

11237  
2ej  
41



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores  
Hospital Infantil de México  
"Federico Gómez"

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN NIÑOS CON RINITIS  
ALERGICA

**TESIS DE POSTGRADO**  
Que para obtener el título de  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**  
p r e s e n t a

**DR. JOSE REFUGIO ENRIQUEZ SALAZAR**

Director de Tesis:

*Cristina Paredes Novelo*  
**DRA. MA. CRISTINA PAREDES NOVELO**



México, D. F.

*[Handwritten signatures]*  
1987

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O

INTRODUCCION .....	1
MATERIAL .....	4
METODO .....	6
RESULTADOS .....	9
DISCUSION Y CONCLUSIONES .....	16
BIBLIOGRAFIA .....	20

## I N T R O D U C C I O N

El tracto respiratorio tiene continuidad desde la nariz hasta los alvéolos, de tal manera que se ha demostrado que los trastornos de las vías aéreas superiores afectan al tracto respiratorio inferior.

El aumento de la reactividad bronquial es una de las características de los sujetos asmáticos(1,2,3,4,5). Puede estar presente en varias condiciones como en las infecciones virales de las vías respiratorias(6), tuberculosis pulmonar, silicosis y hasta en un 30 por ciento de los pacientes con fibrosis quística. Así mismo en un porcentaje reducido de personas sanas(1,6).

Se ha descrito que en la rinitis crónica hay un desequilibrio autonómico con la relativa sobreactividad del sistema nervioso parasimpático y consecuentemente una hiperreactividad no específica de las vías aéreas(6) a estímulos como cambios de temperatura, irritantes, ozono, partículas de sílice, antracita. También se ha descrito hiperreactividad bronquial por cambios de la humedad ambiental, presión barométrica y del estado emocional(1,6,7).

Hay pacientes con rinitis alérgica que al efectuarse les pruebas de reto inespecíficas como es el ejercicio, la inhalación de aire frío y seco, así como el uso de medicamentos (v.gr.: metacolina), etc., pueden desarrollar verdadera hiperreactividad bronquial (HRB)(8) a la cual se le ha definido como la situación que resulta del aumento de la respuesta bronquial a un estímulo y que no se provoca en la mayoría de los individuos normales sanos -- siendo fácilmente valorada mediante espirometría(9).

La reactividad bronquial puede ser medida por medio de los siguientes parámetros de las pruebas de función pulmonar: capacidad vital (CV), capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), relación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo con respecto a la capacidad vital forzada (VEF<sub>1</sub>/CVF% o índice de Tiffenau), flujo espiratorio máximo (PFEM), flujo espiratorio forzado en el 25 a 75 por ciento de la curva (FEF 25-75%)(10,11).

Catalogamos HRB cuando hay una disminución igual o superior al 20 por ciento del valor basal del VEF<sub>1</sub> después de una prueba de reto y ésta se considera de vías de grueso calibre o centrales. Si el decremento es igual o mayor del 35 por ciento en el FEF 25-75%, hablamos de HRB de vías aéreas pequeñas o periféricas que son aquellas cuyo diámetro interno es menor de 2 mm. Estas vías aéreas de pequeño calibre constituyen la mayor parte del área del árbol traqueobronquial, pero solo el 10 al 20 por ciento de la resistencia total al flujo del aire es ofrecido por ellas(10,11,12,13).

La hiperreactividad bronquial a la metacolina puede demostrarse en la mayoría de los pacientes asmáticos. Una respuesta similar ocurre mucho menos frecuentemente en aquellos con rinitis alérgica tal y como lo han demostrado Townley(14), Cockcroft(9) y Grossman(3), encontrando dicha asociación en pacientes adultos en un 30, 20 y 16 por ciento respectivamente.

Estos índices de frecuencia de HRB asociada con rinitis alérgica, se puede ver, varía entre los diferentes e incluso los mismos autores dependiendo del tipo de pacientes, metodología empleada, técnicas espirométricas, droga empleada en la prueba de reto y vía de administración de la misma. Sin embargo es importante señalar que ningún estudio se ha efectuado en niños con rinitis alérgica.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de hiperreactividad bronquial en niños con rinitis alérgica. Esto tiene importancia clínica porque dicha respuesta bronquial aumentada puede corresponder a un período subclínico de asma en el que obviamente no hay manifestaciones de la enfermedad o bien éstas son vagas, pudiendo pasar inadvertidas(9,15,16) y que en un momento determinado pueda requerir tratamiento específico.

## M A T E R I A L

El grupo de estudio estuvo integrado por 52 pacientes de la consulta externa del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gomez con diagnóstico de rinitis alérgica. Este se efectuó en base a los datos de la historia clínica, exámen físico y pruebas cutáneas positivas a alérgenos inhalados de 3 y 4+ (eritema y pápula mayores de 31 y 10 mm-respectivamente). 14 fueron niñas y 38 niños con edades-comprendidas entre los 6 a 16 años(media de 11.1).

El período de estudio fué de 13 meses (mayo de 1986 a junio de 1987). El estudio fué aprobado por el Comité-de Ética del hospital.

El grupo control estuvo formado por 44 niños considerados sanos, de 6 a 15 años de edad con una media de -10.4, tomados de la consulta externa de Cirugía.

### CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1) Tener diagnóstico de rinitis alérgica.
- 2) Autorización del padre o tutor para efectuarse - el estudio.
- 3) Ausencia de antecedentes familiares de atopia.
- 4) No haber tenido historia de síntomas o signos de asma bronquial.
- 5) Haber tenido una espirometría basal con un FEV<sub>1</sub>- mayor del 80 por ciento y un FEF 25-75% mayor del 65 por ciento con respecto a los valores predichos para su talla, edad y sexo.

### CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1) Historia familiar de atopia.

2) Infecciones bacterianas, virales o fiebre 72 horas previas al estudio.

3) Historia de tabaquismo.

4) Haber recibido simpaticomiméticos, anticolinérgicos, esteroides, antihistamínicos o algún otro broncodilatador durante las 48 horas que precedieron al estudio.

5) También se excluyeron del estudio cuando en las 12 horas previas, el paciente había ingerido chocolate y/o bebidas de cola.

6) Tampoco participaron aquellos individuos que habían sido vacunados recientemente contra infecciones bacterianas o virales.

## M E T O D O

1) Las pruebas de función pulmonar se realizaron en el laboratorio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gomez con un espirómetro-S-Model Vitalograph PFT II, por el médico residente de pediatría a la misma hora del día y a una temperatura ambiente entre 28 a 32 grados centígrados, a la altura de la ciudad de México (2140 m sobre el nivel del mar). Al espirómetro se le alimentaba con los siguientes datos: sexo, talla y edad del niño en turno.

2) A todos los sujetos se les instruyó para obtener una buena colaboración.

3) Se estableció la función pulmonar basal en cada uno de los participantes mediante espirometría inmediatamente antes de la prueba de reto consignándose la CV, CVF VEF<sub>1</sub>, VEF<sub>1</sub>/CVF, PFEM, FEF 25-75%.

El resultado de estos parámetros se cotejaron con los preestablecidos para edad, sexo y talla del paciente y se expresaron como porcentajes.

4) La prueba de reto utilizada fué el ejercicio (17, 12,18). Este consistió en trotar a una velocidad de 160 pasos por minuto sobre un rebotador de lona, con respiración bucal, utilizando una pinza en la nariz durante 8 minutos hasta alcanzar el 80 por ciento de la frecuencia cardiaca máxima ya preestablecida para cada paciente.

5) Se consideró prueba de reto al ejercicio adecuado siempre y cuando se obtuviera una frecuencia cardiaca igual o superior del 80 por ciento de la basal.

6) Se realizó una segunda espirometría a los 5 minu-

tos del reto.

7) Posteriormente el broncodilatador usado fué el -- salbutámol en una dosis de 3000 microgramos (0.5 cc) diluido en 2.5 cc de solución fisiológica en un nebulizador -- deshechable Hudson, con respiración bucal usando la pinza nasal.

8) A los 15 minutos después de haber sido administrado el broncodilatador se efectuó la tercera espirometría-- cuyos resultados se expresaron como porcentaje de los valores de la espirometría inicial y post-reto.

9) Antes de realizarse la espirometría basal se anotaron la edad, peso, talla, sexo, frecuencia cardiaca, -- frecuencia respiratoria, tensión arterial, relación inspiración/espiración y auscultación pulmonar. Los cinco últimos de estos parámetros se registraron también después -- del reto al ejercicio a los 5 y 0 minutos y después de la inhalación del broncodilatador.

#### CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE HRB;

Se consideraron con HRB a todos aquellos con uno o -- mas de las siguientes condiciones después del reto:

1) Decremento del FEV<sub>1</sub> igual o mayor del 20 por ciento con respecto al inicial.

2) Disminución del FEF 25-75% igual o mayor del 35 -- por ciento con respecto al inicial.

3) Decremento de los dos parámetros antes menciona -- dos en la misma proporción, además del incremento del FEV<sub>1</sub> igual o mayor del 15 por ciento después de asministrado -- el broncodilatador, o bien que haya revertido al valor i-

nicial.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se calculó el porcentaje de los individuos que tuvie  
ron HRB en cada uno de los dos grupos de estudio y se efec  
tuó la prueba de la  $\bar{X}^2$ .

R E S U L T A D O S

Las tablas I y II muestran los resultados de las espirometrias efectuadas después del reto con ejercicio en los dos grupos estudiados.

TABLA I. DECREMENTO EN PORCENTAJE DEL VEF1 Y FEF 25-75% -  
DESPUES DEL RETO CON EL EJERCICIO DE LOS PACIENTES CON --  
RINITIS ALERGICA

No. de paciente	VEF1	FEF 25-75%
1	32	20
2	30	50
3	37	8
4	37	40
5	34	46
6	30	20
7	8	40
8	8	45
9	32	40
10	43	48
11	28	17
12	36	30
13	31	18
14	0	0
15	0	8
16	2	0
17	2	11
18	1	1
19	0	0
20	1	0

21	5	0
22	0	0
23	0	1
24	0	5
25	0	5
26	3	17
27	0	0
28	0	0
29	0	24
30	0	9
31	0	0
32	0	1
33	0	4
34	0	0
35	1	21
36	2	0
37	1	8
38	38	5
39	0	0
40	32	0
41	0	0
42	5	0
43	1	5
44	0	10
45	0	1
46	45	0
47	3	0
48	0	6

49	1	5
50	4	13
51	0	0
52	0	0

TABLA II. DECREMENTO EN PORCENTAJE DEL VEF1 Y FEF 25-75%  
DESPUES DEL RETO CON EL EJERCICIO DEL GRUPO CONTROL.

<u>No. de paciente</u>	<u>VEF1</u>	<u>FEF 25-75%</u>
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	12	31
8	0	0
9	4	0
10	0	0
11	0	0
12	0	12
13	0	4
14	0	0
15	0	0
16	12	45
17	0	0
18	0	0
19	0	0

20	0	0
21	0	0
22	4	13
23	0	0
24	0	0
25	0	0
26	0	0
27	1	0
28	0	0
29	0	5
30	0	0
31	0	0
32	0	0
33	0	0
34	0	0
35	0	0
36	0	0
37	15	20
38	5	41
39	52	73
40	0	0
41	0	0
42	0	0
43	0	0
44	3	7

La media del decremento en porcentaje del FEV1 fué de 10.25% para los individuos con rinitis alérgica y de 2.40%

para el grupo control, en tanto que la media del FEF 25-75 fué del 11.1 por ciento y 6.1 por ciento para el grupo problema y el control respectivamente(fig1)

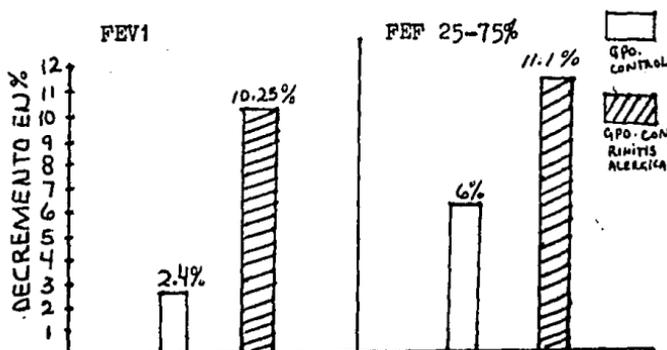


Fig.1 MEDIA EXPRESADA EN PORCENTAJES DE LOS DECREMENTOS DE LOS VALORES DE LAS PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR DESPUES DEL RETO CON EJERCICIO EXPRESADA EN PORCENTAJE.

Como se puede apreciar en la figura 2, 16 de los pacientes (30.7%) con rinitis alérgica tuvieron hiperreactividad bronquial, de los cuales nueve pacientes (56%) tuvieron decremento del FEV1 igual o mayor del 20 por ciento, dos pacientes (13 por ciento) decremento del FEF 25-75% igual o mayor de 35% y cinco (31 por ciento) tanto del FEV1 como del FEF 25-75%:

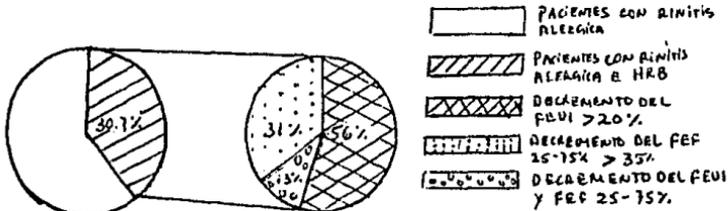


Fig 2. REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PACIENTES CON RINITIS ALERGICA E HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL (IZQ). A LA DERECHA SE ESPECIFICAN LOS PARAMETROS ALTERADOS.

De los 44 niños del grupo control, tres (6.8 por ciento) mostraron alteración de la función pulmonar: dos niños (67 por ciento) en el FEF 25-75% y uno (33 por ciento) del FEV1 y FEF 25-75% (fig 3.).

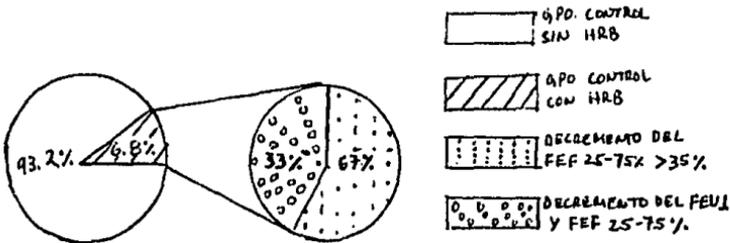


Fig 3. A LA IZQUIERDA SE ENCUENTRA LA REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO CONTROL QUE TUVIERON Y A LA DERECHA SE ESPECIFICAN LOS PARAMETROS ALTERADOS.

Teniendo así una HRB del grupo en estudio de 30.7% - comparada con la del grupo control de 6.8%, obtenemos una  $p < 0.0001$ .

Estos mismos resultados se representan en la siguiente tabla:

	Decremento del FEV1 >20%	Dec de FEF 25-75% >35%	Dec. de FEV1 y FEF 25-75%
Grupo control	0/44	2/44	1/44 Total 3
Pacientes con rinitis alérgica	9/52	2/52	5/52 Total 16

## D I S C U S I O N

El diámetro bronquial es regulado por mecanismos complejos. Los más antiguamente conocidos son los sistemas simpático y parasimpático que representan al sistema nervioso autónomo.

Actualmente está bien establecido que el sistema simpático actúa por intermedio de sustancias adrenérgicas a nivel de dos tipos de receptores de membrana muscular lisa: los beta, esencialmente beta-2 que producen broncodilatación, y los alfa-broncoconstrictores(19). En condiciones fisiológicas normales, el efecto beta domina sobre el alfa a nivel bronquial(1).

El sistema parasimpático está constituido por fibras nerviosas del vago, las cuales se encuentran distribuidas a todo lo largo del árbol traqueobronquial. Sus fibras post-ganglionares terminan a nivel de la membrana celular-muscular por un saco neuroendócrino que contiene gránulos de secreción de tipo acetil-colina. La secreción de estos gránulos actúa a nivel de los receptores colinérgicos de membrana produciendo broncoconstricción. La actividad parasimpática se manifiesta por dos tipos de acción: muscarínica broncoconstrictiva y purinérgica broncodilatadora(19)

Recientemente se ha descubierto a un sistema no adrenérgico, no colinérgico integrado al sistema del vago con actividad broncodilatadora. Esta acción se lleva a cabo a través del péptido intestinal vasoactivo (PTV) para el cual existen receptores de membrana en la fibra muscular lisa bronquial(19).

Finalmente, en el vago se encuentran fibras nerviosas aferentes tipo C que cuando son estimuladas por daño del epitelio bronquial, liberan a la sustancia P, capaz de producir hipersecreción de moco, edema y broncoconstricción - (1,19,20).

Hasta el momento se desconocen las causas específicas que originan las alteraciones fisiopatológicas de la HRB y por lo tanto del asma(4,11,21). Se han formulado hipótesis que se basan en factores genéticos y adquiridos. Algunos - de ellos(1) postulan que solo los factores adquiridos son determinantes y ejemplo de ello es la HRB secundaria a in-fecciones virales de vías respiratorias y exposición de - sustancias químicas inhaladas como el ozono. Otros piensan que intervienen tanto factores genéticos como adquiridos. Por ejemplo, Longo y cols(21), determinaron la presencia - y grado de HRB en parientes sanos de niños asmáticos sintomáticos y voluntarios sanos sin historia personal o familiar de asma y concluyeron que la HRB inespecífica es una característica adquirida que puede desaparecer con la edad y que ocasionalmente se puede heredar como un rasgo autosómicamente dominante de penetración incompleta y que se puede - presentar en el 10 por ciento de la población. Nosotros encontramos que el 6.8 por ciento de los individuos sanos - tienen HRB.

La incidencia de HRB reportada en pacientes adultos con rinitis alérgica va desde 11.1 a 73 por ciento(2,3,22-23). Nosotros encontramos dicha asociación en el 30.7 por ciento de los niños con rinitis alérgica, siendo un índice

que ocupa un punto intermedio.

Se ha mencionado que la HRB presente en algunos individuos con rinitis alérgica, está limitada básicamente a las vías aéreas centrales porque la resistencia al paso del aire ofrecida por las vías aéreas periféricas es difícil de medir ya que estas proporcionan tan solo el 10 a 20 por ciento de la resistencia total (3,24,25). Sin embargo, con el espirómetro que nosotros empleamos y utilizando el reto con ejercicio, pudimos determinar que de los 16 pacientes con rinitis alérgica que se les demostró HRB, el 56 por ciento (0% en el grupo control) tuvo afectación de las vías aéreas centrales evidenciada por un decremento igual o mayor de 20 por ciento en el FEV1. El 31 por ciento (67% en el grupo control) de esos mismos 16 pacientes presentaron alteración de las vías aéreas periféricas manifestada por una caída del FEF 25-75% igual o mayor del 35 por ciento. Hubo HRB mixta en el 13 y 33 por ciento del grupo con rinitis y el control respectivamente.

Madonini(23) y Howard(26) han efectuado estudios de función pulmonar en pacientes con rinitis alérgica antes y durante la estación de polinización y encontraron que la HRB es hasta cuatro veces más frecuente en estos pacientes durante la polinización y que además es también más intensa.

Por último, cabe mencionar que existe una marcada asociación entre rinitis alérgica y asma(5). Hagy y Settipane (34) estudiaron a un grupo de pacientes con rinitis alérgica durante siete años y encontraron que el 6 por ciento de

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

-19-

sarrolaron asma durante el periodo de estudio. En un re --  
porte de Reckeman y Edwards(16) de un estudio que se efec-  
tuó con pacientes con rinitis alérgica, el 20 por ciento -  
desarrolló asma a los 20 años de seguimiento. Por lo tanto  
podemos decir que la rinitis alérgica es un factor de ries-  
go para desarrollar asma.

En conclusión, en este estudio encontramos que la HRB  
asociada a niños con rinitis alérgica fué de 30.7 por cien-  
to comparada con un control de 6.8 por ciento.

Por lo tanto, sugerimos que esta asociación es impor-  
tante y significativa en este grupo de pacientes y que su-  
seguimiento nos dará las pautas antes mencionadas.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Neijens HJ, Duiverman EJ, Kerrebjin KF: Reactividad — bronquial en niños. Clin Pediatr Nort Am 1983; 5: 813-829.
- 2.- Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Tech R, Hargreave FE: Asymptomatic bronchial hiperresponsiveness in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 573-577.
- 3.- Grossman MD, Jerome S: Small airway obstruction in a llergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1975; 55: 49-55.
- 4.- Hargreave FE, Dolovich J, O'Byrne PM, Ramsdale EL, Daniel EE: The origin of airway hiperresponsiveness. J - Allergy Clin Immunol 1986; 78: 825-832.
- 5.- Braman SS, Barrows AA, DeCottis BA, Settipane GA, Co— rrao WM: Airway hiperresponsiveness in alergic rhini - tis. Chest 1987; 91: 671-674.
- 6.- Simonj FE: Rinitis crónica. Clin Pediatr Am 1984; 4: - 787-807.
- 7.- Spector SI: Provocative challenge procedures: bronchia oral, nasal and exercise. Boca Raton: CRC Press Inc, - 1983; vol I: 137.
- 8.- Fish JE, Rosenthal RR, Batra G: Airway responses to — metacholine in allergic and nonallergic subjects. Am — Rev Respir Dis 1976; 113: 579.
- 9.- Cockcroft DW: Mechanism of perennial allergic asthma. - The Lancet 1983; 2 : 253-255.
- 10.- Nelson AS: Diagnostic procedures in allergy II. Bron — chial provocation testing. Ann of Allergy 1983; 51: - 488-492.

- 11.- Doherty GB, Fahey PJ, Moorth IS, MacDonnell K: Diagn6s tico diferencial y tratamiento de la alergia pediátri- ca. Barcelona: Salvat Editores SA, 1985: 131-157.
- 12.- Cropp GL: The exercise bronco-provocation test: stan- dardization of procedures and evaluation of response. J Allergy Clin Immunol 1979; 64: 627-633.
- 13.- Galvez RA, Mc Laughlin FJ, Levison H: The relation --- ship between airway obstruction and bronchial hyper. --- reactivity in childhood asthma. Ann of Allergy 1987; - 58: 45-47.
- 14.- Townley R, Bewtra A: Provocative challenge procedures- bronchial, oral nasal and exercise. Boca Raton: CRC --- Press Inc, 1983: volI: 179.
- 15.- Cockroft DW, Berscheid BA, Murdock KY: Unimodal distri- bution of bronchial responsiveness to inhaled histami- ne in a random human population. Chest 1983; 83: 751 - 754.
- 16.- Rackeman FM, Edwards ML: Asthma in children. N Engl J- Med 1952; 246: 815-823.
- 17.- Monton AR, Lawrwnce SR, Fitch KD, Hahan L: Duration of exercise in the pwovation of exercise-induced asthma. Ann of Allergy 1983; 51: 530-534.
- 18.- Wall MA: Test de la función pulmonar en medicina ambu- latoria. Clin Pediatr Am 1984; 4: 757-769.
- 19.- Grimfeld A, Tournier G: Fisiopatología del asma en el- niño. Anales Nestlé 1986; 43: 1-11.
- 20.- Shepard D: Mechanism of bronchoconstriction from non- immunologic envoronmental stimuli. Chest 1986; 90: 584 -587.

- 21.- Longo G, Strinati ER, Poli F, Fumi F: Genetic factors in non specific hyperreactivity bronchial. AJDC 1987; 141: 331-334.
- 22.- Townley RG, Ryo UY, Kolotkin AM, Kang B: Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subject J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 429-442.
- 23.- Madonini E, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A, Maccagnini G, Cardani A, Saporiti F: Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 358-363.
- 24.- Fairshter RD, Chiv JT, Wilson AF, Novey HS: Large airway constriction in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1977; 59: 243;246.
- 25.- Fairshter RD, Novey HS, Marchioli LE, Wilson AF: Large airway constriction in allergic rhinitis: response to inhalation of helium-oxygen. J Allergy Clin Immunol 1979; 63: 39-46.
- 26.- Howard DW, Rogget WE, Gerblich AA, Chester EH, Sowartz HJ, Belman MJ: Seasonal variation of thoracic airway obstruction in allergic rhinitis. Chest 1976; 70: 429.
- 27.- Hagy GW, Settupane GA: Risk factors for developing asthma and allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1976; 58: 330-336.