

SINDROME DE HIPERREACTIVIDAD RESPIRATORIA

MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

F. MONTOYA

INTRODUCCION

Con esta denominación comprenderemos todas aquellas entidades que afectan el tracto respiratorio, tanto alto como bajo, y que se caracterizan, en mayor o menor grado, por el obstáculo al paso del flujo aéreo, sin que éste sea permanente, conlleve una alteración anatómica o cambios histológicos irreversibles.

Los trastornos presentes en los individuos hiperreactivos serían de tipo funcional e involucrarían en unos casos a los mastocitos tisulares y en otros no existiría su participación. De acuerdo con lo anterior se presentarán dos tipos de hiperreactividades: las mastocitarias (síndrome del mastocito inestable) y las no mastocitarias (Tabla 1).

espacio extracelular, mediante el proceso conocido como degranulación del mastocito, los tejidos vecinos sufrirán las consecuencias inflamatorias de tales sustancias, como el incremento de la permeabilidad vascular, hipersecreción glandular, fenómenos pruriginosos, estimulación de fenómenos reflejos y contractura de los músculos lisos regionales, excepción hecha de los vasculares (1).

Una característica importante que permite atribuir a la degranulación mastocitaria la serie de modificaciones anteriormente relacionadas, es el hallazgo de cantidades anormalmente altas de eosinófilos, en las secreciones mucosas del tejido comprometido (1). Esto es así, porque dentro de las diferentes sustancias liberadas, durante el proceso de degranulación, se encuentra el llamado factor quimiotáctico para eosinófilos, que atrae al lugar de la degranulación, a ese tipo de células. Este factor sólo es producido por los mastocitos, de ahí que la eosinofilia local ponga en evidencia la participación mastocitaria en el fenómeno de hiperreactividad analizado. No todos los trastornos de hiperreactividad se acompañan de eosinofilia secretoria y en la práctica también se observan problemas del tipo no mastocitario. Sin embargo, cuantitativamente la hiperreactividad mastocitaria es la más frecuente, en el ejercicio clínico, y su definición se logra por un simple examen de laboratorio: Eosinófilos en moco o en esputo.

Tabla 1. Variedades de hiperreactividad respiratoria.

VARIEDAD	LOCALIZACIONES		
	Nasal	Bronquial	Mixta
MASTOCITARIA (Síndrome del mastocito inestable)	SI	SI	SI
NO MASTOCITARIA	SI	SI	SI

El mastocito es una célula potencialmente inflamatoria, dado su rico contenido granular en sustancias vasoactivas. Si éste es vertido al

Determinación de la eosinofilia

Las técnicas usuales para colorear los eosinófilos han sido las de Wright y Giemsa. Estas funcionan adecuadamente cuando la coloración se hace sobre extendidos sanguíneos, pero en esputo o moco nasal, debido a inter-

Dr. Fernando Montoya Maya, Profesor Titular, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

ferencia por los polisacáridos de estas secreciones, con frecuencia se tienen resultados falsos negativos. De ahí que aconsejemos para la valoración de la eosinofilia secretoria, la denominada técnica de Hansel, que utiliza en forma secuencial a la eosina y al azul de metileno, obviando la interferencia de los mucopolisacáridos (2).

Los eosinófilos sólo están presentes en estas secreciones, cuando el paciente está sintomático, debiéndose recurrir a la determinación seriada, para lograr por azar coincidir con uno de los días sintomáticos. En el caso de la nariz, ya que la sintomatología puede ser desigual en cada fosa, siempre se deberá realizar el análisis bilateral. En forma rutinaria aconsejamos el procesamiento de tres muestras.

Hiperreactividad mastocitaria

Como ya se mencionó, su caracterización se logra luego de poner en evidencia la eosinofilia secretoria. Los mecanismos responsables de la inestabilidad mastocitaria son variados pero se pueden compendiar en mecanismos inmunológicos y no inmunológicos (1).

Los mecanismos inmunológicos son los responsables de los cuadros más persistentes, mas los no inmunológicos podrían ser los más frecuentes, pero mejor tolerados. Lo anterior significa que el mastocito puede ser degranulado con o sin la participación del sistema inmune, dando cuadros clínicos que pueden ser indistinguibles. Dependiendo de la localización se tendrán hiperreactividades respiratorias del tipo mastocitario a nivel nasal, bronquial o mixto (Tabla 2).

Tabla 2. Modalidades de hiperreactividad mastocitaria.

MODALIDAD	EJEMPLO CLINICO	
	Asma alérgica	Asma intrínseca
INMUNOLOGICAS	SI	NO
NO INMUNOLOGICAS	NO	SI

Degranulación por vías inmunológicas

De acuerdo con la clasificación muy conocida de las hipersensibilidades según Gell y Coombs (3), cuatro mecanismos básicos de daño inmunológico podrían alterar al mastocito favoreciendo su degranulación (Tabla 3).

Tabla 3. Vías de degranulación inmunológica.

TIPOS DE HIPERSENSIBILIDADES	DESCRIPCION CLINICA O EXPERIMENTAL	
	SI	NO
I	X	
II		X
III	X	
IV		X

Hipersensibilidad tipo I: El mastocito se vuelve inestable puesto que su membrana celular se recubre de inmunoglobulina E (IgE) que al ponerse en contacto con el antígeno específico, rápidamente induce la degranulación (1).

La IgE se produce en este tipo de pacientes bajo dos influjos: carga genética y medio ambiente propicio. En muchos de los individuos afectados por este tipo de problemas, se encuentra una historia familiar de casos afectados por rinitis, asma o eczema (4). Con respecto al medio ambiente en los países subtropicales, numerosas personas en las épocas de polinización de ciertas plantas, aumentan sus síntomas respiratorios y van presentando cuadros repetitivos estacionales (5). En otros casos, bien sea en zonas tropicales o subtropicales, la exposición a antígenos ambientales comunes (polvo, hongos, etc.) conduce a cuadros clínicos perennes (5).

La IgE, es una sustancia presente en todos los humanos pero en ciertos individuos, que denominaremos *alérgicos*, sus concentraciones a nivel sanguíneo y/o tisular están muy elevadas. Los alérgicos, por lo tanto, son individuos con niveles incrementados de IgE, cuya producción se logra por la exposición de la persona genéticamente susceptible a los antígenos.

nos ambientales (alergenos). Estos sujetos podrían desarrollar problemas de hiperreactividad respiratoria del tipo mastocitario, al inestabilizarse sus mastocitos regionales, por la interacción con la IgE y los correspondientes alergenos inhalados (aeroalergenos o neumoaergenos). Si la patología desarrollada es nasal estamos en presencia de una *rinitis alérgica*, bien sea estacional o perenne; si la afectación es bronquial tendremos el *asma alérgica* también denominada *extrínseca*, que a su vez podrá ser estacional o perenne (5). Nótese que para poder clasificar a un individuo como asmático o rinitico alérgico se deberán cumplir dos características. Una clínica, su hiperreactividad respiratoria y otra paraclínica, la eosinofilia secretoria asociada a niveles altos de IgE.

DetECCIÓN DE LA IGE

Se puede hacer la cuantificación de la IgE total de un individuo tanto secretoria como circulante. Entre nosotros únicamente está disponible la determinación sanguínea.

Esta se hace por métodos de radioinmunoanálisis (RIA) o inmunoenzimáticos (ELISA) (6). Sólo recientemente en algunas ciudades del país se cuenta con este recurso. Igualmente se pueden determinar las IgE específicas para ciertos alergenos. Esto con el fin de decidir las precauciones ambientales que deberá poner en práctica el paciente, para evitar las sustancias desencadenantes de la patología o para decidir tratamientos hiposensibilizantes específicos (inmunoterapia alérgica). Las IgE específicas se pueden detectar a nivel sanguíneo, procedimiento no disponible en nuestro medio, dado sus altos costos, o a nivel cutáneo mediante pruebas de escarificación, multipuntura o intradérmicas. En el caso de hiperreactividad respiratoria únicamente evaluamos los aeroalergenos o neumoaergenos. Estas son las llamadas *pruebas de aeroalergenos* con las cuales tratamos de detectar IgE específicas a nivel de la piel del paciente. No se deben confundir con las *pruebas de parche*, también realizadas sobre la piel de la persona, pero encaminadas a determinar problemas de *dermatitis de contacto* (hipersensibilidad tipo IV). Existen otros métodos destinados a la va-

loración *in vitro* de IgE específicas, como la prueba de liberación de histamina y la prueba de granulación de basófilos, infortunadamente no disponibles en el país. También existen métodos *in vivo* de detección de IgE específicas en los órganos comprometidos, las denominadas *pruebas de reto o provocación*, muy poco usadas en Colombia. En síntesis, para la definición de un paciente como *alérgico* se debe incluir la eosinofilia secretoria por la técnica de Hansel y la detección de la IgE. Esta última, dependiendo de la disponibilidad del recurso, se determinará por pruebas de aeroalergenos o mediante dosificación de la IgE total en sangre. Habrá algunos casos de difícil diagnóstico donde se exigirá tanto la IgE total en sangre como los estudios de aeroalergenos. La dosificación sanguínea de la IgE total sería el primer examen a ordenar luego de la eosinofilia secretoria, cuando estemos en presencia de individuos con lesiones dérmicas que impidan la lectura de las pruebas cutáneas, en caos de marcado dermatografismo, en pacientes en quienes, dada la gravedad de su cuadro clínico o la urgencia del análisis, no sea factible suprimir las drogas antialérgicas (ketotifeno, antihistamínicos), con la debida antelación, en presencia de pieles hiporreactivas tal como la de niños menores de 2 años y la de los ancianos o simplemente en quienes el médico desea confirmar el diagnóstico de alergia, pero no está interesado en la inmunoterapia.

Hipersensibilidad tipo II: supone el desarrollo de anticuerpos específicos contra los mastocitos. Este fenómeno teóricamente factible, no ha sido descrito y su participación en la hiperreactividad respiratoria no es más que una simple especulación.

Hipersensibilidad tipo III: es producida por complejos inmunes que al depositarse en el epitelio respiratorio activarían el complemento o como subproductos de dicha activación se producirían unas sustancias denominadas *anafilotoxinas* (C_3a , C_5a) que al interactuar con la membrana celular de los mastocitos regionales inducirían su degranu-

lación y por consiguiente la llegada de eosinófilos al tejido (1).

Los daños tisulares por este mecanismo, no sólo serían los originados por la degranulación del mastocito, sino también los producidos por la lisis celular como acción directa del complemento. Este mecanismo es el que se pone en juego en las mal denominadas *alveolitis alérgicas* y en la *aspergilosis broncopulmonar alérgica* (7). En esta segunda enfermedad además de este mecanismo participa el de hipersensibilidad tipo I, como se demuestra por los altos niveles de IgE. Estas enfermedades se caracterizan radiológicamente por la presencia de infiltrados pulmonares cambiantes, fenómeno no observado en los casos de asma alérgica.

La caracterización de pacientes con este tipo de hipersensibilidad a nivel nasal, no se ha dado más hasta el momento, pero podría intervenir en algunos casos de rinitis. Su identificación demandaría biopsias de la mucosa nasal, para buscar depósitos de inmunoglobulinas o complemento.

En pacientes con cuadros clínicos que simulan asma se podría confirmar este mecanismo de acuerdo con: a) eosinofilia en esputo mayor del 5% , b) pruebas de aeroalergenos negativas, c) niveles normales de IgE (excepción, la aspergilosis) y d) RX de tórax secuenciales con infiltrados cambiantes.

El estudio de este paciente se podría completar mediante la biopsia bronquial para realizar pesquisas inmunológicas a nivel tisular (depósitos de inmunoglobulinas o complemento).

Hipersensibilidad tipo IV: supone la participación de linfocitos timodependientes (Linfocitos T), que al ponerse en contacto con la sustancia inductora de la hiperreactividad, liberarían unos factores solubles polipeptídicos, denominados linfocinas.

Necesariamente se producirían linfocinas degranulantes que al ejercer su acción biológica llevarían al cuadro de hiperreactividad respiratoria (1).

En la mucosa nasal este fenómeno no se ha descrito y a nivel pulmonar no deja de ser una hipótesis interesante. En conclusión con

hiperreactivos nasales con inestabilidad mastocitaria de tipo inmunológico, sólo tenemos bien caracterizados a los *riniticos alérgicos*. En los bronquios, con este mismo tipo de hiperreactividad, encontramos a los *asmáticos alérgicos*, a las *alveolitis alérgicas* y a los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Degranulación por vías no inmunológicas

Ya es bien conocido el hecho de que sustancias o aun fenómenos físicos (frío, calor) pueden desestabilizar el mastocito induciendo su degranulación (1). Sustancias como la codeína, los lipopolisacáridos de las bacterias gram negativas, algunos componentes de las fibras de algodón, etc., al interactuar con la membrana mastocitaria generan la degranulación. En la nariz se conocen actualmente algunas enfermedades que se caracterizan por hipereosinofilia local, niveles de IgE total normales tanto locales como sistémicos y pruebas de aeroalergenos negativas. Una de ellas es casi indistinguible de la rinitis alérgica perenne y se conoce con el nombre de síndrome de nares, del inglés rinitis no alérgica con eosinófilos. Este síndrome, que podría obedecer a varias causas, se caracteriza clínicamente por los estornudos en salva, la rinorrea acuosa, el prurito nasal asociado a prurito conjuntival u orofaríngeo, escasos síntomas obstructivos y ausencia de hiperreactividad bronquial simultánea (8).

Existe otra enfermedad nasal con hipereosinofilia local que se caracteriza por su gran componente obstructivo y la asociación con hiperreactividad bronquial leve o moderada.

A esta entidad no se le ha dado un nombre en particular (9). Tanto en el síndrome de nares, como en esta última enfermedad, se desconocen los factores desestabilizantes de los mastocitos. En los bronquios se conocen al menos dos enfermedades por inestabilidad mastocitaria no mediadas por vías inmunológicas. El *asma intrínseca*, que se caracteriza por la eosinofilia del esputo y aun sanguínea, la negatividad de las pruebas de aeroalergenos, los niveles normales de IgE local o sistémica y los estudios radiológicos de pulmones

que sólo demuestran imágenes de hiperaireación sin presencia de infiltrados típicos o atípicos. Obsérvese que el común denominador de las dos formas de asma (alérgica e intrínseca) es la inestabilidad mastocitaria que conduce a hipereosinofilia bronquial, pero por mecanismos de degranulación diferentes.

El asma intrínseca resultaría ser el equivalente a nivel pulmonar de los síndromes de hipereosinofilia nasal de origen no alérgico. En forma similar a éstos, el o los factores inestabilizantes de los mastocitos se desconocen.

Una enfermedad poco común en nuestro medio, la Bisinosis, sería un ejemplo de hiperreactividad bronquial mastocitaria de origen no inmunológico donde conocemos el factor inestabilizante, ciertos componentes químicos de las fibras de algodón al reaccionar con la membrana del mastocito, del individuo susceptible, desencadenarían el fenómeno de degranulación con la consiguiente hiperreactividad bronquial (10). En las tablas 4 y 5 se presentan las variedades de rinitis y asma descritas actualmente y sus mecanismos fisiopatológicos.

Hiperreactividad no mastocitaria

En forma similar a la mastocitaria puede ser inmunológica o no inmunológica.

La característica fundamental de este tipo de hiperreactividad es la ausencia de eosinofilia secretoria, la negatividad de las pruebas de aeroalergenos y niveles normales de IgE total.

Hiperreactividad no mastocitaria inmunológica

En algunos pacientes con hiperreactividad bronquial se han podido detectar anticuerpos antipulmón que al reaccionar con las diferentes estructuras podrían producir cuadros inflamatorios (11, 12). Su proporción del total de hiperreactivos, la desconocemos, pero al parecer es baja. También recientemente se han detectado algunos casos de hiperreactividad bronquial con anticuerpos (IgG) antirreceptores B2 adrenérgicos (13). Igualmente desconocemos su número actual. Este bloqueo simpático dejaría sin control la acción vagal conduciendo a la hiperreactividad respi-

Tabla 4. Gases de hiperreactividad nasal descritas actualmente.

TIPO DE RINITIS	MECANISMO	
	Mastocitario	No mastocitario
Alérgica estacional monosensibilizada	X	
Alérgica estacional polisensibilizada	X	
Alérgica perenne monosensibilizada	X	
Alérgica perenne polisensibilizada	X	
Gravídica		X
Infecciosa (viral o bacteriana)		X
Medicamentosa		X
No alérgica con eosinófilos no obst. (Sind. Nares)	X	
No alérgica con eosinófilos obst.	X	
Vasomotora		X

ratoria. No hemos visto relatada en la literatura la presencia de anticuerpos antimucosa nasal, ni de anticuerpos antirreceptores nasales.

Hiperreactividad no mastocitaria no inmunológica

Producida por trastornos neurovegetativos o cambios inflamatorios locales diferentes a todos los anteriormente analizados.

Hiperreactividad por cambios neurovegetativos: los tejidos respiratorios están sometidos a una regulación neurológica por dos sistemas de características opuestas. El parasimpático, por intermedio del nervio vago, favorecería los trastornos de hiperreactividad, en cambio el simpático y un nuevo sistema, denominado purinérgico, los evitarían (4). Una hipertonia vagal podría conducir a

Tabla 5. Variedad de asma descritas actualmente. Mecanismos fisiopatológicos.

TIPO DE ASMA	MECANISMOS MASTOCITARIOS	
	Inmunológicos	No inmunológicos
Alérgica estacional monosensibilizada	X	
Alérgica estacional polisensibilizada	X	
Alérgica perenne monosensibilizada	X	
Alérgica perenne polisensibilizada	X	
Intrínseca		X
Mixta*	X	X

Las pruebas de laboratorio nos harán aparecer esta variedad como alérgica; sólo la clínica y la respuesta terapéutica nos permiten reconocer el componente intrínseco.

una hiperreactividad respiratoria, así como la hipoactividad simpática o purinérgica.

Hipertonía vagal: podría ser a su vez central o periférica. La central correspondería a una hiperactividad del núcleo del nervio vago y podría explicar aquellos casos en pacientes inestables emocionalmente. La periférica sería por estímulos irritativos que estimularían las vías aferentes del vago. En el caso pulmonar una de las vías aferentes más frecuentemente estimuladas son los denominados receptores de irritación, que se encuentran en la tráquea y grandes bronquios y que constituyen la vía aferente del reflejo del tono bronquial (14). Estos receptores serían hiperestimulados luego de afecciones virales o bacterianas (tos ferina) y numerosos agentes físicos o químicos podrían igualmente estimular estos receptores. Los mediadores inflamatorios liberados luego de la degranulación mastocitaria, en el caso del asma alérgica o del asma intrínseca, serían capaces de estimular estos receptores y por lo tanto la hiperreactividad bronquial en estos pacientes, no obedece únicamente al mecanismo inflama-

torio de los mediadores, sino también a una hipertonía vagal.

Hipotonía simpática o purinérgica: como vimos en los mecanismos inmunológicos de hiperreactividad no mastocitaria se han descrito anticuerpos que bloquean receptores simpáticos, pudiendo conducir entonces a manifestaciones de hiperreactividad respiratoria. También se ha intentado demostrar defectos bioquímicos en el metabolismo de nucleótidos cíclicos que conllevarían a hipotonías simpáticas (4). Los trastornos en las vías purinérgicas serán un campo de interés para el futuro.

Hiperreactividad por cambios inflamatorios: hipotéticamente podríamos plantear cuadros de hiperreactividad no mastocitaria no inmunológica y sin cambios neurovegetativos, simplemente como respuesta del tejido respiratorio a determinadas sustancias o a cambios físicos. Desconocemos situaciones concretas en este sentido.

En los individuos con reflujo gastroesofágico e hiperreactividad bronquial pudiéramos estar en presencia de una hipertonía vagal periférica por estimulación de los receptores de irritación o de una hiperreactividad por los cambios inflamatorios inducidos por los jugos digestivos sobre la mucosa respiratoria.

Lo que denominamos *rinitis vasomotora* corresponde a un gran síndrome de hiperreactividad nasal donde no detectamos inestabilidad mastocitaria y cualquiera de los mecanismos de hiperreactividad no mastocitaria, antes mencionados, pudiera ser el mecanismo fisiopatológico subyacente. De ahí lo complicado de una aproximación terapéutica racional a esta patología. Clínicamente la rinitis vasomotora se caracteriza por el gran componente obstructivo asociado o no a rinorrea acuosa o a sensación constante de descarga retranasal (15).

La ausencia de eosinófilos en moco nasal, la negatividad de las pruebas de aeroalergenos y los niveles normales de IgE total sérica, confirman el diagnóstico.

En conclusión, la evaluación de un paciente con hiperreactividad respiratoria, además de una historia clínica completa requiere de la determinación de eosinófilos secretorios

(en moco nasal o esputo), de pruebas de aeroalergenos y/o dosificación de IgE total circulante. En el caso de la hiperreactividad bronquial, si se sospecha un mecanismo de hipersensibilidad tipo III, se deberán solicitar estudios radiológicos pulmonares seriados y si se piensa en una aspergilosis serán necesarias pruebas cutáneas con aspergilina además de cultivos y serologías para *Aspergillus sp.* En el caso de una hiperreactividad bronquial no mastocitaria debemos solicitar estudios digestivos que permitan excluir o confirmar un reflujo gastroesofágico.

Por último recomendamos utilizar el término asma sólo en aquellos tipos de hiperreactividad bronquial con hipereosinofilia en esputo y cambios radiológicos sugestivos de atrapamiento de aire, sugiriendo la inestabilidad mastocitaria, desencadenada por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos (asma alérgica, asma intrínseca). El asma constituye una de las variantes más frecuentes e invalidantes de hiperreactividad bronquial, pero no a todo hiperreactivo bronquial se lo puede catalogar como asmático. En fin, asma serían todas aquellas hiperreactividades bronquiales crónicas, debidas a inestabilidad mastocitaria.

Consideraciones terapéuticas: el manejo terapéutico de la hiperreactividad respiratoria está determinado en parte por los resultados de laboratorio. Así, un paciente con hipereosinofilia secretoria refleja inestabilidad mastocitaria que deberá corregirse con *estabilizantes* de estas células, tales como el crómoglicato disódico (Intal) o Ketotifeno (Zaditén) (16, 17). Obsérvese que estos productos los utilizamos aun en casos de problemas no alérgicos, pero en los cuales el mastocito al degradarse, sea cual fuere el mecanismo, desencadenará el cuadro clínico. Su actividad farmacológica cubre el asma alérgica, el asma intrínseca, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las alveolitis alérgicas, la bisinosis, la rinitis alérgica y las rinitis no alérgicas con eosinófilos tanto obstructivas como no obstructivas.

Los eosinófilos nasales incrementados son también indicadores de buen pronóstico en la respuesta terapéutica a los esteroides

locales, igualmente, trátase o no de enfermedad alérgica.

En la rinitis vasomotora, los esteroides tópicos pudieran tener también un buen efecto, gracias a su acción local vasoconstrictora. De ahí que las únicas drogas de uso común en hiperreactividad vagal, sin importar la modalidad fisiopatológica, sean los esteroides de uso tópico (aerosoles, cremas o gotas).

La indicación para el uso de antihistamínicos, obedece a la hipereosinofilia nasal, lo mismo que en el caso de los agentes estabilizantes mastocitarios, y su uso no está restringido a los fenómenos alérgicos. La única terapia reservada a las afecciones alérgicas sería la *inmunoterapia alérgica*, que incluso dados los múltiples trastornos fisiopatológicos presentes en estas enfermedades no sería la única medida a ofrecerle a estos pacientes.

En aquellos casos donde se sospecha la intervención de una gran hipertonia vagal, el uso de anticolinérgicos en aerosol, tipo bromuro de Ipratropium (Atrovent), el uso de antihistamínicos con efecto anticolinérgico y de algunos sedantes de las vías aferentes vagales como el Zipeprol (Tusipriv), resultarían altamente aconsejables.

En la rinitis vasomotora, dada su variedad etiológica, se pudieran utilizar además de los simpaticomiméticos locales o sistémicos y de los esteroides locales, que ya hemos mencionado, el bromuro de ipratropium en aerosol y algunos antihistamínicos con poder anticolinérgico.

En muchos pacientes, por último, pueden intervenir no uno sino varios de los mecanismos ya explicados y ésto podría determinar una pobre respuesta terapéutica.

ABSTRACT

A number of pathogenic mechanisms, both immunologic and non immunologic in nature, explain different aspects of the syndrome known as respiratory hyperreactivity. Similar mechanisms are operative for hay fever, allergic rhinitis and bronchial asthma. The relative importance of allergy, abnormal autonomic receptor function, infection, exercise and emotional factors in producing the respiratory symptoms in an individual patient in-

volves a complex series of interrelationships that are the subject of this review. A rational approach to the clinical evaluation and management of this syndrome is discussed.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- PLAUT M, LICHTENSTEIN L. Cellular and chemical basis of the allergic inflammatory response component parts and control mechanisms, chapter 8. In: MIDDLETON E, REED CH, ELLIS E. Allergy principles and practice. Volume 1 The C.V. Mosby Co, 1978, pp. 115-138.
- 2.- HANSEL F.K. Clinical allergy, St. Louis, 1953. The C.V. Mosby Co.
- 3.- COOMBS R, GELL P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: GELL P, COOMBS R, LACHMAN P. Clinical aspects of immunology Blackwell, 1975, pp. 761.
- 4.- FRICK O. Immediate hypersensitivity - chapter 22 in: FUDENBERG H, STITES D, CALDWELL J, WELLS V. Basic and clinical immunology. 3rd. ed. Lange, 1980, pp. 274-295.
- 5.- MONTGOMER Y J. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis (Eczema). Chapter 35. In: MIDDLETON E, REED CH, ELLIS E. Allergy principles and practice. Volume 2. The C.V. Mosby Co. 1978, pp. 633-658.
- 6.- GLEICH G, YUNGINGER J, STOBO J. Laboratory methods for studies of allergy. Principles and interpretation. Chapter 15. In: MIDDLETON E, REED CH, ELLIS E. Allergy Principles and practice. Vol. 1. The C.V. Mosby Co. 1978, pp. 232-265.
- 7.- MIDDLETON E, REED CH, ELLIS E. Allergy principles and practice. Vol. 2. The C.V. Mosby Co. 1978 pp. 843-867.
- 8.- JACOBS R, FREEDMAN P, BOSWELL R. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (Nares syndrome). Clinical and immunologic presentation. J. Allergy Clin. Immunol. 1981; 67: 253-262.
- 9.- WOLF A. Syndromes simulating allergy. Ann Allergy 1973; 31: 300-305.
10. PEYS J, DAVIS R. Occupational asthma. Chapter 45. In: MIDDLETON E, REED CH, ELLIS E. Allergy principles and practice. Volume 2. The C.V. Mosby Co, 1978, pp. 812-842.
- 11.- LYDOR Y. et al. Autoimmune antibodies in intrinsic (non-atopic) asthma. Ann Allergy 1980; 44: 296-298.
- 12.- ADO AD, FEDOSEEV A VN. Is there a specific stimulus of infectious-allergic bronchial asthma? Allergol Immunopathol 1980; 8: 43-51.
- 13.- CHECK W. Ciertos anticuerpos pueden producir broncoespasmo en los adultos. JAMA (Colombia) 1980; 3: 415-416.
- 14.- HARRIES MG. Bronchial irritant receptors and a possible new action for cromolyn sodium. Ann Allergy 1981; 46: 156-158.
- 15.- NAZAR J. Rinitis vasomotor a paroxística inespecífica. Rev. Otorrinolarín g 1976; 36: 37-43.
- 16.- COX JS, ALTOUNYAUD RE. Nature and modes of action of disodium cromoglycate. Respiration 1970; 27: 292.
- 17.- RADERMECKE R M. L'acción antianafiláctica de du kétotifene, base de son effect prophylactique dans l'asthme. Med et Hyg 1981; 39: 2687-2689.