

Tos persistente como expresión de asma en el niño

Luis Enrique Vega-Briceño¹, Ignacio Sánchez D.²

Resumen

Introducción: Los estudios epidemiológicos sugieren que la presencia de tos es un mal indicador de asma. **Objetivo:** Revisión en torno a la presencia de tos persistente como único síntoma respiratorio y su eventual relación con asma en niños. **Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica considerando revisiones o artículos originales que evalúen la presencia de tos persistente en niños, brindando un modelo de manejo para ésta condición. **Resultados:** Las vías de la tos y de la broncoconstricción no son las mismas, por lo que no es un síntoma confiable para establecer el diagnóstico de asma en niños. La mayoría de veces obedece a un problema no específico que se resuelve de manera espontánea. Debe eliminarse la exposición a alérgenos como tabaco. En ocasiones se emplean descongestionantes o antihistamínicos por periodos cortos y eventualmente antibióticos orales. Se recomienda medir la función pulmonar en aquellos casos, que se pueda. No existe evidencia que guíe el uso de esteroides inhalados, sin embargo, en ocasiones se recomiendan iniciar dosis moderadamente altas por 8-12 semanas; si no hay mejoría, el diagnóstico de asma es razonablemente improbable. **Conclusiones:** La mayoría de niños con tos persistente no desarrollarán asma por lo que no se beneficiarán de la administración de corticoides inhalados. El término asma necesita ser interpretado con cuidado a la luz de los distintos fenotipos de asma en la infancia.

(**Palabras clave:** tos, asma, corticoides, pediatría).

Rev Chil Pediatr 75 (5); 463-470, 2004

Persistent cough in children as a presenting feature of asthma

Introduction: Epidemiological studies suggest that the presence of cough indicates a poorer prognosis in children. **Objective:** To review the presence of cough as the only respiratory symptom and its eventual relationship with asthma. **Methods and patients:** We realized a bibliographic search of reviews and original articles evaluating the presence of persistent cough in children and those suggesting a treatment model for this condition. **Results:** Mechanisms of cough and bronchoconstriction are not the same, consequently persistent cough alone is not sufficiently reliable to make the diagnosis of asthma in children. In the majority of cases it is due to a non-specific problem that spontaneously resolves. The elimination of allergens or contamination such as tobacco smoke should be advised, as well as sometimes the use of

1. Becado del Programa de Enfermedades Respiratorias del Niño. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica.

2. Pediatra Broncopulmonar. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica.

Trabajo recibido el 12 de mayo de 2004, devuelto para corregir el 3 de agosto de 2004, segunda versión el 10 de septiembre de 2004, aceptado para publicación el 20 de septiembre de 2004.

decongestants or antihistamines for short periods and eventually oral antibiotics. It is recommended that pulmonary function should be measured when possible. There is no evidence to guide the use of inhaled steroids, but on occasions the use of moderately high doses for 8-12 weeks should be advised, if there is no improvement the diagnosis of asthma is improbable. Conclusions: The majority of children with a persistent cough do not develop asthma, for this reason they do not benefit from the use of inhaled steroids. The use of the word asthma should be used with caution in light of the different phenotypes of asthma in childhood.

(Key words: cough, asthma, steroids, paediatrics).

Rev Chil Pediatr 75 (5); 463-470, 2004

INTRODUCCIÓN

Se reconoce que el espectro de enfermedades respiratorias en el niño es diferente del adulto y por lo tanto su manejo también lo es. Un verdadero ejemplo lo constituye el rol de diversos virus respiratorios en el desarrollo de la bronquiolitis y eventualmente el asma bronquial en la infancia. Identificar los diferentes fenotipos del asma en niños se ha convertido en un verdadero reto para cualquier especialista¹.

Recientemente la asociación entre sibilancias y tos no estaba bien reconocida. A raíz de los trabajos de Mc Kenzie y colaboradores, muchos niños que presentan tos persistente como único síntoma respiratorio son catalogados como asmáticos, lo cual puede ser incorrecto². La mayoría de niños tosen en algún momento y sin embargo, no están enfermos ni mucho menos son asmáticos; lamentablemente muchos de ellos reciben esteroides inhalados en forma innecesaria³.

La probabilidad que un niño tenga una condición grave depende mucho del escenario clínico en el cual nos encontremos. En el contexto de la comunidad, es raro que los episodios de tos persistente correspondan a una condición respiratoria seria ni mucho menos grave. Mientras que en un centro de referencia, la misma selección de la muestra asegura que muchos pacientes probablemente tengan condiciones más graves que requieran una mayor evaluación. El objetivo del presente artículo fue brindar una revisión en torno a la presencia de la tos persistente como único síntoma respiratorio y su eventual relación con asma en niños, presentando finalmente una propuesta de algoritmo de manejo de la tos persistente para la consulta pediátrica.

Fisiología de la tos

Este artículo no es una revisión exhaustiva de los diversos mecanismos fisiopatológicos de la tos, que han sido bien desarrollados por otros autores⁴. En breve, la tos es un reflejo complejo y corresponde a una espiración explosiva y forzada de aire luego de haber alcanzado una elevada presión intratorácica (hasta 300 mmHg) por la contracción de los músculos espiratorios contra una epiglotis cerrada; esto produce la expulsión de gas a grandes velocidades logrando velocidades de hasta 10 L/s. Al momento de la estimulación ocurre un incremento del volumen de aire inspirado muy variable, mientras que la presencia de tos en salvas puede no estar precedida por inspiraciones previas. Finalmente, el reflejo espiratorio (un mecanismo primario de defensa) es estimulado por la inhalación de un cuerpo extraño en ausencia de una inspiración previa^{4,5}. La figura 1 muestra de una forma muy sencilla las distintas vías de la tos en el ser humano.

Vías involucradas

Existe clara evidencia que demuestra que las vías de la tos y de la broncoconstricción no son las mismas^{6,7}. Ambas vías de manera separada, pueden ser completamente inhibidas y es así como algunos medicamentos (codeína, lignocaína) inhiben la vía de la tos, pero no tienen ningún efecto sobre la vía de la broncoconstricción. Por su parte el cromoglicato o la atropina, que inhiben el broncoespasmo, no tienen efecto en la vía de la tos. Los niños que han sufrido una infección viral pueden tener una de las vías más estimuladas respecto a la otra^{8,9}.

Fujimura y colaboradores evaluaron la sensibilidad de los receptores de la tos (SRT) en relación a la administración de metacolina

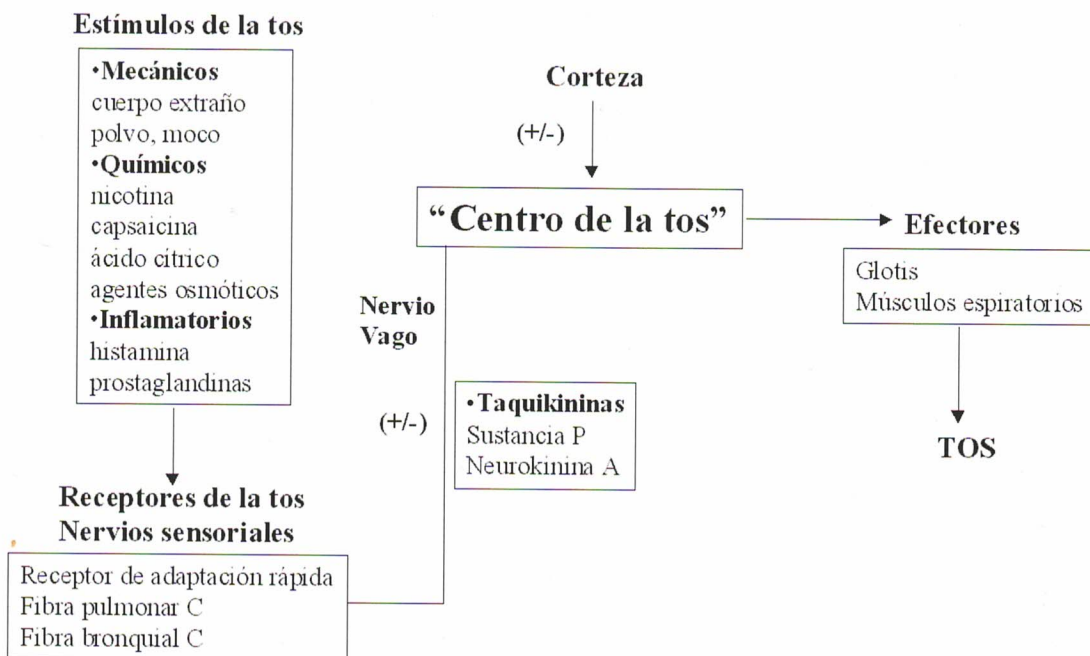


Figura 1. La vía de la tos involucra la presencia de estímulos (mecánico, químicos, inflamatorios), receptores, vías aferentes y eferentes y finalmente un efector (músculo). Existe una modulación brindada por la corteza cerebral sobre el centro de la tos. Actualmente se discute mucho la existencia y localización del centro de la tos.

por vía inhalatoria, no encontrando ninguna relación¹⁰. En niños con diagnóstico de asma, no existe relación entre la SRT y el calibre de la vía aérea^{11,12}; más aún, la presencia de tos persistente en niños con asma no tiene correlación con la presencia de HRB ni con las variaciones del flujo espiratorio máximo^{13,14}. Algunos niños tienen ambas vías estimuladas pudiendo desarrollar un aumento de la SRT expresada durante una exacerbación aguda o no¹⁵; otros en cambio, sin el diagnóstico previo de asma, pueden presentarse únicamente con tos. Por lo tanto, si no existe evidencia de obstrucción en la vía aérea, la mayoría de niños con “solamente tos” no tienen asma, pero si tienen un aumento de la SRT¹⁶. Más interesante aún es el hecho que un pequeño grupo de ellos tienen además HRB y sin embargo, no responden como uno esperaría a los esteroides inhalados¹⁷.

Consideraciones epidemiológicas

Eventualmente cualquier condición respiratoria en niños puede producir tos, por lo que es considerado el síntoma respiratorio

más frecuente¹⁸. Se estima que hasta un 20% de los niños en edad preescolar presentan tos recurrente en ausencia de resfriados¹⁹ y hasta 35% había consumido alguna medicación anti-tusígena en los últimos 30 días²⁰; sin embargo, la mayoría de estos niños no presentan sibilancias o alguna otra evidencia de obstrucción bronquial. Los estudios epidemiológicos que consideraron la presencia de tos como una de sus variables para establecer el diagnóstico de asma deben de ser interpretados con especial cuidado²¹ ya que el reporte de éste síntoma tiene poca reproducibilidad entre individuos, a diferencia de lo que ocurre con la presencia de sibilancias⁵. La tos (especialmente nocturna) no es un síntoma confiable para establecer el diagnóstico de asma en niños, si se compara con medidas objetivas como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) o el flujo espiratorio pico²². Por otro lado, existe gran dificultad en evaluar el beneficio de terapias específicas para la tos ya que en la mayoría de las veces, ésta se resuelve espontáneamente siendo denominado el “efecto período”.

Relación entre tos, asma e hiperreactividad bronquial (HRB)

No existe duda que los niños con asma pueden presentar únicamente tos; sin embargo, la tos aislada es un marcador inespecífico de asma. La presencia de alergia o atopía aislada, no está asociada con la presencia de tos, excepto en el paciente con asma alérgica. Los niños con asma mal controlada presentan frecuentemente tos nocturna, sin embargo, este síntoma tiene mala correlación con las medidas de HRB^{23,24}. Basta con recordar que en niños la HRB es inespecífica, ya que otras condiciones como la rinitis alérgica, fibrosis quística, o infecciones virales pueden desencadenarla y ser una forma clínica de presentación. Estudios previos han revelado que hasta el 33% de los niños sanos pueden presentar HRB y nunca presentar síntomas de asma⁵. Por lo tanto, la HRB es un factor confundente frecuentemente asociado a atopía y es independiente de otros síntomas respiratorios. Los niños con episodios de tos recurrente y ausencia de sibilancias, atopía o HRB difieren significativamente de los asmáticos "clásicos"²⁵.

La Tos como una variante del asma

El término tos como variante de asma, reconocido en niños en 1979, se refiere a la presencia de tos como única manifestación de asma²⁶. Este concepto está basado en la experiencia anecdótica, no existiendo otra evidencia médica que la demuestre. Muchos investigadores cuestionan su existencia. Indudablemente la tos es el síntoma más frecuente en el asma e incluso puede ser el único síntoma, pero si esto es así, ¿cuál es su frecuencia? En los estudios epidemiológicos, en donde la mayoría de los niños son sanos, la tos aislada es un mal indicador de asma y por lo tanto, no presenta una respuesta adecuada a medicamentos específicos^{21,23}. Un ejemplo de esto, es lo publicado por Kelly y colaboradores quienes mostraron como el diagnóstico de asma es dos veces más frecuente si es que se considera sólo la presencia de tos aislada²⁷.

La mayoría de los niños con tos persistente o crónica, tiene un problema *no específico*, no exhibiendo el típico patrón inflamatorio eosinofílico del asma²⁸. Sólo un grupo pequeño de ellos (13%) verdaderamente lo presentan²⁹. Muchos de esos niños están sanos luego de 1 ó 2 años de seguimiento³⁰,

sin embargo, un grupo de ellos (44%) ha mostrado un deterioro de su HRB y/o el posterior desarrollo de síntomas asmáticos³¹. Un estudio de seguimiento, demostró que 56% de los niños con episodios de tos recurrente se volvieron asintomáticos, el 37% continuaron tosiendo y sólo el 7,2% desarrolló sibilancias en algún momento¹³. Wright y colaboradores evaluaron a niños durante 11 años demostrando que la tos recurrente de inicio temprano en la vida desaparece y se resuelve en la mayoría de ellos³². Por lo tanto, se acepta que sin ninguna intervención terapéutica, los síntomas respiratorios recurrentes en niños generalmente mejoran^{19,21,33}.

Estudio de la tos persistente

Desafortunadamente existe poca evidencia que guíe el estudio o el manejo de la tos persistente en niños. Todos los algoritmos encontrados en la literatura descansan sobre la "experiencia" de quien los diseñó. Más aún, no existe tampoco una definición única, considerando tos persistente o crónica a aquella mayor de 3 ó 6 semanas de duración^{34,35}. Nosotros consideramos arbitrariamente 4 semanas.

La tos persistente puede ser categorizada como específica y no específica (figura 2). La forma específica obedece a una causa usualmente evidente, asociada a otros síntomas sistémicos (sibilancias, estridor, falla en el crecimiento, daño neurológico, alteración en la deglución, deformaciones en la caja torácica, anormalidades cardíacas, síndrome de malabsorción etc). El tipo de investigación depende de los hallazgos clínicos. Debe considerarse siempre la posibilidad de bronquiectasias, aspiración de cuerpo extraño, aspiración pulmonar, infecciones atípicas o poco frecuentes (como tuberculosis en nuestro medio), anormalidades cardíacas, enfermedad intersticial pulmonar entre otras.

En el caso de la tos no específica, la etiología en niños esta mal definida. Es frecuente que los pediatras nos olvidemos de la evaluación de la vía aérea alta, sin embargo, la mayoría de veces la tos persistente esta relacionada a una condición post-viral o a un incremento en la SRT. Deben recordarse las condiciones alérgicas asociadas y así, independiente de la etiología, se debe intentar siempre identificar los posibles factores desencadenantes si es que

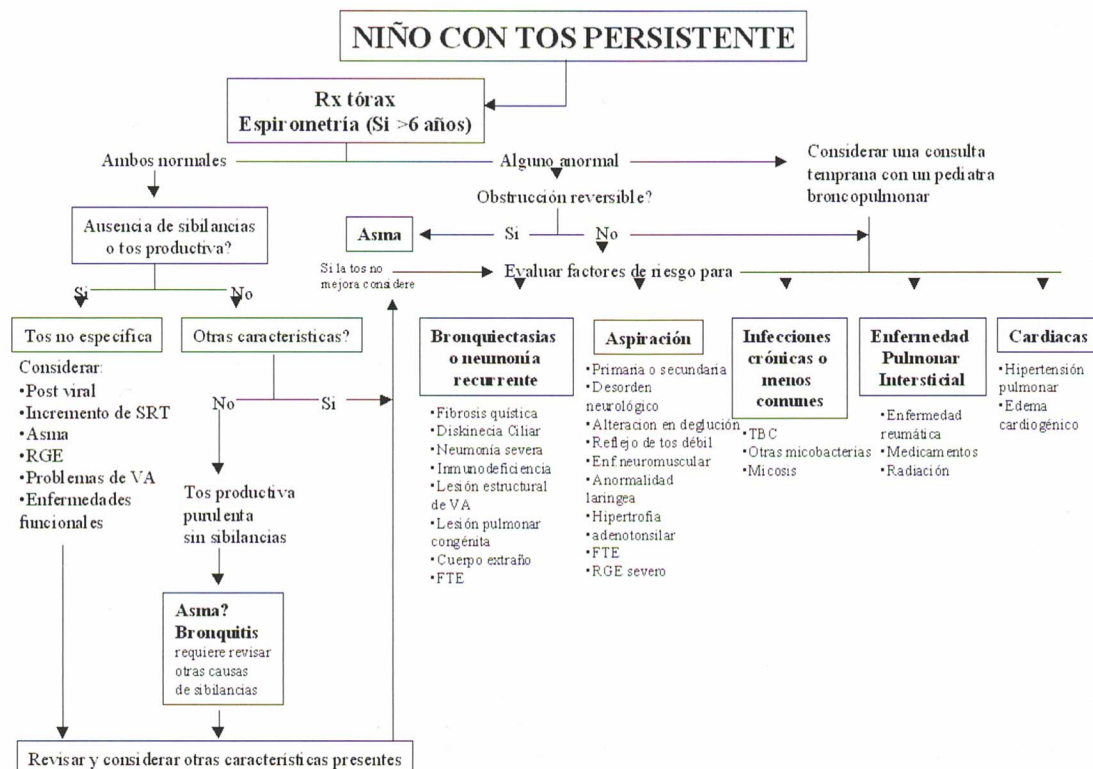


Figura 2. Algoritmo de manejo para niños mayores de 6 años con tos persistente. Rx: Radiografía, SRT: Sensibilidad a los receptores de la tos, RGE: Reflujo gastroesofágico, VA: Vía aérea, FTE: Fístula traqueoesofágica, TBC: Tuberculosis.

existen. Las tres causas más frecuentes de tos persistente en adultos (drenaje post nasal, reflujo gastroesofágico y asma) no son extrapolables a los niños. Finalmente, es frecuente observar como muchos de estos niños son considerados “inválidos” por sus familias por lo que las expectativas y la ansiedad de los padres deben ser interrogadas, especialmente cuando se trata de una tos no específica.

Tratamiento no farmacológico

Una descripción detallada de las características ambientales de la casa puede mejorar significativamente el control de una enfermedad. El asma bronquial no se escapa a esta afirmación. La exposición a tabaco en forma pasiva, es el más importante contaminante en términos respiratorios. Eliminar la exposición a alérgenos es muy importante, aunque su rol varía mucho de acuerdo a las regiones geográficas que se estudien. En nuestro centro, los dermatofagoides y la ballica son los más frecuentes alérgenos

identificados³⁶. La exposición a diversos alérgenos contribuye al mal control del asma, pues reduce la afinidad de los esteroides a sus receptores³⁷. Los cambios repetidos de alérgenos, en sujetos previamente sensibilizados, resulta en un incremento del uso de broncodilatadores, deterioro de la HRB y la inflamación de la vía aérea³⁸.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la tos persistente esta destinado a corregir la causa específica que la produjo (tabla 1), sin embargo, es muy posible que después de evaluar a un niño con tos persistente, especialmente si este es pequeño, existan muchas dudas sobre cuál sea finalmente el diagnóstico. En el caso de la rinitis o el drenaje post-nasal, el uso de descongestionantes por períodos cortos (3-5 días), antihistamínicos por al menos 2-3 semanas³⁹ y eventualmente antibióticos orales han demostrado ser efectivos⁴⁰. Los esteroides nasales administrados por 4-8 semanas re-

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la tos persistente en niños

-
- **Enfermedad de la vía aérea alta:** Hipertrofia adenotonsilar, rinosinusitis, drenaje post nasal, atopia/alergia
 - **Enfermedad de la vía aérea pequeña:** Asma, hiperreactividad bronquial post-viral
 - **Enfermedad bronquial estructural congénita:** Anillos cartilaginosos completos, quistes, membranas
 - **Compresión traqueal/bronquial:** Anillos vasculares, crecimiento de cámaras cardíacas, crecimiento de nódulos linfáticos por tuberculosis o linfoma
 - **Enfermedad endobronquial:** Aspiración de cuerpo extraño, tumor
 - **Problemas de la deglución o esofágicos:** Reflujo, incoordinación en la deglución, hendidura laríngea, fístula traqueoesofágica
 - **Causas de supuración pulmonar:** Fibrosis quística, diskinesia ciliar primaria, inmunodeficiencias, tuberculosis
 - **Miscelánea:** Displasia broncopulmonar, traqueomalasia, edema pulmonar
-

ducen significativamente los síntomas respiratorios en pacientes con asma y rinitis estacional, siendo las drogas más efectivas y seguras en niños^{41,42}. Aún no existe clara evidencia que demuestre cuál es el rol de los anticolinérgicos por vía inhalada.

Si el problema es la tos asociada a sibilancias durante los períodos de invierno o resfríos y el médico está seguro que la magnitud de los síntomas es mayor que el promedio de la normalidad, un ensayo con broncodilatadores inhalados de manera intermitente puede ser considerado. Debe recomendarse siempre el uso de espaciadores en los niños pequeños con una apropiada técnica inhalatoria. Si la terapia intermitente no produjo resultados pudieran ensayarse los esteroides inhalados. Puede parecer ilógico el considerar esteroides inhalados para el control de síntomas asociados a cuadros virales, pero en ocasiones muy específicas y bajo supervisión cuidadosa puede ser meritorio. Ocasionalmente existe una dramática mejoría. El mayor problema está cuando se mantiene por períodos muy largos y no se suspenden a pesar de no haber una clara mejoría. En los niños mayores se debe practicar pruebas de función pulmonar con el objetivo de documentar la obstrucción bronquial y su reversibilidad.

La segunda condición que debe ser considerada es aquel niño que presenta otros síntomas crónicos inespecíficos como por ejemplo alergia. No existe buena evidencia

médica que guíe el uso de esteroides inhalados en esta decisión; en la práctica algunos autores recomiendan iniciar con dosis moderadamente alta (Budesonide 600-800 mcg/día) durante 8-12 semanas. Si el niño no muestra mejoría, el diagnóstico de asma es razonablemente improbable. Es correcto afirmar que la mayoría de asmáticos responden por lo menos parcialmente a drogas como el Salbutamol, pero también es cierto que si fallan, un nuevo ensayo con drogas más potentes o dosis más altas sólo retrasa el diagnóstico correcto y la solución del problema. Los esteroides orales son efectivos en el asma, pero también lo son para tratar la rinitis alérgica y en reducir temporalmente el tamaño de los adenoides; por lo tanto son inespecíficos para el manejo de la inflamación de la vía aérea baja, además del potencial efecto adverso. Si los síntomas respiratorios desaparecen después de un período breve (dos o tres meses) de empleo de esteroides inhalados, el tratamiento debe de ser suspendido, para asegurar que la mejoría no fue coincidente como ocurre en la resolución espontánea de muchos cuadros virales o asociados a *Mycoplasma pneumoniae*, y así evaluar el "efecto período". Sólo si los síntomas reaparecen luego de la suspensión de los esteroides inhalados, el diagnóstico de asma pudiera ser establecido y usar el tratamiento más adecuado según las guías nacionales para su control. Si el ensayo clínico no funcionó, debería

ser referido a un especialista en enfermedad respiratoria para su estudio. El empleo de medicación anti-tusígena para el control de la tos no brinda beneficios¹⁷, sin embargo, las nuevas drogas anti-tusígenas sin efecto adversos, pueden tener un rol en el manejo de la tos no específica post viral cuando la tos no cumple un función de limpieza⁴³.

En resumen, los estudios epidemiológicos en niños han demostrado que la presencia de tos persiste es un mal indicador de asma. Muchos de ellos nunca desarrollarán ninguna enfermedad respiratoria y por lo tanto no se beneficiarán de la administración de corticoides inhalatorios. El término asma necesita ser interpretado a la luz de la controversia que presentan los distintos fenotipos de asma en la infancia. Debe de evaluarse en forma individual a cada uno de estos niños, pues los *promedios* reportados no necesariamente representan a una *muestra*.

REFERENCIAS

- 1.- Bush A: Phenotype specific treatment of asthma in childhood. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 93-101.
- 2.- McKenzie S: Cough-but is it asthma? *Arch Dis Child* 1994; 70: 1-2.
- 3.- Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G: Community study of role of viral infection in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-29.
- 4.- Chernick V: Physiology of cough. En Chernick-Mellins. Basic mechanisms of pediatric respiratory disease. Ed. BC Decker Inc, Second edition 2002; 179-83.
- 5.- Chang AB, Asher MI: A review of cough in children. *J Asthma* 2001; 38: 299-309.
- 6.- Choudry NB, Fullea RW, Anderson N, Karlsson J: Separation of cough and reflex bronchoconstriction by local anaesthetic. *Eur Resp J* 1990; 3: 579-83.
- 7.- Bethel RA, Erle DJ, Epstein J, Sheppard D, Nadel JA, Boushey HA: Effect of exercise rate and route of inhalation on sulfur-dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 592-6.
- 8.- Singleton RJ, Redding GJ, Lewis TC, et al: Sequelae of severe respiratory syncytial virus infection in infancy and early childhood among Alaska Native children. *Pediatrics* 2003; 112: 285-90.
- 9.- de Jongste JC, Shields MD: Cough 2: Chronic cough in children. *Thorax* 2003; 58: 998-1003.
- 10.- Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T: Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. *Eur Resp J* 1992; 5: 291-5.
- 11.- Shimizu T, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A: Relationship between the acid-induced cough response and airway responsiveness and obstruction in children with asthma. *Thorax* 1996; 51: 284-7.
- 12.- Chang AB: Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 59-70.
- 13.- Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpton H: Night cough in a population-based sample of children: characteristics. Relation to symptoms and associations with measures of asthma severity. *Eur Resp J* 1996; 9: 65-71.
- 14.- Rietveld S, Rijssenbeek-Nouwens LH, Prins PJ: Cough as the ambiguous indicator of airway obstruction in asthma. *J Asthma* 1999; 36: 177-86.
- 15.- Chang AB, Phelan PD, Robertson CF: Cough receptor sensitivity in children with acute and non-acute asthma. *Thorax* 1997; 52: 770-4.
- 16.- Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, Robertson CF: Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: 1935-9.
- 17.- Chang AB, Phelan PD, Carlin JB, Sawyer SM, Robertson CF: Randomised controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch Dis Child* 1998; 79: 6-11.
- 18.- Morice AH: Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 253-9.
- 19.- Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H: Recurrent cough: natural history and significance in infancy and early childhood. *Pediatric Pulmonology* 1998; 26: 256-61.
- 20.- Kogan MD, Pappas G, Yu SM, Kotelchuck M: Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA* 1994; 272: 1025-30.
- 21.- Powell CVE, Primhak RA: Stability of respiratory symptoms in unlabelled wheezy illness and nocturnal cough. *Arch Dis Child* 1996; 75: 385-91.
- 22.- de Jongste JC, Shields MD: Cough 2: Chronic cough in children. *Thorax* 2003; 58: 998-1003.
- 23.- Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H: Night cough in a population-based sample of children: characteristics, relation to symptoms and associations with measures of asthma severity. *Eur Resp J* 1996; 9: 65-71.
- 24.- Ninan TK, Macdonald L, Russell G: Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch Dis Child* 1995; 73: 403-7.
- 25.- Chang AB, Gibson PG: Relationship between

- cough, cough receptor sensitivity and asthma in children. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 287-91.
- 26.- Corrao WM, Braman SS, Irwin RS: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300: 633-7.
 - 27.- Kelly YJ, Brabin BJ, Milligan PJM, Reid JA, Heaf D, Pearson MG: Clinical significance of cough and wheeze in the diagnosis of asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 489-93.
 - 28.- Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO: Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1533-40.
 - 29.- Fitch PS, Brown V, Schock BC, Taylor R, Ennis M, Shields MD: Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur Respir J* 2000; 16: 1109-14.
 - 30.- Nishimura H, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A: Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 412-8.
 - 31.- Koh YY, Jeong JH, Park Y, Kim CK: Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness. *Eur Respir J* 1999; 14: 302-8.
 - 32.- Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussing L, Halonen M, Martinez FD: Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1259-65.
 - 33.- Eccles R: The powerful placebo in cough studies? *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 303-8.
 - 34.- Brown MA, Morgan WJ: Clinical assessment and diagnostic approach to common problems. In *Pediatric respiratory Medicine*; Taussing LM, Landau LI. Eds, Mosby Inc: St. Louis, 1999; 136-52.
 - 35.- Boat TF: An approach to lower respiratory tract symptoms in children; In *Nelson textbook of pediatrics* Behrman RE, Vaughan VC. Eds; WB Saunders, Philadelphia 1987: 922-5.
 - 36.- Martínez J, Méndez C, Talesnik E, Campos E, Viviani P, Sánchez I: Factibilidad y utilidad de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata para el diagnóstico de alergia en una población pediátrica chilena. *Rev Méd Chile* 2004 (*en prensa*).
 - 37.- Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD, Surs W, Leung DY: Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 87-93.
 - 38.- Sulakvelidze I, Inman MD, Rerecich T, O'Byrne PM: Increases in airway eosinophils and interleukin-5 with minimal bronchoconstriction during repeated low-dose allergen challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1998; 11: 821-7.
 - 39.- Ciprandi G, Buscaglia S, Catrullo A, Marchesi E, Bianchi B, Canonica GW: Loratadine in the treatment of cough associated with allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 115-20.
 - 40.- Irwin RS, Madison JM: Diagnosis and treatment of chronic cough due to gastro-esophageal reflux disease and postnasal drip syndrome. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 261-6.
 - 41.- de Benedictis FM, Bush A: Rhinosinusitis and asthma: epiphenomenon or causal association? *Chest* 1999; 115: 550-6.
 - 42.- Gungor A, Corey JP: Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 4-15.
 - 43.- Chung KF, Chang AB: Therapy for cough: Active agents. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 335-8.

AVISO A LOS LECTORES

Se comunica que los becados de pediatría y profesionales de la salud pueden suscribirse a la Revista Chilena de Pediatría por un valor anual de \$39.690 previa acreditación de su condición.