

Estado actual del asma en el niño

Dr. Ricardo A. Pinto

Departamento de Pediatría

Profesor Asistente de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

El asma se considera la enfermedad crónica más frecuente en los niños, y una de las patologías que más consume recursos médicos y económicos. Es, por tanto, fuente de preocupación de pacientes, padres y médicos, ya que todos ellos se enfrentan a una enfermedad especialmente difícil de reconocer y de tratar, a lo cual se agrega la presión de indicar un tratamiento precoz que evitaría la progresión de la enfermedad. Iniciar el tratamiento del asma es sencillo, sin embargo, podríamos estar tratando otra enfermedad por error postergando -así- el diagnóstico de otras patologías (Tabla 1).

Tabla 1
Enfermedades que confunden el diagnóstico de asma en el niño

- * Laringotraqueobronquiomalacia
- * Fibrosis quística
- * Disquinesia ciliar
- * Inmunodeficiencias
- * Malformaciones congénitas
- * Bronquiectasias
- * Atelectasias
- * Reflujo gastroesofágico
- * Bronquitis crónica
- * Bronquiolitis obliterante
- * Cuerpos extraños
- * Infecciones virales: VRS, adenovirus
- * Laringitis obstructiva
- * Coqueluche (tos convulsiva)

En un intento de avanzar en el conocimiento del asma en el niño, se actualizó el diagnóstico a través de un consenso mundial de expertos que se resume en: la inflamación crónica de las vías aéreas que condiciona una obstrucción al paso del aire; en este proceso intervienen una serie de células, la mayoría de las cuales están involucradas en la respuesta alérgica, y cuya manifestación más importante es la hiperreactividad de la vía aérea. Dicha hiperreactividad, es reconocida como una obstrucción reversible de los bronquios, la cual puede ceder en forma espontánea o con broncodilatadores y a menudo requiere de antiinflamatorios.

El proceso de identificación del niño asmático se inicia por el síndrome bronquial obstructivo (SBO), y continúa con la observación de la evolución clínica del enfermo tomando en cuenta el comportamiento tanto frente a las infecciones virales así como a la presencia de alergia. Las infecciones virales son los agentes etiológicos que más a menudo afectan las vías

aéreas, y son ellos los que claramente se han asociado a obstrucciones bronquiales. Las bacterias no han podido ser demostradas como responsables de obstrucción bronquial aunque la excepción a la regla la constituye el *Mycoplasma pneumoniae*. Entre los virus emblemáticamente broncoconstrictores tenemos, en los lactantes, el virus respiratorio sincicial (VRS) y adenovirus (ADV), y luego en los mayores el rinovirus (RVN). Ahora bien, las infecciones virales al inducir una obstrucción bronquial, pueden traducir una exacerbación asmática o una obstrucción secundaria a la inflamación de la vía aérea periférica. Este dilema, actualmente motiva a una serie de investigadores a intentar establecer la existencia de una relación causal entre virus, alergia y niño asmático. En el campo clínico, la sintomatología en estos niños es indistinguible de la expresión de una crisis de asma, la que a veces sólo podemos sospechar, por la falta de respuesta al tratamiento broncodilatador. Posteriormente, cuando el niño es mayor o adolescente, al infectarse por un RVN, por ejemplo, aun cuando puede presentar entre los síntomas sensación de pecho apretado, tos y sibilancias, no constituyen elementos suficientes para hacer el diagnóstico de asma, especialmente si no tiene antecedentes de cuadros obstructivos previos y tampoco es alérgico. Distinto es el caso de un niño con antecedentes de SBO, y alergia, pues la infección viral actuará como un gatillo de su asma bronquial.

Desde las primeras definiciones de asma, la alergia estuvo asociada a la enfermedad tanto como elemento causal así como de asociación. Incluso en un tiempo se habló abiertamente que el asma tenía dos formas de presentación: una extrínseca o alérgica y otra intrínseca o no alérgica. Actualmente la ausencia de alergia en un niño hace dudar del diagnóstico, por lo que se considera al asma como una forma más de expresión del carácter atópico de un individuo. Una forma de facilitar el diagnóstico de asma en los niños es buscar la presencia de alergia. El rol de la alergia fue estudiado por F. Martínez, en una cohorte de recién nacidos en Tucumán, EEUU, la que siguió hasta los 6 años, identificando 4 grupos de niños. El grupo uno corresponde a los que nunca tuvieron sibilancias, el dos, incluía a los niños que se obstruyeron solamente antes de los 3 años (vía aérea pequeña), el grupo tres a los niños que sólo se obstruyeron después de los 3 años y el cuatro a los que permanecieron obstruyéndose hasta los 6 años. Los niveles de IgE medidos en cordón de los recién nacidos no mostraron diferencias estadísticas significativas. A los 9 meses los niveles de IgE estaban elevados en el grupo que seguiría obstruyéndose hasta los 6 años, diferencias que se mantendrían a lo largo del estudio; a su vez este grupo era el que tenía con más frecuencia los test cutáneos positivos. Analizado de manera retrospectiva no fue posible identificar ningún factor pronóstico en estos grupos, aunque los alérgicos estaban mayoritariamente entre los que se obstruían persistentemente. También se pudieron extraer otras conclusiones. La primera es que no todos los lactantes y preescolares que se obstruyen, serán asmáticos a lo largo de su vida, ya que un grupo importante, mejorará. La segunda, es que existiría un grupo de niños con la vía aérea más pequeña, situación transitoria y que al cabo de un par de años, ésta crecería y dejarían de obstruirse. En este grupo estarían probablemente aquellos niños que se obstruyen fácilmente cuando se enfrentan al VRS o a otros agentes virales. La realidad es que aproximadamente un tercio de los lactantes que se obstruyen son asmáticos verdaderos, cifras que coinciden con la prevalencia del asma en el adulto.

El concepto de hiperreactividad bronquial (positiva), es otra fuente de confusión en el estudio del asma. Su presencia es necesaria para definir asma, pero no suficiente, pues es un signo que pueden compartir varias enfermedades y afecciones virales. La hiperreactividad bronquial se puede definir como la capacidad de ciertas personas, de sufrir una obstrucción o dilatación de las vías aéreas frente a estímulos de variados orígenes: frío, humo de cigarrillo, ejercicios, llanto o productos farmacológicos (broncodilatadores, histamina o metacolina). Este concepto no tiene nada que ver con la obstrucción que se produce en los lactantes con una infección por VRS ya que en este caso la obstrucción es fundamentalmente por bloqueo del lumen.

La particular anatomía de las vías aéreas es otro componente que es necesario conocer para así comprender las dificultades del asma en el niño. Este posee en su primera etapa de la vida un aparato respiratorio mecánicamente ineficiente ya que posee una caja torácica redonda, con costillas horizontalizadas y blandas y un diafragma de inserción más horizontal. A esto se agrega la anatomía de los bronquios propiamente tal. La tráquea, bronquios mayores y hasta la 4ta a 5ta generación bronquial tienen cartílagos de la pared en forma de herradura, luego se hacen anulares hasta que lentamente van desapareciendo o formando sólo pequeños trozos interpuestos en la pared. Cuando la vía aérea ya no posee cartílago se definen los bronquiolos respiratorios. La capa muscular en un comienzo se inserta en los extremos del cartílago, luego forman una capa circular completa y a medida que se avanza en las bifurcaciones, la muscular comienza progresivamente a reemplazar totalmente en la pared a los cartílagos. Los bronquiolos respiratorios, no poseen cartílagos en su pared y ésta constituida por mucosa, submucosa y una capa más externa, la muscular. Las fibras musculares desde la tráquea y hacia la periferia son de distribución circular, luego al irse alejando van adoptando una forma espiroidea, lo que hace que su contracción junto con disminuir el calibre produzca un acortamiento del árbol bronquial. La función de la muscular es mantener la vía aérea abierta, la que se realiza por la existencia de un tono basal, que en el caso del asmático puede estar aumentado. El tono basal de la capa muscular de los bronquios, es de vital importancia en los niños, ya que como poseen una vía aérea pequeña y blanda, la tendencia natural al colapso se vería compensada por esta cierta rigidez que le otorgaría este tono. Este concepto es fundamental cuando frente a una infección por VRS corremos el riesgo de abolir el único factor "broncodilatador" que posee la vía aérea periférica. El exceso de uso de broncodilatadores (β_2 adrenérgicos o anticolinérgicos) puede llevar al colapso del lumen por pérdida del tono de la musculatura lisa bronquial, especialmente si el niño tiene además una broncomalacia (Tabla 2).

Tabla 2 Causas de obstrucción de las vías aéreas	
Bloqueo del lumen	
	mucus pus
Alteración de la pared	
	Altura epitelial Edema Infiltración por células inflamatorias Hipertrofia muscular Contracción muscular Fibrosis (estenosis) Cambios en las propiedades mecánicas

Entre los avances en el conocimiento del asma está el hecho de haberse demostrado que esta enfermedad presenta obstrucción bronquial no sólo por la contracción muscular, sino que juega un rol principal, la inflamación de la mucosa bronquial. Aun cuando el concepto de inflamación se planteó tempranamente en los años 80, fue casi una década después, en que se describió en pacientes asmáticos, una correlación entre el comportamiento clínico y funcional del año precedente, con la intensidad del proceso inflamatorio de las vías aéreas. Este hallazgo fue rápidamente aceptado por la comunidad científica, quien inmediatamente definió al asma, como una enfermedad inflamatoria crónica, ya que la mucosa bronquial independiente de la seriedad del asma, presentaba signos de inflamación. El definir al asma como una enfermedad inflamatoria, fue fundamental pues tendría importantes implicancias en el diagnóstico, prevención y tratamiento. En esta línea de pensamiento, se ha

comenzado a discutir el concepto de remodelación de la vía aérea. Este proceso, ocurriría como resultado de la inflamación activa y persistente de la mucosa bronquial, la que al verse enfrentada a una noxa superior a su capacidad de recuperación *ad integrum*, respondería con el desarrollo de tejido fibroso. Como consecuencia del depósito de fibras colágenas los bronquios se tornarían rígidos y estrechos, con muy poca reversibilidad. En teoría se debe equilibrar, el tratamiento antiinflamatorio precoz especialmente en los niños, con el costo de usar esteroides y sus potenciales efectos colaterales particularmente en el crecimiento y en la frenación del eje hipotálamo-suprarrenal. Los resultados aún son contradictorios, por lo que su uso masivo no es una recomendación ampliamente aceptada.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es una de las enfermedades-problema en el mundo, ya que su prevalencia ha aumentado en los países en vías de desarrollo como en los industrializados, aunque las razones verdaderas de este incremento se desconocen. Las cifras de prevalencia en el mundo son variables, y van desde 1% a 30%. En Chile la situación fue estudiada por un protocolo denominado International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), y los resultados demostraron una prevalencia acumulada (definida como asma en los últimos 12 meses), de 21,2% en niños de 12 años o menos y de 26,5% en los menores de 7 años. Entre los factores que con mayor énfasis se han estudiado está el de la contaminación ambiental. A pesar de que el sentido común apunta en esa dirección, los estudios poblacionales no han podido demostrar causalidad ni mayor riesgo de asma por el hecho de vivir en ciudades contaminadas. Entre los factores que hasta ahora han impedido demostrar esta relación, están la gran capacidad de adaptación del ser humano, el que los estudios no sean lo suficientemente prolongados, o que el diseño del protocolo de estudio no haya sido el apropiado. El estudio de la contaminación intradomiciliaria, demuestra que claramente adquiere un rol la alergia. Los más conocidos inductores de la alergia son el polvo de habitación, facilitado por las alfombras, los juguetes de peluche, y el creciente número de artículos de confort que poseen las casas modernas. Se agregan las mascotas dentro de la casa (especialmente el gato) y los artículos cuyo contenido son de origen animal (plumas o lana). Dentro de la casa además están los irritantes que más que causantes de asma, son facilitadores de la inflamación de las vías aéreas como por ejemplo el tabaquismo y la calefacción a parafina o gas. Por otro lado, el invierno con la llegada del frío, hace que las personas tiendan a estar más tiempo en lugares cerrados, habitualmente en lugares con muy buen aislamiento térmico (mal ventiladas), con calefacción (la mayoría con combustibles contaminantes) lo que facilita la contaminación intradomiciliaria, las infecciones respiratorias y las crisis obstrutivas.

CLÍNICA

El síntoma clínico del asma en el niño es la presencia de un síndrome bronquial obstructivo que se repite en el tiempo. El niño inicia su historia habitualmente con una infección respiratoria aguda, la que frecuentemente es de etiología viral, y cuyos síntomas más frecuentes son coriza, estornudos y tos. Tardíamente y en coincidencia con la desaparición de la sintomatología alta, la tos se hace persistente. En los niños más pequeños se agregan otros signos como la respiración ruidosa y la detección, por parte de la madre, de secreciones en el pecho (como un ronroneo felino).

La historia debe orientarse a la pesquisa de factores de riesgo, tomando en cuenta que los niños pueden sufrir un promedio de 7 infecciones respiratorias por año en sus primeros 5 años de vida. En estos momentos deben investigarse los antecedentes alérgicos personales y familiares, número de hermanos, cuantificar los cuadros obstrutivos previos,

uso y respuesta a inhaladores con beta2 adrenérgicos, antecedentes de hospitalizaciones o consultas a servicios de urgencia, asistencia a salas cunas y ausentismo escolar, rendimiento y gusto por los deportes. Es útil además preguntar por las características ambientales del hogar, presencia de mascotas, tipo de calefacción, fumadores intradomiciliarios, alfombras y peluches. La tos que además es por sí sola la primera causa de consulta, en el paciente asmático puede ser seca o húmeda y generalmente de predominio nocturno, al agitarse, con el llanto, la alimentación o la risa. La sospecha se inicia porque la tos, habitualmente permanece más tiempo que los otros síntomas y tiende a ser actor principal cada vez que el niño se enferma. Lamentablemente la tos es un signo inespecífico, ya que puede estar dada por un sinnúmero de enfermedades que comprometan receptores que se ubican además de la vía aérea, en oídos, parénquima pulmonar o en el esófago. La tos persistente, por lo tanto, induce a sobrediagnóstico y subdiagnóstico de asma. El examen físico debe comenzar por la nariz, órgano que habitualmente está comprometido como una expresión más de alergia: cornetes hipertróficos, pólipos o presencia de coriza. Luego se debe buscar la característica signología obstructiva: tórax abombado (diámetros AP aumentados), retracción de partes blandas (tiraje), hipersonoridad, espiración prolongada y sibilancias. En los pacientes crónicos el pecho puede estar como de paloma y presentar los surcos de Garrison (hundimiento bilateral transversal a nivel de costillas inferiores). Las sibilancias son el sello de un cuadro obstructivo y son imprescindibles en el diagnóstico. Su principal inconveniente es que antes de los 2 años son muy frecuentes, lo que se explica por el tamaño de la vía aérea. Investigaciones recientes demuestran que un porcentaje no despreciable (35%) de los niños que sibilan en los primeros meses de vida continúan haciéndolo a la edad de 6 años, lo que visto de otra forma dos tercios de los niños con cuadros obstructivos mejoran en el tiempo. Además pueden existir roncus, los que se pueden percibir cuando uno sostiene al niño con el pecho desnudo. En todo niño con signología obstructiva se debe examinar al niño tranquilo, durante el llanto y finalmente cuando el niño nuevamente está tranquilo. Idealmente debe inducirse la tos para obtener una vía aérea despejada de secreciones, ya que su presencia puede ser suficiente para producir obstrucción. Durante el examen físico deben administrarse broncodilatadores, para luego evaluar su respuesta. En el diagnóstico ayuda constatar al examen físico la presencia de dermatitis atópica, o antecedentes de ella.

Evidentemente si el cuadro clínico se presenta con fiebre el diagnóstico debe posponerse hasta superado el proceso infeccioso agudo.

LABORATORIO

El laboratorio es bastante menos sensible para plantear el diagnóstico en el niño menor de 6 años, ya que por ahora no existe ningún examen que confirme la presencia de hiperreactividad. Nos pueden orientar, la existencia de niveles elevados de IgE total, una radiografía de tórax con signos de hiperinsuflación y en preescolares un test cutáneo positivo (al menos un alergeno positivo). El resto de los exámenes tienen escaso valor en el diagnóstico, como por ejemplo, los estudios de ruidos torácicos y los estudios funcionales en lactantes ya que en la actualidad su desarrollo sólo se ha logrado con fines de investigación. En el escolar el diagnóstico puede ser confirmado mediante el estudio de la función respiratoria. El primer examen que solicitamos es una espirometría basal y con broncodilatador; es sugerente de asma la presencia de signos de obstrucción bronquial: Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) disminuido, Capacidad Vital Forzada (CVF) normal y relación VEF1/CVF disminuida. Asimismo, una respuesta positiva al uso de broncodilatadores, confirmará la presencia de una obstrucción reversible (hiperreactividad bronquial). Otro examen útil es la medición del flujo máximo espiratorio (peak expiratory flow = PEF), el cual puede ser medido con un instrumento simple y barato, y que por lo fácil de su uso permite realizar curvas durante el día y en el tiempo. Este

método es además un poderoso medio de objetivar la obstrucción bronquial, no solo con el niño que lo realiza sino también en los padres que lo observan. El segundo grupo de exámenes son las pruebas de provocación bronquial, las que en general se pueden solicitar a partir de los 5 años. Son el test de ejercicio y en mayores de 6 años el test de metacolina. El primero se basa en que el ejercicio intenso en los asmáticos induce broncoconstricción, y en el segundo en que una pequeña dosis de metacolina es capaz de inducir también una disminución del calibre bronquial. Por la trascendencia en el diagnóstico y manejo de los niños, ambos exámenes deben hacerse en laboratorios con control de calidad y personal profesional habituado al manejo de la población infantil.

CLASIFICACIÓN

Otro de los problemas en el asma es que no todos los niños presentan el mismo grado de severidad; incluso un mismo niño puede pasar de moderado a leve con o sin tratamiento y volver posteriormente al grado de moderado. Entre las ventajas de clasificar al asma de acuerdo a su severidad destacan: estandarizar y ordenar el tratamiento y establecer un nivel de terapia para una determinada intensidad de la enfermedad lo que redundaría en un notable ahorro de recursos.

Para establecer el grado de severidad se debe realizar una evaluación clínica y de función pulmonar. Debemos tomar en cuenta en la evaluación clínica: la frecuencia y duración de los síntomas, el número de exacerbaciones, los síntomas nocturnos, síntomas en períodos intercríticos, uso de β_2 -adrenérgicos (acción corta) y corticoides orales, el número de consultas de urgencia, el número de hospitalizaciones, el ausentismo escolar y la magnitud de restricción en la vida deportiva. Cuando evaluamos la función pulmonar debemos solicitar, una espirometría pre y post broncodilatador, una flujometría diaria (PEF) o un Test de metacolina o de ejercicio.

En niños podemos establecer tres grados de severidad: Asma leve, Asma moderada y Asma severa. La clasificación inicialmente se realiza con el paciente sin tratamiento, para luego, de acuerdo a plazos establecidos, ir evaluando la situación clínica y funcional, pudiendo disminuir o aumentar su severidad.

Asma leve, se caracteriza por reversibilidad de la obstrucción bronquial al uso de broncodilatadores, por tener períodos intercríticos asintomáticos y no más de 5 exacerbaciones agudas al año. Estos niños no tienen síntomas nocturnos, ni consultas de urgencia y el ausentismo escolar y la restricción de su vida deportiva son mínimos.

Asma moderada, se caracteriza por presentar sibilancias y tos frecuentes, con más de 6 exacerbaciones agudas al año, pocos síntomas nocturnos, algunas consultas de urgencia, frecuentemente ausentismo escolar y obstrucción bronquial asociada a ejercicios físicos.

Asma severa, los síntomas son continuos, diarios, las exacerbaciones son semanales, los síntomas nocturnos frecuentes. Estos pacientes tienen mayor cantidad de consultas de urgencia y hospitalizaciones, incluyendo ingreso a UTI, habitualmente no realizan deportes por la limitación severa que poseen. A menudo presentan riesgo de repetir de curso por ausentismo escolar y pueden presentar compromiso pondoestatural y deformidad torácica (Tabla 3).

Tabla 3

	Clínica	Función Pulmonar
Leve	Asintomáticos en períodos intercríticos Exacerbaciones agudas < 5 años Sin síntomas nocturnos Sin consultas de urgencia Buena tolerancia al ejercicio Ausentismo escolar ocasional	Normal en períodos intercríticos Variabilidad diaria del PEF< 20% Reversible al broncodilatador
Moderada	Sibilancias y tos frecuentes Exacerbaciones agudas < 6 años Síntomas nocturnos poco frecuentes Tienen consultas de urgencia Asma por ejercicio Ausentismo escolar frecuente	Variabilidad de PEF> 20% y < 30% Espirometría normal o alterada (limitación obstructiva)
Severa	Síntomas continuos, diarios Exacerbaciones semanales Síntomas nocturnos frecuentes Consultas de urgencia frecuentes Hospitalizaciones y UTI Limitación deportiva severa Ausentismo escolar crítico Compromiso pondoestatural variable Puede tener deformidad torácica	Variabilidad diaria del PEF + 30% Espirometría alterada (limitación obstructiva)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceruti E, Díaz A, Pinto RA. Clasificación según severidad y tratamiento del asma bronquial infantil. *Rev Chil Enfer Respir* 1995; 11: 145-8.
2. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report. Publication N° 95-3659 NHI, Bethesda, MD, 1995.
3. Robertson CF, Bishop J, Sennhauser FH, Mayol J. International comparison of asthma, prevalence in children: Australia, Switzerland, Chile. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 219.
4. Martínez FD, Wright Al, Taussing LM, Holberg CJ, Morgan WJ et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Eng J Med* 1995; 332: 133.
5. Silverman M, Wilson N. Wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 936.
6. Martínez FD, Stern D, Wright Al, Taussing LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Cli Immunol* 1998; 102: 915.
7. Lemanske RE Jr, Dick EC, Swenson CA, Vritis RE, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increase airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83: 1.
8. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrel DAJ, Holgate ST Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 years old children. *BMJ* 1995; 310: 1225.
9. Olivieri D, Chetta A, Donno MD, Bertorelli G, Casalini A, Pesci A, Testi R, Foresi A. Effect of short-term treatment with lowdose inhaled fluticasone propionate On airway inflammation

- and remodeling in mild asthma: A placebo-controlled study.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1864.
10. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 879.
 11. Johnston SL. Viruses and asthma. Allergy 1998; 53: 922.
 12. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing and pulmonary function at 7-8 years. Pediatr Pulmonol 1993; 15:19.
 13. Bjorksten B. Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. Allergy 1994; 49: 400.
 14. Díaz PV, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendaño LF, Gaggero A, Simon V, Arredondo SM, Pinto RA, Díaz A. Differential effects of respiratory syncytial virus and adenovirus on mononuclear cell cytokine response. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1157.
 15. Díaz PV, Calhoun WJ, Avendaño LF, Gaggero A, Simon V, Arredondo SM, Pinto RA, Hinton KL, Díaz A. Virus-specific and asthma related differences in cytokines secretion by peripheral blood cells. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1-8.
 16. Johnston SL, Bardin PG, Pattemore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms III Rhinoviruses: molecular biology and prospects for future intervention. Clin Exp Allergy 1993; 23: 237.
 18. Crater SE, Platts-Mills TAE. Searching for the cause of the increase in asthma. Curr Opin in Pediatrics 1998; 10: 594.
 19. Gern JE, Busse WA. Association of rhinovirus infections with asthma. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 9.
 20. Folkerts G, Nijkamp FP. Virus-induced airway hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1666.
 21. Taussing L. The conundrum of wheezing and airway hyperreactivity in infancy. Pediatr Pulmonol 1992; 12:1.
 22. Highlights of the expert panel report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health. NIH Publications, May 1997 N°97-4051A.
 23. Bousquet J, Chanez PK, Lacoste JY, Whtte R, Vic P, Godart P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. Allergy 1992; 47: 3.
 24. Hegele RG, Hayashi S, Hogg JC, Paré PD. Mechanical of airway narrowing and hyperresponsiveness in viral respiratory tract infections. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1659.
 25. Becklake M, Ernst P. Environmental factors. Lancet 1997; 350 (sup II): 10.
 26. Warner JO, Naspritz CK, Cropp GJA. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. Pediatr Pulmonol 1998; 25: 1.

