisis	Con alergeno	140	85.9%
	Con infección	96	58.9%
	Sin relación	54	33.1%
	Tratº urgencia	25	15.3%
	Hospitalización	14	8.6%
Rx senos paran.	Normal	41	25.2%
	Patológica	122	74.8%
Rx torax	Normal	106	65.0%
	Patológica	57	35.0%
Auscult. respir.	Normal	90	55.2%
	Patológica	73	44.8%
Evolución	Mala	16	9.8%
	Regular	61	37.4%
	Buena	86	52.8%
Inmunoterapia(IT)	No	1	0.6%
	Sí	162	99.4%
Años IT		162	5.64 ± 2.04
Interrupción IT	No	127	79.4%
	Sí	33	20.6%
Retirada IT	No	64	40.0%
	Sí	96	60.0%
Tratº médico	No	52	31.9%
	Sí	111	68.1%



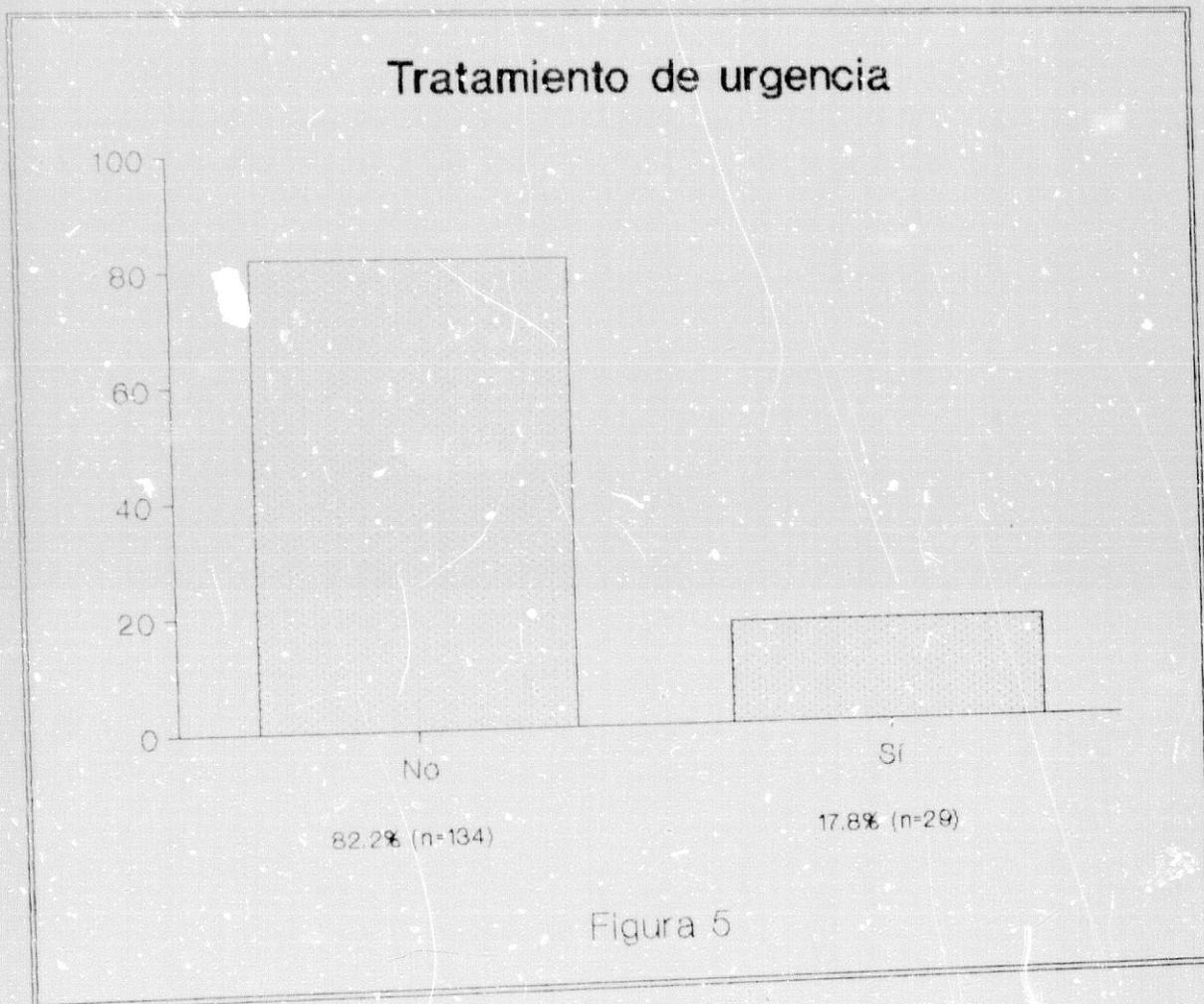
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de varones y hembras en relación con la edad, distribuida en tres grupos ( $\leq 15$  años, 16-30 años y  $> 30$  años).



Histogramas representativos de los porcentajes del tipo de sensibilización de los pacientes. Los que presentan sensibilización conjunta a pólenes y ácaros se han considerado de tipo mixto.



Porcentajes de las distintas formas de presentación de las crisis de broncoespasmo, que pueden darse conjuntamente con alergen e infección, solo con alergen, solo con infección, o sin causa aparente justificable.



Porcentajes de pacientes que han necesitado tratamiento de urgencia y/o hospitalización para el control del broncoespasmo.

## II. ANALISIS FUNCIONAL GENERAL

En la Tabla 2, expresados en porcentajes, se incluyen los valores de los parámetros funcionales analizados, obtenidos tanto al inicio como al final del seguimiento. Como se ve, no todos los pacientes tienen recogida exploración inicial y final.

En dicha tabla expresamos las diferencias estadísticamente significativas entre los valores iniciales y finales. Esto ocurre con el volumen residual, capacidad funcional residual y capacidad pulmonar total, que están más elevados al final, si bien el mayor ascenso lo vemos en el volumen residual (177.64/189.06).

Los flujos espiratorios al 50% y 75% ofrecen datos discordantes, pues, mientras el primero desciende, el segundo aumenta. No obstante, el resto de parámetros indica que no existen variaciones en el grado de obstrucción, que se mantiene en grado leve y fundamentalmente a nivel periférico.

En la  $PaO_2$  sí se observa una variación muy significativa, pasando a normalizarse en el transcurso del tiempo evaluado (77.71/82.85).

TABLA 2

VALORES MEDIOS DE LAS VARIABLES FUNCIONALES

VARIABLE	DETERMINACION	TAMAÑO MUESTRA	VALOR MEDIO ± DESV. TIPICA	COMPARACION INIC.-FINAL
Edad	Inicial	127	29.26 ± 13.43	ns
	Final	143	31.14 ± 13.90	
Peso	Inicial	127	61.87 ± 13.69	ns
	Final	143	64.24 ± 12.56	
Talla	Inicial	127	1.60 ± 0.10	ns
	Final	143	1.62 ± 0.09	
IC	Inicial	102	114.49 ± 23.46	ns
	Final	140	113.14 ± 23.55	
ERV	Inicial	104	67.29 ± 27.92	ns
	Final	139	73.10 ± 29.17	
RV <sub>P</sub>	Inicial	103	177.64 ± 50.17	*
	Final	138	189.06 ± 63.32	
RV <sub>H</sub>	Inicial	27	134.74 ± 36.35	ns
	Final	71	132.18 ± 33.06	
FRC <sub>P</sub>	Inicial	103	124.69 ± 28.25	**
	Final	139	133.77 ± 32.58	
FRC <sub>H</sub>	Inicial	28	106.46 ± 24.57	ns
	Final	71	105.38 ± 19.94	
TLC <sub>P</sub>	Inicial	103	120.18 ± 20.33	**
	Final	137	124.13 ± 19.86	
TLC <sub>H</sub>	Inicial	25	108.16 ± 15.53	ns
	Final	71	109.28 ± 14.77	
VC	Inicial	124	96.00 ± 16.27	ns
	Final	146	96.95 ± 15.95	
FEV <sub>1</sub>	Inicial	124	86.40 ± 20.53	ns
	Final	146	87.50 ± 18.97	

TABLA 2 (continuación)

VARIABLE	DETERMINACION	TAMAÑO MUESTRA	VALOR MEDIO ± DESV. TIPICA	COMPARACION INIC.-FINAL
FEF <sub>25-75</sub>	Inicial	124	77.78 ± 38.08	ns
	Final	146	76.92 ± 37.42	
MMEF <sub>50</sub>	Inicial	102	2972.64 ± 1525.25	*
	Final	138	2932.24 ± 1443.89	
MMEF <sub>75</sub>	Inicial	102	1285.00 ± 762.30	*
	Final	138	1311.00 ± 800.98	
RAW <sub>T</sub>	Inicial	103	3.27 ± 2.31	ns
	Final	137	2.88 ± 2.26	
RAW <sub>I</sub>	Inicial	102	2.07 ± 1.19	ns
	Final	137	2.08 ± 1.29	
RAW <sub>E</sub>	Inicial	102	2.56 ± 1.53	ns
	Final	137	2.28 ± 1.21	
Pa O <sub>2</sub>	Inicial	91	77.71 ± 10.01	****
	Final	94	82.85 ± 10.08	
Pa CO <sub>2</sub>	Inicial	91	34.17 ± 4.40	**
	Final	94	35.32 ± 3.40	
pH	Inicial	91	7.42 ± 0.04	*
	Final	94	7.40 ± 0.03	
Años desde inic-final		104	3.42 ± 1.91	

Los valores de las variables IC, ERV, RV, FRC, TLC, VC, FEV<sub>1</sub> y FEF<sub>25-75</sub> están expresados en porcentajes de sus valores teóricos, los de MMEF<sub>50</sub> y MMEF<sub>75</sub> en ml/s, los de RAW en cm H<sub>2</sub>O/l/s, y los de PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub> en mm Hg.

- ns = diferencia no significativa
- \* = diferencia significativa (P<0.05)
- \*\* = diferencia significativa (P<0.01)
- \*\*\* = diferencia significativa (P<0.001)
- \*\*\*\* = diferencia significativa (P<0.0001)

TABLA 2bis

MEJORIA DE LA ESPIROMETRIA TRAS EL TEST BRONCODILATADOR

VARIABLE	DETERMINACION	TAMAÑO MUESTRA	PORCENTAJE MEDIO DE MEJORIA ± D.T.
VC	Inicial	34	10.29 ± 12.41
	Final	40	11.97 ± 12.34
FEV <sub>1</sub>	Inicial	39	20.00 ± 13.32
	Final	48	26.20 ± 26.29
FEF <sub>25-75</sub>	Inicial	41	45.56 ± 30.50
	Final	49	65.02 ± 53.25

### III. CORRELACION DE VARIABLES CLINICAS CON SIGNIFICACION ESTADISTICA

Como hemos mencionado en el apartado de Metodología, se han establecido correlaciones entre todas las variables clínicas mencionadas. En los resultados solo vamos a especificar aquellas que muestran significación estadística.

#### Sensibilización

Hay significación al relacionarla con:

##### 1. Sexo ( $P < 0.05$ ) (Figura 6).

En los pacientes con sensibilización mixta hay un predominio de hembras. En los pacientes polínicos hay similar porcentaje varones/hembras. Cuando la sensibilización es a ácaros, el mayor porcentaje es de varones.

##### 2. Población ( $P < 0.05$ ) (Figura 7).

Predomina la sensibilización a pólenes cuando los pacientes proceden del interior, y la sensibilización a ácaros en los que proceden de la costa.

3. Edad ( $P < 0.05$ ) (Figura 8).

Por debajo de los 30 años de edad predominan los pacientes con sensibilización a pólenes. A partir de esta edad, el predominio es de pacientes con sensibilización a ácaros.

4. Forma de presentación de las crisis broncoespásticas ( $P < 0.01$ ) (Figura 9).

En pacientes polínicos, predominan las crisis que se presentan solo con alérgeno o sin relación aparente. Las crisis que ocurren con infección, tanto si son solo con infección como con alérgeno más infección, predominan en enfermos con sensibilización a ácaros.

Forma de inicio

Hay significación al relacionarla con:

1. Edad ( $P < 0.005$ ) (Figura 10).

Cuando la enfermedad cursa con asma desde el inicio, el porcentaje de pacientes por debajo de 15 años es mayor. Cuando inicialmente presentan rinitis, predominan los sujetos mayores de 30 años.

2. Años con enfermedad ( $P < 0.01$ ) (Figura 11).

El tiempo con enfermedad al hacer el diagnóstico es más corto ( $\leq 5$  años) en los pacientes que cursan con asma desde el inicio. Este tiempo es más largo ( $> 10$  años) cuando inicialmente se presenta rinitis.

Forma de presentación de las crisis

Hay significación al relacionarla con:

1. Hábito tabáquico ( $P < 0.005$ ) (Figura 12).

Cuando las crisis se presentan con alérgeno, con infección o con ambos, hay un predominio de pacientes No Fumadores. Cuando se presentan sin causa aparente que la desencadene, predominan los pacientes Fumadores.

2. Forma de inicio ( $P < 0.05$ ) (Figura 13).

Cuando las crisis se presentan con alérgeno, con infección o con ambas, predominan los pacientes que presentan asma desde el inicio. Cuando ocurren sin relación aparente, predominan los pacientes que pasan de rinitis a asma.

3. Infección ( $P < 0.0001$ ) (Figura 14).

Cuando no existe infección, hay un porcentaje predominante de crisis con alérgeno. Si hay clínica infectiva, tanto si es moderada como importante, el predominio es de crisis con infección más alérgeno.

4. Rx de senos paranasales ( $P < 0.05$ ) (Figura 15).

Si la Rx es Normal, hay un predominio de crisis con alérgeno. Si es Patológica, el predominio es de crisis con infección más alérgeno.

5. Evolución clínica ( $P < 0.05$ ) (Figura 16).

Cuando las crisis se presentan sin relación aparente, sólo con alérgeno o sólo con infección, hay un predominio de pacientes que siguen Buena evolución. Cuando se presentan conjuntamente con infección y con alérgeno la mayoría evoluciona de forma Mala y Regular.

Tratamiento de urgencia y/o hospitalización

Hay significación al relacionarla con:

1. Infección ( $P < 0.005$ ) (Figura 17).

Hay mayoría de pacientes sin infección cuando no se requiere tratamiento de urgencia. Si se requiere dicho

tratamiento, predominan los enfermos con infección, bien sea moderada o importante.

2. Enfermedades asociadas ( $P < 0.005$ ) (Figura 18).

Cuando no se requiere tratamiento de urgencia, tan solo un 19.4% de pacientes presenta enfermedades asociadas. Cuando sí se requiere este tratamiento, el porcentaje de pacientes con enfermedades asociadas se eleva a un 48.3%.

3. Rx senos paranasales ( $P < 0.05$ ) (Figura 19).

Con Rx Normal, solo un 7.3% de enfermos requiere tratamiento de urgencia. Cuando la Rx es Patológica, el porcentaje de pacientes que requiere tratamiento de urgencia se triplica con respecto a cuando la Rx es Normal.

4. Rx tórax ( $P < 0.05$ ) (Figura 20).

Con Rx Normal, un 13.2% de pacientes precisa tratamiento de urgencia. Con Rx Patológica, el porcentaje se duplica.

5. Evolución clínica ( $P < 0.005$ ) (Figura 21).

Si la evolución es Buena, el porcentaje de pacientes que requieren tratamiento de urgencia es menor que el observado cuando la evolución es Regular, y éste, a su vez, menor que si la Evolución es Mala.

6. Interrupción de la inmunoterapia ( $P < 0.05$ ) (Figura 22).

La proporción de pacientes que requieren tratamiento de urgencia es mayor cuando la Inmunoterapia se realiza de forma incorrecta.

Años de enfermedad

Hay significación al relacionarla con:

1. Edad ( $P < 0.0005$ ) (Figura 23).

En pacientes de edad intermedia (16-30 años) y en adultos ( $>30$  años) predominan los que llevan más de 10 años con enfermedad. En los más jóvenes ( $\leq 15$  años) hay mayor porcentaje de aquellos con menos tiempo de enfermedad.

2. Forma de inicio ( $P < 0.01$ ) (Figura 24).

Cuando se presenta asma desde el comienzo de la enfermedad, hay un predominio de pacientes con 5 o menos años de evolución. Cuando se padece primero rinitis, predominan los enfermos con más de 10 años de evolución.

3. Evolución clínica ( $P < 0.05$ ) (Figura 25).

Entre los pacientes con menos de 10 años de enfermedad, tanto  $\leq 5$  años como entre 6-10 años, hay mayoría que evolucionan de forma Buena. Por encima de 10 años de tiempo

evolutivo, el predominio es de enfermos con evolución Regular y Mala.

#### 4. Interrupción de inmunoterapia ( $P < 0.05$ ) (Figura 26).

Entre los pacientes que no interrumpen la Inmunoterapia hay un alto porcentaje de los que llevan menos de 5 años con enfermedad. Entre los que sí la interrumpen, el mayor porcentaje está en los que llevan más de 10 años.

#### Evolución clínica

Hay significación al relacionarla con:

##### 1. Edad ( $P < 0.05$ ) (Figura 27).

Los pacientes que siguen una evolución Mala y Regular son fundamentalmente los mayores de 30 años, mientras que los que evolucionan Bien son los menores de 15 años.

##### 2. Infección ( $P < 0.001$ ) (Figura 28).

Cuando la evolución es Mala, hay un predominio de pacientes con infección. Entre éstos, el mayor porcentaje es para aquellos con infección importante. Cuando es Regular, sigue existiendo una primacía de enfermos con infección, no existiendo diferencia entre los que la presentan importante o moderada. Cuando es Buena, hay un claro predominio de enfermos que No presentan infección.

3. Años de enfermedad ( $P < 0.05$ ) (Figura 25).

Esta relación ha sido analizada en un apartado anterior.

4. Rx tórax ( $P < 0.0001$ ) (Figura 29).

Cuando es Normal, predominan los pacientes con Buena evolución. Cuando es Patológica, predominan los que la presentan Regular y Mala.

5. Auscultación respiratoria ( $P < 0.0001$ ) (Figura 30).

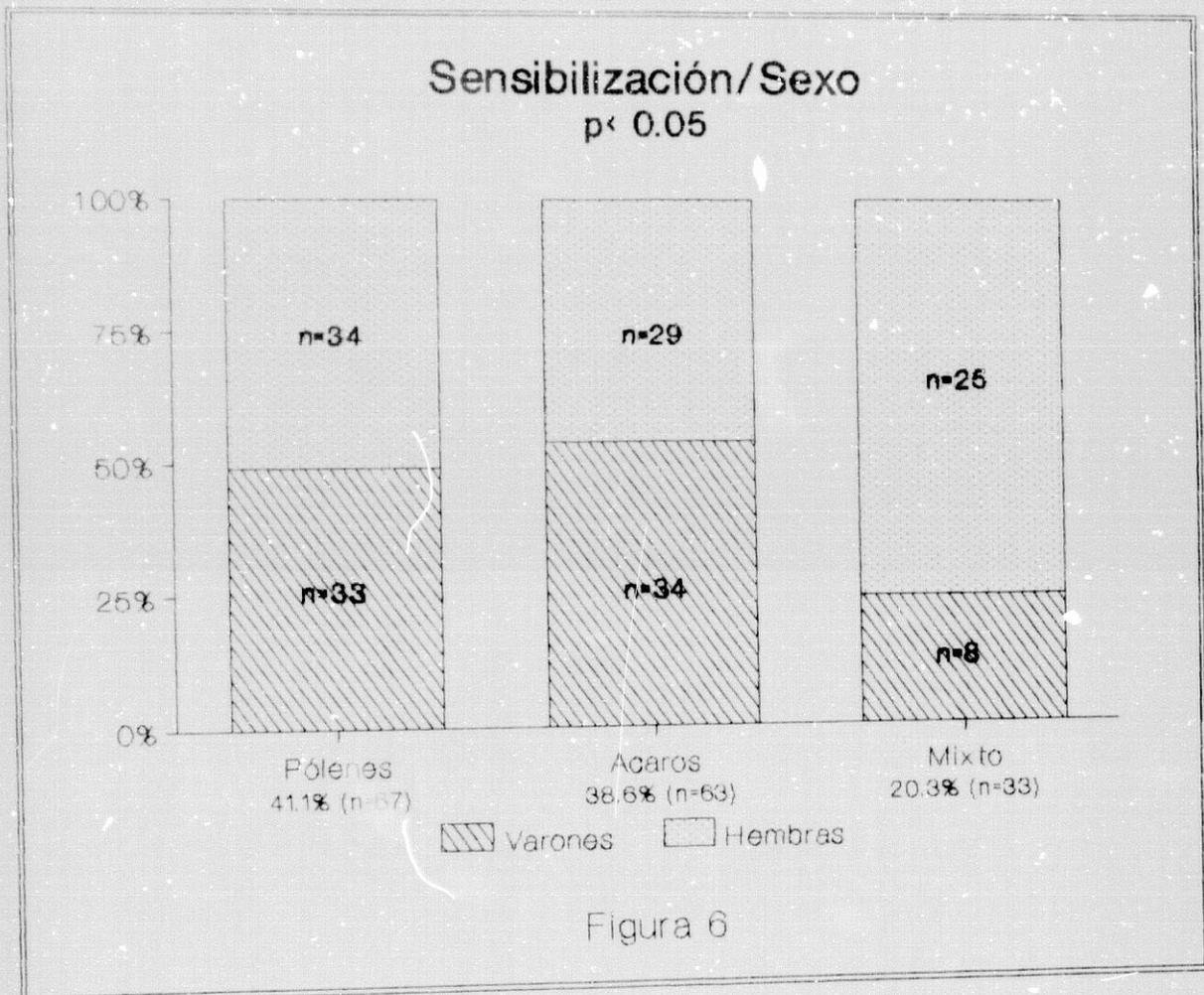
Igual que en el apartado anterior, predominan los pacientes con Buena evolución cuando la auscultación es Normal y los de evolución Regular y Mala cuando es Patológica.

6. Interrupción de inmunoterapia ( $P < 0.0005$ ) (Figura 31).

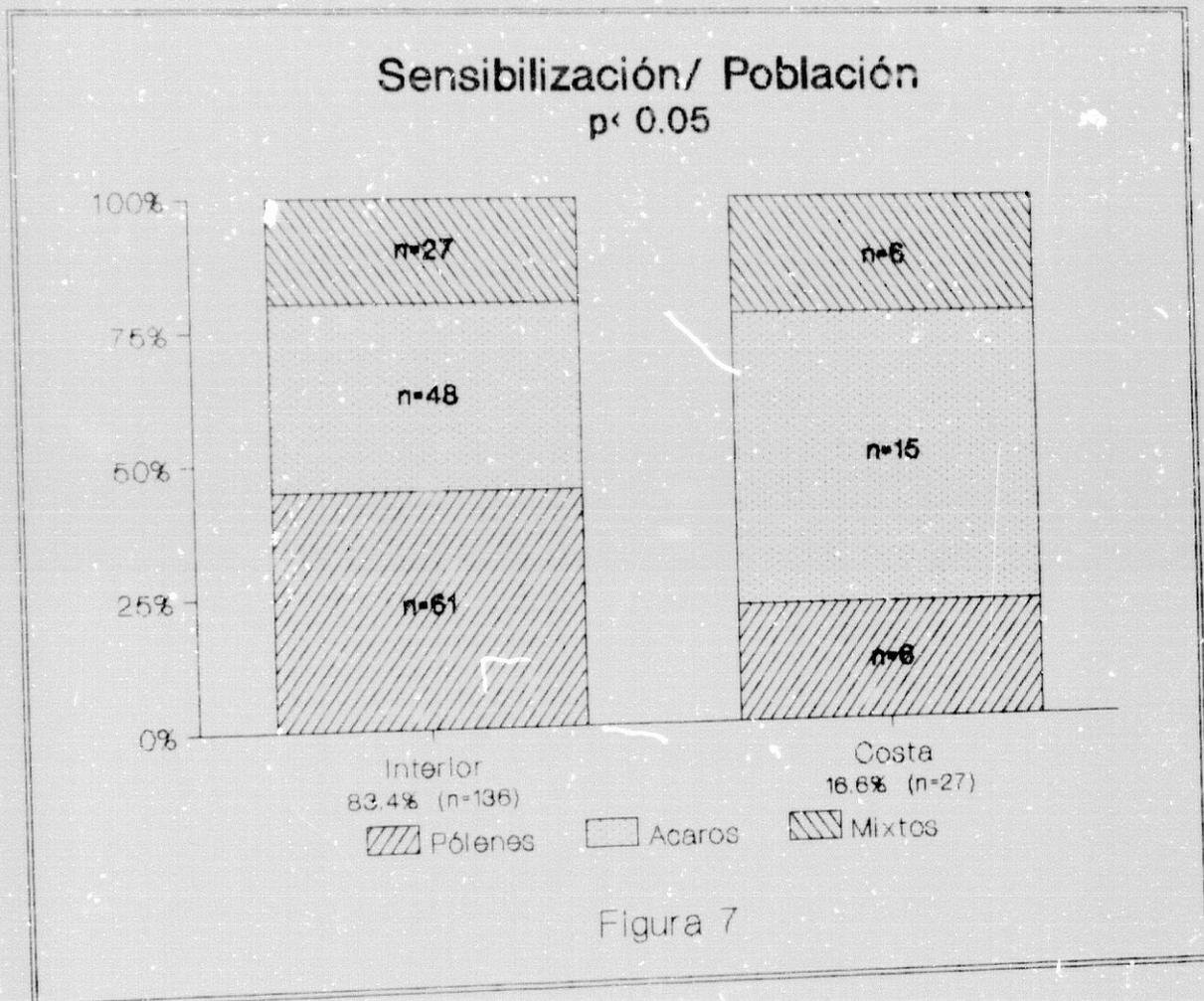
Entre los pacientes que No interrumpen Inmunoterapia, hay un porcentaje mayor con Buena evolución. Entre los que Si la interrumpen, predominan los que la tienen Regular y Mala.

7. Retirada de inmunoterapia ( $P < 0.0001$ ) (Figura 32).

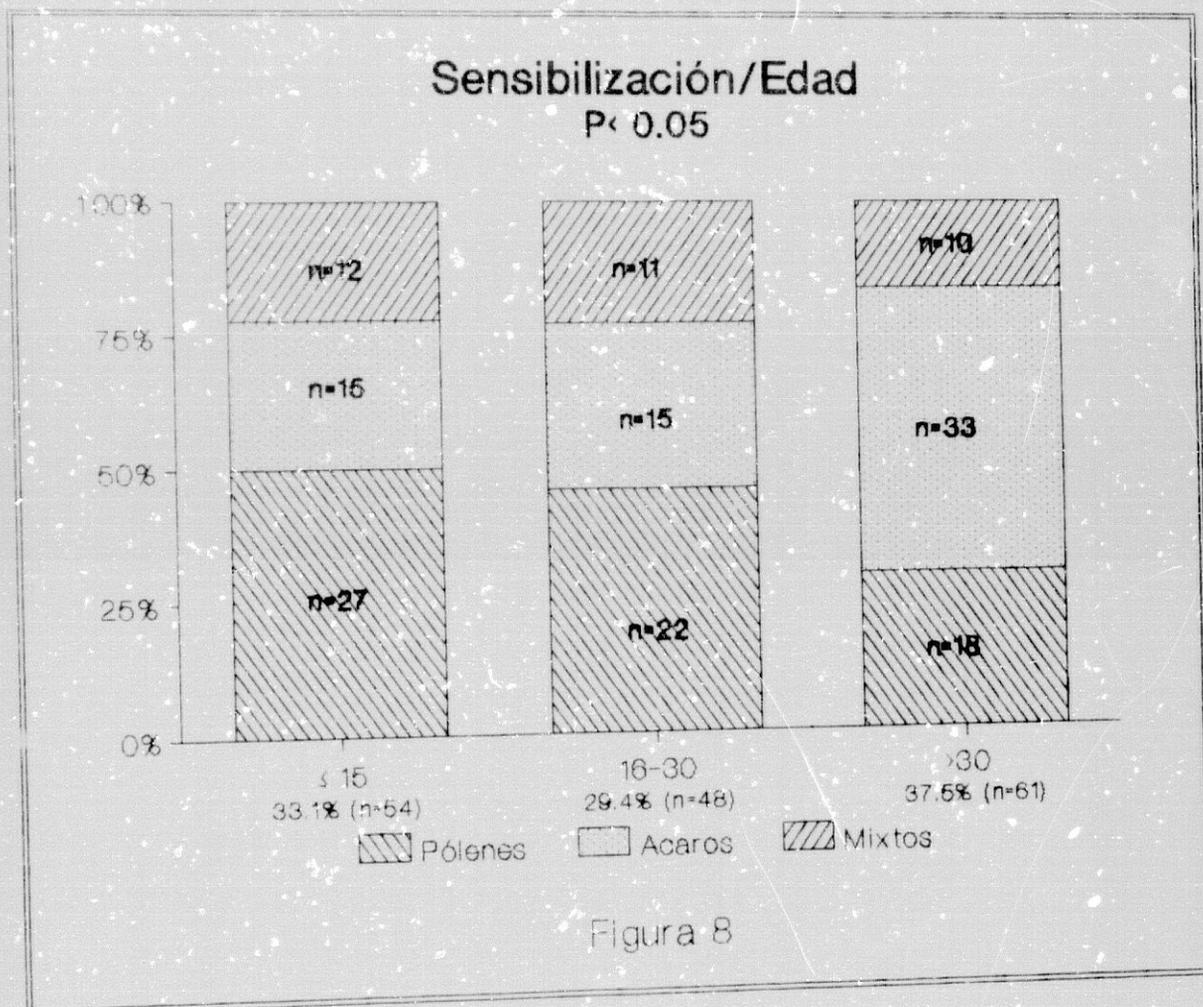
Predominan los pacientes con Buena evolución en los que se ha retirado Inmunoterapia y los de evolución Regular y Mala en los que No se ha retirado.



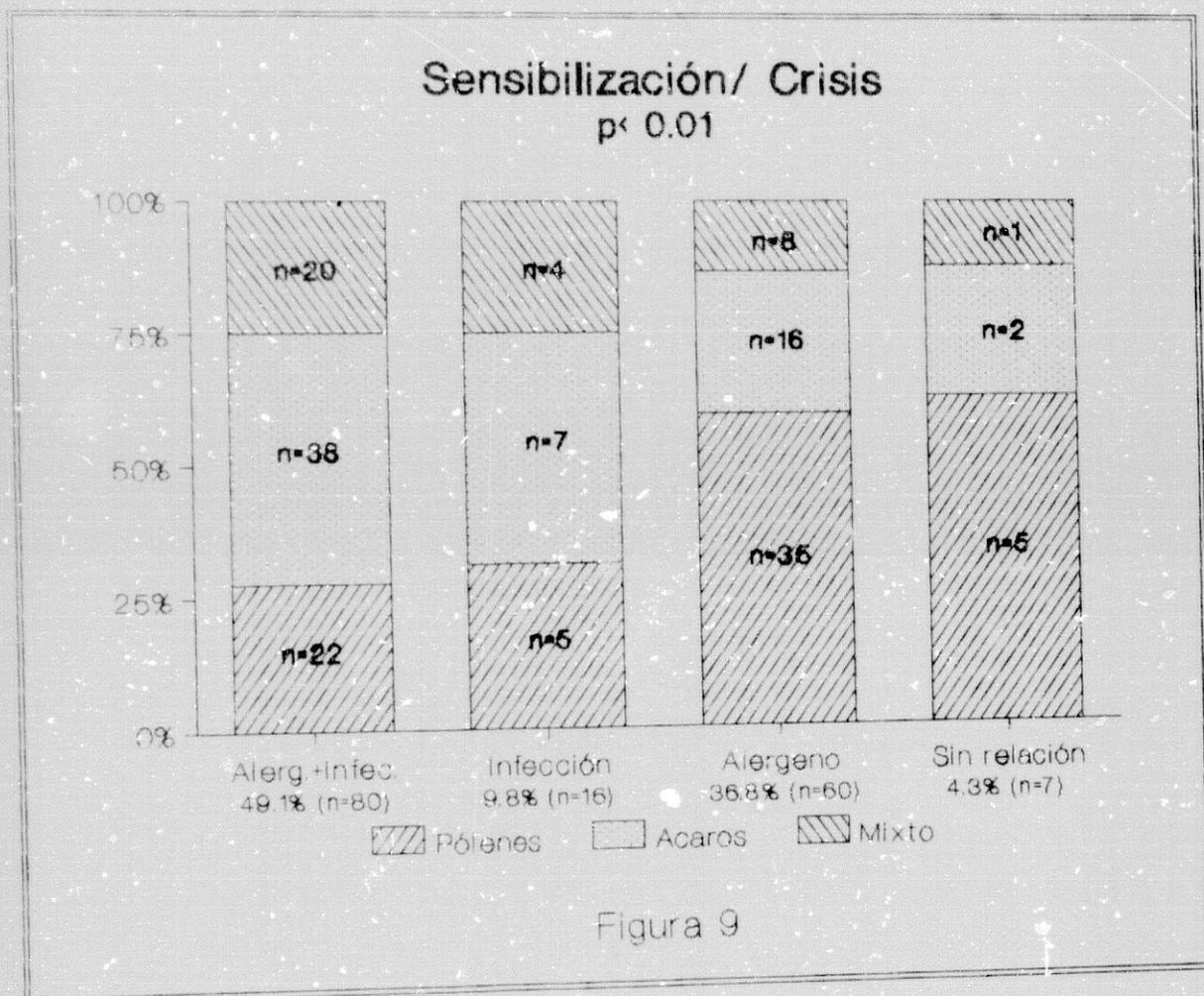
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de varones y hembras en relación con el tipo de sensibilización (pólenes, ácaros, mixtos).



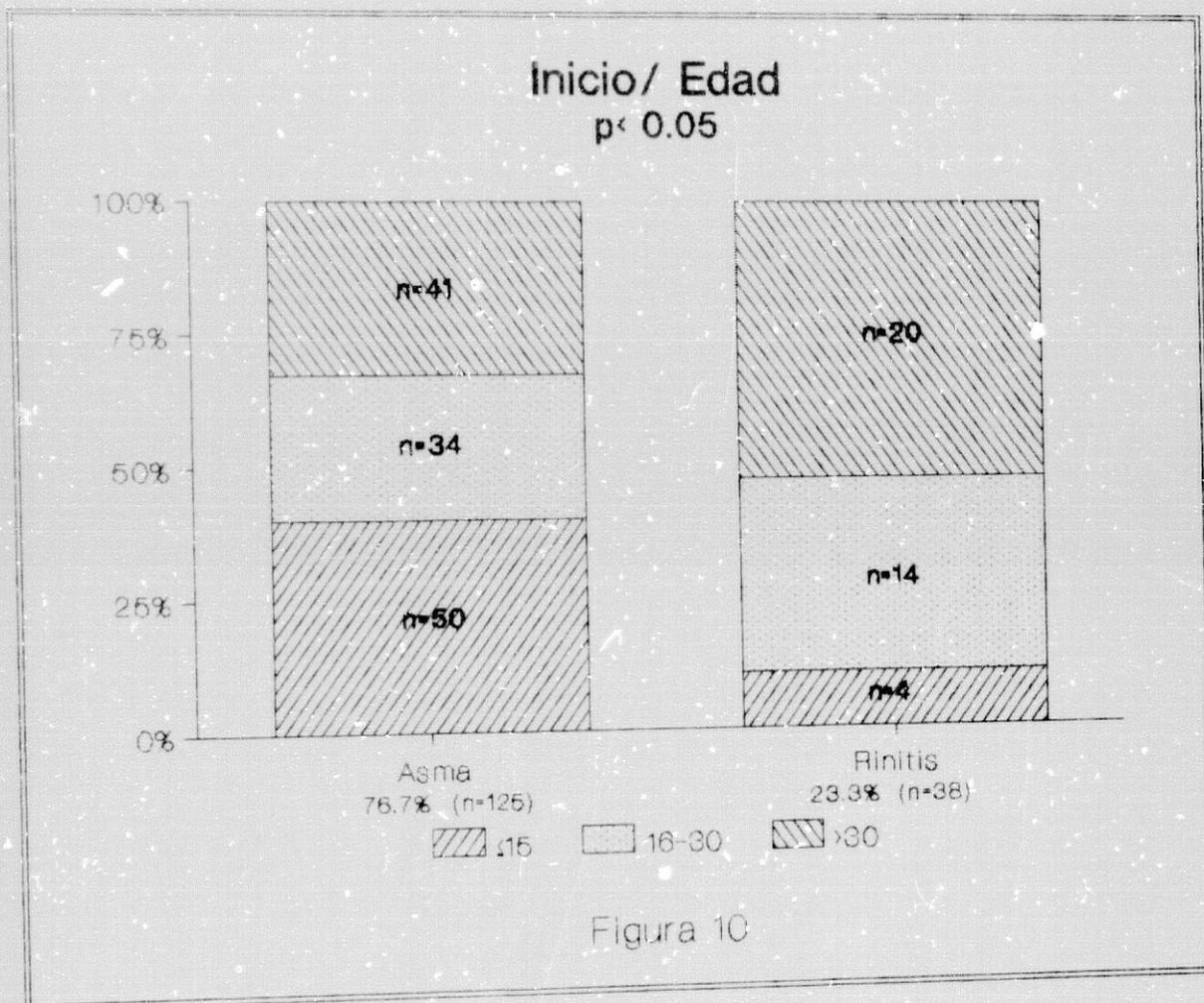
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de los diferentes tipos de sensibilización en relación con la población de procedencia de los pacientes.



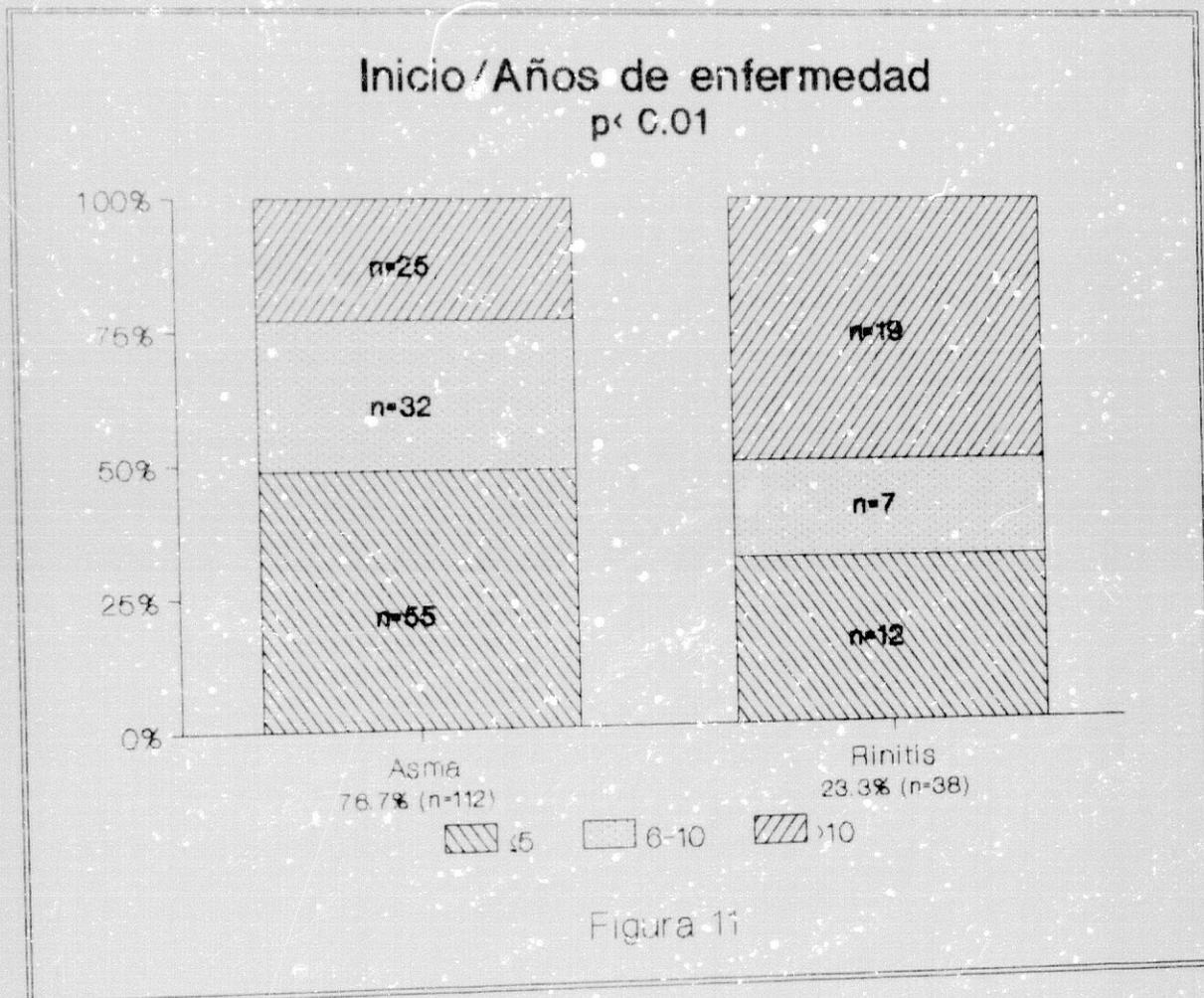
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de los diferentes tipos de sensibilización en relación a la edad de los pacientes distribuida en tres grupos ( $\leq 15$  años, 16-30 años,  $> 30$  años).



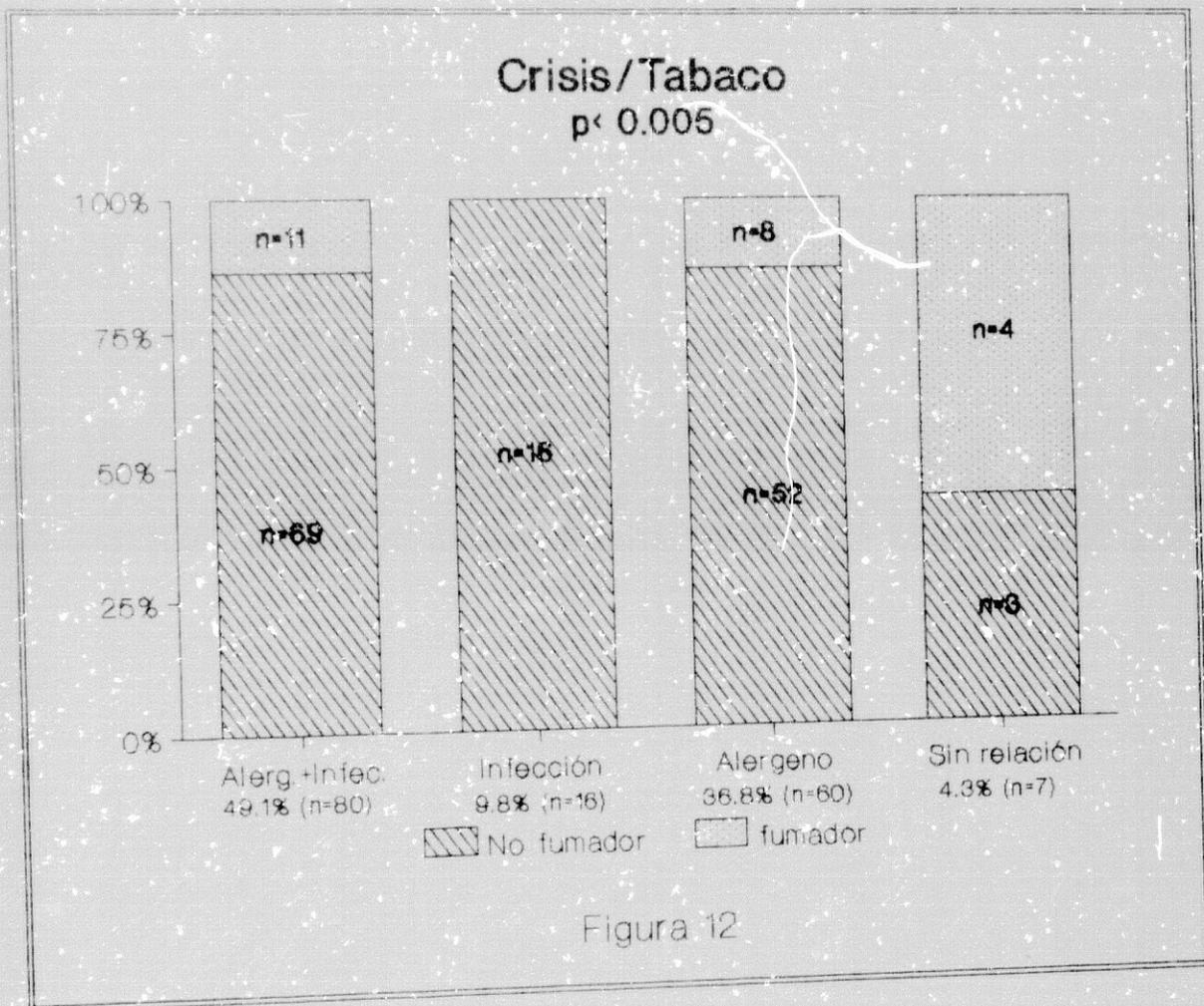
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de los diferentes tipos de sensibilización frente a la forma de presentación de las crisis.



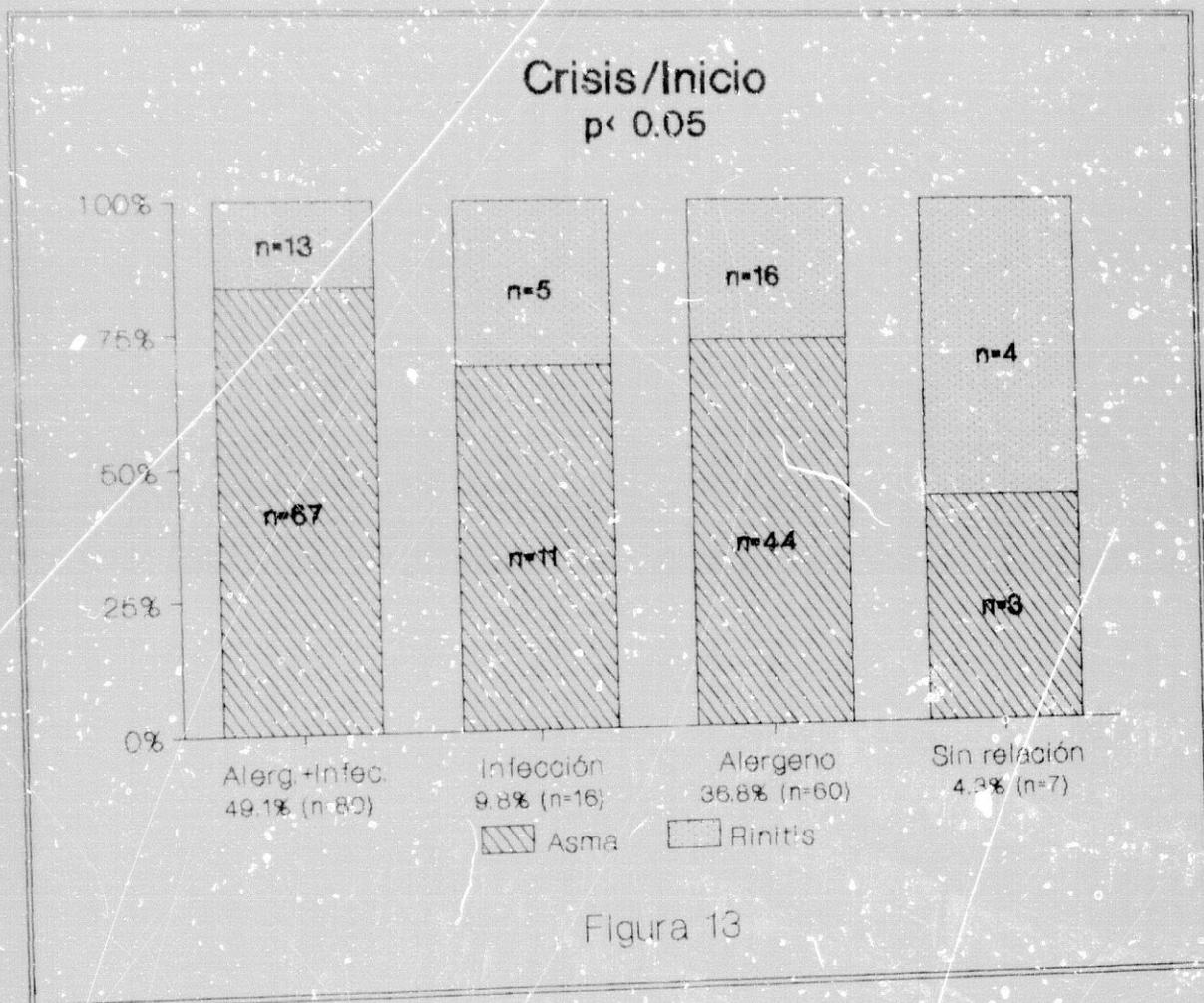
Histogramas representativos de los porcentajes acumulados de la edad de los pacientes, distribuida en tres grupos, en relación con la forma de inicio de la enfermedad.



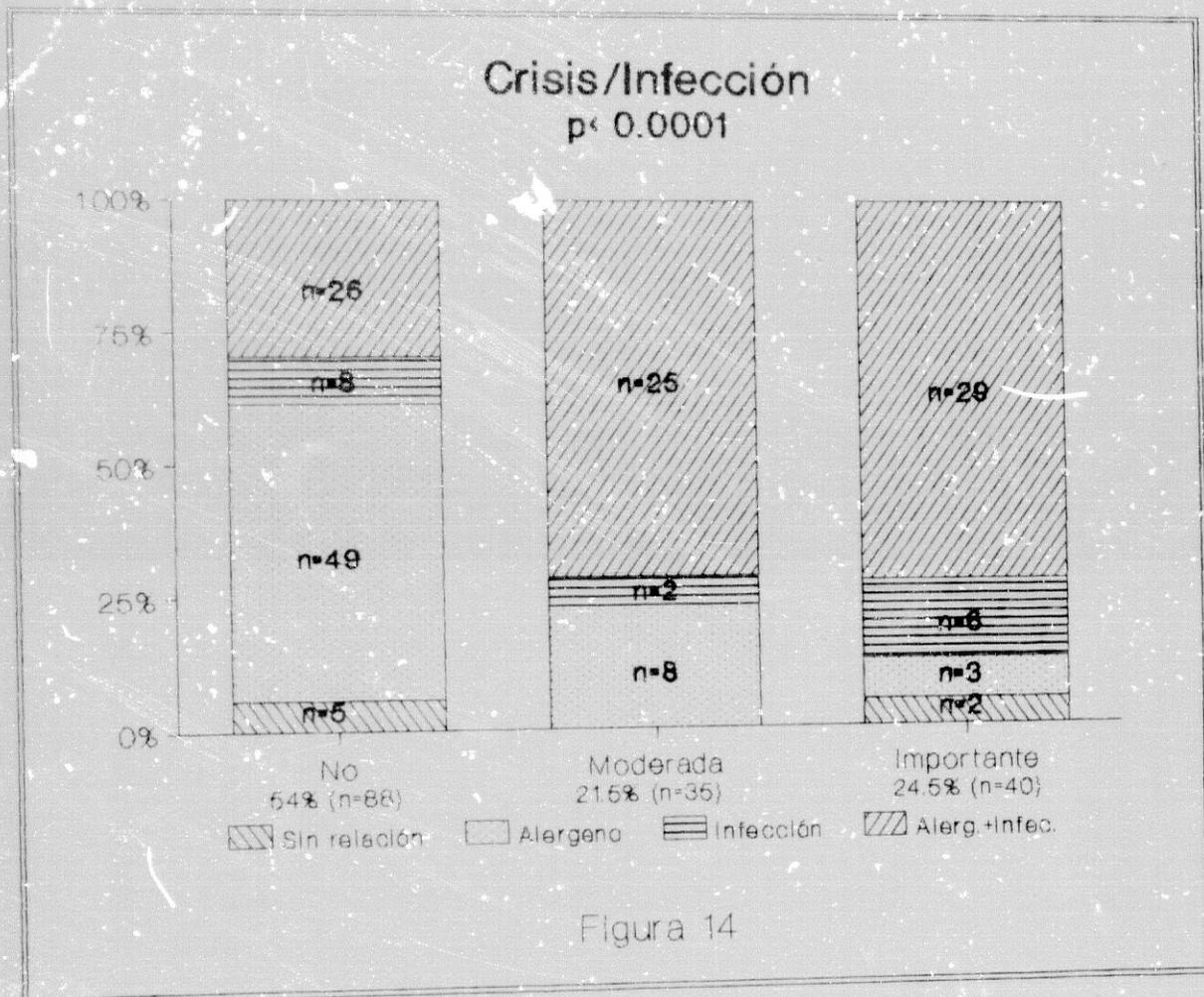
Histogramas que representan los porcentajes acumulados del tiempo de enfermedad transcurrido cuando ésta fue diagnosticada en relación con la forma de inicio de la misma.



Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la existencia o no de hábito tabáquico frente a la forma de presentación de las crisis.



Histogramas que representan los porcentajes acumulados del modo de inicio de la enfermedad en relación con la forma de presentación de las crisis.



Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la forma de presentación de las crisis en relación con la existencia o no de infección rinosinusal y/o sinubronquial.

**Crisis/Rx senos paranasales**  
 $p < 0.05$

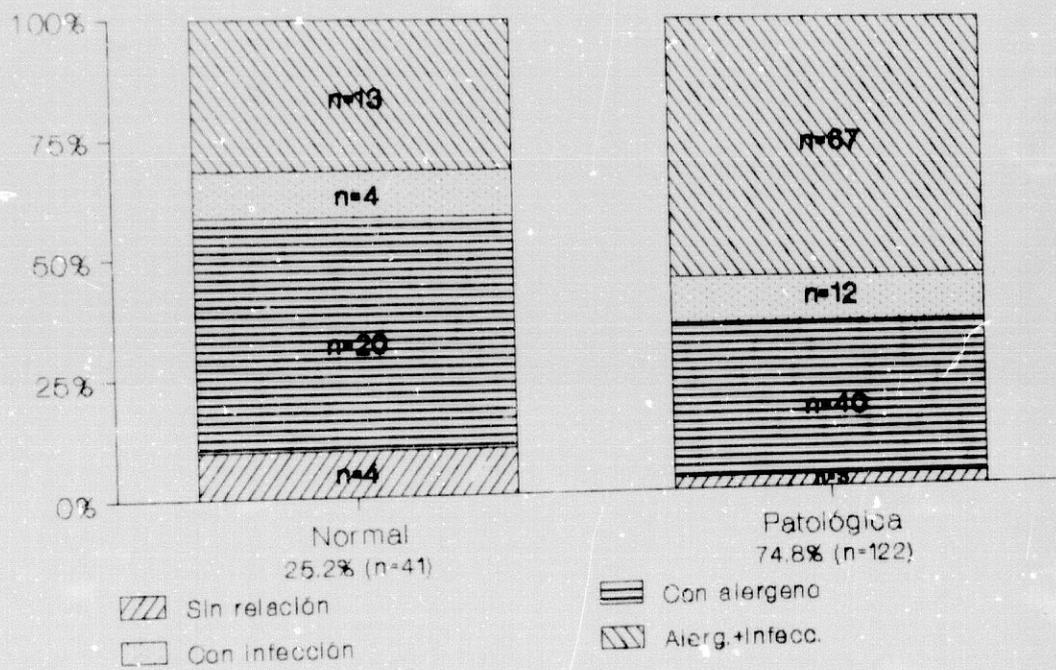
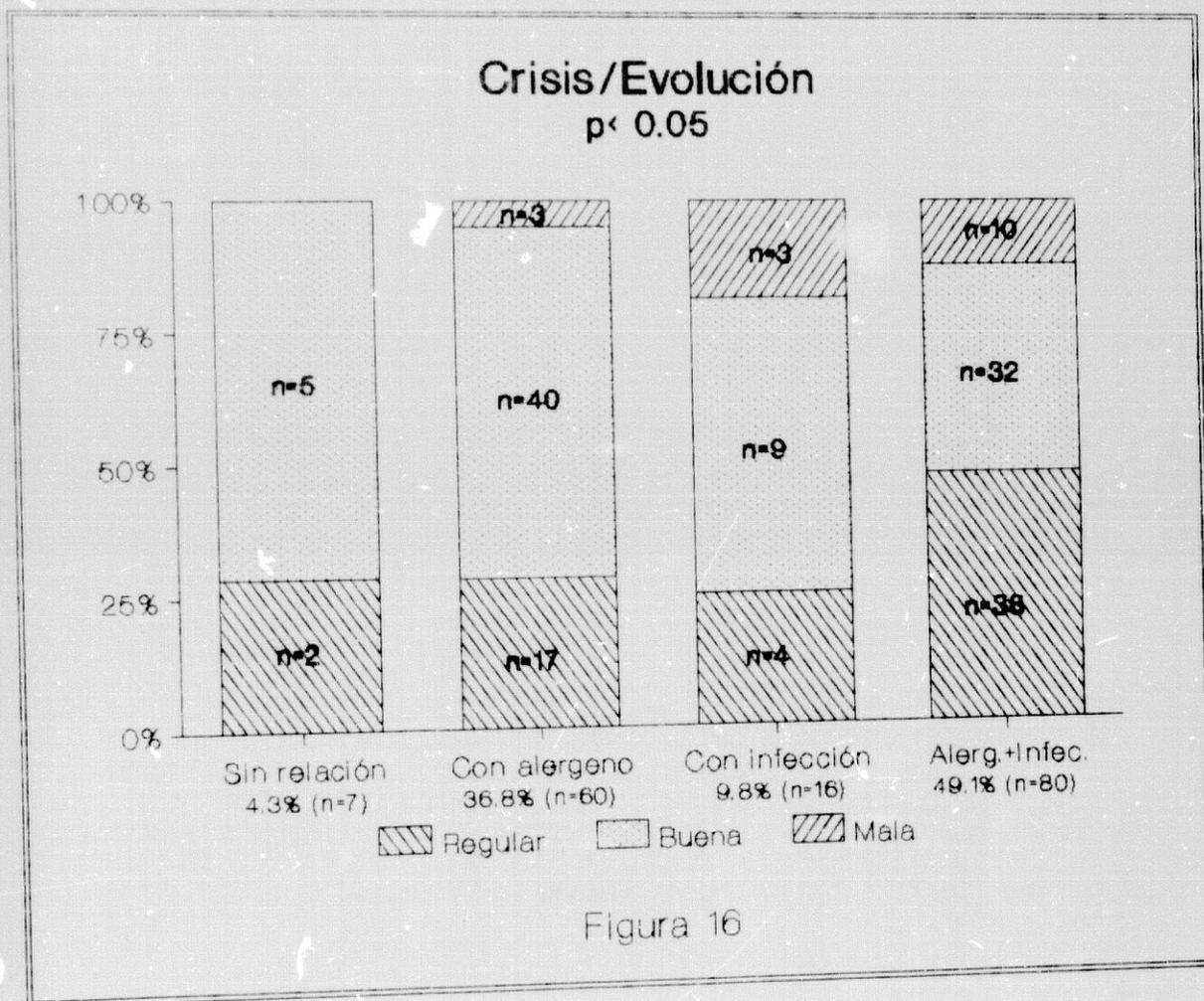
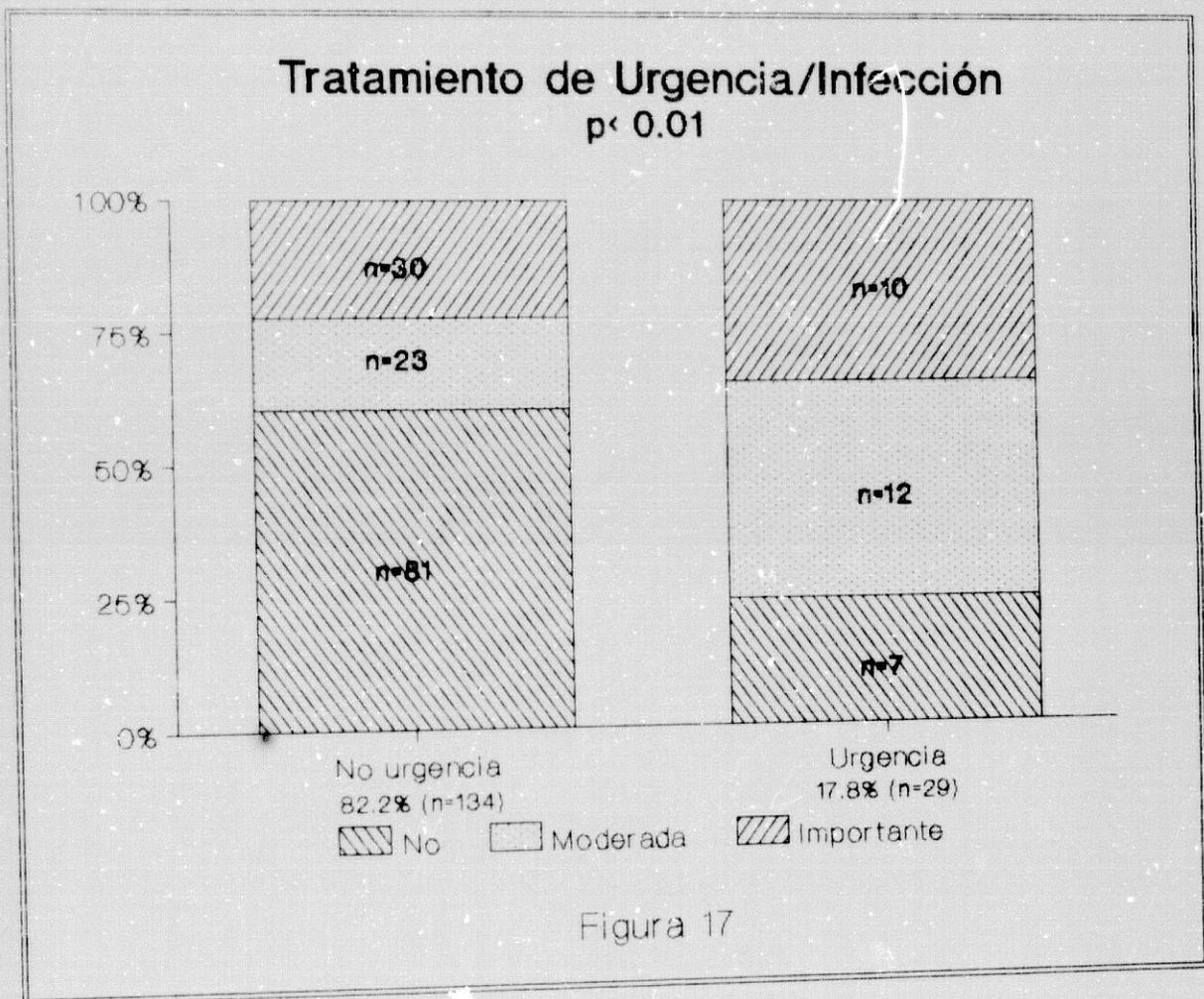


Figura 15

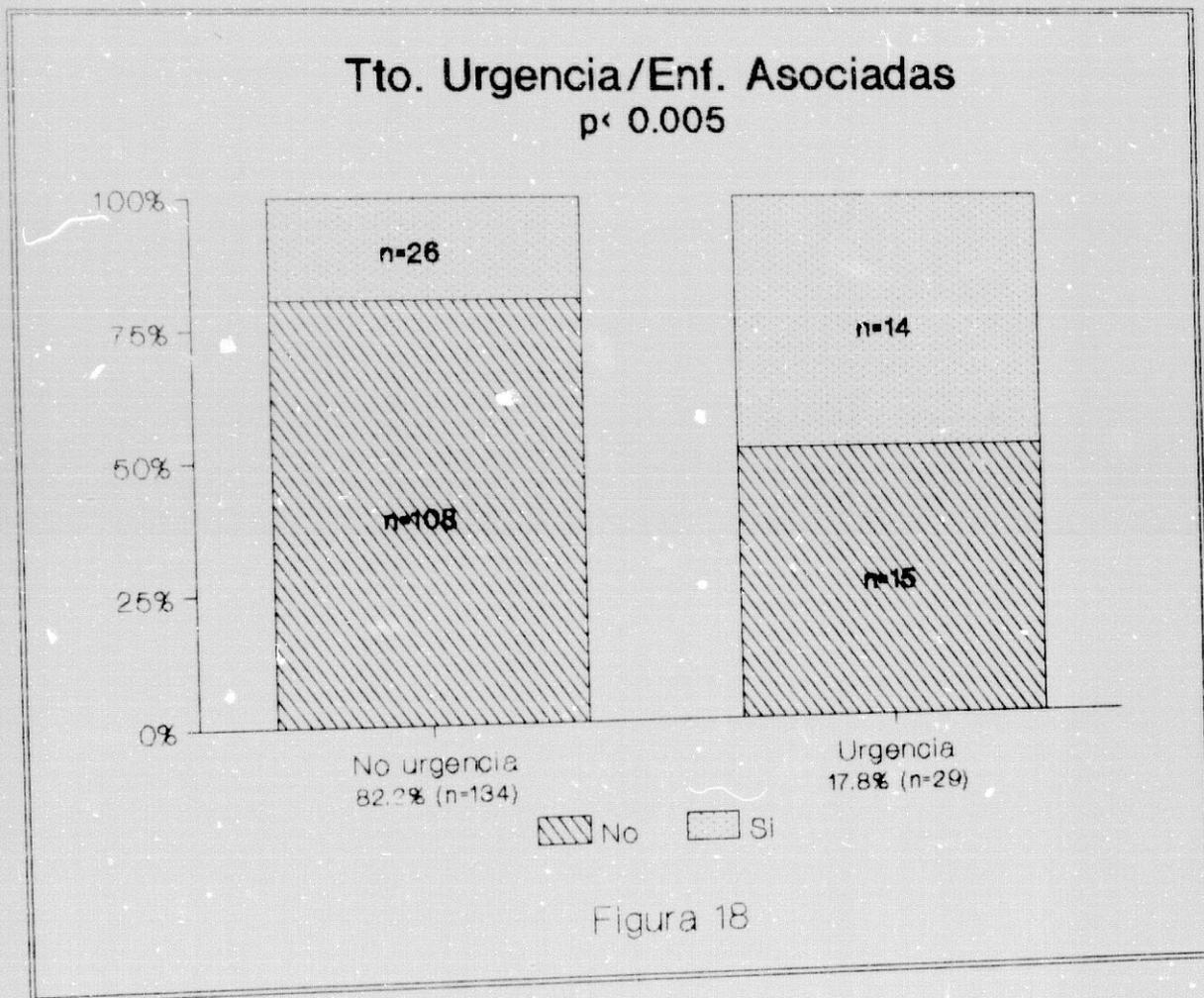
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la forma de presentación de las crisis en relación con la apariencia normal o patológica de Rx de senos paranasales.



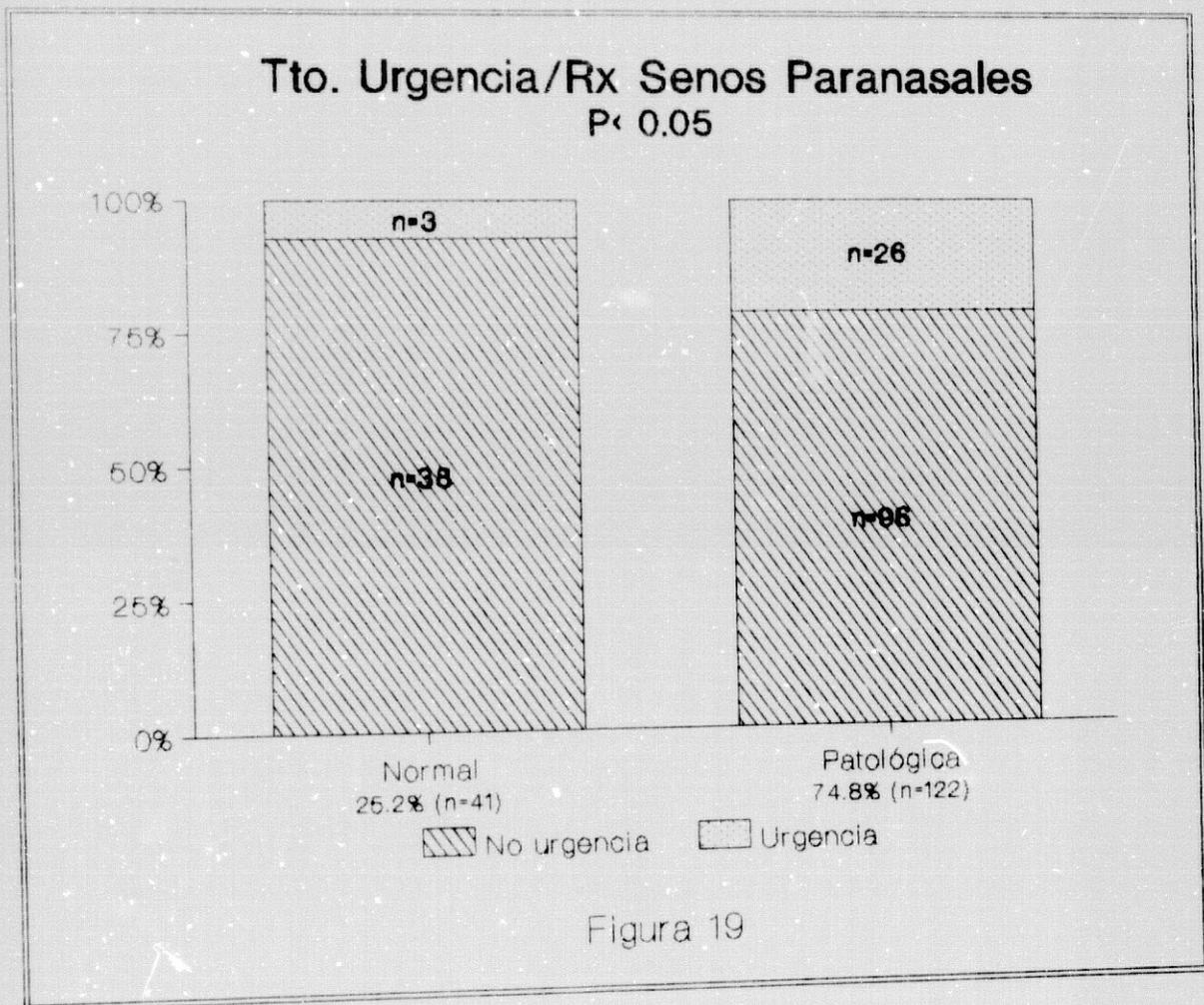
Histogramas que representan los porcentajes acumulados del tipo de evolución clínica (mala, regular, buena) en relación con la forma de presentación de las crisis.



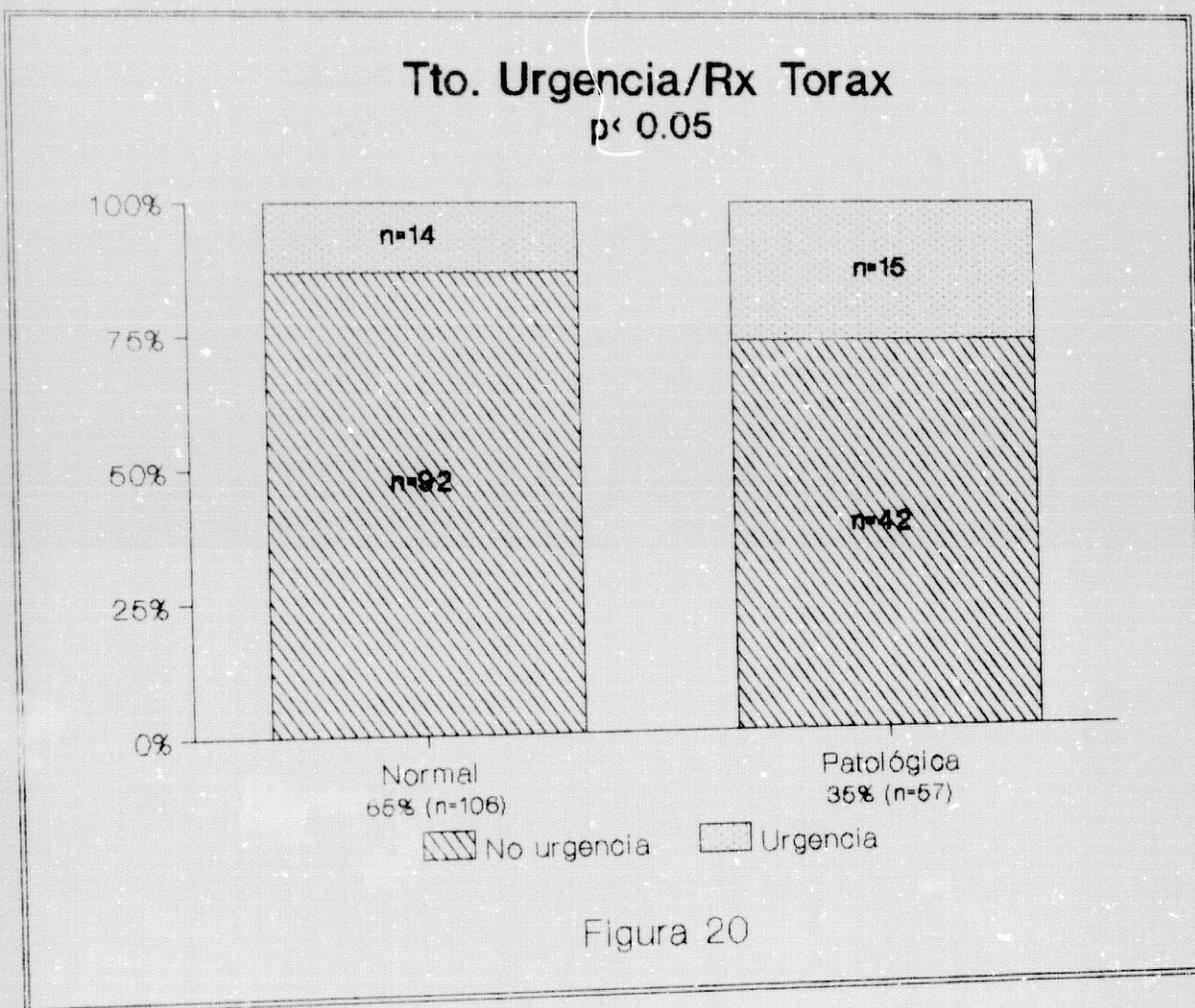
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la presencia o no de infección en relación con la necesidad o no de tratamiento de urgencia de los pacientes.



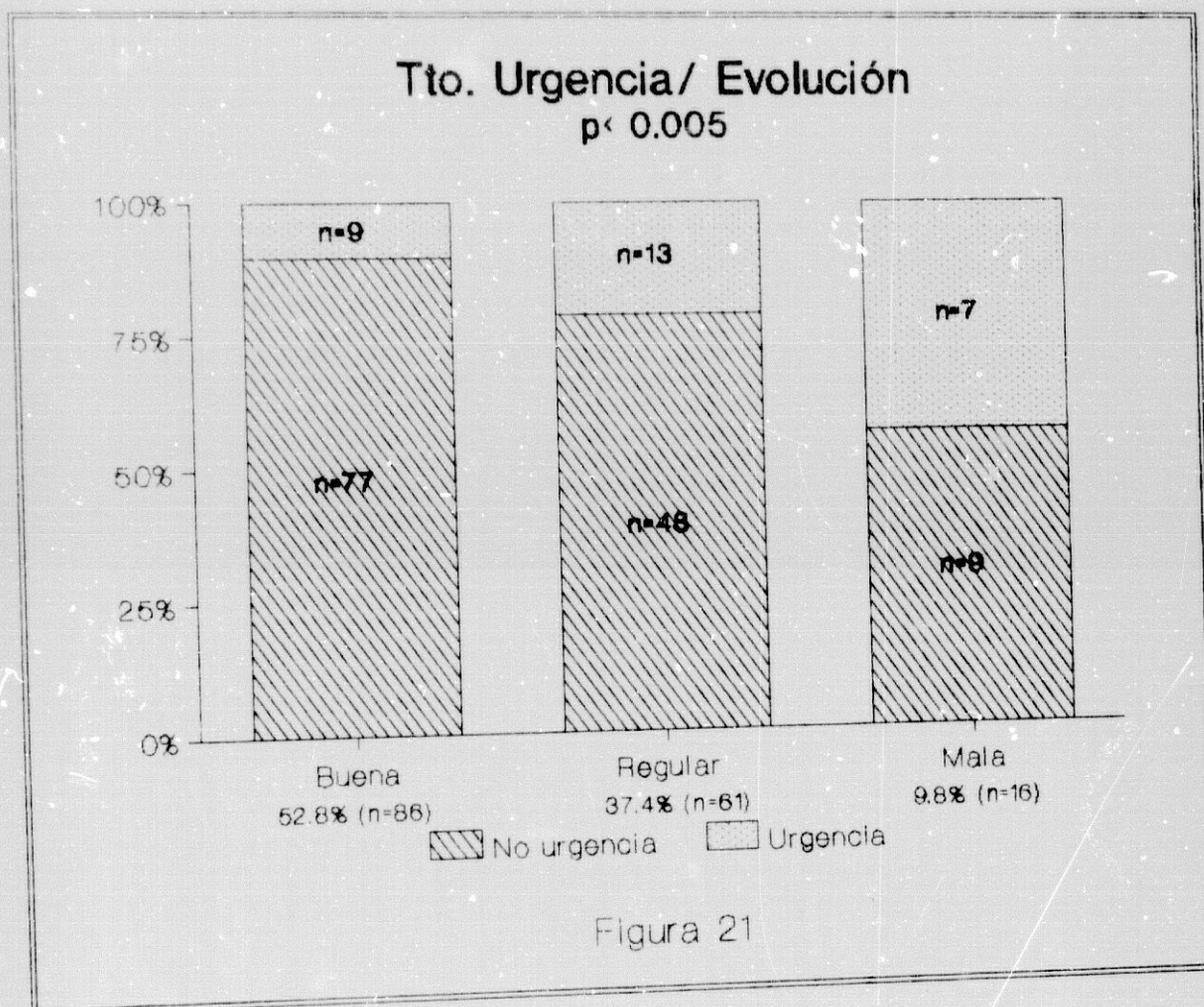
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la existencia o no de enfermedades asociadas en relación con la necesidad o no de tratamiento de urgencia de los pacientes.



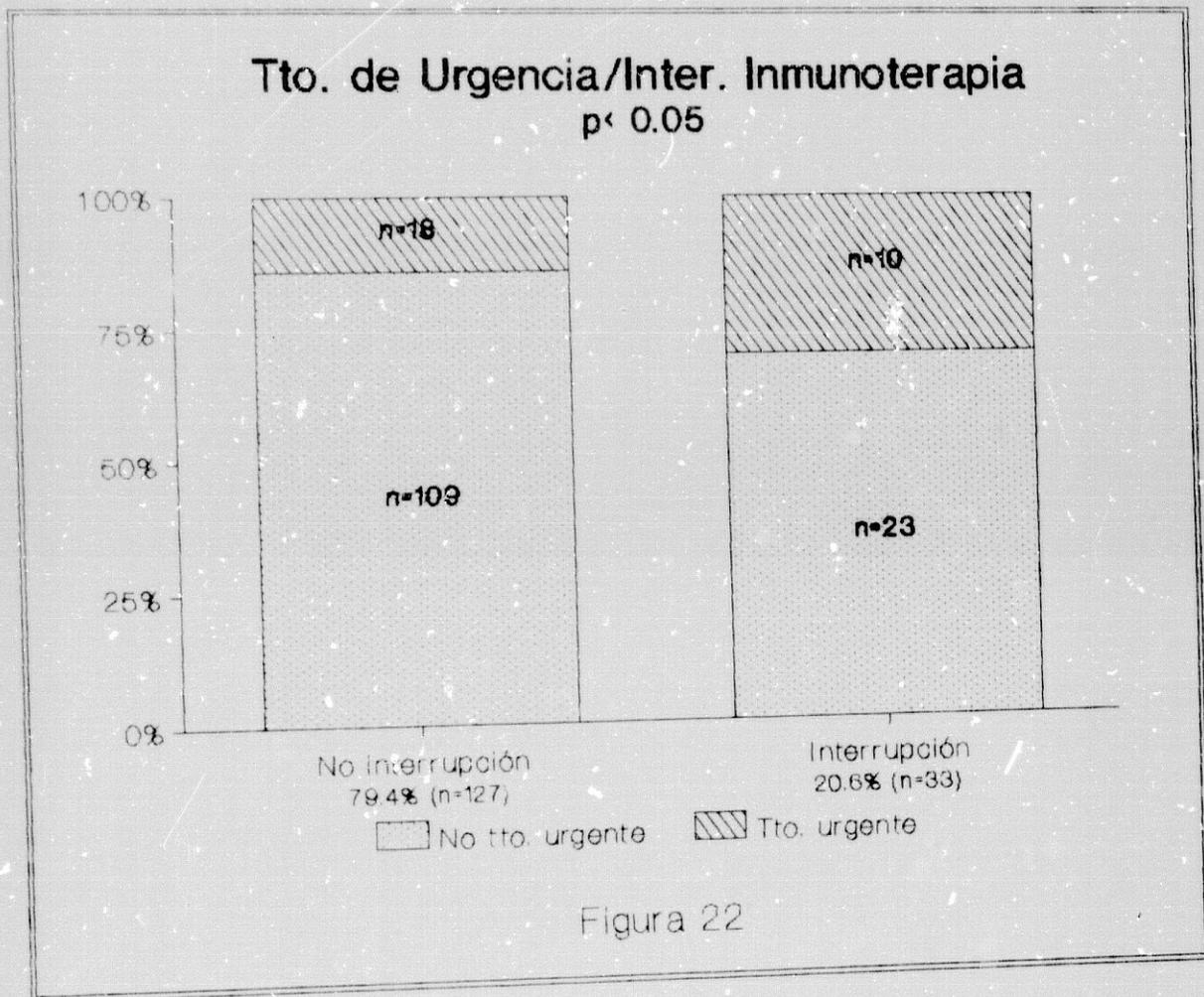
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la necesidad o no de tratamiento de urgencia de los pacientes frente a la normalidad o patología de Rx de senos paranasales.



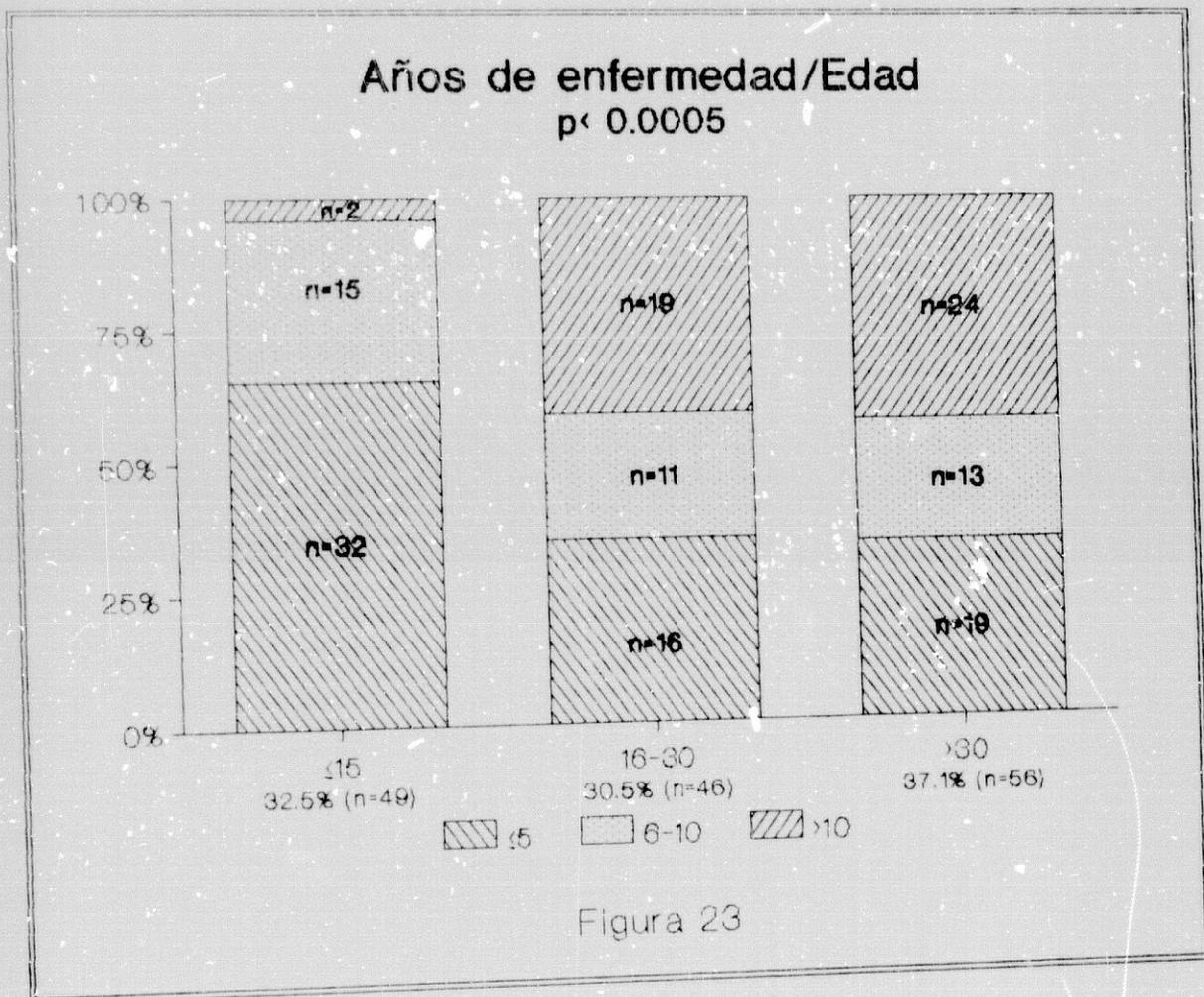
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la necesidad o no de tratamiento de urgencia de los pacientes frente a la normalidad o patología de Rx de torax.



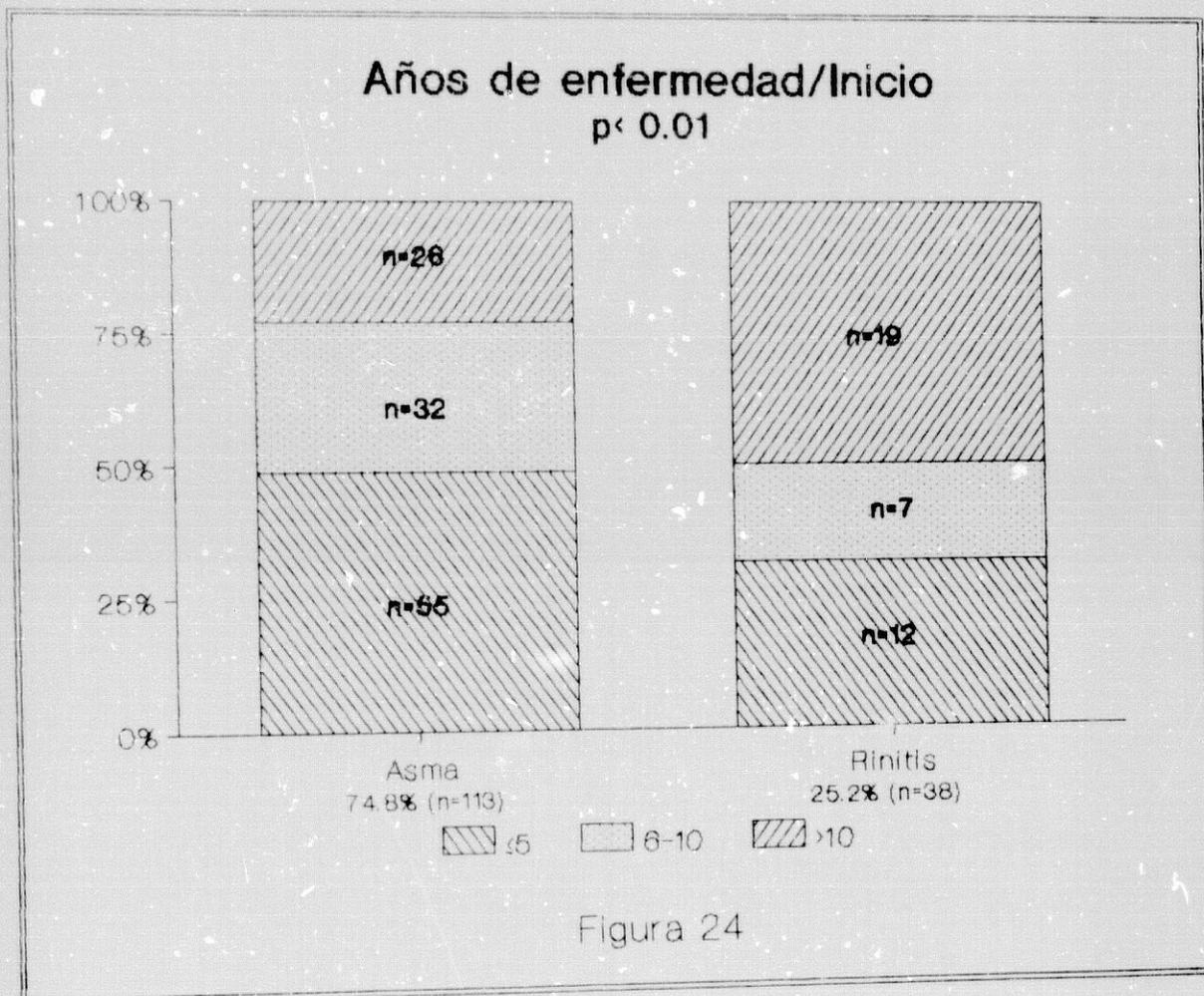
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la necesidad o no de tratamiento de urgencia de los pacientes en relación con el tipo de evolución clínica (buena, regular, mala).



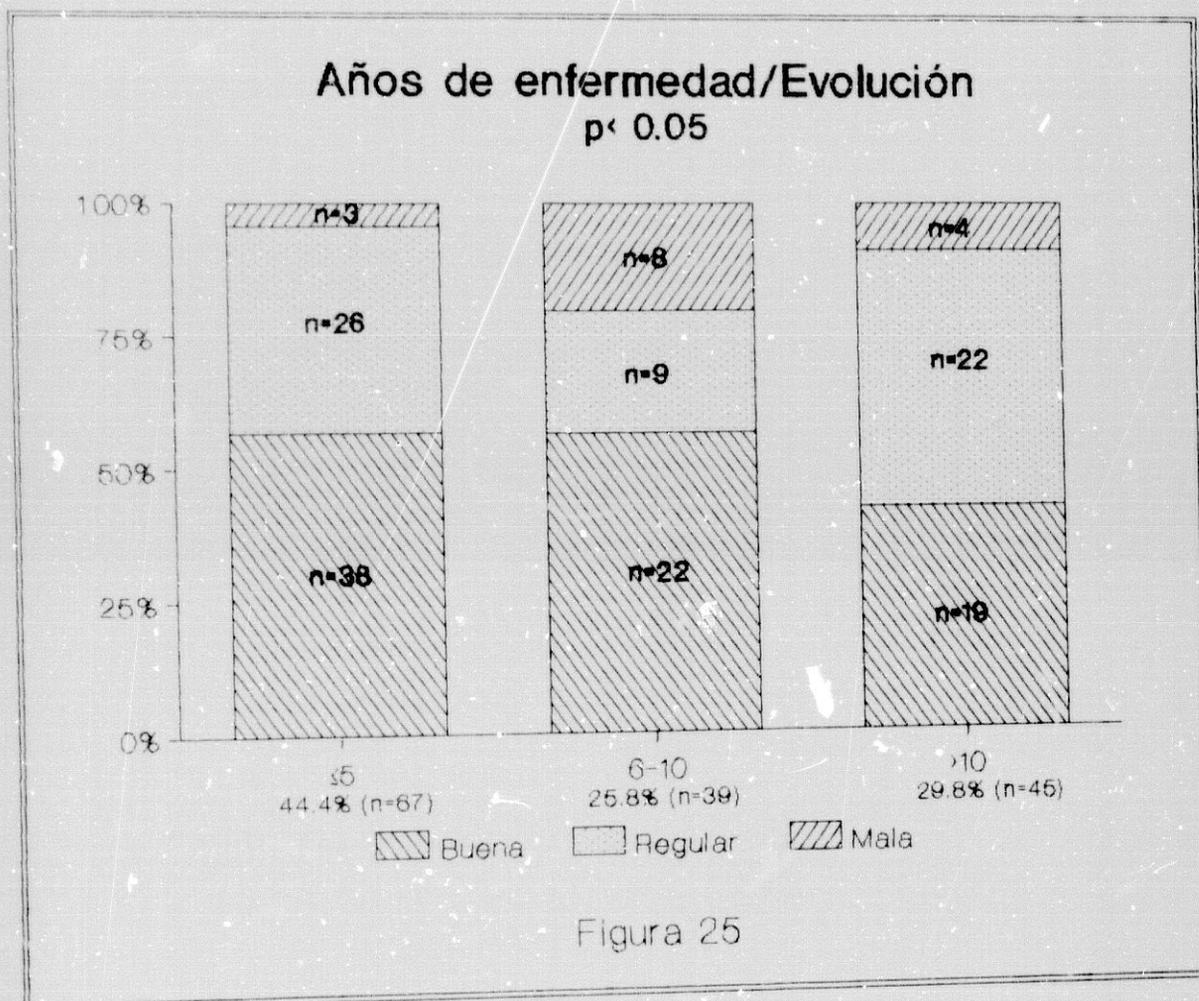
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la necesidad o no de tratamiento de urgencia de los pacientes en relación con la interrupción o no de la inmunoterapia.



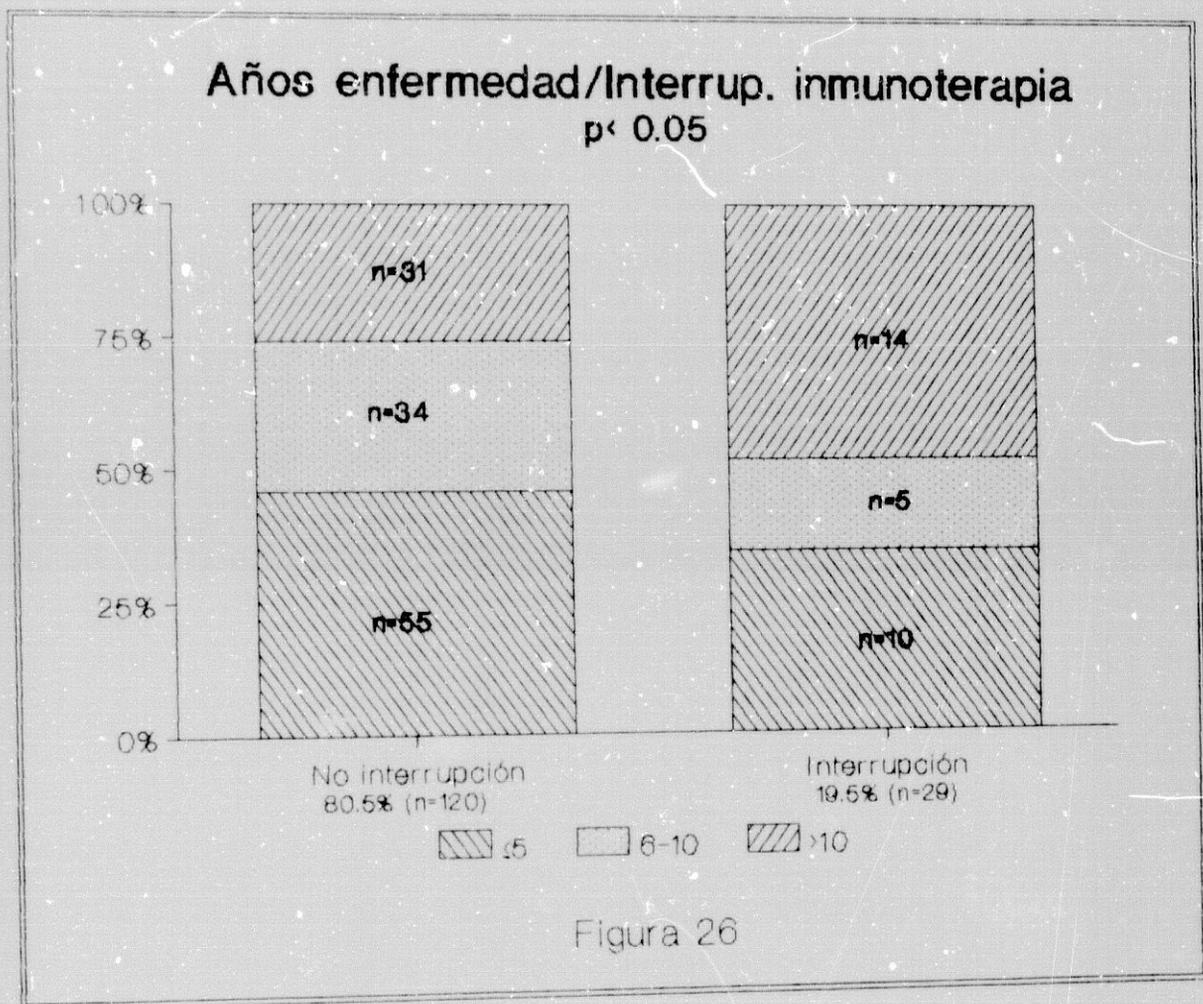
Histogramas representativos de los porcentajes acumulados del tiempo de enfermedad transcurrido al hacer el diagnóstico, distribuido en tres grupos ( $\leq 5$  años, 6-10 años,  $> 10$  años), en relación con la edad de los pacientes ( $\leq 15$  años, 16-30 años,  $> 30$  años).



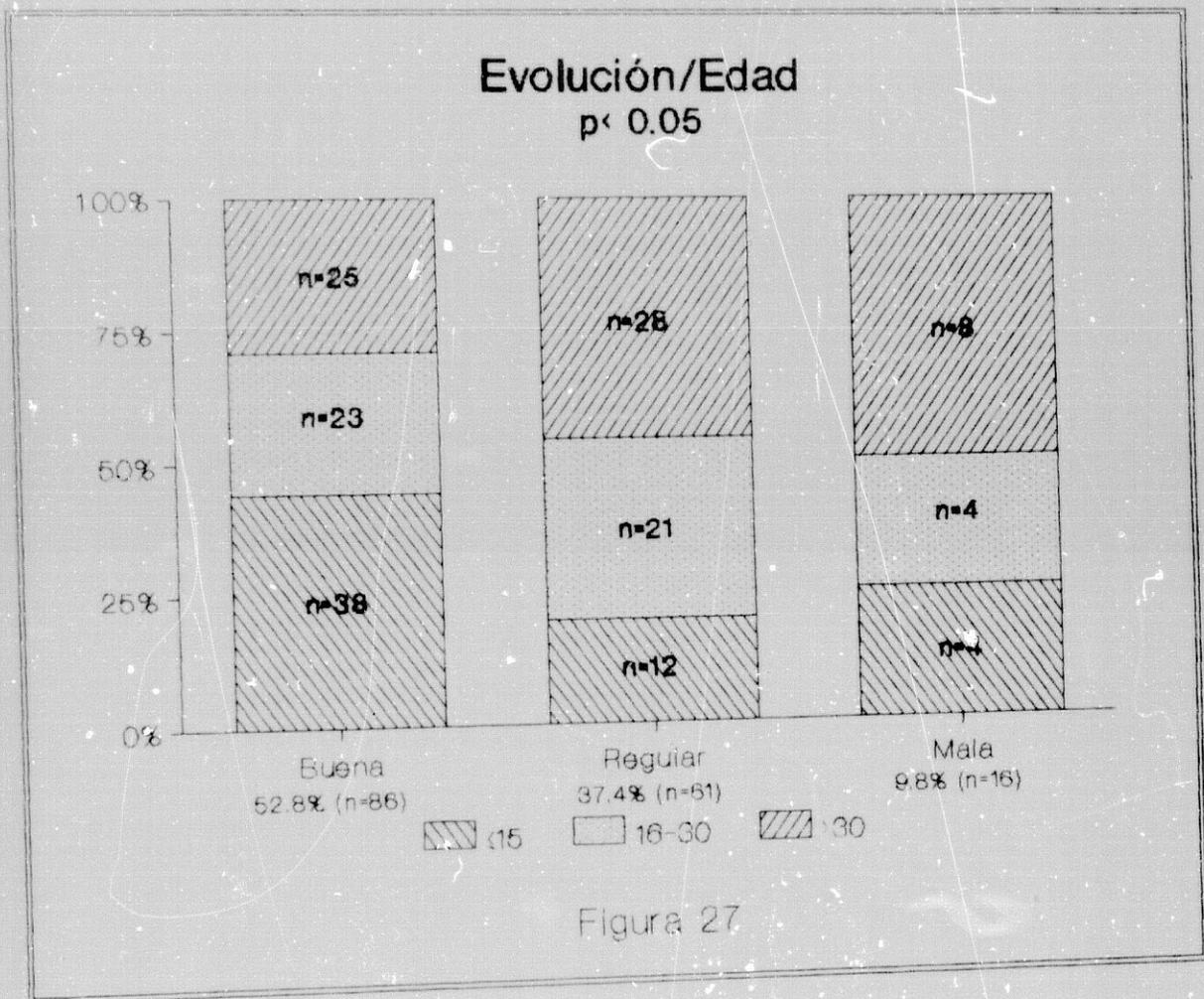
Histogramas representativos de los porcentajes acumulados del tiempo de enfermedad transcurrido al hacer el diagnóstico, distribuido en tres grupos ( $\leq 5$  años, 6-10 años,  $>10$  años), frente a la forma de inicio de la misma.



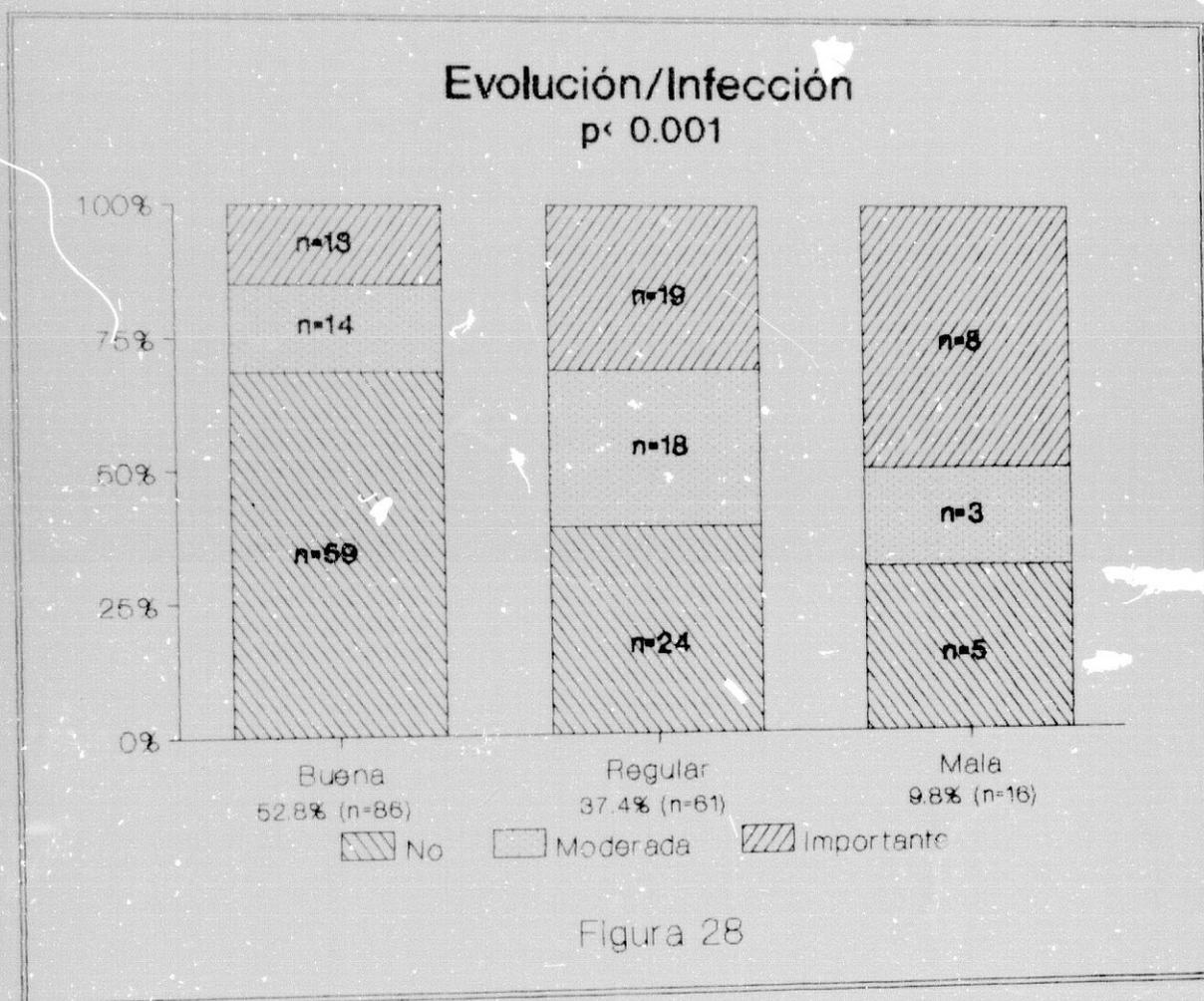
Histogramas representativos de los porcentajes acumulados de la forma de evolución clínica (buena, regular, mala) en relación con el tiempo de enfermedad transcurrido al hacer el diagnóstico, distribuido en tres grupos ( $\leq 5$  años, 6-10 años,  $> 10$  años).



Histogramas representativos de los porcentajes acumulados del tiempo de enfermedad transcurrido al hacer el diagnóstico, distribuido en tres grupos ( $\leq 5$  años, 6-10 años,  $>10$  años), en relación con la interrupción o no de inmunoterapia.



Histogramas que representan los porcentajes acumulados de los grupos de edad de los pacientes en relación con la forma de evolución clínica de la enfermedad (buena, regular, mala).



Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la existencia o no de infección en relación con la forma de evolución clínica de la enfermedad (buena, regular, mala).

### Evolución/Rx de torax

p < 0.0001

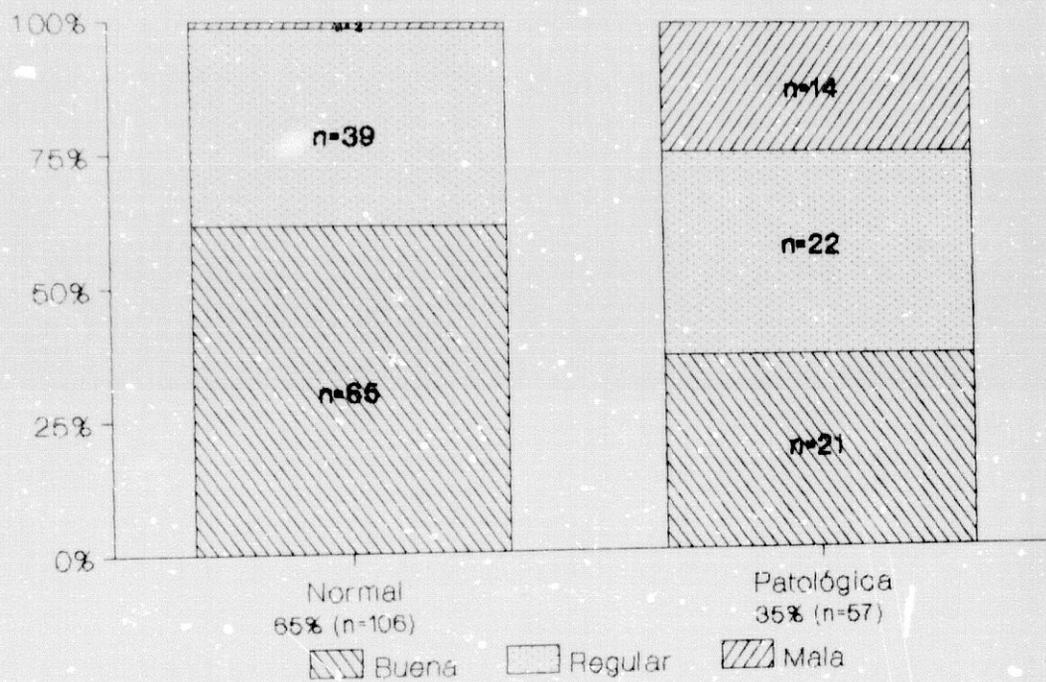
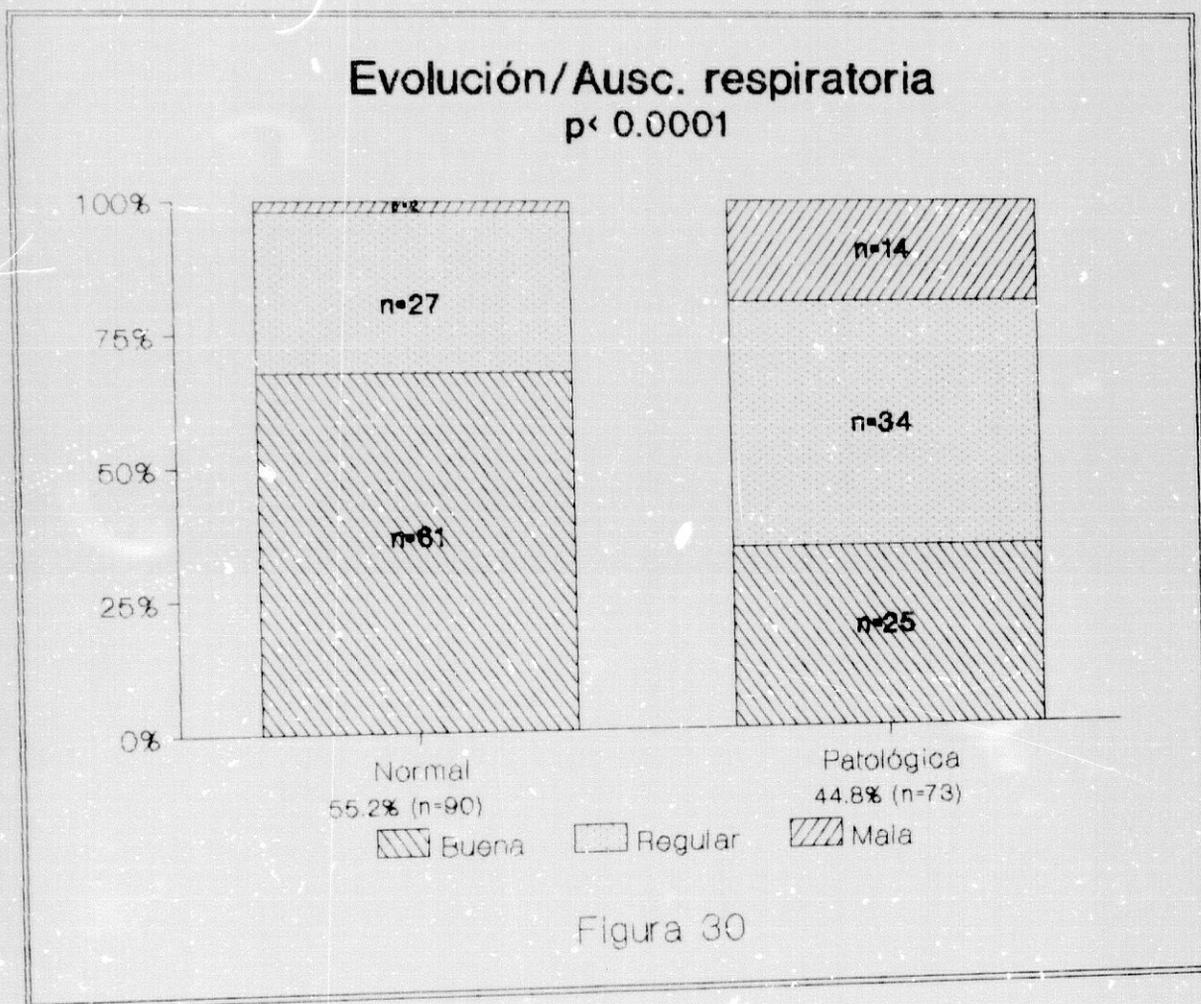
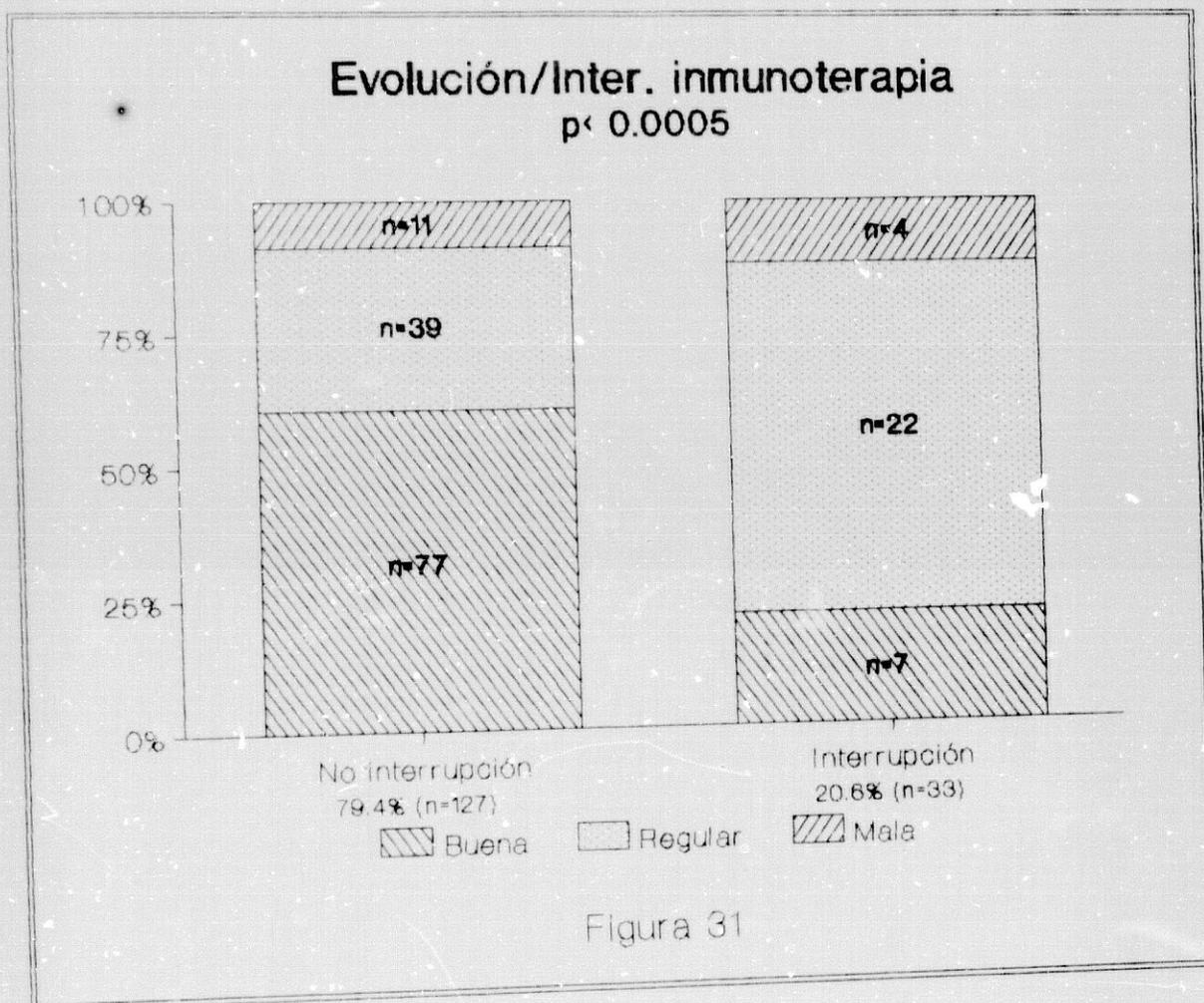


Figura 29

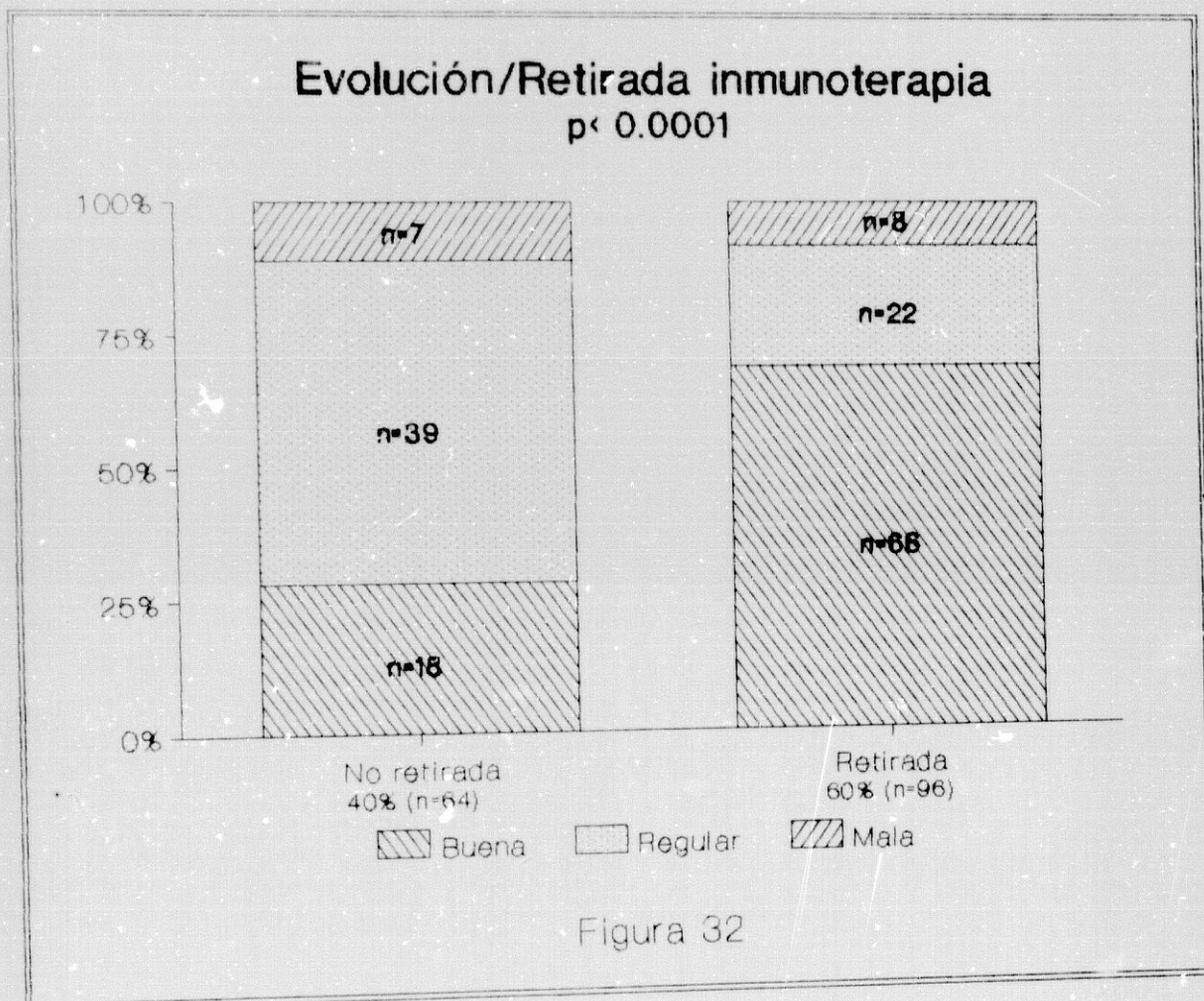
Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la forma de evolución clínica de la enfermedad (buena, regular, mala) frente a la normalidad o patología de Rx de torax.



Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la forma de evolución clínica de la enfermedad (buena, regular, mala) en relación con la normalidad o patología de la auscultación respiratoria.



Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la forma de evolución clínica de la enfermedad (buena, regular, mala) en relación con la existencia de una inmunoterapia correcta o interrumpida.



Histogramas que representan los porcentajes acumulados de la forma de evolución clínica de la enfermedad (buena, regular, mala) frente a la retirada definitiva de inmunoterapia o la continuación de la misma.

#### IV. CORRELACION DE PARAMETROS FUNCIONALES CON VARIABLES CLINICAS

##### Análisis global

En primer lugar hemos realizado un enfrentamiento global de cada una de las variables funcionales, tanto iniciales como finales, con las variables clínicas. De esta forma podemos ver qué factores funcionales se ven influidos por el comportamiento clínico.

En la Tabla 3 expresamos estos resultados, reseñando tan solo los casos que obtienen significación estadística en dicho enfrentamiento.

A continuación resumimos qué factores clínicos inciden sobre cada variable funcional.

##### 1. Capacidad inspiratoria (IC):

- Edad.
- Tipo de sensibilización.
- Forma de presentación de las crisis.
- Tratamiento de urgencia.
- Evolución clínica.
- Sexo.
- Infección.
- Interrupción de Inmunoterapia.

2. Volumen de reserva espiratorio (ERV):

- Edad.
- Tipo de sensibilización.
- Auscultación respiratoria.

3. Volumen residual (RV):

- Tipo de sensibilización.
- Forma de presentación de las crisis.
- Años con enfermedad.
- Evolución clínica.
- Infección.
- Rx tórax.
- Rx senos paranasales.
- Auscultación respiratoria.

4. Capacidad residual funcional (FRC):

- Evolución clínica.
- Infección.
- Rx tórax.
- Rx senos paranasales.

5. Capacidad pulmonar total (TLC):

- Edad.
- Tipo de sensibilización.
- Forma de presentación de las crisis.

- Tratamiento de urgencia.
- Evolución clínica.
- Rx senos paranasales.
- Interrupción de Inmunoterapia.

#### 6. Espirometría:

- Edad.
- Tipo de sensibilización.
- Tratamiento de urgencia.
- Años con enfermedad.
- Evolución clínica.
- Sexo.
- Infección.
- Hábito tabáquico.
- Rx tórax.
- Rx senos paranasales.
- Auscultación respiratoria.

#### 7. Curva Flujo-Volumen:

- Edad.
- Tipo de sensibilización.
- Tratamiento de urgencia.
- Evolución clínica.
- Infección.

- Rx tórax.
- Auscultación respiratoria.
- Interrupción de Inmunoterapia.

#### 8. Resistencias (Raw):

- Edad.
- Tipo de sensibilización.
- Evolución clínica.
- Sexo.
- Rx tórax.
- Auscultación respiratoria.

#### 9. PaO<sub>2</sub>:

- Edad.
- Tipo de sensibilización.
- Forma de presentación de las crisis.
- Tratamiento de urgencia.
- Evolución clínica.
- Sexo.
- Infección.
- Rx tórax.
- Auscultación respiratoria.

### Análisis entre grupos

Una vez obtenidos los resultados anteriores, realizamos un análisis entre grupos para estudiar en qué forma las distintas categorías clínicas modificaban los valores funcionales.

Este estudio lo reflejamos en la tablas 4 a 20. Solo hemos mostrado las comparaciones por parejas en aquellos casos en que el análisis global había dado significación, y de aquí que existan casillas sin resultados (n.s.). No obstante, en algunos casos había significación estadística por parejas, sin que existiera en el estudio global. Hemos querido ser estrictos en nuestras aseveraciones y, a pesar de que el método estadístico nos daba opción a expresar dichos resultados, los hemos rechazado.

#### 1. Edad:

Incide de forma que al final de la evolución la IC es más elevada en pacientes mayores de 15 años.

El ERV es menor en mayores de 30 años, tanto al inicio como al final del tiempo seguido (Tabla 5).

La TLC final, pletismográfica y por Helio es mayor en los mayores de 30 años (Tablas 10 y 11).

El FEV<sub>1</sub> es menor al inicio y al final en los mayores de 30 años (Tabla 13).

El  $FEF_{25-75}$  es igualmente menor en mayores de 30 años, al inicio y final (Tabla 14).

Lo mismo sucede con el  $MMEF_{50}$  y  $MMEF_{75}$  (Tablas 15 y 16).

Las Raw son más elevadas al final en mayores de 30 años (Tabla 17).

La  $PaO_2$ , inicial y final, es menor en mayores de 30 años (Tabla 18).

La  $PaCO_2$  también es menor en mayores de 30 años, al inicio y al final (Tabla 19).

## 2. Sensibilización:

La IC inicial es menor en pacientes con sensibilización a Pólenes (Tabla 4).

El ERV inicial es menor en los que presentan sensibilización a Acaros (Tabla 5).

El  $RV_H$  final y la  $TLC_p$ , tanto al inicio como al final, son menores en enfermos Polínicos (Tablas 7 y 10).

Tanto el  $FEV_1$  como el  $FEF_{25-75}$  inicial y final son menores en pacientes con sensibilización a Acaros (Tablas 13 y 14).

El  $MMEF_{50}$  y  $MMEF_{75}$  iniciales y finales son también menores en pacientes sensibilizados a Acaros (Tablas 15 y 16).

Las Raw son mayores en estos últimos enfermos, tanto al inicio como al final (Tabla 17).

La  $PaO_2$ , ya sea inicial o final, es menor en enfermos con sensibilización a Acaros (Tabla 18).

### 3. Forma de inicio:

No influye sobre el comportamiento funcional.

### 4. Forma de presentación de las crisis:

La IC final es menor cuando las crisis se presentan sin causa aparente justificable (Tabla 4).

El  $RV_H$  final y la  $TLC_H$  inicial son mayores en pacientes con crisis solo con alérgeno o alérgeno más infección (Tablas 7 y 11).

La  $PaO_2$  final es menor cuando las crisis se presentan con alérgeno más infección (Tabla 18).

### 5. Tratamiento de urgencia:

Cuando se requiere tratamiento de urgencia:

La IC final es menor que cuando no se precisa dicho tratamiento (Tabla 4).

La  $TLC_H$  inicial es menor (Tabla 11).

La VC final es menor (Tabla 12).

El  $FEV_1$  y  $FEF_{25-75}$  finales son menores (Tablas 13 y 14).

Tanto el  $MMEF_{50}$  como el  $MMEF_{75}$  finales son igualmente menores (Tablas 15 y 16).

La  $PaO_2$  final es también menor (Tabla 18).

#### 6. Años de enfermedad:

El  $RV_H$  al final es mayor en pacientes con más de 5 años de enfermedad (Tabla 7).

El  $FEV_1$  inicial y final es menor cuando la enfermedad lleva más de 10 años de evolución (Tabla 13).

El  $FEF_{25-75}$  disminuye a partir de llevar 5 años con enfermedad, acrecentándose dicha alteración a partir de los 10 años (Tabla 14).

#### 7. Evolución clínica:

Esta variable, al ser un criterio evolutivo, repercute fundamentalmente sobre los valores funcionales finales. Por ello, para no ser reiterativos, cuando no especificamos, se entiende que nos referimos al valor final.

La IC es menor cuando la evolución es Mala que cuando es Regular (Tabla 4).

El  $RV_p$  y  $RV_H$  es mayor en caso de evolución Mala y Regular, sucediendo lo mismo con la  $FRC_p$  (Tablas 6, 7 y 8).

La  $TLC_p$  es significativamente más elevada solo en pacientes con evolución Regular. Los de Mala evolución también la tienen mayor, pero no da significación por ser un número más pequeño de casos (Tabla 10).

La VC es menor en caso de Mala evolución (Tabla 12).

El  $FEV_1$  y  $FEF_{25-75}$ , al inicio y al final del tiempo seguido, son menores en caso de evolución Mala y Regular,

siendo al final significativamente menor cuando es Mala que cuando es Regular (Tablas 13 y 14).

El  $MMEF_{50}$  y  $MMEF_{75}$  son menores en pacientes con evolución Mala y Regular, siendo, igualmente de forma significativa, inferior en caso de que sea Mala (Tablas 15 y 16).

En este mismo caso de evolución Mala y Regular, las  $Raw_T$  son más elevadas y la  $PaO_2$  es menor, con cifras significativamente inferiores cuando es Mala (Tablas 17 y 18).

#### 8. Sexo:

La IC,  $TLC_p$ ,  $TLC_H$  y VC, tanto iniciales como finales, son menores en varones que en hembras (Tablas 4, 10, 11 y 12).

El  $FEV_1$  inicial y final es menor en varones que en hembras (Tabla 13).

El  $FEF_{25-75}$  es también menor en varones, pero tan solo al final del seguimiento (Tabla 14).

Las  $Raw_T$  iniciales son mayores en varones (Tabla 17).

La  $PaO_2$  inicial y final es menor en varones y la  $PaCO_2$  final es mayor en ellos (Tablas 18 y 19).

#### 9. Infección:

En todos los casos que vamos a mencionar repercute sobre los valores obtenidos al final del seguimiento.

La IC es menor en caso de que la infección sea importante (Tabla 4).

El  $RV_p$  y  $FRC_p$  son mayores si la infección es igualmente importante (Tablas 6 y 8).

El  $FEV_1$ ,  $MMEF_{50}$  y  $MMEF_{75}$  están disminuidos tanto si la infección es moderada como importante. En estos mismos casos la  $PaO_2$  es menor (Tablas 13, 15, 16 y 18).

#### 10. Hábito tabáquico:

Tan solo hay diferencias significativas entre pacientes fumadores y no fumadores en:

$FEV_1$  y  $FEF_{25-75}$  iniciales, estando en ambos casos disminuidos cuando los pacientes son fumadores (Tablas 13 y 14).

La  $PaCO_2$  es mayor en pacientes fumadores y el pH menor (Tablas 19 y 20).

#### 11. Rx tórax:

Cuando la Rx es patológica:

El  $RV_p$  y  $FRC_p$  son mayores, tanto al inicio como al final (Tablas 6 y 8).

El  $RV_H$  y  $FRC_H$  son mayores solo al final (Tablas 7 y 9).

El  $FEV_1$ ,  $FEF_{25-75}$ ,  $MMEF_{50}$  y  $MMEF_{75}$  al inicio y final se encuentran descendidos (Tabla 13, 14, 15 y 16).

Las  $Raw_T$  iniciales y finales están elevadas (Tabla 17).

En último término, la  $PaO_2$  es inferior, tanto al inicio como al final (Tabla 18).

12. Rx senos paranasales:

En caso de Rx patológica y al final del seguimiento:

El  $RV_p$ ,  $FRC_p$  y  $TLC_p$  son mayores que si la Rx es normal (Tablas 6, 8 y 10).

El  $FEV_1$  es menor (Tabla 13).

13. Auscultación respiratoria:

En pacientes con auscultación patológica:

El ERV inicial es menor (Tabla 5).

El  $RV_p$  final es mayor (Tabla 6).

El  $FEV_1$ ,  $FEF_{25-75}$ ,  $MMEF_{50}$  y  $MMEF_{75}$  iniciales y finales están descendidos (Tablas 13, 14, 15 y 16).

Las  $Raw_T$  iniciales y finales están elevadas (Tabla 17).

La  $PaO_2$  inicial y final están descendidas (Tabla 19).

14. Interrupción de inmunoterapia:

Los pacientes que interrumpen la Inmunoterapia presentan al final del seguimiento:

IC mayor (Tabla 4).

$TLC_H$  mayor (Tabla 11).

$MMEF_{75}$  menor (Tabla 16).

15. Retirada de inmunoterapia y tratamiento médico:

Estas dos variables no condicionan diferencias significativas en la exploración funcional.

En la Tabla 21 mostramos de forma esquemática lo expresado en este apartado, es decir en qué forma se encuentran afectados los parámetros funcionales, dependiendo de algunas condiciones clínicas.

TABLA 3

CORRELACION ENTRE PARAMETROS FUNCIONALES Y VARIABLES CLINICAS

VARIABLES CLINICAS	IC		ERV		RV <sub>P</sub>		RV <sub>H</sub>	
	I	F	I	F	I	F	I	F
Edad	ns	**	****	****	ns	ns	ns	ns
Sensibilización	*	ns	**	ns	ns	ns	ns	*
Forma de inicio	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Crisis	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	*
Tratam. urgente	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Años enfermedad	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*
Evolución	ns	*	ns	ns	ns	**	ns	***
Sexo	*	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Infección	ns	*	ns	ns	ns	*	ns	ns
Tabaco	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Rx torax	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	*
Rx senos paran.	ns	ns	ns	ns	ns	**	ns	ns
Auscult. resp.	ns	ns	**	ns	ns	*	ns	ns
Interrupción IT	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Retirada IT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Tratam. médico	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns = correlación no significativa  
 \* = correlación significativa (P<0.05)  
 \*\* = correlación significativa (P<0.01)  
 \*\*\* = correlación significativa (P<0.001)  
 \*\*\*\* = correlación significativa (P<0.0001)

TABLA 3 (continuación)

VARIABLES CLINICAS	FRC <sub>p</sub>		FRC <sub>H</sub>		TLC <sub>p</sub>		TLC <sub>H</sub>	
	I	F	I	F	I	F	I	F
	Edad	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns
Sensibilización	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns
Forma de inicio	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Crisis	ns	ns	ns	ns	ns	ns	**	ns
Tratam. urgente	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns
Años enfermedad	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Evolución	ns	*	ns	ns	ns	*	ns	ns
Sexo	ns	ns	ns	ns	*	ns	*	*
Infección	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Tabaco	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Rx torax	*	*	ns	*	ns	ns	ns	ns
Rx senos paran.	ns	*	ns	ns	ns	*	ns	ns
Auscult. resp.	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Interrupción IT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*
Retirada IT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Tratam. médico	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns = correlación no significativa  
 \* = correlación significativa (P<0.05)  
 \*\* = correlación significativa (P<0.01)  
 \*\*\* = correlación significativa (P<0.001)  
 \*\*\*\* = correlación significativa (P<0.0001)

TABLA 3 (continuación)

VARIABLES CLINICAS	VC		FEV <sub>1</sub>		FEF <sub>25-75</sub>		MMEF <sub>50</sub>	
	I	F	I	F	I	F	I	F
Edad	ns	ns	**	**	****	****	***	****
Sensibilización	ns	*	*	**	**	*	*	**
Forma de inicio	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Crisis	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Tratam. urgente	ns	***	ns	**	ns	**	ns	*
Años enfermedad	ns	ns	**	*	*	*	ns	ns
Evolución	ns	*	***	****	****	****	ns	****
Sexo	**	***	**	****	ns	*	ns	ns
Infección	ns	ns	ns	**	ns	ns	ns	**
Tabaco	ns	ns	*	ns	*	ns	ns	ns
Rx torax	ns	ns	*	**	*	***	*	****
Rx senos paran.	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns
Auscult. resp.	ns	ns	***	****	****	****	**	**
Interrupción IT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Retirada IT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Tratam. médico	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns = correlación no significativa  
 \* = correlación significativa (P<0.05)  
 \*\* = correlación significativa (P<0.01)  
 \*\*\* = correlación significativa (P<0.001)  
 \*\*\*\* = correlación significativa (P<0.0001)

TABLA 3 (continuación)

VARIABLES CLINICAS	MMEF <sub>75</sub>		RAW <sub>T</sub>		RAW <sub>I</sub>		RAW <sub>E</sub>	
	I	F	I	F	I	F	I	F
Edad	****	****	ns	*	ns	*	ns	*
Sensibilización	**	**	*	*	ns	ns	ns	*
Forma de inicio	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Crisis	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Tratam. urgente	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Años enfermedad	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Evolución	ns	****	ns	***	ns	****	ns	***
Sexo	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns
Infección	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	*
Tabaco	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Rx torax	*	***	*	**	ns	**	ns	**
Rx senos paran.	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Auscult. resp.	***	**	***	*	**	**	***	**
Interrupción IT	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Retirada IT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Tratam. médico	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns = correlación no significativa  
 \* = correlación significativa (P<0.05)  
 \*\* = correlación significativa (P<0.01)  
 \*\*\* = correlación significativa (P<0.001)  
 \*\*\*\* = correlación significativa (P<0.0001)

TABLA 3 (continuación)

VARIABLES CLINICAS	Pa O <sub>2</sub>		Pa CO <sub>2</sub>		pH	
	I	F	I	F	I	F
	Edad	****	**	*	**	ns
Sensibilización	*	**	ns	ns	ns	ns
Forma de inicio	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Crisis	ns	*	ns	ns	ns	ns
Tratam. urgente	ns	*	ns	ns	ns	ns
Años enfermedad	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Evolución	ns	***	ns	ns	ns	ns
Sexo	*	*	ns	****	ns	ns
Infección	ns	**	ns	ns	ns	ns
Tabaco	ns	ns	ns	*	ns	*
Rx torax	*	*	ns	ns	ns	ns
Rx senos paran.	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Auscult. resp.	*	**	ns	ns	ns	ns
Interrupción IT	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Retirada IT	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Tratam. médico	ns	ns	ns	ns	ns	ns

ns = correlación no significativa  
 \* = correlación significativa (P<0.05)  
 \*\* = correlación significativa (P<0.01)  
 \*\*\* = correlación significativa (P<0.001)  
 \*\*\*\* = correlación significativa (P<0.0001)

TABLA 4

		IC (I)			IC (F)			
EDAD	n				≤15	16-30	>30	
	X				(50)	(40)	(50)	
	SD±	n.s.			104.58	117.40	118.32	
					17.50	26.84	24.02	
					└─P<0.05		└─P<0.005	
SENSI- BILI- ZA- CION	n	POLENES	ACAROS	MIXTOS				
	X	(38)	(35)	(25)	n.s.			
	SD±	106.65	116.65	120.96				
		20.01	22.26	20.74	└─P<0.05			
FORMA DE INI- CIO		n.s.			n.s.			
CRI- SIS	n				*SR.	CI.	CA.	AL+INF
	X				(5)	(15)	(51)	(69)
	SD±	n.s.			92.6	109.5	117.9	111.8
					13.70	33.70	21.11	22.55
					└─P<0.05			
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA	n				NO URG.	SI URG.		
	X				(116)	(24)		
	SD±	n.s.			116.11	98.83		
					22.49	23.75		
					P<0.001			
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.			n.s.			
EVOLU- CION CLINI- CA	n				MALA	REGULAR	BUENA	
	X				(16)	(51)	(73)	
	SD±	n.s.			101.06	118.11	112.32	
					26.34	25.69	20.43	
					└─P<0.05			
SEXO	n	VARON	HEMBRA		VARON	HEMBRA		
	X	(48)	(54)		(66)	(74)		
	SD±	108.83	119.51		106.24	119.31		
		18.20	26.47		23.08	22.36		
		P<0.05		P<0.001				

\* Sin Relación-Con Infección-Con Alergeno-Alerg.+Infección

TABLA 4 (Continuación)

		IC (I)	IC (F)																		
INFECCION	$\frac{n}{X}$ SD±	n.s.	<table border="0"> <tr> <td>NO (75)</td> <td>MODERADA (32)</td> <td>IMPORTANTE (33)</td> </tr> <tr> <td>115.65</td> <td>116.25</td> <td>104.45</td> </tr> <tr> <td>21.40</td> <td>27.90</td> <td>22.22</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>P&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td colspan="3">└──────────┘</td> </tr> <tr> <td colspan="3">P&lt;0.05</td> </tr> </table>	NO (75)	MODERADA (32)	IMPORTANTE (33)	115.65	116.25	104.45	21.40	27.90	22.22			P<0.05	└──────────┘			P<0.05		
NO (75)	MODERADA (32)	IMPORTANTE (33)																			
115.65	116.25	104.45																			
21.40	27.90	22.22																			
		P<0.05																			
└──────────┘																					
P<0.05																					
TABACO		n.s.	n.s.																		
RX TORAX		n.s.	n.s.																		
RX SENOS PARANASALES		n.s.	n.s.																		
A. RESPIRATORIA		n.s.	n.s.																		
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA	$\frac{n}{X}$ SD±	n.s.	<table border="0"> <tr> <td>NO (111)</td> <td>SI (28)</td> </tr> <tr> <td>110.27</td> <td>124.00</td> </tr> <tr> <td>22.00</td> <td>26.82</td> </tr> <tr> <td colspan="2">P&lt;0.01</td> </tr> </table>	NO (111)	SI (28)	110.27	124.00	22.00	26.82	P<0.01											
NO (111)	SI (28)																				
110.27	124.00																				
22.00	26.82																				
P<0.01																					
RETI-RADA INMUNOTERAPIA		n.s.	n.s.																		
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.	n.s.																		

TABLA 5

		ERV (I)			ERV (F)		
EDAD	n	≤15 (25)	16-30 (33)	>30 (46)	≤15 (50)	16-30 (40)	>30 (49)
	X	81.08	74.21	54.84	86.74	75.82	56.95
SD±	25.91	27.00	24.67	28.80	23.92	25.85	
		└─P<0.005 └─P<0.0001			└─P<0.05 └─P<0.005 └─P<0.0001		
SENSI- BILI- ZA- CION	n	POLENES (38)	ACAROS (35)	MIXTOS (25)	n.s.		
	X	75.34	56.27	73.32			
	SD±	27.90	23.77	30.06			
		└─P<0.005 └─P<0.05					
FORMA DE INI- CIO		n.s.			n.s.		
CRI- SIS		n.s.			n.s.		
TRATA MIEN- TO DE URGEN CIA		n.s.			n.s.		
AÑOS DE ENFER MEDAD		n.s.			n.s.		
EVOLU CION CLINI CA		n.s.			n.s.		
SEXO		n.s.			n.s.		

TABLA 5 (Continuación)

		ERV (I)	ERV (F)
INFEC CION		n.s.	n.s.
TABA- CO		n.s.	n.s.
RX TORAX		n.s.	n.s.
RX SENOS PARA- NASA LES		n.s.	n.s.
A.RES PIRA- TORIA	n X SD±	NORMAL (50) 75.70 27.34 P<0.005	PATOLOGICA (54) 59.51 26.37 n.s.
INTE- RRUP- CION INMU- NOTE- RAPIA		n.s.	n.s.
RETI- RADA INMU- NOTE- RAPIA		n.s.	n.s.
TRATA MIEN- TO ME DICO		n.s.	n.s.

TABLA 6

		RV P (I)	RV P (F)												
EDAD		n.s.	n.s.												
SENSI- BILI- ZA- CION		n.s.	n.s.												
FORMA DE INI- CIO		n.s.	n.s.												
CRI- SIS		n.s.	n.s.												
TRATA MIEN- TO DE URGEN CIA		n.s.	n.s.												
AÑOS DE ENFER MEDAD		n.s.	n.s.												
EVLU CION CLINI CA	$\bar{x}$ SD±	n.s.	<table border="0"> <tr> <td>MALA (16)</td> <td>REGULAR (51)</td> <td>BUENA (71)</td> </tr> <tr> <td>223.50</td> <td>201.84</td> <td>172.18</td> </tr> <tr> <td>56.06</td> <td>73.36</td> <td>51.97</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: right;">                     P&lt;0.05                      P&lt;0.005                 </td> </tr> </table>	MALA (16)	REGULAR (51)	BUENA (71)	223.50	201.84	172.18	56.06	73.36	51.97	P<0.05 P<0.005		
MALA (16)	REGULAR (51)	BUENA (71)													
223.50	201.84	172.18													
56.06	73.36	51.97													
P<0.05 P<0.005															
SEXO		n.s.	n.s.												

TABLA 6 (Continuación)

		RV (I)		RV (F)	
		P		P	
INFECCION	$\frac{n}{X}$ SD±	n.s.		NO (74)	MODERADA (31)
				208.30	IMPORTANTE (33)
				175.56	200.80
				55.11	75.74
				P<0.05	
TABACO		n.s.		n.s.	
RX TORAX	$\frac{n}{X}$ SD±	NORMAL (60)	PATOLOGICA (43)	NORMAL (91)	PATOLOGICA (47)
		168.83	189.93	180.65	205.34
		49.57	48.93	61.11	69.98
		P<0.05		P<0.01	
RX SENOS PARANASALES		n.s.		NORMAL (32)	PATOLOGICA (106)
				164.96	196.34
				45.21	66.31
				P<0.005	
A.RESPIRATORIA	$\frac{n}{X}$ SD±	n.s.		NORMAL (77)	PATOLOGICA (61)
				179.18	201.54
				58.32	67.54
				P<0.05	
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
RETI-RADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.	

TABLA 7

		RV H	(I)	RV H	(F)
EDAD		n.s.		n.s.	
SENSI- BILI- ZA- CION	n X SD±	n.s.		POLENES (32) ACAROS (18) MIXTOS (17) 120.56 143.72 139.76 31.00 33.04 31.78 └──P<0.05 ───┘ └──────────P<0.05──────────┘	
FORMA DE INI- CIO		n.s.		n.s.	
CRI- SIS		n.s.		*SR. (4) 116.0 CI. (8) 127.37 CA. (30) 130.8 AL+IN (29) 137.17 8.44 52.84 30.20 31.79 └──P<0.05 ───┘ └──────────P<0.01──────────┘	
TASA MIEN- TO DE URGEN- CIA		n.s.		n.s.	
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.		≤5 (31) 121.12 6-10 (17) 75.05 >10 (19) 140.36 32.03 21.66 31.87 └──P<0.05 ───┘ └──────────P<0.05──────────┘	
EVOLU- CION CLINI- CA	n X SD±	n.s.		MALA (9) 163.00 REGULAR (23) 136.36 BUENA (29) 117.86 29.84 29.66 30.58 └──P<0.05 ───┘ └──────────P<0.0005──────────┘ └──────────P<0.05──────────┘	
SEXO		n.s.		n.s.	

\* Sin Relación-Con Infección-Con Alergeno-Alerg.+Infección

TABLA 7 (Continuación)

		RV H	(I)	RV H	(F)
INFEC CION		n.s.		n.s.	
TABA- CO	n X SD±	n.s.		NORMAL (47) 125.00 27.48	PATOLOGICA (24) 146.25 38.79 P<0.05
RX TORAX		n.s.		n.s.	
RX SENOS PARA- NASA LES		n.s.		n.s.	
A.RES PIRA- TORIA		n.s.		n.s.	
INTE- RRUP- CION INMU- NOTE- RAPIA		n.s.		n.s.	
RETI- RADA INMU- NOTE- RAPIA		n.s.		n.s.	
TRATA MIEN- TO ME DICO		n.s.		n.s.	

TABLA 8

		FRC P (I)	FRC P (F)															
EDAD		n.s.	n.s.															
SENSI- BILI- ZA- CION		n.s.	n.s.															
FORMA DE INI- CIO		n.s.	n.s.															
CRI- SIS		n.s.	n.s.															
TRATA MIEN- TO DE URGEN- CIA		n.s.	n.s.															
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.	n.s.															
Evolu- cion Clini- ca	$\bar{x}$ SD±	n.s.	<table border="0"> <tr> <td>MALA (16)</td> <td>REGULAR (52)</td> <td>BUENA (71)</td> </tr> <tr> <td>147.50</td> <td>140.15</td> <td>126.01</td> </tr> <tr> <td>33.36</td> <td>37.45</td> <td>26.43</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>└─ P&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td>└─ P&lt;0.05</td> </tr> </table>	MALA (16)	REGULAR (52)	BUENA (71)	147.50	140.15	126.01	33.36	37.45	26.43			└─ P<0.05			└─ P<0.05
MALA (16)	REGULAR (52)	BUENA (71)																
147.50	140.15	126.01																
33.36	37.45	26.43																
		└─ P<0.05																
		└─ P<0.05																
SEXO		n.s.	n.s.															

TABLA 8 (Continuación)

		FRC (I)		FRC (F)		
		P		P		
INFECCION	n	n.s.		NO	MODERADA	IMPORTANTE
	X			(74)	(32)	(33)
	SD±			127.31	138.46	143.72
				28.38	37.29	34.26
				P<0.05		
TABACO		n.s.		n.s.		
RX TORAX	n	NORMAL	PATOLOGICA	NORMAL	PATOLOGICA	
	X	(60)	(43)	(91)	(48)	
	SD±	119.23	132.32	129.70	141.50	
		27.32	28.06	31.01	34.39	
				P<0.05		
RX SENOS PARANASALES	n	n.s.		NORMAL	PATOLOGICA	
	X			(32)	(107)	
	SD±			122.12	137.26	
				28.92	32.39	
				P<0.05		
A.RESPIRATORIA		n.s.		n.s.		
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.		
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.		
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.		

TABLA 9

	FRC H	(I)	FRC H	(F)
EDAD	n.s.		n.s.	
SENSI BILI- ZA- CION	n.s.		n.s.	
FORMA DE INI- CIO	n.s.		n.s.	
CRI- SIS	n.s.		n.s.	
TRATA MIEN- TO DE URGEN CIA	n.s.		n.s.	
AÑOS DE ENFER MEDAD	n.s.		n.s.	
EVOLU CION CLINI CA	n.s.		n.s.	
SEXO	n.s.		n.s.	

TABLA 9 (Continuación)

		FRC H (I)	FRC P (F)
INFECCION		n.s.	n.s.
TABACO		n.s.	n.s.
RX TORAX	n X SD±	n.s.	NORMAL (47) 100.85 16.12 P<0.05 PATOLOGICA (24) 114.25 23.81
RX SENOS PARA- NASALES		n.s.	n.s.
A. RES PIRATORIA		n.s.	n.s.
INTE- RRUP- CION INMU- NOTE- RAPIA		n.s.	n.s.
RETI- RADA INMU- NOTE- RAPIA		n.s.	n.s.
TRATA MIEN- TO ME DICO		n.s.	n.s.

TABLA 10

		TLC (I)			TLC (F)		
		P			P		
EDAD	n X SD±	n.s.			≤15 (49)	16-30 (39)	>30 (49)
					118.87	122.89	130.38
					15.73	22.07	20.37
					P<0.005		
SENSI- BILI- ZA- CION	n X SD±	POLENES (38)	ACAROS (36)	MIXTO (25)	POLENES (54)	ACAROS (49)	MIXTO (29)
		114.42	121.08	127.04	118.66	125.91	128.75
		20.01	18.64	21.54	16.66	19.83	23.14
		P<0.05			P<0.05		
FORMA DE INI- CIO		n.s.			n.s.		
CRI- SIS		n.s.			n.s.		
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA		n.s.			n.s.		
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.			n.s.		
EVOLU- CION CLINI- CA	n X SD±	n.s.			MALA (16)	REGULAR (51)	BUENA (70)
					127.06	130.19	119.05
					21.14	23.22	15.30
					P<0.005		
SEXO		VARON (49)	HEMBRA (54)		n.s.		
		115.14	124.75				
		17.29	21.90				
		P<0.05					

TABLA 10 (Continuación)

	TLC P	(I)	TLC P	(F)
INFECCION	n.s.		n.s.	
TABACO	n.s.		n.s.	
RX TORAX	n.s.		n.s.	
RX SENOS PARANASALES	n.s.		NORMAL (32) 117.81 18.00	PATOLOGICA (105) 126.06 20.07 P<0.05
A. RESPIRATORIA	n.s.		n.s.	
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA	n.s.		n.s.	
RETIRADA INMUNOTERAPIA	n.s.		n.s.	
TRATAMIENTO MEDICO	n.s.		n.s.	

TABLA 11

		TLC H	(I)	TLC H	(F)
EDAD	n			≤15 (22)	16-30 (23)
	X			103.27	109.82
	SD±	n.s.		12.62	18.33
					>30 (26)
					113.88
					11.28
				P<0.005	
SENSI- BILI- ZA- CION		n.s.		n.s.	
FORMA DE INI- CIO		n.s.		n.s.	
CRI- SIS	n	*SR.	CI.	CA.	A+INF
	X	(0)	(2)	(16)	(7)
	SD±	93.00	109.25	110.00	n.s.
		1.41	16.94	12.79	
		P<0.005		P<0.05	
TRATA MIEN- TO DE URGEN CIA	n	NO	SI		
	X	(19)	(6)		
	SD±	110.78	99.83	n.s.	
		16.64	7.22		
		P<0.05			
AÑOS DE ENFER MEDAD		n.s.		n.s.	
EVOLU CION CLINI CA		n.s.		n.s.	
SEXO		n.s.		n.s.	

\* Sin Relación-Con Infección-Con Alergeno-Alerg.+Infección

TABLA 11 (Continuación)

		TLC H	(I)	TLC H	(F)
INFECCION		n.s.		n.s.	
TABACO		n.s.		n.s.	
RX TORAX		n.s.		n.s.	
RX SENOS PARANASALES		n.s.		n.s.	
A. RESPIRATORIA		n.s.		n.s.	
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA	$\bar{x}$ SD±	n.s.		NO (56) 107.41 14.02	SI (15) 116.26 15.86
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.	

P<0.05

TABLA 12

		VC (I)		VC (F)		
EDAD		n.s.		n.s.		
SENSI- BILI- ZA- CION	n X SD±	n.s.		POLENES (59) 96.84 13.28	ACAROS (51) 93.25 18.64	MIXTO (31) 102.12 15.76 └─P<0.05
FORMA DE INI- CIO		n.s.		n.s.		
CRI- SIS		n.s.		n.s.		
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA	n X SD±	n.s.		NO (119) 99.12 15.25	SI (27) 87.37 15.70 P<0.05	
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.		n.s.		
EVOLU- CION CLINI- CA	n X SD±	n.s.		MALA (16) 86.18 16.08	REGULAR (57) 98.45 20.49	BUENA (73) 98.13 10.15 └─P<0.05 └─P<0.05
SEXO	n X SD±	VARON (58) 92.48 16.32	HEMBRA (66) 100.40 15.42 P<0.01	VARON (69) 91.98 16.84	HEMERA (77) 101.40 13.76 P<0.0005	

TABLA 12 (Continuación)

	VC	(I)	VC	(F)
INFECCION		n.s.		n.s.
TABACO		n.s.		n.s.
RX TORAX		n.s.		n.s.
RX SENOS PARANASALES		n.s.		n.s.
A. RESPIRATORIA		n.s.		n.s.
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.

TABLA 13

		FEV <sub>1</sub> (I)			FEV <sub>1</sub> (F)		
		≤15	16-30	>30	≤15	16-30	>30
EDAD	n	(33)	(40)	(51)	(51)	(42)	(53)
	X	92.84	89.92	79.47	91.07	92.45	92.00
	SD±	21.50	17.18	20.35	15.39	17.68	21.03
		└─P<0.05			└─P<0.005		
		└─P<0.005			└─P<0.005		
SENSI- BILI- ZA- CION	n	POLENES (47)	ACAROS (43)	MIXTO (29)	POLENES (59)	ACAROS (51)	MIXTO (31)
	X	89.68	79.67	89.31	91.45	79.45	92.00
	SD±	17.98	22.48	20.71	15.91	19.90	20.33
		└─P<0.05		└─P<0.05	└─P<0.001		└─P<0.005
FORMA DE INI- CIO		n.s.			n.s.		
CRI- SIS		n.s.			n.s.		
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA	n	n.s.			NO (119)	SI (27)	
	X	n.s.			90.09	76.11	
	SD±	n.s.			16.61	24.28	
					P<0.005		
AÑOS DE ENFER- MEDAD	n	≤5 (49)	6-10 (29)	>10 (37)	≤5 (61)	6-10 (34)	>10 (40)
	X	94.63	84.41	77.91	91.90	84.64	82.30
	SD±	19.42	14.93	22.34	14.05	21.54	22.32
		└─P<0.05			└─P<0.05		
		└─P<0.001					
EVALU- ACION CLINI- CA	n	MALA (13)	REGULAR (52)	BUENA (59)	MALA (16)	REGULAR (57)	BUENA (73)
	X	72.46	81.63	93.67	64.43	84.71	94.74
	SD±	16.67	21.63	17.53	18.35	20.38	12.42
		└─P<0.005			└─P<0.001		└─P<0.005
		└─P<0.0005			└─P<0.0001		
SEXO	n	VARON (58)		HEMBRA (66)	VARON (69)		HEMBRA (77)
	X	80.10		91.93	80.65		93.64
	SD±	20.91		18.65	20.13		15.60
		P<0.005			P<0.0001		

TABLA 13 (Continuación)

		FEV <sub>1</sub> (I)		FEV <sub>1</sub> (F)	
INFECCION	n	n.s.		NO (77)	MODERADA (34)
	X			82.85	81.68
	SD±			15.57	18.20
				P<0.05	
				P<0.005	
TABACO	n	NO (104)	SI (20)	n.s.	
	X	88.17	77.20		
	SD±	19.99	21.40		
		P<0.05			
RX TORAX	n	NORMAL (77)	PATOLOGICA (47)	NORMAL (94)	PATOLOGICA (52)
	X	89.16	81.87	91.53	80.23
	SD±	20.07	20.69	16.67	20.80
		P<0.05		P<0.005	
RX S. PARANASALES		n.s.		n.s.	
A. RESPIRATORIA	n	NORMAL (63)	PATOLOGICA (61)	NORMAL (80)	PATOLOGICA (66)
	X	92.44	80.16	93.28	80.50
	SD±	18.95	20.38	15.15	20.81
		P<0.001		P<0.001	
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.	

TABLA 14

		FEF (I) 25-75			FEF (F) 25-75		
EDAD	n	≤ 15 (33)	16-30 (40)	>30 (51)	≤15 (51)	16-30 (42)	> 30 (53)
	X	100.97	82.97	58.70	91.62	82.83	58.09
	SD±	42.22	35.87	25.90	37.28	34.72	31.87
		└─P<0.005 └─P<0.005			└─P<0.001 └─P<0.0001		
SENSI BILI ZA CION	n	POLENES ACAROS MIXTOS (47) (43) (29)			POLENES ACAROS MIXTOS (59) (51) (51)		
	X	86.55	63.07	81.44	87.03	65.27	76.58
	SD±	36.29	37.83	31.64	34.63	42.41	31.54
		└─P<0.005 └─P<0.05			└─P<0.005		
FORMA DE INI		n.s.			n.s.		
CRI- SIS		n.s.			n.s.		
TRATA MIEN- TO DE URGEN CIA	n	n.s.			NO (119)	SI (27)	
	X	n.s.			80.80	59.81	
	SD±	n.s.			34.48	37.36	
					P<0.01		
AÑOS DE ENFER MEDAD	n	≤ 5 (49)	6-10 (49)	>10 (37)	≤ 5 (61)	6-10 (34)	> 10 (40)
	X	90.14	75.34	67.13	85.39	73.08	65.07
	SD±	36.39	35.30	40.34	35.22	41.70	33.73
		└─P<0.01			└─P<0.01		
EVOLU CION CLINI CA	n	MALA (13)	REGULAR (52)	BUENA (59)	MALA (16)	REGULAR (57)	BUENA (73)
	X	56.76	64.15	94.42	41.43	66.42	92.90
	SD±	30.36	31.22	38.48	32.56	33.07	33.50
		└─P<0.0001 └─P<0.001			└─P<0.01 └─P<0.0001 └─P<0.0001		
SEXO		n.s.			VARON (69)	HEMBRA (77)	
					69.52	83.55	
					39.04	34.83	
					P<0.05		

TABLA 14 (Continuación)

		FEF (I) 25-75		FEF (F) 25-75	
INFECCION		n.s.		n.s.	
TABACO	n X SD±	NO (104) 80.93 37.57	SI (20) 61.40 37.40	n.s.	
		P<0.05			
RX TORAX	n X SD±	NORMAL (77) 83.93 38.17	PATOLOGICA (47) 67.70 36.11	NORMAL (94) 84.57 36.21	PATOLOGICA (52) 63.09 35.88
		P<0.05		P<0.001	
RX SENOS PARANASALES		n.s.		n.s.	
A.RESPIRATORIA	n X SD±	NORMAL (63) 92.81 40.06	PATOLOGICA (61) 62.26 28.86	NORMAL (80) 88.25 34.28	PATOLOGICA (66) 63.19 36.68
		P<0.0001		P<0.0001	
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.	

TABLA 15

		MMEF (I) 50			MMEF (F) 50		
EDAD	n	(24)	16-30 (33)	>30 (45)	≤15 (49)	16-30 (40)	>30 (49)
	X	3427	3487	2352	3558	3095	2172
	SD±	1241	1992	970	1518	1232	1182
		└─P<0.01 └─P<0.001			└─P<0.01 └─P<0.0001		
SENSI- BILI- ZA- CION	n	POLENES (37)	ACAROS (36)	MIXTO (25)	POLENES (55)	ACAROS (50)	MIXTO (28)
	X	3408	2482	3047	3405	2444	2929
	SD±	1710	1180	1580	1382	1372	1508
		└─P<0.01			└─P<0.001		
FORMA DE INI- CIO		n.s.			n.s.		
CRI- SIS		n.s.			n.s.		
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA	n	n.s.			NO (114)	SI (24)	
	X	n.s.			3075	2250	
	SD±	n.s.			1445	1248	
		n.s.			P<0.05		
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.			n.s.		
EVOLU- CION CLINI- CA	n	n.s.			MALA (16)	REGULAR (52)	BUENA (70)
	X	n.s.			1698	2515	3523
	SD±	n.s.			810	1231	1426
		n.s.			└─P<0.05 └─P<0.0001 └─P<0.0001		
SEXO		n.s.			n.s.		

TABLA 15 (Continuación)

		MMEF (I) 50		MMEF (F) 50		
INFECCION	$\bar{n}$ X SD±	n.s.		NO (73) 3313 1450	MODERADA (32) 2456 1255	IMPORTANTE (33) 2551 1400
				$\left\{ \begin{array}{l} \text{---} P < 0.005 \\ \text{---} P < 0.05 \end{array} \right.$		
TABACO		n.s.		n.s.		
RX TORAX	$\bar{n}$ X SD±	NORMAL (59) 3263 1583	PATOLOGICA (43) 2573 1360	NORMAL (90) 3287 1426	PATOLOGICA (48) 2266 1237	
				P < 0.05		P < 0.0001
RX S. PARANASALES		n.s.		n.s.		
A. RESPIRATORIA	$\bar{n}$ X SD±	NORMAL (50) 3437 1263	PATOLOGICA (52) 2525 1630	NORMAL (76) 3261 1396	PATOLOGICA (62) 2528 1408	
				P < 0.005		P < 0.005
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.		
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.		
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.		

TABLA 16

		MMEF (I) 75			MMEF (F) 75		
EDAD	n	≤15 (24)	16-30 (33)	>30 (45)	≤15 (49)	16-30 (40)	>30 (49)
	X	1575	1634	875	1757	1319	859
	SD±	658	942	389	917	643	490
		└─P<0.0001 └─P<0.0001			└─P<0.01 └─P<0.0005 └─P<0.0001		
SENSI- BILI- ZA- CION	n	POLENES (37)	ACAROS (36)	MIXTO (25)	POLENES (55)	ACAROS (50)	MIXTO (28)
	X	1537	979	1363	1583	1051	1291
	SD±	866	519	807	843	687	804
		└─P<0.005 └─P<0.05			└─P<0.001		
FORMA DE INI- CIO		n.s.			n.s.		
CRI- SIS		n.s.			n.s.		
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA	n	n.s.			NO (114)	SI (24)	
	X	n.s.			1388	945	
	SD±	n.s.			814	627	
		n.s.			P<0.05		
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.			n.s.		
EVOLU- CION CLINI- CA	n	n.s.			MALA (16)	REGULAR (52)	BUENA (70)
	X	n.s.			655	1035	1666
	SD±	n.s.			313	550	861
		n.s.			└─P<0.005 └─P<0.0001 └─P<0.0001		
SEXO		n.s.			n.s.		

TABLA 16 (Continuación)

		MMEF (I) 75		MMEF (F) 75		
INFECCION	$\bar{x}$ SD±	n.s.		NO (73) 1485 830	MODERADA (32) 1121 719	IMPORTANTE (33) 1110 738
				└─P<0.05 └─P<0.05		
TABACO		n.s.		n.s.		
RX TORAX	$\bar{x}$ SD±	NORMAL (59) 1412 820	PATOLOGICA (43) 1111 643	NORMAL (90) 1473 847	PATOLOGICA (48) 1008 605	P<0.001
RX SENOS PARANASALES		n.s.		n.s.		
A. RESPIRATORIA	$\bar{x}$ SD±	NORMAL (50) 1558 797	PATOLOGICA (52) 1023 630	NORMAL (76) 1474 748	PATOLOGICA (62) 1112 824	P<0.01
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA	$\bar{x}$ SD±	n.s.		NO (109) 1378 842	SI (28) 1060 575	P<0.05
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.		
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.		

TABLA 17

		RAW T (I)			RAW T (F)		
EDAD	n				≤15	16-30	>30
	X				(49)	(40)	(48)
	SD±	n.s.			2.38	2.67	3.58
					1.40	1.81	3.04
					└──P<0.05		
SENSI- BILI- ZA- CION	n	POLENES (38)	ACAROS (36)	MIXTO (25)	POLENES (55)	ACAROS (49)	MIXTO (28)
	X	2.85	4.14	2.92	2.31	3.27	3.60
	SD±	2.15	2.67	1.80	1.49	2.04	3.45
		└──P<0.05		└──P<0.05	└──P<0.01		
FORMA DE INI- CIO		n.s.			n.s.		
CRI- SIS		n.s.			n.s.		
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA		n.s.			n.s.		
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.			n.s.		
EVOLU- CION CLINI- CA	n				MALA (16)	REGULAR (52)	BUENA (69)
	X				4.34	3.46	2.11
	SD±	n.s.			2.39	2.85	1.22
					└──P<0.005		
					└──P<0.005		
SEXO		VARON (49)	HEMBRA (54)		n.s.		
		3.81	2.79				
		2.48	2.06				
		P<0.05					

TABLA 17 (Continuación)

		RAW (I)		RAW (F)	
		T		T	
INFECCION		n.s.		n.s.	
TABACO		n.s.		n.s.	
RX TORAX	n X SD±	NORMAL (60) 2.83 1.90	PATOLOGICA (43) 3.89 2.69	NORMAL (89) 2.37 1.40	PATOLOGICA (48) 3.84 3.11
		P<0.05		P<0.005	
RX SENOS PARANASALES		n.s.		n.s.	
A.RESPIRATORIA	n X SD±	NORMAL (50) 2.44 1.44	PATOLOGIA (53) 4.06 2.69	NORMAL (75) 2.49 1.58	PATCLOGICA (62) 3.37 2.81
		P<0.001		P<0.05	
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.	

TABLA 18

		Pa O (I)			Pa O (F)		
		z			2		
EDAD	n	≤15 (15)	16-20 (30)	>30 (46)	≤15 (18)	16-30 (30)	>30 (46)
	X	84.66	80.93	73.34	86.66	86.33	79.08
	SD±	8.55	8.92	9.17	8.67	9.07	
		└─P<0.001 └─P≤0.0001			└─P<0.005 └─P≤0.005		
SENSI- BILI- ZA- CION	n	POLENES (28)	ACAROS (37)	MIXTO (21)	POLENES (31)	ACAROS (42)	MIXTO (18)
	X	81.25	74.13	78.62	87.83	79.52	81.55
	SD±	9.04	10.38	9.52	7.76	10.63	9.70
		└─P<0.005			└─P<0.0005 └─P<0.05		
FORMA DE IN- ICIO		n.s.			n.s.		
CRI- SIS	n	n.s.			*SR. (5)	CI. (9)	CA. AL+INF (34) (46)
	X	n.s.			83.80	84.88	88.23 78.37
	SD±	n.s.			14.13	12.19	7.83 8.82
		n.s.			└─P<0.0001		
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA	n	n.s.			NO (76)	SI (18)	
	X	n.s.			84.03	77.83	
	SD±	n.s.			9.84	7.81	
		n.s.			P<0.05		
AÑOS DE ENFER- MEDAD		n.s.			n.s.		
EVOLU- CION CLINI- CA	n	n.s.			MALA (12)	REGULAR (40)	BUENA (42)
	X	n.s.			74.91	81.12	86.72
	SD±	n.s.			8.33	10.35	8.52
		n.s.			└─P<0.05 └─P<0.01 └─P<0.0005		
SEXO	n	VARON (43)	HEMBRA (48)		VARON (42)	HEMBRA (52)	
	X	75.46	79.72		80.57	84.69	
	SD±	10.39	9.32		10.93	9.04	
		P<0.05			P<0.05		

\* Sin Relación-Con Infección-Con Alergeno-Alerg.+Infección

TABLA 18 (Continuación)

		Pa O <sub>2</sub> (I)		Pa O <sub>2</sub> (F)	
INFECCION	n	n.s.		NO (52)	MODERADA (20)
	X			86.01	78.15
	SD±			9.70	9.25
				P<0.005	
				P<0.01	
TABACO		n.s.		n.s.	
RX TORAX	n	NORMAL (51)	PATOLOGICA (40)	NORMAL (58)	PATOLOGICA (36)
	X	79.80	75.05	84.72	79.83
	SD±	9.65	9.95	9.17	10.87
		P<0.05		P<0.05	
RX SENOS PARANASALES		n.s.		n.s.	
A. RESPIRATORIA	n	NORMAL (43)	PATOLOGICA (48)	NORMAL (46)	PATOLOGICA (48)
	X	80.32	75.37	86.10	79.72
	SD±	9.89	9.63	8.65	10.45
		P<0.05		P<0.005	
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.		n.s.	
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.		n.s.	

TABLA 19

	PaCO <sub>2</sub> (I)			PaCO <sub>2</sub> (F)		
EDAD	≤15 (15)	16-30 (30)	>30 (46)	≤15 (18)	16-30 (30)	>30 (46)
	35.80	34.76	33.26	36.88	34.36	35.34
	2.17	5.23	4.21	2.05	3.54	3.55
	P<0.005			P<0.005		
	P<0.05			P<0.05		
SENSI- BILI- ZA- CION	n.s.			n.s.		
FORMA DE INI- CIO	n.s.			n.s.		
CRI- SIS	r.s.			n.s.		
TRATA- MIEN- TO DE URGEN- CIA	n.s.			n.s.		
AÑOS DE ENFER- MEDAD	n.s.			n.s.		
EVOLU- CION CLINI- CA	n.s.			n.s.		
SEXO	n.s.			VARON (42) 37.57 2.82	HEMBRA (52) 33.51 2.69	
				P<0.0001		

TABLA 19 (Continuación)

		PaCO <sub>2</sub> (I)	PaCO <sub>2</sub> (F)								
INFECCION		n.s.	n.s.								
TABACO	n X SD±	n.s.	<table border="0"> <tr> <td>NO (79)</td> <td>SI (15)</td> </tr> <tr> <td>34.98</td> <td>37.13</td> </tr> <tr> <td>3.17</td> <td>4.08</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">P&lt;0.05</td> </tr> </table>	NO (79)	SI (15)	34.98	37.13	3.17	4.08	P<0.05	
NO (79)	SI (15)										
34.98	37.13										
3.17	4.08										
P<0.05											
RX TORAX		n.s.	n.s.								
RX SENOS PARANASALES		n.s.	n.s.								
A. RESPIRATORIA		n.s.	n.s.								
INTERRUPCION INMUNOTERAPIA		n.s.	n.s.								
RETIRADA INMUNOTERAPIA		n.s.	n.s.								
TRATAMIENTO MEDICO		n.s.	n.s.								

TABLA 20

	pH (I)	pH (F)
EDAD	n.s.	n.s.
SENSI BILI- ZA- CION	n.s.	n.s.
FORMA DE INI- CIO	n.s.	n.s.
CRI- SIS	n.s.	n.s.
TRATA MIEN- TO DE URGEN CIA	n.s.	n.s.
AÑOS DE ENFER MEDAD	n.s.	n.s.
EVOLU CION CLINI CA	n.s.	n.s.
SEXO	n.s.	n.s.

TABLA 20 (Continuación)

		pH (I)	pH (F)
INFEC CION		n.s.	n.s.
TABA- CO	n X SD±	n.s.	NO (79) 7.40 0.03  SI (15) 7.38 0.03  P<0.05
RX TORAX		n.s.	n.s.
RX SENOS PARA- NASA LES		n.s.	n.s.
A. RES PIRA- TORIA		n.s.	n.s.
INTE- RRUP- CION INMU- NOTE- RAPIA		n.s.	n.s.
RETI- RADA INMU- NOTE- RAPIA		n.s.	n.s.
TRATA MIEN- TO ME DICO		n.s.	n.s.

TABLA 21

	IC	ERV	RV
Edad	mayor en pacientes con más de 15 años	menor en mayores de 30 años	
Sensibilización	menor en polínicos	menor en caso de sensibilización a ácaros	aumentado en sensibilizados a ácaros
Crisis	menor cuando son sin causa justificable		aumentado si son con infección + alérgico
Tratamiento de urgencia	menor si se requiere tratamiento urgente		
Años de enfermedad			aumentado si transcurren más de 5 años con enfermedad
Sexo	menor en varones		
Infección			aumentado si infección asociada
Rx Tórax			aumentado si Rx patológica
Auscultación respiratoria		menor si auscultación respiratoria patológica	aumentado si auscultación patológica
Evolución	menor si evolución mala		aumentado si evolución mala o regular

TABLA 21 (continuación)

	TLC	FLUJOS ESPIRATORIOS	Pa O 2
Edad	menor en pacientes con menos de 30 años	disminuidos en mayores de 30 años	disminuida en mayores de 30 años
Sensibili zación	menor en polínicos	disminuidos si sensibi lización a ácaros	disminuida si sensibi lización a ácaros
Crisis			disminuida si crisis con alergeno + infección
Tratamiento de urgencia		disminuidos si se precisa tra tamiento urgen te.	disminuida si se requiere tratamiento urgente
Años de enfermedad		disminuidos si diagnóstico tardío con más de 10 años de enfermedad	
Sexo	menor en varones	disminuidos en varones	disminuida en varones
Infección		disminuidos si existe infec ción asociada	disminuida si infección asociada
Rx Tórax		disminuidos si Rx patológica	disminuida si Rx patológica
Auscultación respiratoria		disminuidos si auscultación patológica	disminuida si auscultación patológica
Evolución	menor si evolución buena	disminuidos si evolución mala o regular	disminuida si evolución ma la o regular

## V. ANALISIS MULTIVARIANTE

Una vez realizado el análisis univariante, pasamos a realizar un análisis multivariante, para intentar establecer una regla que ayudara a pronosticar como iba a ser la evolución del individuo, partiendo de sus variables clínicas y funcionales.

Con objeto de disponer de grupos más equilibrados, la variable de respuesta se dividió en dos categorías, que fueron:

- Evolución Buena.
- Evolución No Buena.

Se empezó aplicando una regresión logística paso a paso ascendente, solo con las variables clínicas, obteniéndose los siguientes resultados:

1) La primera variable que entra en el modelo es la variable INFECCION (F. experimental = 13.707, 1;146 grados de libertad,  $P < 0.001$ ), que nos dice que el tener infección redunda en una evolución mala del paciente.

2) La segunda variable que aparece en el modelo es la variable INTERRUPCION DE INMUNOTERAPIA (F. experimental = 14.132, 1;145 grados de libertad,  $P < 0.001$ ), que afirma que si el paciente interrumpe la inmunoterapia tiene mayor probabilidad de evolucionar mal o regular.

3) La tercera variable en el modelo es AUSCULTACION RESPIRATORIA (F. experimental = 9.393, 1;144 grados de libertad,  $P < 0.005$ ). Cuando es patológica, se incrementa el riesgo de evolucionar mal.

4) La cuarta es la variable RX DE TORAX (F. experimental = 6.789, 1;143 grados de libertad,  $P < 0.01$ ). Si es patológica, también incrementa la probabilidad de tener una mala evolución.

5) La quinta es la variable FORMA DE PRESENTACION DE LAS CRISIS (F. experimental = 4.636, 1;142 grados de libertad,  $P < 0.05$ ). Si las crisis se presentan con las infecciones, existe más posibilidad de que la evolución sea mala.

6) La sexta variable que entra en el modelo es la EDAD (F. experimental = 4.998, 1;141 grados de libertad  $P < 0.05$ ). Si la edad del paciente es superior a 15 años, tiene mayor probabilidad de evolucionar mal.

Después de estas seis variables clínicas incluidas en el modelo, ninguna otra aportaba nada a la diferenciación entre la evolución mala o regular y la evolución buena. Esto no quiere decir que las otras variables no influyan, sino que la información que aportan está ya contenida en las variables anteriormente incluidas en el modelo.

Los coeficientes de la ecuación de regresión logística son:

	Coeficiente	Error Estándar	T.exp.
TERMINO INDEPENDIENTE	0.6959	0.3467	2.01
CRISIS	0.6206	0.2573	2.41
EDAD	0.5340	0.2441	2.19
INFECCION	0.4536	0.2441	1.86
RX TORAX	0.5484	0.2386	2.30
AUSCULT. RESPIRATORIA	0.6462	0.2329	2.77
INTERR. INMUNOTERAPIA	1.0522	0.3134	3.36

Con esta ecuación logística se consigue la siguiente tabla de clasificaciones correctas:

		PREDICCIÓN		
		EVOL. MALA	EVOL. BUENA	
REAL	EVOL. MALA	58 (81.69)	13	71
	EVOL. BUENA	15	63 (80.77)	78
		73	76	149

En ella aparecen entre paréntesis las tasas de clasificación correcta entre los que tienen una mala evolución y entre los que tienen una evolución buena. En global la tasa de clasificación correcta es de 81.21%. Por lo tanto, podemos concluir que el conjunto de variables incluidas en el modelo predice bastante bien tanto las malas

evoluciones como las buenas, obteniéndose una tasa de clasificación correcta bastante alta.

Lo mismo que se hizo un análisis multivariante para las variables clínicas, se realizó un análisis multivariante para las variables funcionales, obteniéndose un resultado poco fiable, que no estudiamos a fondo, debido al número de datos que faltaban.

#### "Score" pronóstico

Tras el estudio multivariante, mediante el que hemos obtenido seis variables que determinan si la evolución de la enfermedad va a ser favorable o no, hemos realizado un "score" que nos permita conocer cual va a ser el curso de la enfermedad cuando se evalúa a un paciente. Hemos adoptado el término "score" por estar ampliamente difundido en la terminología habitual, queriendo significar con él que se trata de un baremo pronóstico.

Para determinar la influencia de cada uno de los factores estudiados en el pronóstico de la enfermedad, hemos aplicado un estudio de regresión para estimación del riesgo proporcional o análisis multivariante de Cox (Cox, 1972).

$$R = \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6),$$

siendo  $\beta$  = coeficientes de regresión expresados anteriormente, y  $X$  = información codificada de las variables aplicadas, que a continuación detallamos.

$X_1$  = Crisis broncoespásticas

0: Si se presentan en relación con el alérgeno responsable o sin causa aparente justificable.

1: Si se presentan desencadenadas por infección rinosinusal y/o sinubronquial.

$X_2$  = Edad del paciente

0: Edad igual o menor a 15 años.

1: Edad mayor de 15 años.

$X_3$  = Infección de tracto respiratorio superior y/o inferior

0: Ausente

1: Presente

$X_4$  = Estudio radiológico de tórax

0: Normal

1: Patológico

$X_5$  = Auscultación respiratoria

0: Normal

1: Patológica

$X_6$  = Interrupción de inmunoterapia

0: No

1: Sí

En la tabla 22 se muestra la estimación del riesgo para todas las posibles combinaciones de variables. Como se puede ver, en el caso de que las seis variables tengan valor 0, el riesgo es mínimo, mientras que en el caso de que las seis tengan valor 1, el riesgo va a ser máximo (de 47.22).

Del análisis de los coeficientes  $\beta$  y, por tanto, de los índices de riesgo obtenidos, podemos identificar qué variables tienen mayor influencia en el pronóstico. La interrupción de inmunoterapia es la que condiciona un peor pronóstico, seguida de auscultación respiratoria patológica, crisis de broncoespasmo desencadenadas por infección, Rx de tórax patológica, edad superior a 15 años y, finalmente, infección rinosinusal o sinubronquial asociada.

Seguidamente, en base a los índices de riesgo mostrados, realizamos una clasificación en tres grupos:

- Grupo I (score  $\leq 3$ ).
- Grupo II (score 3-9).
- Grupo III (score  $>9$ ).

A continuación clasificamos a nuestros 163 pacientes en dichos grupos, analizando sus códigos de variables y observando como era la evolución de cada uno. Así, en el grupo I existían 41 pacientes con evolución favorable y 8 con evolución desfavorable. Por lo tanto, la probabilidad de evolución favorable en este grupo era del 84% y desfavorable del 16%. En el Grupo II, 38 pacientes presentaban evolución favorable y 26 desfavorable, de modo que la probabilidad de evolución favorable era del 59.4% y desfavorable del 40.6%. Por último, en el grupo III teníamos 7 pacientes cuya evolución era favorable y 43 que la mostraban desfavorable,

siendo del 14% la probabilidad de que la evolución fuera favorable y del 86% de que fuera desfavorable.

Podemos asumir, por consiguiente, que los pacientes incluidos en el grupo I van a seguir una buena evolución, los del grupo II van a tener casi la misma probabilidad de evolucionar bien que mal y los del grupo III van a evolucionar de forma desfavorable.

En la Tabla 23 mostramos en forma resumida el estudio realizado, correspondiendo el riesgo al valor medio de las diferentes asociaciones de variables.

#### Manejo del "score"

Para la aplicación del "score", en primer lugar hay que chequear las seis variables referidas, aplicándole a cada una de ellas un valor de 0 ó 1, según el código de variables expresado. Una vez obtenidos dichos códigos, buscamos en la Tabla 22 su riesgo y valoramos la probabilidad de evolución favorable o desfavorable en la Tabla 23.

Por ejemplo, si tenemos un paciente mayor de 15 años, que presenta infecciones rinosinuales frecuentes, aunque no se acompañan de broncoespasmo, con Rx de tórax normal, auscultación respiratoria patológica y que sigue correctamente la inmunoterapia prescrita, su código de variables es:

<u>Crisis</u>	<u>Edad</u>	<u>Infec.</u>	<u>RxTórax</u>	<u>A.resp.</u>	<u>Int.IT</u>	<u>Riesgo</u>
0	1	1	0	1	0	5.12

Se encuentra en el grupo II, con un pronóstico intermedio, ya que su probabilidad de evolución favorable es del 59.4%.

Si este mismo paciente, con iguales condiciones, no sigue de forma correcta la inmunoterapia, es decir su código es 0 1 1 0 1 1, su riesgo es de 14.67 y, por tanto, su pronóstico va a ser desfavorable.

TABLA 22

	Crisis	Edad	Infec.	Rx tórax	A.resp.	Inter.IT	Riesgo
	0	0	0	0	0	0	1
*	0	0	1	0	0	0	1.57
*	0	1	0	0	0	0	1.71
*	0	0	0	1	0	0	1.73
*	1	0	0	0	0	0	1.86
*	0	0	0	0	1	0	1.91
*	0	0	0	0	0	1	2.86
**	1	1	0	0	0	0	3.17
**	0	1	1	0	0	0	2.68
**	0	0	1	1	0	0	2.72
**	0	0	0	1	1	0	3.30
**	0	0	0	0	1	1	5.47
**	1	0	1	0	0	0	2.93
**	0	1	0	1	0	0	2.95
**	0	0	1	0	1	0	3.00
**	0	0	0	1	0	1	4.96
**	1	0	0	1	0	0	3.22
**	0	1	0	0	1	0	3.25
**	0	0	1	0	0	1	4.51
**	1	0	0	0	1	0	3.55
**	0	1	0	0	0	1	4.89
**	1	0	0	0	0	1	5.33
**	1	0	0	0	0	0	4.65
***	0	1	1	1	0	0	4.99
***	1	1	1	0	0	0	5.07
***	1	0	1	1	0	0	5.12
***	0	1	1	0	1	0	5.20
***	0	0	1	1	1	0	5.49
***	1	1	0	1	0	0	5.59
***	1	0	1	0	1	0	5.63
***	0	1	0	1	1	0	6.05
***	1	1	0	0	1	0	6.14
***	1	0	0	1	1	0	7.69
***	0	1	1	0	0	1	7.80
***	0	0	1	1	0	1	

TABLA 22 (continuación)

	Crisis	Edad	Infec.	Rx tórax	A.resp.	Inter.IT	Riesgo
***	1	0	1	0	0	1	8.38
***	0	1	0	1	0	1	8.45
***	0	0	1	0	1	1	8.60
***	1	1	0	0	0	1	9.09
***	1	0	0	1	0	1	9.22
***	0	1	0	0	1	1	9.32
***	0	0	0	1	1	1	9.46
***	1	0	0	0	1	1	10.17
****	1	1	1	1	0	0	8.64
****	0	1	1	1	1	0	8.87
****	0	0	1	1	1	1	14.89
****	1	1	1	0	1	0	9.53
****	1	1	1	0	0	1	14.30
****	1	0	1	1	1	0	9.67
****	1	0	0	1	1	1	17.59
****	1	1	0	1	1	0	10.48
****	0	1	1	0	1	1	14.67
****	0	1	1	1	0	1	13.30
****	1	0	1	1	0	1	14.51
****	1	1	0	1	0	1	15.72
****	1	0	1	0	1	1	16.00
****	0	1	0	1	1	1	16.13
****	1	1	0	0	1	1	17.34
*****	1	1	1	1	1	0	16.49
*****	1	1	1	1	0	1	24.74
*****	1	1	1	0	1	1	27.29
*****	1	1	0	1	1	1	30.01
*****	1	0	1	1	1	1	27.69
*****	0	1	1	1	1	1	25.39
*****	1	1	1	1	1	1	47.22

\* = Asociaciones de variables con una de valor 1  
 \*\* = Asociaciones de variables con dos de valor 1  
 \*\*\* = Asociaciones de variables con tres de valor 1  
 \*\*\*\* = Asociaciones de variables con cuatro de valor 1  
 \*\*\*\*\* = Asociaciones de variables con cinco de valor 1  
 \*\*\*\*\* = Asociaciones de variables con seis de valor 1

TABLA 23 SCORE PRONOSTICO

Cr.	Ed.	Inf.	Rx T.	A.resp.	Int.IT.	Rsgo.	Pronóstico
0	0	0	0	0	0	1	GRUPO I
Cualquiera con valor (1) resto 0						2	
0	1	1	0	0	0	3	
0	0	1	1	0	0		
1	0	1	0	0	0		
0	0	1	0	1	0		
0	1	0	1	0	0		
1	1	0	0	0	0	4	GRUPO II
1	0	0	1	0	0		
0	1	0	0	1	0		
0	0	0	1	1	0		
1	0	0	0	1	0		
Cualquiera con valor (1) mas 1						5	
0	1	1	1	0	0	6	
1	1	1	0	0	0		
1	0	1	1	0	0		
0	1	1	0	1	0		
0	0	1	1	1	0		
1	1	0	1	0	0		
1	0	1	0	1	0		
0	1	0	1	1	0		
1	1	0	0	1	0		
0	1	1	0	0	1		
0	0	1	1	0	1		
1	0	1	0	0	1		
0	1	0	1	0	1		
0	0	1	0	1	1		
1	1	1	1	0	0	9	
0	1	1	1	1	0		
1	1	0	0	0	1	10	GRUPO III
1	0	0	1	0	1		
0	1	0	0	1	1		
0	0	0	1	1	1		
1	0	0	0	1	1		
Asociación de 4 con valor (1) excepto las dos del grupo II						14	Probabilidad de evolución favorable 14%
Asociación de 5 con valor (1)						25	
1	1	1	1	1	1	40	

## VI. COMPORTAMIENTO FUNCIONAL

Seleccionando entre los pacientes con  $TLC_p$  inicial ( $n=104$ ) aquellos comprendidos por debajo de 100, entre 100 y 120 y por encima de 120, obtuvimos:

GRUPO A:	n = 18	17.48%
GRUPO B:	n = 40	38.83%
GRUPO C:	n = 45	43.69%

Los valores de los parámetros funcionales de estos tres grupos de pacientes se expresan en las tablas 24 a 26. Solo reseñamos aquellos valores que difieren significativamente entre los tres grupos, que son IC, TLC, FRC y RV, tanto medidos por pletismografía como por Helio, así como VC y  $FEV_1\%$ .

También se ha aplicado estudio estadístico para ver si el comportamiento evolutivo de los sujetos del grupo A (que eran los que tenían  $TLC < 100$ ) difería del resto. Hemos encontrado que la IC y TLC (P y H) de los pacientes del grupo A aumenta de forma significativa al final del período seguido, con respecto a los del grupo C.

Hemos estudiado las diferentes variables clínicas, antropométricas, radiológicas y terapéuticas de estos tres grupos, sin encontrar diferencias significativas entre ellas. Tan solo, próximo a significación, aunque sin darla, se encuentra la edad, que es menor en los pacientes del grupo A (Tabla 27).

TABLA 24

IC		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
I P<0.0001	$\bar{X}$ SD±	(n.18) 91.55 15.59	(n.40) 107.37 15.90	(n.44) 130.34 21.06
F P<0.0001	$\bar{X}$ SD±	(n.14) 104.50 16.74	(n.29) 103.41 25.90	(n.37) 125.86 25.82
		*		
TLC P				
I P<0.0001	$\bar{X}$ SD±	(n.18) 91.94 6.20	(n.40) 112.60 5.61	(n.45) 138.22 14.29
F P<0.0001	$\bar{X}$ SD±	(n.14) 104.78 10.19	(n.27) 121.63 19.25	(n.37) 138.83 19.37
		*		
TLC H				
I P<0.0001	$\bar{X}$ SD±	(n.3) 85.66 7.50	(n.10) 99.90 6.19	(n.12) 120.66 10.69
F P<0.0001	$\bar{X}$ SD±	(n.11) 96.63 7.77	(n.19) 102.57 13.80	(n.28) 119.17 12.85
		*		

(\*) (P<0.05 I-F grupo A versus grupo C)

TABLA 25

FRC P		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
I P<0.0001	$\bar{X}$	(n.18) 91.33	(n.40) 117.05	(n.45) 144.84
	SD±	11.93	14.93	25.96
F P<0.0001	$\bar{X}$	(n.15) 105.93	(n.27) 136.07	(n.37) 150.54
	SD±	7.77	35.32	33.89
FRC H				
I P<0.005	$\bar{X}$	(n.3) 79.33	(n.12) 96.66	(n.13) 121.76
	SD±	9.71	15.23	24.42
F P<0.005	$\bar{X}$	(n.11) 90.72	(n.20) 102.30	(n.28) 115.79
	SD±	14.21	21.80	19.09
RV P				
I P<0.0001	$\bar{X}$	(n.18) 123.55	(n.40) 163.77	(n.45) 211.95
	SD±	30.19	29.39	46.16
F P<0.0001	$\bar{X}$	(n.14) 145.35	(n.27) 197.44	(n.37) 214.78
	SD±	36.03	71.03	64.85

TABLA 26

RV H		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
I P<0.0001	$\bar{X}$	(n.3) 101.00	(n.12) 118.66	(n.13) 159.25
	SD±	11.53	24.43	35.41
		_____P<0.005 _____P<0.001		
F P<0.0001	$\bar{X}$	(n.11) 118.36	(n.20) 130.80	(n.28) 147.78
	SD±	23.74	36.85	30.63
		_____P<0.05		
VC				
I P<0.0001	$\bar{X}$	(n.18) 84.33	(n.40) 90.17	(n.45) 105.68
	SD±	8.70	15.61	14.06
		_____P<0.0001 _____P<0.0001		
F P<0.0001	$\bar{X}$	(n.15) 85.26	(n.32) 88.62	(n.39) 104.84
	SD±	10.77	15.41	16.94
		_____P<0.0001 _____P<0.0001		
FEV1%				
I P<0.001	$\bar{X}$	(n.18) 78.16	(n.40) 75.40	(n.45) 71.04
	SD±	13.20	10.73	11.66
		_____P<0.05		
F P<0.05	$\bar{X}$	(n.15) 79.66	(n.32) 70.40	(n.39) 71.83
	SD±	10.26	14.99	9.63
		_____P<0.05 _____P<0.05		

TABLA 27

		EDAD		PESO		TALLA	
		I	F	I	F	I	F
GRUPO A	n	(n.18)	(n.14)	(n.18)	(n.14)	(n.18)	(n.14)
	$\bar{X}$	26.80	31.64	60.72	66.20	159.70	163.61
	SD±	12.20	13.04	13.30	13.04	9.78	8.12
GRUPO B	n	(n.40)	(n.29)	(n.40)	(n.29)	(n.40)	(n.29)
	$\bar{X}$	31.05	35.30	65.67	68.30	162.70	164.61
	SD±	13.33	14.02	10.31	12.53	7.97	8.00
GRUPO C	n	(n.45)	(n.37)	(n.45)	(n.37)	(n.45)	(n.37)
	$\bar{X}$	32.50	35.02	63.62	65.81	159.50	160.80
	SD±	12.56	13.25	10.46	14.95	6.69	12.85

## DISCUSSION

La interpretación de los datos de cualquier estudio sobre asma bronquial se ve, en ocasiones, enturbiada por la duda de que los pacientes analizados presenten asociación con otras enfermedades obstructivas crónicas o con otras causas de disnea y sibilancias (Lee et al., 1983; McNicol y Williams, 1969). En nuestro trabajo hemos descartado cualquier paciente que planteara esta duda y, además, el estudio funcional ha sido realizado en fase estable de la enfermedad, para así excluir cualquier exacerbación de su hiperreactividad bronquial.

Según nuestro criterio, y tras la revisión bibliográfica del tema que nos ocupa, encontramos algunas facetas que no han sido suficientemente estudiadas o explicadas. Hemos observado que los aspectos clínicos del asma bronquial son poco valorados, haciendo referencias parciales de ellos. Otros autores coinciden con esta afirmación (Gillam et al., 1970). Sin embargo, su estudio correlaciona volúmenes pulmonares estáticos y FEV<sub>1</sub> con solo cuatro parámetros: deformidad de caja torácica en tonel, Rx de tórax en la que se evidencia hiperinsuflación, retardo del crecimiento y auscultación respiratoria en fase estable de la enfermedad.

McFadden et al. (1973) evaluaron función pulmonar y hallazgos físicos, tanto en ataques agudos de asma como durante el tratamiento.

Pearson (1958), en un amplio estudio incluyendo 625 pacientes, valoró herencia, factores alérgicos, infección, factores emocionales, edad y sexo. Asimismo, valoró la incidencia de estos factores en la severidad y evolución del cuadro.

Por otra parte, Blair (1977) relacionaba pronóstico con severidad del asma al inicio, lactancia materna, enfermedad atópica en los pacientes o en su familia, edad de presentación de la enfermedad, sexo, test cutáneos y Rx de tórax.

Hill (1972) y McNicol y Williams (1973) clasificaron la severidad del asma según la frecuencia y persistencia de las crisis a los 14 años de edad, habiendo iniciado su estudio a los 7 años.

En cuanto al examen del comportamiento funcional de los pacientes asmáticos, son numerosos los autores que han mencionado el hallazgo de alteraciones en fase estable o libre de síntomas (Beale et al., 1952; Kraepelien et al., 1958; Kraepeleien, 1959; Engström y Karlberg, 1962; Weng y Levison, 1969; Blackhall, 1970; Sobol y Emirgil, 1976; Palmer, 1975; McCarthy y Sigurdson, 1980; Cooper et al., 1977; McFadden et al., 1973).

Las alteraciones encontradas con más frecuencia han sido: aumento de volúmenes pulmonares estáticos (Beale et al., 1952; Kraepelien et al., 1958, 1959; Engström y Karlberg, 1962; Cooper et al., 1977; Weng y Levison, 1969;

Blackhall, 1970; Palmer y Kelman, 1975; McFadden, 1975; Woolcock y Read, 1968; Gold et al., 1967), obstrucción bronquial (Beale et al., 1952; Engström y Karlberg, 1962; Weng y Levison, 1969; Sobol y Emirgil, 1976; McCarthy y Sigurdson, 1980; McFadden, 1975) e hipoxemia (Palmer y Kelman, 1975; Cooper et al., 1977; Beale et al., 1952; McFadden, 1975).

Sin embargo, es difícil comparar los diferentes estudios y sacar conclusiones sobre el valor del examen de la función pulmonar en asmáticos estables, puesto que en ellos no hay una definición clara del estado de los pacientes analizados.

En nuestro estudio (Tabla 1), encontramos un ligero predominio de hembras sobre varones, siendo la edad media de 25.7 años, lo cual esta de acuerdo con lo descrito por otros autores que encuentran un predominio de varones sobre hembras en la infancia, una tendencia al equilibrio en la adolescencia y un predominio femenino por encima de 20 años (Ellis, 1983; Martin, 1980; Blair, 1987).

La mayoría proceden del interior, aunque este hecho carece de significación, puesto que en los años en que se vieron los pacientes no existía sectorización y, por tanto, no sabemos con exactitud el área asistencial atendida. En general, son pacientes no fumadores y carecen de otras patologías asociadas o, si las presentan, no suelen ser enfermedades de evolución crónica. Hay un mayor porcentaje

de polínicos y el papel de la rinitis como forma de inicio de la enfermedad es más relevante (23.3%) que el encontrado por otros autores, de 5-10% (Bonner, 1984).

A juzgar por el hecho de que transcurren 8.37 años con sintomatología antes de hacer el diagnóstico, deducimos que: o bien es una enfermedad que no repercute de forma severa, o lo hace recortadamente en la actividad de los pacientes, o bien no se evalúa de forma correcta a nivel de atención primaria para ser remitidos a centros especializados.

El papel de la infección (procesos rinosinuales o sinubronquiales) es importante, estando presente en un 46% de sujetos. La evidencia radiológica de afectación de senos paranasales es en cambio mayor, siendo un 75% los que la presentan.

Las alteraciones radiológicas en el asma bronquial no son tan infrecuentes, evidenciándolas en un 35% de pacientes. Como otros autores (American Thoracic Society 1960, 1986; Guillam, 1970; Hudson et al., 1974; Simon et al., 1973), encontramos la insuflación como hallazgo primordial.

El curso evolutivo de la enfermedad es, en general, favorable, si bien un considerable porcentaje mantiene alguna sintomatología. No obstante, ésta es de igual intensidad que antes de ser tratados solo en un 9.8%, debiendo mantener por tanto un estrecho control terapéutico.

Analizando la Tabla 2, podemos afirmar que, aunque existen alteraciones a nivel funcional, éstas no son severas. Destacamos en primer lugar el aumento de volúmenes pulmonares estáticos y fundamentalmente de RV. Este hallazgo, como ya hemos mencionado, ha sido sobradamente ratificado por otros autores (Beale et al., 1952; Kraepelien et al., 1958; Kraepelien, 1959; Engström y Karlberg, 1962; Cooper et al., 1977; Weng y Levison, 1969; Blackhall, 1970; Palmer y Kelman, 1975).

Quizás, nuestro estudio difiera en que las medidas de dichos volúmenes han sido realizadas por dos métodos (pletismográfico y dilución de gases inertes) y tan solo en el de Beale (1952) y Kraepelien (1958, 1959) se han utilizado técnicas de dilución de gases. El obtener por ambos métodos valores elevados hace desechar el posible error que induciría la técnica pletismográfica, al sobreestimar los valores en el caso de que existiera algún grado de obstrucción bronquial, como ha sido referido por diversos autores (Shore et al., 1982; Woolcock et al., 1971; Shore y Martin, 1980; Stănescu et al., 1982; Rodenstein et al., 1982; Habib y Engel, 1978).

Igualmente, y coincidiendo con otros (Beale et al., 1952; Weng y Levison, 1969; Sobol y Emirgil, 1976; McCarthy y Sigurdson, 1980), encontramos que existe un leve grado de obstrucción en vía aérea periférica y leve hipoxemia, hallazgo también corroborado en estudios previos (Beale et

al., 1952; Cooper et al., 1977; Palmer y Kelman, 1975; Levine et al, 1970; Wagner et al, 1978; Levine et al, 1970; Wagner et al., 1978; Wolf et al., 1983).

Evolutivamente (3.42 años), vemos que no hay un deterioro significativo, apreciando leve incremento de RV, FRC y TLC y desapareciendo la hipoxemia.

El haber correlacionado entre sí las diferentes variables clínicas ha sido de utilidad para perfilar cual es el comportamiento clínico de los pacientes asmáticos y qué papel juegan en su evolución y pronóstico factores debatidos por otros autores, como puede ser la infección o el tabaco, aunque hay una serie de datos analizados en el presente trabajo que no podemos confrontar, al no haberlos encontrado en otros estudios.

En nuestra serie, la sensibilización a pólenes se da en igual proporción entre varones y hembras, siendo más frecuente cuando los pacientes proceden del interior y en sujetos jóvenes, con edad inferior a 30 años.

Los pacientes polínicos presentan broncoespasmo, fundamentalmente cuando se ponen en contacto con el alérgeno responsable o sin que exista una causa aparente que lo justifique, quizás como expresión de una mayor hiperreactividad bronquial en estos pacientes.

La sensibilización a ácaros predomina en varones mayores de 30 años, que habitan en la costa y en los cuales el papel

de la infección juega un papel primordial como desencadenante de crisis.

Como posteriormente comentaremos, los pacientes mayores de 30 años son los que presentan mayor obstrucción bronquial. Por lo tanto, por encima de esta edad encontramos predominio de sujetos cuyo asma bronquial extrínseco se debe a sensibilización por ácaros, presentando mayor número de crisis, ya que éstas se desencadenan tanto por procesos rinosinusales como por contacto con los alérgenos responsables, siendo difícil deslindar ambas causas. Además, en ellos se mantiene un cuadro obstructivo. Ante estos hechos cabe preguntarse: ¿existe una edad fronteriza a partir de la que el asma extrínseco tiende a cronificarse o "intrincarse"? y ¿es la sensibilización a ácaros la responsable de este hecho? Posiblemente ambos factores influyan y podemos pensar que, cuando se presentan ambos, el pronóstico va a ser peor.

Del análisis de las figuras 12 a 16, objetivamos que hay un bajo porcentaje de pacientes en los que las crisis de broncoespasmo no muestran causa justificable (4.3%). En este grupo predominan aquellos enfermos que comenzaron con rinitis y evolucionaron a asma bronquial, así como los que son fumadores.

El papel del tabaco como causa desencadenante de broncoespasmo parece claramente establecido y hay autores que relacionan este factor con un mayor número de recaídas en sus

pacientes (Bronnimann y Burrows, 1986; Martin et al., 1982). Quedaría por aclarar el hecho de que su enfermedad se inicie en forma de rinitis.

Cuando las crisis se presentan con alérgeno más infección, la causa desencadenante más claramente identificable es la rinosinusal ( $P < 0.0001$ ) y la Rx de senos paranasales patológica ( $P < 0.05$ ). Pensamos, por tanto, que la afectación del tracto respiratorio superior juega un papel fundamental como desencadenante de crisis broncoespásticas, aunque en algunos casos no podamos identificarlo claramente.

En base a los resultados de nuestro estudio no solo podemos afirmar este hecho, sino que también encontramos que la infección influye en la severidad de las crisis, puesto que, cuando se presenta, un mayor número de pacientes requieren tratamiento de urgencia y/o hospitalización (75.9%) (Fig. 17). También se relaciona significativamente ( $P < 0.005$ ) con la existencia de enfermedades asociadas, lo que nos debe hacer extremar la vigilancia en aquellos pacientes en los que el asma no sea la única patología existente. Si, además, la Rx de senos paranasales y/o la Rx de tórax son patológicas, la atención debe ser mayor, debiendo hacer hincapié en la realización sin interrupción de la inmunoterapia, pues ésta también es causa de que se precise tratamiento de urgencia y/o hospitalización, con mayor posibilidad de que la evolución clínica no sea buena.

Cuando el diagnóstico se hace de forma tardía, habiendo transcurrido más de 10 años con enfermedad, la evolución va a ser con mayor frecuencia mala o regular (8.9%-48.9%). Entre estos pacientes hay un mayor porcentaje de aquellos que no siguen correctamente la inmunoterapia, quizás revelando menor preocupación por su enfermedad. De ellos, un 41.3% tienen entre 16 y 30 años y un 42.9% más de 30 años (Fig. 23).

Finalmente, analizando la evolución clínica de la enfermedad, podemos decir que ésta va a ser buena cuando se den una serie de características en los pacientes:

- Edad inferior a 15 años. Otros autores coinciden con esta afirmación (Bronninmann y Burrows, 1986; Bonner, 1984).
- Ausencia de infección rinosinusal. En este punto no todos los autores coinciden y algunos afirman que no está bien demostrada esta relación (Berman et al., 1974; Stevenson et al., 1975), mientras que otros sí exponen que la infección influye en la mala evolución del proceso (Pearson, 1958).
- Diagnóstico correcto lo antes posible, o por lo menos antes de que transcurran 10 años con sintomatología.
- Rx de tórax normal. Como otros autores, creemos que el examen radiológico aporta poco al diagnóstico de asma bronquial (Pepys y Hutchcrof, 1975), aunque debe ser tenido en cuenta como criterio pronóstico.

- Auscultación respiratoria normal.
- Inmunoterapia realizada correctamente, sin interrupciones. Este tratamiento, aunque debatido anteriormente, es de valor reconocido actualmente en el manejo y control del asma bronquial extrínseco, contribuyendo a su buena evolución (Werner et al., 1978; Reed, 1984).

En nuestro análisis no hemos encontrado relación sexo/evolución, hecho que sí ha sido referido por otros autores (McNicol y Williams, 1973; Martin et al., 1980), que encontraban peor evolución en varones que en hembras, si bien su estudio era en la adolescencia. Blair (1977), en pacientes adultos, no encontró diferencia de sexo en cuanto al pronóstico. Pensamos que el hecho de que nuestros enfermos tengan una edad media de 25 años puede justificar, de acuerdo con este último autor, la falta de correlación.

Mediante la correlación de variables clínicas y funcionales, quisimos conocer de qué forma podía repercutir el estado clínico de los sujetos en su función pulmonar. La mayoría de los trabajos que analizan función pulmonar y estado clínico definen éste en base al número de ataques o crisis al año (McNicol y Williams, 1973; Williams y McNicol, 1969; Kelly et al., 1967; Martin et al., 1980; Kraepelien et al., 1958; Engström y Karlberg, 1962). Otros combinan criterios, como la frecuencia de administración de broncodi-

latadores, tiempo perdido de colegio y uso de esteroides (Tooley et al., 1965). Estos criterios son fundamentalmente subjetivos y, como tales, pueden inducir a confusión.

Finalmente, algunos autores realizan un score para representar la severidad del asma. Para ello, valoran frecuencia y persistencia de crisis al año, afectación de actividad diaria, hospitalización, pérdida de colegio o trabajo, medicación y autovaloración del paciente de la severidad de su asma (Brown et al., 1984; Rubinfeld y Pain, 1977). En nuestro estudio, aunque no analizamos estos hechos, creemos que el número de variables consideradas expresan de forma clara el estado clínico del paciente. En cuanto al análisis de las crisis, hemos tenido más en cuenta sus factores desencadenantes que el número de las mismas, hecho, por otra parte, difícil de precisar por los enfermos.

En la Tabla 3 presentamos la significación estadística del enfrentamiento global de parámetros clínicos con parámetros funcionales. En los casos que se obtuvo significación, realizamos el estudio de cada variable clínica con los distintos grupos, lo cual expresamos en las Tablas 4 a 20.

La IC es mayor en pacientes con edad superior a 15 años al final de nuestro seguimiento, y, por tanto, parece que el asma bronquial no interfiere en el normal desarrollo físico y muscular de los sujetos, que hasta los 18-21 años haría que

incrementaran capacidades y volúmenes. Sin embargo, McNicol et al. (1970) encuentran en el grado III (más afectados) de sus pacientes una tendencia a reducir peso, aunque no alcanza significación estadística.

Si bien, según nuestros resultados, no parece haber incidencia en el desarrollo físico, sí parece existir una "edad frontera" a los 30 años, a partir de la cual se manifiesta un proceso obstructivo, como lo confirman las caídas de  $FEV_1$ ,  $FEF_{25-75}$ ,  $MMEF_{50}$ ,  $MMEF_{75}$ , con incremento de Raw, aumento de TLC y disminución de ERV, con caída en  $PaO_2$ .

Otros autores (Bronnimann y Burrows, 1986) han encontrado que, posiblemente, las remisiones del asma son escasas entre los 30 y 60 años.

El tipo de sensibilización repercute de forma notable en el comportamiento funcional de los pacientes. Observamos que los sujetos con sensibilización a ácaros son los más obstructivos, ya que en ellos el  $FEV_1$ ,  $FEF_{25-75}$ ,  $MMEF_{50}$ ,  $MMEF_{75}$  están disminuidos y las Raw elevadas, presentando además hipoxemia e hiperinsuflación. En los polínicos, por el contrario, la IC es menor, así como la TLC, siendo por tanto los más restrictivos.

En relación a la forma de presentación de las crisis, vemos que la IC es menor en pacientes que las presentan sin relación aparente.

Cuando las crisis se presentan con alérgeno y con infección, evidenciamos mayor insuflación, pudiendo ser debido a que sean más mantenidas en el tiempo. Hay autores que relacionan el incremento de volúmenes pulmonares estáticos con el hecho de tener mayor número de ataques (Engström y Karlberg, 1962; Kraepelien et al., 1958; Herschfus et al., 1953; McNicol y Williams, 1973; Gillam et al., 1970).

Si las crisis requieren tratamiento de urgencia, es decir son severas, se va a establecer evolutivamente un cuadro obstructivo con hipoxemia, hecho también referido por otros autores (Engström y Karlberg, 1962; McNicol y Williams, 1973).

Al valorar el tiempo que transcurre con enfermedad antes de hacer el diagnóstico, encontramos que a partir de llevar 5 años con enfermedad se inicia una afectación obstructiva a nivel de vía aérea periférica ( $FEF_{25-75} = 75.34$ ), siendo más severa ( $FEF_{25-75} = 67.13$ ) a partir de llevar 10 años, constatándose además obstrucción central ( $FEV_1 = 77.91$ ). Este hecho debería ser tenido en cuenta a la hora de valorar la instauración de una terapéutica broncodilatadora.

La evolución clínica es un dato que se correlaciona de forma tan excelente con la exploración funcional que podemos decir que ésta no aporta nada nuevo a lo que ya habíamos observado al valorar la evolución clínica de los pacientes,

siendo los más obstruidos, hiperinsuflados e hipoxémicos los que presentan peor evolución.

Si tenemos en cuenta el sexo de nuestros pacientes, nos ha llamado la atención el encontrar que las hembras, a pesar de que sus valores funcionales deberían ser más bajos, son las que presentan mayores volúmenes y capacidades, sin que en ellas se constate obstrucción bronquial. Los varones, por el contrario, son más restrictivos y más hipoxémicos.

Ya habíamos constatado que la infección rinosinusal y/o sinubronquial era un criterio de mal pronóstico clínico, siendo también criterio de mala evolución funcional. En los pacientes que presentan dichos procesos en grado moderado, observamos mayor obstrucción bronquial, que se acompaña de hiperinsuflación e hipoxemia cuando son más severos.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas notables entre pacientes fumadores y no fumadores. Esto podría ser debido a que la edad media de nuestra muestra es relativamente joven y a que el porcentaje de pacientes fumadores es bajo (14.1%), aunque, por otra parte, los efectos del tabaco pueden ser extremadamente variables, como se desprende de los estudios de diversos autores (Woolcock et al., 1979; Kuperman y Riker, 1973; Burrows et al., 1977).

La correlación entre exploración funcional y Rx de tórax es buena. Los pacientes con Rx patológica (el hallazgo más

frecuente era hiperinsuflación, 88,6%) son los que presentan mayores volúmenes pulmonares estáticos, con mayor obstrucción bronquial e hipoxemia. Otros autores también apoyan esta buena correlación (Gillam et al., 1970; Blackie et al., 1990), aunque hay algunos que no la encuentran (Zeleftsky y Swain, 1971)

Nosotros encontramos que la auscultación respiratoria también se relaciona de forma significativa con los hallazgos funcionales, siendo aquellos pacientes que la tienen patológica los que presentan mayor obstrucción. Otros autores, sin embargo no encuentran dicha correlación (McFadden et al., 1973).

De todo lo anterior podemos resumir que:

1) El asma bronquial no parece incidir en el desarrollo físico del paciente.

2) Hay que tener cuidado en la llamada "edad frontera" a los 30 años y vigilar estrechamente la evolución a partir de dicha edad. Ello no quiere decir que en otras edades inferiores no se precisen similares cuidados.

3) Los pacientes sensibilizados a ácaros posiblemente evolucionen peor.

4) Los pacientes polínicos son los más restrictivos.

5) En aquellos pacientes en los que las crisis se presentan con alérgeno más infección la evolución va a ser

peor, presentando mayor grado de obstrucción con instauración de hipoxemia.

6) La obstrucción bronquial "periférica" ( $FEF_{25-75}$ ) parece ser la primera en identificarse ( $\leq 5$  años de evolución), instaurándose posteriormente ( $>10$  años) la obstrucción "central" ( $FEV_1$ ), lo que es índice de peor reversibilidad o similar a cronicidad. A nuestro parecer, esto tiene implicaciones terapéuticas importantes.

7) La exploración funcional no hace más que confirmar la evolución recogida mediante la historia clínica y exploración física y radiológica. Viene esto a demostrarnos que la clínica es lo primordial en el asma bronquial y que, por tanto, tendremos que darle al estudio funcional el valor de apoyo para la instauración del tratamiento, en qué momento y con qué intensidad iniciarlo, así como para su seguimiento. Pero no es necesario para saber si el enfermo está en fase de agudización o cual es su evolución.

El análisis multivariante viene a confirmar los resultados obtenidos al estudiar la relación entre las diferentes variables clínicas, puesto que al analizar la evolución clínica ya hemos visto que los factores que influyen en ella son los mismos que encontramos en el análisis multivariante excepto uno. En este último aparece

la forma de presentación de las crisis, en vez de los años con enfermedad transcurridos al hacer el diagnóstico.

En cualquier patología que tratemos, lo ideal sería disponer de unos marcadores o índices que nos pudieran informar sobre el curso evolutivo de la enfermedad.

En el presente trabajo, al evaluar a los pacientes asmáticos, ha sido de utilidad el haber realizado un "score" pronóstico, ya que de él se pueden derivar cambios en nuestra actitud terapéutica. No hemos podido comparar nuestros resultados con los de otros autores al no haber encontrado similares estudios.

Tras haber analizado las variables clínicas, su posterior enfrentamiento con las funcionales y el análisis multivariante y "score" pronóstico, vamos a comentar los resultados funcionales encontrados al dividir nuestra muestra en 3 grupos, según su  $TLC_p(I)$  (Tablas 24 a 27).

1) Se define claramente un grupo de 18 pacientes (Grupo A) con IC significativamente más baja que en el grupo B y C ( $P < 0.005$  y  $P < 0.0001$ , respectivamente). Así mismo, la VC es significativamente menor que en el grupo C ( $P < 0.0001$ ).

La TLC, tanto pletismográfica (P) como por Helio (H), es también más baja en este grupo que en el B y C ( $P < 0.0001$  y  $P < 0.0001$ , respectivamente).

Con estos tres parámetros, creemos que tenemos inicialmente definido al grupo A como grupo "Restrictivo" de

forma significativa, confirmando así uno de los objetivos de nuestro estudio.

Analizando parámetros de obstrucción, comprobamos que, mediante  $FEV_1\%$ , en el grupo A existía de forma significativa ( $P < 0.05$ ) menor grado de obstrucción que en el C. Mediante  $FEF_{25-75}$ , no existían diferencias significativas. Estos dos parámetros, como sabemos, no son los únicos indicativos de obstrucción, y para valorar la obstrucción periférica sería más útil la compliance dinámica o el encontrar diferencias helio-pletismográficas en FRC, que indicarían la existencia de aire atrapado.

En nuestros datos, vemos que el grupo A tiene una  $FRC_p(I)$  de 91.33 y una  $FRC_H(I)$  de 79.33. Por tanto, en este grupo, catalogado por nosotros como "Restrictivo", pese a sus capacidades disminuidas, constatamos una obstrucción bronquial fundamentalmente periférica, expresada por el atrapamiento aéreo existente.

2) Las diferencias encontradas inicialmente entre los tres grupos persisten con igual significación estadística al final de nuestro seguimiento, transcurridos 3.42 años.

3) Analizando el comportamiento inicial y final de cada uno de los grupos, observamos que el grupo A "Restrictivo" difiere significativamente del grupo C, existiendo en él un incremento de IC y TLC tanto pletismográfica como por helio, que no existe en el grupo C.

Esta tendencia a corregirse en el transcurso del tiempo (3.42 años) apoyaría el hecho de que dicha restricción debe ser funcional (alteración de la geometría torácica y/o muscular).

Por otra parte, en este grupo se encuentran los pacientes más jóvenes (26.80 años), con un predominio masculino (11 varones/7 hembras, 66.1%) y con mayor porcentaje de sensibilización a Pólenes (n=11, 64.7%), aunque sin significancia estadística, y sin que en el resto de variables clínicas existiesen diferencias significativas.

Intentando buscar explicaciones a la menor FRC de este grupo, y sabiendo que sobre la FRC incide la actividad física, la postura y la cantidad de grasa corporal (Working party "Standardization of Lung Function Test", 1983), podemos decir que el nivel de actividad física no era diferente entre los pacientes de cada grupo, que la exploración siempre se realizó en posición de sentado y que los valores antropométricos Peso y Talla (Tabla 27) no diferían significativamente.

Nosotros apoyamos la teoría de que este fenómeno restrictivo que se da en los sujetos más jóvenes, y que tiende a normalizarse durante su evolución, debería corresponder a una alteración de la geometría torácica, de la conducta de los movimientos respiratorios o de un déficit muscular.

Examinando a la mayoría de estos pacientes a radioscopia dinámica, observamos los siguientes hechos:

a) Movimientos respiratorios a expensas de cintura escapulo-humeral y, por tanto, menor amplitud de las incursiones de caja torácica.

b) Escaso recorrido diafragmático (media de 4 cm.) durante los movimientos de inspiración y espiración máximas.

A este grupo de pacientes los sometimos a ejercicios de fisioterapia diafragmática y costal, refiriendo subjetivamente mayor confort respiratorio y tolerancia al ejercicio, al cabo de un mes de dicha fisioterapia, pero sin que se constataran cambios en los parámetros espirográficos.

Estos hallazgos son objeto de otra línea de investigación que seguimos, si bien lo primero que había que demostrar era la existencia de este comportamiento funcional en el asma bronquial, no descrito anteriormente.

## CONCLUSIONES

1a. Pese a la estructura sanitaria actual, que facilita el acceso a centros especializados, y el avance en los métodos de diagnóstico, éste se realiza de forma tardía en los pacientes asmáticos, transcurriendo una media de 8 años antes de su correcta evaluación y comienzo de su adecuado tratamiento.

2a. El diagnóstico tardío implica:

a) Desde el punto de vista clínico, una peor evolución de la enfermedad.

b) Desde el punto de vista funcional, el establecimiento de una obstrucción bronquial, después de transcurridos cinco años desde el comienzo de la sintomatología, obstrucción que se hace progresiva a partir de los diez años.

3a. Cuando se detectan alteraciones radiológicas torácicas, fundamentalmente insuflación pulmonar, éstas son fiel reflejo de las alteraciones funcionales existentes.

4a. En la valoración de los pacientes con asma bronquial extrínseco siempre debe incluirse la realización de Rx de senos paranasales, ya que en la mayoría de los pacientes se encuentran afectados, incidiendo negativamente en la evolución de la enfermedad.

5a. Uno de los factores primordiales que modifica el curso y pronóstico de la enfermedad es la infección rinosinusal, ya que actúa como desencadenante de broncoespasmo y agravante de la obstrucción bronquial, a la vez que incrementa la necesidad de tratamiento de urgencia y/o hospitalización.

6a. La inmunoterapia se muestra eficaz en esta enfermedad, de forma que la evolución clínica es notablemente peor cuando aquella se sigue de forma incorrecta.

7a. La exploración funcional respiratoria muestra al asma bronquial extrínseco en fase estable como un síndrome levemente obstructivo, con aumento de volumen residual y leve hipoxemia. Durante su evolución, a medio plazo, se consigue normalización de la hipoxemia sin modificación en el resto de los parámetros.

8a. Factores clínicos de especial importancia en el comportamiento funcional de los pacientes con asma bronquial extrínseco, que condicionan un síndrome obstructivo, son:

- a) Lo que hemos denominado "edad frontera", que se establece a partir de los 30 años.
- b) La sensibilización a ácaros.

c) La existencia de infección rinosinusal y/o sinubronquial.

d) El diagnóstico tardío de la enfermedad.

9a. Al estudiar si existen factores predictivos del pronóstico del asma bronquial extrínseco, hemos encontrado que los aspectos clínicos son los determinantes de que la evolución sea favorable o no. Estos factores son: edad, causa de las crisis de broncoespasmo, auscultación respiratoria, radiografía de torax, inmunoterapia e infección rinosinusal y/o sinubronquial.

10a. Existe un grupo de pacientes que, sin excluir la obstrucción bronquial, difieren del síndrome obstructivo general, puesto que presentan disminución de volúmenes pulmonares estáticos y de capacidad inspiratoria. No existen variables clínicas que diferencien este grupo, si bien en el mismo hay un predominio de varones, una menor edad media y una mayor proporción de sensibilización polínica.

11a. Evolutivamente, el síndrome restrictivo de este grupo de pacientes tiende a normalizarse, lo que sugiere que no es una restricción orgánica sino funcional, que sería debida a una alteración de la geometría torácica o a un mal hábito respiratorio.

12a. Existe una excelente correlación clínica y funcional, pero son las variables clínicas las que deben guiar la conducta en el manejo de esta enfermedad.

**BIBLIOGRAFIA**

AMERICAN THORACIC SOCIETY (1962)

Definitions and classifications of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 85: 762-767.

AMERICAN THORACIC SOCIETY (1987)

Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 136: 225-243.

ASHER, M.I., PATTEMORE, P.K., HARRISON, A.C., MITCHELL, E.A., REA, H.H., STEWART, A.W., WOOLCOCK, A.J. (1988)

International comparison of the prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 138: 524-529.

BARNES, P.J. (1986)

Airway inflammation and autonomic control.

*Eur. J. Respir. Dis.*, 69: 80-87.

BARNES, P.J. (1987)

Neuropeptides in human airways: function and clinical implications.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 136: 577-583.

BARNES, P.J. (1989)

A new approach to the treatment of asthma.

*New Engl. J. Med.*, 321: 1517-1527.

BARNES, P.J. (1989)

New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma.

*J. Allergy Clin. Immunol.*, 83: 1013-1024.

BARNES, P.J. (1990)

The role of neurotransmitters in bronchial asthma.  
*Lung, suppl.*: 57-65.

BEALE, H.D., FOWLER, V.S., COMROE, J.H.Jr. (1952)

Pulmonary function studies in 20 asthmatic patients in the  
symptom-free interval.  
*J. Allergy*, 23: 1-10.

BERMAN, S., MATHISON, D., STEVENSON, D. (1974)

Maxillary sinusitis and bronchial asthma. Correlation of  
roentgenograms, cultures and thermograms.  
*J. Allergy Clin. Immunol.*, 54: 311-316.

BLACKHALL, M.I. (1970)

Ventilatory function in subjects with childhood asthma who  
have become symptom free.  
*Arch. Dis. Child.*, 45: 363-366.

BLACKIE, S.P., AL-MAJED, S., STAPLES, C.A., HILLIAM, C.,  
PARÉ, P.D. (1990)

Changes in total lung capacity during acute spontaneous  
asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 142: 79-83.

BLAIR, H. (1977)

Natural history of childhood asthma.  
*Arch. Dis. Child.*, 52: 613-619.

BLEECKER, E.R. (1985)

Airways reactivity and asthma: significance and treatment.  
*J. Allergy Clin. Immunol.*, 75: 21-24.

BOUSHEY, H.A., HOLTZMAN, M.T., SHELLER, J.R., NADEL, J.A.  
(1980)

Bronchial hyperreactivity. State of the art.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 121: 389-413.

BRITTON, J., TATTERSFIELD, A.E. (1986)

Does measurement of bronchial hyperreactivity help in the  
clinical diagnosis of asthma?  
*Eur. J. Respir. Dis.*, 68: 233-238.

BRONNIMANN, S., BURROWS, B. (1986)

A prospective study of the natural history of asthma.  
*Chest*, 90: 480-484.

BROWN, P.I., GREVILLE, H.W., FINUCANE, K.E. (1984)

Asthma and irreversible airflow obstruction.  
*Thorax*, 39: 131-136.

BROWN, R., INGRAM, R.H., McFADDEN, E.R.Jr. (1978)

Problems in the plethysmographic assessment of changes in  
total lung capacity in asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 118: 685-692.

BRYANT, D.H., BURNS, M.W. (1976)

Bronchial histamine reactivity: its relationship to the  
reactivity of the bronchi to allergens.  
*Clin. Allergy*, 6: 523-527.

BURROWS, B., KNUDSON, R.J., CLINE, M.C., LEBOWITZ, M.D.  
(1977)

Quantitative relationships between cigarette smoking and  
ventilatory function.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 115: 195-205.

CIBA FOUNDATION GUEST SYMPOSIUM (1959)

Terminology definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions.

*Thorax*, 14: 286-299.

COOPER, D.M., CUTZ, E., LEVISON, H. (1977)

Occult pulmonary abnormalities in asymptomatic asthmatic children.

*Chest*, 71: 361-365.

CORRAO, W.M., BRAMAN, S.S., IRWIN, R.S. (1979)

Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma.

*New Engl. J. Med.*, 300: 633-637.

COX, D.R. (1972)

Regression models and life tables.

*J. R. Stat. Soc. (B)*, 34: 187-220.

CHHABRA, S.K. (1986)

Bronchial hiperreactivity: measurement and its applications.

*Ind. J. Chest. Dis. Allied. Sci.*, 28: 222-230.

CHHABRA, S.K., GAUR, S.N. (1989)

Effect of long-term treatment with sodium chromoglycate on nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma.

*Chest*, 95: 1235-1238.

CHHABRA, S.K., GAUR, S.N., KHANNA, A.K. (1989)

Clinical significance of nonspecific bronchial hyperresponsive-ness in asthma.

*Chest*, 96: 596-600.

CHUNG, K.F. (1986)

Role of inflammation in the hyperreactivity of the airways in asthma.

*Thorax*, 41: 657-662.

DE BENEDICTIS, F.M., CANNY, G.I., LEVISON, H. (1990)

The progressive nature of childhood asthma.

*Lung, suppl.*: 278-285.

EISER, N.H., KERREBIJN, K.F., QUANJER, P.H. (1983)

Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstricting agents.

*Bull. Eur. Physiopath. Resp.*, 19: 495-514.

ELLIS, E.F. (1983)

Asthma in childhood.

*J. Allergy Clin. Immunol.*, 72: 526-539.

ENGSTROM, I., KARLBERG, P. (1962)

Respiratory studies in children. X. Lung volumes in relation to ventilatory capacity and mechanical properties of the lungs in symptom free asthmatic children.

*Acta Paediatr. Scand.*, 51: 529-544.

EVANS, H.E., MANDEL, I., GLASS, L. (1973)

Serum enzyme inhibitors, immunoglobulins and upper respiratory tract bacteria in asthma.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 108: 672-679.

EVANS, T.W., CHUNG, K.F., BARNES, P.J. (1986)

Platelet activating factor increases vascular permeability in guinea pig airways.

*Clin. Sci.*, 71: 1P.

FABBRI, L.M., AIWAZA, H., ALPERT, S.E., WALTERS, E.H.,  
O'BYRNE, P.M., GOLD, B.D., NADEL, J.A., HOLTZMAN, M.J.  
(1984)

Airway hiperresponsiveness and changes in cell counts in  
bronchoalveolar lavage after ozone exposure in dogs.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 129: 288-291.

FERGUSON, A.C., WONG, F.W. (1989)

Bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children.  
Correlation with macrophages and eosinophils in  
broncholavage fluid.  
*Chest*, 96: 988-991.

FOUCARD, T., SJOBERG, O. (1984)

A prospective 12 year follow-up study of children with  
wheezy bronchitis.  
*Acta Paediatr. Scand.*, 73: 577-583.

FREW, A.J., CORRIGAN, C.J., MAESTRAELLI, P., TSAI, J.J.,  
KURIHARA, K., O'HEHIR, R.E., HARTNELL, A., CROMWELL, O.,  
KAY, A.B. (1989)

T-lymphocytes in allergen-induced late-phase reactions and  
asthma.  
*Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 8: 63-67.

GUILLAM, G.L., McNICOL, K.N., WILLIAMS, H.E. (1970)

Chest deformity, residual airways obstruction and  
hyperinflation, and growth in children with asthma.  
*Arch. Dis. Child.*, 45: 789-799.

GOLD, W.M., KAUFMAN, H.S., NADEL, T.A. (1967)

Elastic recoil of the lungs in chronic asthmatic patients  
before and after therapy.  
*J. Appl. Physiol.*, 23: 433-438.

GROSS, N.J. (1980)

What is this thing called love? Or, defining asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 121: 203-204.

HABIB, M.P., ENGEL, L.A. (1978)

Influence of panting technique on the plethysmographic measurement of thoracic gas volume.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 117: 265-271.

HARGREAVE, F.E., RYAN, G., THOMPSON, N.C., O'BYRNE, P.M.,  
LATIMER, K., JUNIPER, E.F. (1981)

Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance.  
*J. Allergy Clin. Immunol.*, 68: 347-355.

HERSCHFUS, J.A., BRESMCK, E., SEGAL, M.S. (1953)

Pulmonary function studies in bronchial asthma. I. In the control state.  
*Am. J. Med.*, 14: 23-33.

HILL, D.J., LANDAU, L.J., McNICOL, K.N., PHELAN, P.D.  
(1972)

Asthma: the physiological and clinical spectrum in childhood.  
*Arch. Dis. Child.*, 47: 874-881.

HODSON, M.E., SIMON, G., BATTEN, J.C. (1974)

Radiology of uncomplicated asthma.  
*Thorax*, 29: 296-302.

HORN, M.E., BRAIN, E.A., GREGG, I., INGLIS, J.M.,  
YEALLAUD, S.J., TAYLOR, P. (1979)

Respiratory viral infection and wheezy bronchitis in  
childhood.

*Thorax* 34: 23-30.

HULBERT, W.M., McLEAN, T., HOGG, J.C. (1985)

The effect of acute airway inflammation on bronchial  
reactivity in guinea pigs.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 132: 7-11.

ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. (1967)

Identification of IgE antibodies as a carrier of reaginic  
activity.

*J. Immunol.*, 99: 1187-1195.

JOHANSON, S.G.O., BENNICH, H. (1967)

Immunological studies of an atypical (myeloma)  
immunoglobulin.

*Immunology*, 13: 381-389.

JONSSON, J.A., BOE, J., BERLIN, E. (1987)

The long-term prognosis of childhood asthma in a  
predominantly rural swedish country.

*Acta Paediatr. Scand.*, 76: 950-954.

JUNIPER, E.F., FRITH, P.A., HARGREAVE, F.E. (1981)

Airway responsiveness to histamine and methacholine:  
relationship to minimum treatment to control symptoms of  
asthma.

*Thorax*, 36: 575-579.

KAMBUROFF, P.L., WOITOWITZ, H.J. (1972)

Prediction of spirometry indices.

*Br. J. Dis. Chest*, 81: 121-127.

KELLY, W.J.W., HUDSON, I., PHELAN, P.D., PAIN, M.C.F.,  
OLINSKY A. (1987)

Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years  
of age.

*Br. Med. J.*, 294: 1059-1062.

KELLY, W.J.W., HUDSON, I., RAVEN, J., PHELAN, P.D., PAIN,  
M.C.F., OLINSKY, A. (1988)

Childhood asthma and adult lung function.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 138: 26-30.

KIVILOOG, J. (1973)

Variability of bronchial reactivity to exercise and  
methacholine in bronchial asthma.

*Scand. J. Respir. Dis.*, 54: 359-368.

KRAEPELIEN, S., ENGSTROM, I., KARLBERG, P. (1958)

Respiratory studies in children. II. Lung volumes in  
symptom free asthmatic children, 6-14 years of age.

*Acta Paediatr. Scand.*, 47: 399-411.

KUPERMAN, A.S., RIKER, J.B. (1973)

The variable effect of smoking on pulmonary function.

*Chest*, 63: 655-660.

LAITINEN, L.A., HEINO, M., LAITINEN, A., KAVA, T.,  
HAAHTELA, T. (1985)

Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity  
in patients with asthma.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 131: 599-606.

LEE, D.A., WINSLOW, M.R., SPEIGHT, A.M.P., HEY, E.N.  
(1983)

Prevalence and spectrum of asthma in childhood.

*Br. Med. J.*, 286: 1256-1258.

LEMEN, R., BENSON, M., JONES, J.G. (1974)

Absolute measurements with hand-dipped and manufactured  
esophageal balloons.

*J. Appl. Physiol.*, 37: 600-603.

LEVINE, G., MACLEOD, P., MACKLEM, P.T. (1970)

Gas exchange abnormalities in mild bronchitis and  
asymptomatic asthma.

*N. Engl. J. Med.*, 282: 1277-1282.

MAKINO, S. (1966)

Clinical significance of bronchial sensitivity to  
acetylcholine and histamine in bronchial asthma.

*J. Allergy Clin. Immunol.*, 38: 127-142.

MARSH, D.G., HSU, S.H., HUSSEIN, R., MEYERS, D.A.,  
FREIDHOFF, L.R., BIAS, W. (1980)

Genetic of human immune response to allergens.

*J. Allergy Clin. Immunol.*, 65: 322-328.

MARTIN, A.J., LANDAU, L.I., PHELAN, P.D. (1980)

Lung function in young adults who had asthma in childhood.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 122: 609-616.

MARTIN, A.J., LANDAU, L.I., PHELAN, P.D. (1982)

Asthma from childhood at age 21.

*Br. Med. J.*, 284: 380-382.

MARTIN, A.J., McLENNAN, L.A., LANDAU, L.I., PHELAN, P.D.  
(1980)

The natural history of childhood asthma to adult life.  
*Br. Med. J.*, 280: 1337-1400.

MARTIN, J., POWELL, F., SHORE, S., EMRICH, J., ENGEL, L.A.  
(1980)

The role of respiratory muscles in the hyperinflation of  
bronchial asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 121: 441-447.

MATTHYS, H. (1990)

Definition and assessment of asthma.  
*Lung, suppl.*: 51-56.

McCARTHY, D.S., SIGURDSON, M. (1986)

Lung elastic recoil and reduced airflow in clinically  
stable asthma.  
*Thorax*, 35: 298-302.

McFADDEN, E.R.Jr. (1975)

The chronicity of acute attacks of asthma. Mechanical and  
therapeutic implications.  
*J. Allergy Clin. Immunol.*, 56: 18-26.

McFADDEN, E.R.Jr., KISER, R., DEGROOT, W.J. (1973)

Acute bronchial asthma: relations between clinical and  
physiologic manifestations.  
*N. Engl. J. Med.*, 288: 221-225.

McFADDEN, E.R.Jr., LYONS, H.A. (1968)

Airway resistance and uneven ventilation in bronchial  
asthma.  
*J. Appl. Physiol.*, 25: 365-370.

- McFADDEE, E.R.Jr., LYONS, H.A. (1968)  
Arterial blood gas tension in asthma.  
*N. Engl. J. Med.*, 278: 1027-1032.
- McNICOL, K.N., WILLIAMS, H. (1969)  
Prevalence, natural history and relationship of wheezy  
bronchitis and asthma in children: an epidemiologic study.  
*Br. Med. J.*, 4: 321-325.
- McNICOL, K.N., WILLIAMS, H.B. (1973)  
Spectrum of asthma in children. I. Clinical and  
physiological components.  
*Brit. Med. J.*, 4: 7-11.
- McNICOL, K.N., WILLIAMS, H., GUILLAM, G.L. (1970)  
Chest deformity, residual airways obstruction and  
hyperinflation, and growth in children with asthma.  
Prevalence in an epidemiological study.  
*Arch. Dis. Childhood*, 45: 783-790.
- MEAD, J., MILIC-EMILI, J., TURNER, J.M. (1963)  
Factors limiting the depth of a maximal inspiration in  
human subjects.  
*J. Appl. Physiol.*, 18: 295-299.
- MEISNER, P., HUGH-JONES, P. (1968)  
Pulmonary function in bronchial asthma.  
*Br. Med. J.*, 1: 470-475.
- MINOR, T.E., DICK, E.C., BAKER, J.W., OUELLETTE, J.J.,  
COHEN, M., REED, C.E. (1974)  
Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children.  
*J. Pediatr.*, 82: 578-584.

MULLER, N., BRYAN, A.C., ZAMEL, N. (1980)

Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in histamine-induced asthma.

*J. Appl. Physiol.*, 49: 869-874.

MULLER, N., BRYAN, A.C., ZAMEL, N. (1981)

Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in asthma.

*J. Appl. Physiol.*, 50: 279-282.

MURRAY, A.B., FERGUSON, A.C., MORRISON, B. (1981)

Airway responsiveness to histamine as a test for overall severity of asthma in children.

*J. Allergy Clin. Immunol.*, 68: 119-124.

NEIJENS, H.J. (1990)

Determinants and regulating processes in bronchial hyperreactivity.

*Lung, suppl.*: 268-277.

NOWAK, R.M., TOMLANOVICH, M.C., SARKAR, D.D., KVALE, P.A., ANDERSON, J.A. (1983)

Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma.

*JAMA*, 249: 2043-2046.

O'BYRNE, P.M., WALTERS, E.H., GOLD, B.D., AIWAZA, H.A., FABBRI, L.M., ALPERT, S.E., NADEL, J.A., HOLTZMAN, M.J. (1984)

Neutrophil depletion inhibits airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 130: 214-219.

- PALMER, K.N.V., KELMAN, G.R. (1975)  
Pulmonary function in asthmatic patients in remission.  
*Br. Med. J.*, 1: 485-486.
- PEARSON, R. (1958)  
Natural history of asthma.  
*Acta Allergol.*, 12: 277-285.
- PEPYS, J., HUTCHCROFT, B.J. (1975)  
Bronchial provocation test in etiologic diagnosis and  
analysis of asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 112: 829-859.
- PERESS, L., SYBRECHT, G., MACKLEM, P.T. (1976)  
The mechanism of increase in total lung capacity during  
acute asthma.  
*Am. J. Med.*, 61: 165-178.
- PERSSON, C.G.A. (1986)  
The role of microvascular permeability in the pathogenesis  
of asthma.  
*Eur. J. Respir. Dis.*, 68: 190-216.
- POLGAR, G., PROMADHAT, V. (1971)  
Standard values. Pulmonary function testing in children:  
techniques and standards.  
*W.B. Saunders, Philadelphia.*
- REED, C.E. (1984)  
Immunologic aspects of asthma.  
*Clin. Chest Med.*, 5: 599-606.

RODENSTEIN, D.O., STANESCU, D.C. (1983)

Frequency dependence of plethysmographic volume in healthy and asthmatic subjects.

*J. Appl. Physiol.*, 54: 159-165.

RODENSTEIN, D.O., STANESCU, D.C., FRANCIS, C. (1982)

Demonstration of failure of body plethysmography in airway obstruction.

*J. Appl. Physiol.*, 52: 949-954.

ROUSSOS, C., MACKLEM, P.T. (1982)

The respiratory muscles.

*N. Engl. J. Med.*, 307: 786-797.

RUBINFELD, A.R., PAIN, M.C.F. (1977)

Relationship between bronchial reactivity, airway calibre and severity of asthma.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 115: 381-387.

SANCHIS ALDAS, J., CASAN, P., CASTILLO, J., GONZALEZ

MANGADO, N., PALENCIANO, L., ROCA, J. (1985)

Normativa para la espirometría forzada.

*Recomendaciones SEPAR*, nº 1.

SCADDING, J.G. (1976)

Definition and clinical categorization.

En: "Bronchial asthma. Mechanisms and therapeutics",

Weiss, E.B. y Segal, M.S. (eds.), Little Brown & Co.,

Boston, pp. 19-31.

SHORE, S.A., MARTIN, J.G. (1980)

Errors in plethysmographic estimation of total lung capacity during induced asthma.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 121: 404-408.

SHORE, S.A., MILIC-EMILI, J., MARTIN, J.G. (1982)  
Reassessment of body plethysmography technique for the  
measurement of thoracic gas volume in asthmatics.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 126: 515-520.

SIMON, G. (1973)  
Radiological abnormalities in children with asthma and  
their relation to the clinical findings and some  
respiratory function tests.  
*Thorax*, 28: 115-120.

SOBOL, B.J., EMIRGIL, G. (1976)  
Pulmonary function in ambulatory asthmatics.  
*J. Chron. Dis.*, 29: 233-242.

SOBOUYA, R.E. (1984)  
Quantitative structural alterations in long-standing  
allergic asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 130: 289-292.

STANESCU, D.C., RODENSTEIN, D., CAUBERGHS, M., VAN DE  
WEESTIJNE, K.P. (1982)  
Failure of body plethysmography in bronchial asthma.  
*J. Appl. Physiol.*, 52: 939-948.

STEVENSON, D., MATHISON, D., TAN, E. (1975)  
Provoking factors in bronchial asthma.  
*Arch. Intern. Med.*, 135: 777-783.

SVEN, K. (1959)  
Respiratory studies in children. VII. A longitudinal study  
of the lung volumes in asthmatic children during symptom-  
free periods.  
*Acta Paediatr. Scand.*, '8: 335-344.

- TAGER, I.B. (1988)  
Passive smoking-bronchial responsiveness and atopy.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 138: 507-509.
- THOMPSON, W.L., THOMPSON, T.L. (1985)  
Psychiatric aspects of asthma in adults.  
*Adv. Psychosom. Med.*, 14: 330-347.
- TOOLEY, W.H., DEMUTH, G., NADEL, J.A. (1965)  
The reversibility of obstructive changes in severe  
childhood asthma.  
*J. Pediatr.*, 66: 517-524.
- TOWNLEY, R.G., RYO, U.V., KOLOTKIN, B.M., KANG, B. (1975)  
Bronchial sensitivity to methacholine in current and  
former asthmatic and allergic rhinitis patients and  
control subjects.  
*J. Allergy Clin. Immunol.*, 56: 429-442.
- WAGNER, P.T., DANTZKER, D.R., IACOVCNI, V.E. (1978)  
Ventilation-perfusion inequality in asymptomatic asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 118: 511-524.
- WAGNER, P.T., HEDENSTIERNA, G., BYLIN, G. (1987)  
Ventilation-perfusion inequality in chronic asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 136: 605-612.
- WARDLAW, A.J., DUNNETTE, S., GLEICH, G.J., COLLINS, J.V.,  
KAY, A.B. (1988)  
Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in  
subjects with mild asthma.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 137: 62-69.

WEISS, S.T., TAGER, I.B., MUÑOZ, A., SPEIZER, F.E. (1985)  
The relationship of respiratory infections in early  
childhood and the occurrence of increased levels of  
bronchial responsiveness and atopy.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 131: 573-578.

WELLIVER, R.C., WONG, D.T., SUN, M., MIDDLETON, E.Jr.,  
VAUGHAN, R.S., OGRA, P.L. (1981)  
The development of respiratory syncytial virus-specific  
IgE and the release of histamine in nasopharyngeal  
secretion after infection.  
*N. Engl. J. Med.*, 305: 841-844.

WENG, T., LEVISON, H. (1969)  
Pulmonary function in children with asthma at acute attack  
and symptom free status.  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 99: 719-728.

WERNER, J.O., PRICE, J.F., SOOTHILL, J.F. (1978)  
Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides*  
*pteronyssinus* in children with asthma.  
*Lancet*, 2: 912-915.

WOLF, B., GAULTIER, C., LOPEZ, C., BOULÉ, M., GIRARD, F.  
(1983)  
Hypoxemia in attack free asthmatic children: relationship  
with lung volumes and lung mechanics.  
*Bull. Eur. Physiopath. Resp.*, 19: 471-476.

WOOLCOCK, A.J. (1988)  
What are the important experiments?  
*Am. Rev. Respir. Dis.*, 138: 730-744.

WOOLCOCK, A.J., LEEDER, S.R., PEAT, J.K., BLACKBURN, S.R.B. (1979)

The influence of lower respiratory illness in infancy and childhood and subsequent cigarette smoking on lung function in Sydney school children.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 120: 5-14.

WOOLCOCK, A.J., READ, J. (1966)

Lung volumes in exacerbations of asthma.

*Am. J. Med.*, 41: 259-273.

WOOLCOCK, A.J., READ, J. (1968)

The static elastic properties of the lungs in asthma.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 98: 788-794.

WOOLCOCK, A.J., REBUCK, A.S., CADE, J.F. (1971)

Lung volume changes in asthma measured concurrently by two methods.

*Am. Rev. Respir. Dis.*, 104: 703-709.

WORKING PARTY (1983)

Standardization of lung function tests. Clinical Respiratory Physiology.

*Bull. Eur. Physiopath. Resp.*, 19 (suppl. 5): 7-66.

WORMALD, P.J. (1977)

Age-sex incidence in symptomatic allergies: an excess of females in the child-bearing years.

*J. Hyg.*, 79: 39-42.

YELLOWLEES, P.M., KALUCY, R.S. (1990)

Psychobiological aspects of asthma and the consequent research implications.

*Chest*, 97: 628-634.

ZEIGER, R.S. (1985)

Atopy in infancy and early childhood: natural history and role of skin testing.

*J. Allergy Clin. Immunol.*, 75: 633-639.

ZELEFSKY, M.N., SWAIN, B.K. (1971)

The nature of the increased lung volume in asthma.

*Br. J. Dis. Chest*, 65: 39-46.