

Infecciones broncopulmonares persistentes

Bronkio eta birikietako infekzio iraunkorrak

M. Santiago Burrutxaga*, J. Pérez Bascaran**

*Unidad de Neumología Infantil. Servicio de
Pediatria. **Servicio de Pediatria. Hospital de
Cruces. Barakaldo.

Las infecciones broncopulmonares persistentes constituyen después del asma una causa frecuente de derivación desde Atención Primaria a las Consultas de Neumología Infantil (Casuística propia, Fig. 1). Conllevan morbilidad considerable, generando ansiedad en los padres y tratamientos innecesarios prolongados. La tos persistente suele ser el síntoma principal acompañado en ocasiones de alteraciones en la exploración física y/o en las pruebas complementarias.

LA TOS

Constituye un reflejo protector de la vía aérea con una rama aferente vagal, un centro regulador medular con modulación cortical y una rama eferente motora (vago, espinal, frénico) que involucra la musculatura respiratoria. Se desencadena tras la estimulación de múltiples receptores situados a lo largo de la vía respiratoria (excepto bronquiolos y alveolos), así como en pericardio, esófago, diafragma, estomago y conducto auditivo. La laringe y la traquea son más sensibles a la estimulación mecánica mientras que la vía aérea distal lo es a la estimulación química.

La sensibilidad de estos receptores y del reflejo en sí, puede verse aumentada tras infecciones (principalmente virales) del tracto respiratorio (tos postinfecciosa), en el asma, el reflujo gastroesofágico y durante tratamientos con determinados fármacos como los inhibidores de la convertasa de la angiotensina (ACEI). En estas situaciones la tos puede desencadenarse ante estímulos inespecíficos constituyendo una causa frecuente de tos prolongada^(1,2).

Un niño sano sin infección respiratoria aguda puede tener entre 11-34 episodios de tos al día, algunos de ellos nocturnos⁽³⁾. Estos episodios se incrementan en intensidad y frecuencia con las infecciones respiratorias, principalmente durante el periodo de lactante (6-10 episodios/año) y en el otoño e invierno. Su duración habitual suele ser inferior a las 2 semanas, en su mayoría menor de 4 semanas⁽⁴⁾ aunque ocasionalmente se puedan prolongar hasta las 8 semanas (tos postinfecciosa)⁽⁵⁾. El 5-7% de niños preescolares y 12-15% de niños mayores han presentado en algún momento episodios de tos de duración superior a las 4 semanas. Menos de un 5% de los casos de tos postinfecciosa, excluyendo el síndrome pertusoides, durarán más allá de 8 semanas⁽⁶⁾.

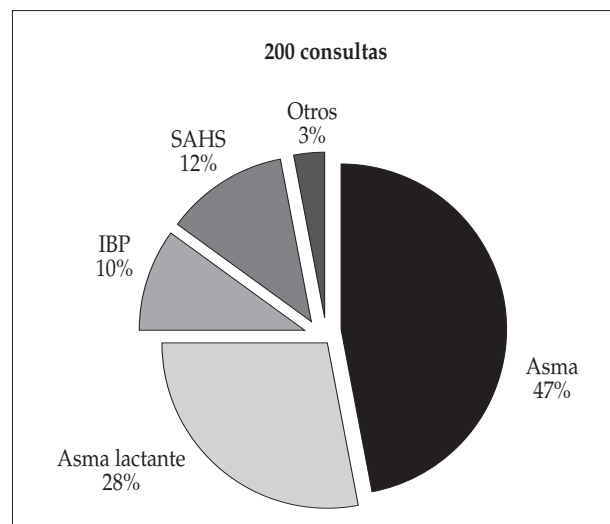


Figura 1. Motivo de consulta desde Atención Primaria.
Figura 2. Seguimiento niño con tos crónica.

TOS CRÓNICA

No hay un consenso en su definición. Mientras que para la Sociedad Americana, Neozelandesa y Australiana del Tórax es aquella tos que dure más de 4 semanas⁽⁷⁾, la Sociedad Británica la considera a partir de las 8 semanas, y define "tos aguda prolongada o subaguda" aquella que dura más de 4 semanas y menos de 8⁽⁵⁾. La etiología de esta última suele ser postinfecciosa, secundaria al incremento de la sensibilidad del reflejo, hiperreactividad y/o inflamación transitoria de la vía aérea⁽¹⁾.

Etiología

Aunque los niños diagnosticados de tos crónica en su mayoría son niños sanos que presentan infecciones virales recurrentes (falsa tos crónica) o tos postinfecciosa, es importante familiarizarnos con las diferentes patologías que pueden desencadenarla (Tabla I).

Aproximación diagnóstica

La valoración inicial de un niño con tos crónica se basa, según las diferentes guías^(5,7), en la búsqueda de signos clínicos que nos puedan sugerir una etiología obtenidos a partir de la anamnesis y exploración física, así como en la realización de una radiografía de tórax y una espirometría en niños colaboradores (niños > 5 años).

Anamnesis

Varios apartados nos pueden orientar la etiología o las pruebas complementarias a realizar:

- Edad. El debut de las anomalías congénitas de la vía aérea, de las enfermedades pulmonares crónicas [Fibrosis quística (FQ), discinesia ciliar (DC), inmunodeficiencias (ID)] y la aspiración de cuerpo extraño es más frecuentes en el periodo de lactante y en el niño pequeño.

TABLA I. CAUSAS DE TOS CRÓNICA EN EL NIÑO.

Infecciones broncopulmonares primarias

- Bronquitis bacteriana persistente
- Bronquiectasias
- Infecciones subagudas *TBC, Bordetella, Chlamydia, Mycoplasma...*
- Infecciones ORL *Sinusitis, adenoiditis...*

Infecciones broncopulmonares secundarias a otras condiciones

- Anomalías congénitas vía aérea *Comunicación vía aérea-esófago, malacias, estenosis...*
- Anomalías adquiridas vía aérea *Granulomas, cuerpos extraños, tumores...*
- Enfermedades pulmonares crónicas *Fibrosis quística, discinesia ciliar, inmunodeficiencias...*
- Síndromes aspirativos *Descordinación deglutoria, RGE severo*

Asma**Tos postinfecciosa****Tos psicógena**

- Inicio de la tos. Si fue posterior a una infección respiratoria severa nos puede sugerir una bronquitis obliterante y/o bronquiectasias, mientras que un episodio de atragantamiento previo nos hará pensar en una aspiración de cuerpo extraño.
 - Características de la tos. En algunos casos es reconocible y reproducible en la consulta. La tos "metálica" y/o "perruna" tiene una alta especificidad para las anomalías de la vía aérea (traqueomalacia, estenosis traqueal...), la tos productiva o húmeda (los niños pequeños no suelen expectorar) tiene una alta sensibilidad para las infecciones bacterianas endobronquiales, la tos "en accesos" o "paroxística" nos puede sugerir una infección por bordetella, mientras que la tos en el asma generalmente es seca.
 - Desencadenantes de la tos y respuesta a diferentes tratamientos. Si se produce durante la toma nos puede sugerir comunicación vía aérea-digestiva por anomalías estructurales del tabique laríngeo-traqueo-esofágico (hendaduras, fístulas...) o funcionales (discordinación deglutoria), mientras si es posterior pensaremos en un reflujo gastroesofágico. El frío, el ejercicio y alérgenos conocidos pueden desencadenar la tos en niños asmáticos.
- Suele ser frecuente que estos niños hayan recibido tratamientos con broncodilatadores, corticoides sistémicos e inhalados y/o antibióticos. El tipo de respuesta nos puede orientar una etiología asmática y/o infección bacteriana endobronquial y/o ORL. Debemos preguntar además por los medicamentos que esté tomando el niño, los ACEI son causa reconocida de tos crónica.
- Síntomas asociados. La fiebre persistente y/o afectación del estado general nos puede sugerir una infección subaguda (TBC), la hemoptisis acompaña en ocasiones a las bronquiectasias, y la pérdida o escasa ganancia ponderal nos orientará a enfermedades pulmonares crónicas (FQ, ID...).
 - Antecedentes personales y familiares. La prematuridad y el bajo peso gestacional son factores de riesgo para desarrollar asma. Las neumonías-atelectasias recurrentes en la misma localización nos sugerirá la presencia de anomalías de la vía aérea congénitas (estenosis, malacias, anomalías vasculares, restricción torácica...) o adquiridas (cuerpo extraño, granuloma TBC, tumores endobronquiales, adenopatías,

síndrome del lóbulo medio en asmáticos...). Cuando las localizaciones son diferentes podremos pensar en enfermedades pulmonares crónicas (FQ, DCP, ID), bronquiectasias, asma.... En niños con alteraciones neurológicas la descoordinación deglutoria, el mal manejo de secreciones y el RGE pueden causar tos crónica.

La presencia de enfermedades genéticas (FQ, DC) en la familia aumenta el índice de sospecha diagnóstica.

Exploración física

Valoraremos el fenotipo, la presencia de anomalías maxilofaciales y/o facies adenoidea, el desarrollo ponderoestatural, la presencia de anomalías torácicas (pectus excavatum-carinatum, torax en tonel), auscultación cardiopulmonar y/o presencia de acropaquias. La exploración física normal no excluye una patología de base.

Radiología de torax

Podemos encontrar hallazgos específicos (condensación-atelectasia, hiperinsuflación generalizada/localizada...) aunque habitualmente suelen ser normal o presenta hallazgos inespecíficos (aumento de la trama broncovascular, engrosamiento peribronquial). Un examen radiológico normal no excluye patología de base.

Espirometría

La podremos realizar en niños colaboradores generalmente mayores de 5 años.

La presencia de un patrón obstructivo y/o reversibilidad del FEV1 nos puede sugerir asma aunque también lo podemos hallar en las bronquiectasias y/o bronquiolitis obliterante. Un patrón restrictivo lo podemos encontrar en enfermedades intersticiales, neuromusculares y de restricción torácica. Las anomalías traqueales tanto dinámicas (traqueomalacia) como estructurales (estenosis) nos darán alteraciones del

asa espiratoria y fija inspiratoria y espiratoria respectivamente.

Tos crónica específica versus inespecífica

Si la primera valoración no nos sugiere una patología de base pero presenta signos clínicos específicos (Tabla II)⁽⁷⁾, la tos la consideraremos específica (evidencia de patología respiratoria o sistémica) y candidata de estudio.

La tos productiva es el signo clínico más útil de tos crónica específica con una alta sensibilidad (baja especificidad) para la bronquitis bacteriana persistente⁽⁸⁾. Tiene una alta prevalencia (7,2% en niños entre 11-15 años)⁽⁹⁾, y cuando es referida por los padres presenta una buena correlación con la valoración médica y los hallazgos broncoscópicos⁽¹⁰⁾.

La tos seca sin otros signos la consideraremos inespecífica (sin evidencia de patología de base). Frecuentemente es postinfecciosa⁽¹¹⁾ y en la mayoría de las ocasiones (>70%) se resuelve espontáneamente⁽¹²⁾. Debe ser controlada hasta su resolución total dado que es posible que constituya una forma más leve de una causa específica aún no identificada. Evidencias recientes sugieren que sólo una pequeña proporción de estos niños tienen asma y/o inflamación eosinofílica de base⁽¹³⁾.

Las causas de tos crónica en el niño son muy diferentes a las del adulto por lo que la evaluación y el manejo debería basarse en protocolos específicos⁽¹⁴⁾. El reflujo gastroesofágico, el asma y el síndrome de tos de vía aérea alta (descarga postnasal) responsables de la mayoría de los casos de tos crónica en el adulto, en el niño tienen un escaso protagonismo⁽⁷⁾.

Un estudio prospectivo en 108 niños pequeños (mediana de edad 2,6 años) remitidos a un centro hospitalario terciario por tos crónica (>3 semanas) halló como primera causa la bronquitis bacteriana persis-

TABLA II. SIGNOS ESPECÍFICOS.

- Neumonías recurrentes
- Tos diaria productiva/húmeda
- Fallo del crecimiento
- Hemoptisis
- Disnea
- Intolerancia al ejercicio
- Dificultad alimentación
- Inmunodeficiencias
- Anomalías cardíacas
- Duración > 6 meses
- Auscultación anormal
- Deformidad torácica
- Dedos en palillo de tambor

tente (40%) y en segundo lugar la tos de resolución espontánea (22%)⁽¹⁵⁾. Otro estudio retrospectivo en 81 niños (media de edad 3 años y 9 meses) con tos crónica húmeda (>4 semanas) confirmó estos hallazgos⁽¹⁶⁾.

En niños mayores un estudio prospectivo en 108 niños con media de edad de 8,4 años halló también como primera causa la bronquitis bacteriana persistente (35%) (asociada a asma en un 12%) y asma-síntomas equivalente asma (25%) en segundo lugar⁽¹⁴⁾. Por el contrario otro estudio prospectivo en 40 niños con 9,2 años de media de edad y tos de duración superior a las 8 semanas halló como principales patologías asociadas el reflujo gastroesofágico (27,5%), causas ORL (22,5%), asma-tos variante asma (12,5%) y bronquitis bacteriana (5%). Hay que destacar que la pHmetría se realizó a todos los niños y consideraron los positivos independiente del grado de gravedad⁽¹⁷⁾.

La traqueomalacia es una condición frecuentemente asociada a la tos crónica en los niños. Su incidencia no es desdeñable, en nuestra experiencia coincidiendo con otros autores, se encontraría en torno al 40%^(15,18). La imposibilidad de un manejo adecuado de las secreciones distales sería una causa frecuente de infecciones endobronquiales recurrentes y prolongadas, asociadas en ocasiones a una tos "metálica" característica.

BRONQUITIS BACTERIANA PROLONGADA (BBP)

Es una entidad que aunque ya conocida ha sido caracterizada recientemente por la clínica y los hallazgos en el lavado broncoalveolar (LBA)^(8,15,16). En la actualidad es una enfermedad reconocida, por las Sociedades de Australia, Nueva Zelanda y Británica del Tórax⁽⁵⁾.

Se presenta principalmente en niños menores de 5 años y se define por^(15,16,19):

- Tos crónica productiva/húmeda.
- Cultivo positivo en el LBA para neumococo, haemofilus o moraxella catarrhalys.
- Resolución tras tratamiento antibiótico prolongado.
- Ausencia de otros marcadores específicos de enfermedad.

Dada la imposibilidad de disponer siempre de un LBA se aceptan las definiciones de "BBP probable" en ausencia de LBA y "BBP confirmada" cuando se realiza LBA y es positivo⁽¹⁵⁾.

Los síntomas acompañantes suelen ser mínimos e inespecíficos (cansancio o falta de energía) y la exploración normal o con presencia de estertores en la auscultación y ausencia de sibilancias (o sibilantes mínimos que desaparecen con la movilización de secreciones). La radiología de tórax suele ser normal o presenta engrosamientos peribronquiales. Suelen ser diagnosticados de asma en el 50% de los casos y tratados con corticoides inhalados y debido a las exacerbaciones virales de la tos crónica productiva son etiquetados en ocasiones de asma de difícil control⁽¹⁶⁾.

Una de las condiciones diagnósticas de esta entidad es la resolución de la tos tras un curso prolongado de tratamiento antibiótico (mínimo 14 días). Los antibióticos, en caso de no contar con antibiograma, deberán ser los adecuados para los gérmenes mencionados: amoxicilina-clavulánico (do-

TABLA III. SIMILITUDES Y DIFERENCIAS DE LA BBP Y LAS BRONQUIECTASIAS.

Similitudes	Diferencias
- Infección bacteriana endobronquial	- Severidad signos/síntomas
- Microorganismos similares	- Respuesta en 2-4 semanas de antibiótico
- Inflamación neutrofílica	- Imagen del TAC
- Alteración aclaramiento mucociliar	
- Tos crónica húmeda con o sin estertores	

sis elevadas de amoxicilina), cefalosporinas de 1ª o 2ª generación...El diagnóstico sólo será definitivo tras una respuesta clara al antibiótico (desaparición de la tos en 10-14 días). Cuando se utilizan pautas más cortas de antibiótico (5-7 días) la tos reaparece en 2-3 días o no se resuelve completamente⁽¹⁹⁾.

Patogénesis

En la actualidad se considera probable una disfunción/inmadurez de la inmunidad como etiología de esta entidad⁽²⁰⁾. La colonización se produce desde la vía aérea superior en diferentes situaciones: tras infecciones virales tempranas, presencia de tapones de moco en asmáticos, daño de la mucosa tras aspiraciones recurrentes, presencia de tos ineficaz en enfermos neuromusculares...⁽¹⁶⁾. Estas situaciones, según la hipótesis del "círculo vicioso", alteran los mecanismos de defensa de la mucosa lo que permite que las bacterias inhaladas colonicen la vía aérea inferior y desencadenen una inflamación neutrofílica con hipersecreción crónica de moco e infección bacteriana persistente de la vía aérea^(16,19,21). En la actualidad la naturaleza, duración y localización de la alteración inmunitaria (localizada en vía aérea o generalizada) no se conocen.

La importancia de esta entidad radica en la posibilidad de progresión a bronquiectasias⁽²²⁾. Las similitudes y diferencias de ambas condiciones (Tabla III) nos hacen sugerir que la BBP no tratada pueda conducir a la persistencia y/o aumento de la

neutrofilia con posterior destrucción de la vía aérea y aparición de bronquiectasias. En la actualidad son necesarios más estudios para conocer si estamos ante diferentes entidades o por el contrario son diferentes grados de severidad de una misma entidad.

Tratamiento

El fin del mismo es intentar erradicar la infección y evitar la colonización mientras se alcanza la integridad de los mecanismos de defensa de la mucosa de la vía aérea inferior. Como se ha comentado previamente un curso de 14 días con un antibiótico de espectro limitado y cobertura adecuada como es la amoxicilina-clavulánico a dosis altas puede ser suficiente, siempre valorando la respuesta a las 2 semanas⁽¹⁵⁾. Hay autores que en caso de una respuesta clara propugnan continuar hasta 4-6 semanas con el fin de erradicar la colonización y facilitar la recuperación de los mecanismos de defensa⁽¹⁶⁾. La fisioterapia puede tener su lugar sobre todo en pacientes que recurran tras dos ciclos de antibiótico.

TOS CRÓNICA Y ASMA

Casi la mitad de los niños que presentan tos crónica son diagnosticados inicialmente de asma y tratados con broncodilatadores y corticoides (sistémicos y/o inhalados) aunque en muy pocos casos (<5%) se confirme el diagnóstico^(15,16,18).

La tos asociada al asma suele ser seca, responde a los broncodilatadores y/o an-

tiinflamatorios y suele desencadenarse o exacerbarse con estímulos inespecíficos (ejercicio, llanto, risa...). La mayoría de los estudios nos muestran que el asma es una causa poco común de tos crónica en ausencia de otros síntomas (sibilancias, respiración entrecortada, opresión torácica...)^(5,7).

La tos crónica productiva por lo general no se acompaña de inflamación eosinofílica de base (<4%) y es poco frecuente en niños con asma no complicada^(13,18). Ahora bien, la coexistencia de asma y BBP no es rara y puede alcanzar proporciones considerables (30%) en niños diagnosticados de esta última enfermedad^(16,23). La hipersecreción y formación de tapones de moco, y la alteración del epitelio en niños asmáticos podría predisponer a la BBP. El síndrome del lóbulo medio en el niño asmático puede ser representativo de esta asociación.

La tos productiva aguda y/o subaguda en niños diagnosticados de asma es frecuente durante las reagudizaciones virales. Por el contrario la tos productiva crónica nos ha de sugerir la coexistencia de una infección bacteriana endobronquial (BBP), sugestiva de tratamiento antibiótico⁽²⁴⁾.

Seguimiento del niño con tos crónica

El siguiente algoritmo (Fig. 2) está basado en la guía ACCP de 2006⁽⁷⁾ que clasifica inicialmente la tos crónica en el niño en específica versus inespecífica según la evidencia (signos específicos, Tabla II) de patología de base⁽²⁵⁾.

En la tos crónica inespecífica que persiste tras ser reevaluada a las 2 semanas se podrían plantear a los padres diferentes opciones:

1. Continuar el seguimiento y las reevaluaciones.
2. Tratamiento de prueba consistente en:
 - En caso de tos húmeda/productiva indicaremos tratamiento antibiótico durante 10-21 días.

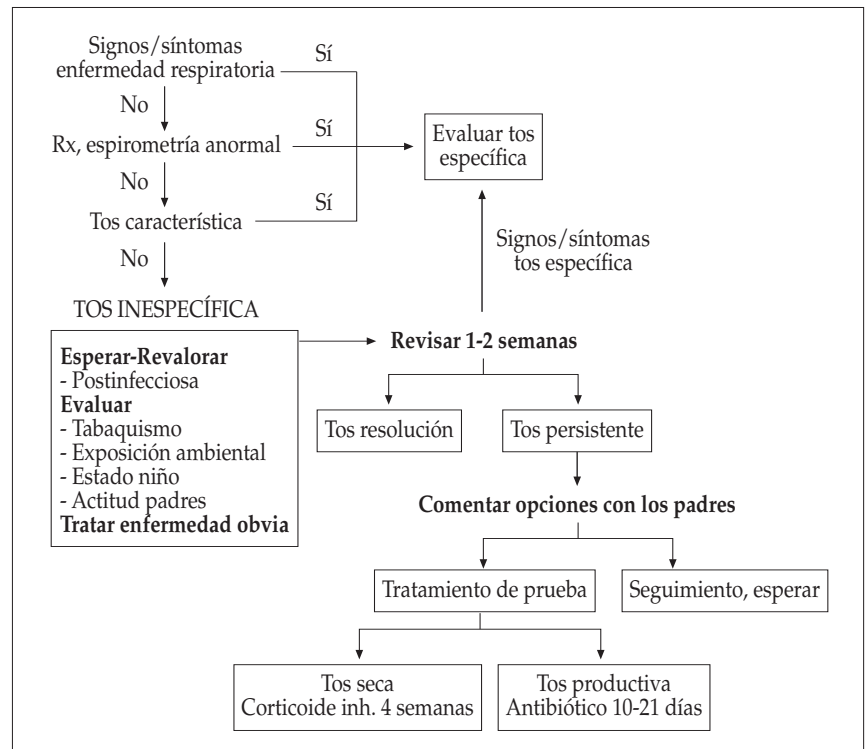


Figura 2. Seguimiento niño con tos crónica.

TABLA IV. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- Bronquiectasias	TAC, broncoscopia
- Fibrosis quística	Test sudor
- ID	Estudio inmunidad
- Asma	Metacolina, P. alérgicas, nítrico
- Cuadros aspirativos	Tránsito, pHmetría, broncoscopia (LBA)
- Cuerpo extraño	Broncoscopia, TAC
- TBC	Mantoux
- Malformaciones	TAC, broncoscopia
- Enfermedades intersticiales	Pletismografía, TAC

- Si la tos es seca, más aún si nos encontramos con factores que nos sugieran asma (Índice predictivo de asma positivo, desencadenantes inespecíficos, respuesta broncodilatadores...), indicaremos corticoides inhalados a dosis bajas durante 2-4 semanas (principalmente en el niño pequeño en el que el asma está menos caracterizado). Valoraremos su respuesta en 2-3 semanas y si es negativa se suspenderá el tratamiento.

Ante una tos crónica específica o si ha presentado más de 2 episodios/año de BBP continuaremos el estudio orientándolo en los signos específicos hallados (Tabla IV).

De entre las pruebas complementarias mencionadas la broncoscopia puede ser un instrumento válido a la hora de descartar anomalías de la vía aérea, valorar el tipo de inflamación y la presencia de gérmenes. En nuestra experiencia sobre un total de 52 niños con IBP vistos en nuestra unidad a los que se consideró indicada su realización un

38% presentó anomalías congénitas de vía aérea (malacias, estenosis), el 29% signos inflamatorios y el 8% anomalías adquiridas (granuloma TBC, tumor endobronquial, cuerpo extraño...). Los gérmenes habituales encontrados fueron el haemofilus influenzae y neumococo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol.* 1999; 28: 59.
2. O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med.* 1996; 90: 279-86.
3. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal?. *Arch Dis Child.* 1996; 74: 531-4.
4. Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2002; 52: 401-409.
5. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak, on behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008; 63(supl III): 1-15.
6. Kwon NH, Oh MJ, Min TH, Lee BJ, Choi DC. Causes and clinical features of subacute cough. *Chest.* 2006; 129: 1142-7.
7. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for Evaluating Chronic Cough in Pediatrics. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2006; 129: 260S-283S.
8. Marchant JM, Master IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax.* 2006; 61: 694.
9. Carter E, Debley J, Redding G. Chronic productive cough in school children: prevalence and associations with asthma and environmental tobacco smoke exposure. *Cough.* 2006; 2: 11-18.
10. Chang AB, Eastburn MM, Gaffney J, Faoagali J, Cox NC, Master JB. Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir Res.* 2005; 6: 3.
11. Chang AB, Phelan PD, Sawyer SM, Robertson CF. Airway hyperresponsiveness and cough-receptor sensitivity in children with recurrent cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1935-9.
12. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpsom H. Recurrent cough: natural history and significance in infancy and early childhood. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 26: 256-61.
13. Gibson PG, Simpson JL, Chalmers AC. Airways eosinophilia is associated with wheeze but is not common in children with persistent cough and frequent chest colds. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 977-81.
14. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S, Altinoz S. Evaluation of Chronic Cough in Children. *Chest.* 2008; 134: 1122-1128.
15. Marchant Jm, Masters IB, Taylor SM. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest.* 2006; 129: 1132.
16. Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis. *Thorax.* 2007; 62: 80-84.
17. Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, Haydel R, Saturno E, Kobernick A. Associated factors in children with chronic cough. *Chest.* 2009; 136: 811-815.
18. Thomson F, Masters IB, Chang AB. Persistent cough in children and overuse of medications. *J Paediatr Child Health.* 2002; 38: 578-581.
19. Chang AB, Redding GJ, Everard ML. Chronic wet cough: Protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43: 519-531.
20. Grissell T, Chang AB, Gibson PG. Impaired toll-like receptor 4 and substance P gene expression is linked to airway bacterial colonisation in children. *Pediatr Pulmonol.* 2007; 42: 380-385.
21. Cole P. The damaging role of bacteria in chronic lung infection. *J Antimicrob Chemoter.* 1997; 40(Supple A): 5-10.
22. Cole PJ. Inflammation: a two edged sword. The model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986; 147: 6-15.
23. Just J, Fournier L, Momas I, Zambetti C, Saharaoui F, Grinfeld A. Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 42-44.
24. Marchant JM, Morris P, Gaffney J, Chang AB. Antibiotics for prolonged moist cough in children. *Cochrane Database Sys Rev* 2005;4.
25. Goldsobel AB, Chipps BE. Cough in the pediatric population. *J Pediatr.* 2010; 156(3): 352-358.