

## ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares?

José A. Castro-Rodríguez

Departamento de Medicina Respiratoria Infantil. Universidad de Santiago de Chile. Santiago de Chile, Chile.

El asma infantil es una enfermedad inflamatoria heterogénea con diferentes fenotipos (con sibilancias transitorias, no atópicas, atópicas y obesos) y diferente expresión clínica y multifactorial, pero que siguen una vía común, caracterizada por cuadros recurrentes de obstrucción de la vía aérea. Se ha demostrado que la inmensa mayoría de asmáticos comienza su enfermedad en los primeros años de vida, que la inflamación y la remodelación de la vía aérea están ya presentes en escolares asmáticos e incluso que hay inflamación en lactantes con sibilancias persistentes. El problema consiste en identificar tempranamente qué lactante con sibilancias recurrentes tiene riesgo de presentar posteriormente asma persistente. Se postula el uso del Algoritmo Predictor de Asma (Asthma Predictive Index), que es una herramienta simple, validada en estudios longitudinales y que nos permite identificar tempranamente ese fenotipo de lactantes sibilantes (cuya función pulmonar presenta su principal deterioro irreversible en los primeros años de vida) con riesgo de desarrollar asma.

**Palabras clave:** Sibilancias. Fenotipos. Asma. Algoritmo predictor de asma. Niños.

La mayoría de los estudios epidemiológicos longitudinales señalan que el asma infantil es una enfermedad inflamatoria heterogénea, con diferentes fenotipos y expresión clínica, que dependen de la edad, sexo, antecedentes genéticos y exposición ambiental, pero que siguen una vía común caracterizada por cuadros recurrentes de obstrucción de la vía aérea<sup>1</sup>. Para mejorar su pronóstico es importante comenzar lo antes posible el tratamiento. Se sabe que la inflamación de la vía aérea está presente en los escolares con asma bronquial<sup>2</sup> e incluso en lactantes con sibilancias persistentes<sup>3</sup>, pero no sólo hay evidencias de inflamación, sino que también se ha informado de la presencia de remodelación en la vía aérea en los niños asmáticos<sup>4</sup>, y lo más asombroso es que el grosor de la membrana basal de la vía aérea de los niños con asma sin buen control no es diferente del que presentan los adultos con asma grave y no se relaciona con la duración de la enfermedad<sup>5</sup>. Por otra parte, se postula que la intervención y el tratamiento

### Assessing the Risk of Asthma in Infants and Pre-School Children

Childhood asthma is a heterogeneous inflammatory disease with several wheezing phenotypes (transient, atopic, nonatopic, and obese) and various clinical expressions of multifactorial origin. All forms, however, follow a similar course characterized by recurrent episodes of airway obstruction. Studies have shown that the onset of disease occurs early in life for the great majority of asthmatics, that airway inflammation and remodeling are present in schoolchildren with asthma, and that even infants with persistent wheezing present airway inflammation. The difficulty lies in the early identification of infants with recurrent wheezing who are at risk of suffering persistent asthma later in life. The Asthma Predictive Index, a simple tool validated in a longitudinal study, has been suggested for early identification of infants with recurrent wheezing who are at risk of developing asthma and whose lung function has undergone major irreversible damage during the first years of life.

**Key words:** Wheezing. Phenotypes. Asthma. Asthma predictive index. Children.

precoces podrían prevenir este daño irreversible de la vía aérea<sup>6-8</sup>. Por lo tanto, es importante distinguir lo antes posible a aquellos niños pequeños con sibilancias que van a desarrollar asma bronquial en el futuro.

Un reciente estudio de cohorte realizado en el área sur de Santiago de Chile<sup>9</sup> señaló que el 43% de los niños menores de 1 año tuvieron sibilancias recurrentes (3 o más episodios). El problema surge porque en los primeros 5 o 6 años de vida existen varios fenotipos de niños con problemas de sibilancias recurrentes o asma. Hace casi una década se determinaron claramente al menos 3 fenotipos diferentes de asma en los niños pequeños<sup>10</sup>. Recientemente se ha descrito un cuarto fenotipo de aparición tardía, que está relacionado con el sexo femenino y con la obesidad en edad puberal<sup>11,12</sup>, el cual no vamos desarrollar en este artículo.

El primer fenotipo lo constituyen los niños con sibilancias transitorias, que representan alrededor del 20% de la cohorte de Tucson<sup>10</sup> y del 29% de una cohorte del área norte de Santiago de Chile<sup>13</sup>. Estos niños se caracterizan porque sus cuadros obstructivos o sibilancias se resuelven en la inmensa mayoría de los casos a la edad de 3 años y generalmente no tienen antecedentes familiares de asma ni sensibilización alérgica (el test cutáneo es ne-

Correspondencia: Dr. J.A. Castro-Rodríguez.  
Avda. San Carlos de Apoquindo 856. Las Condes. Santiago de Chile, Chile.  
Correo electrónico: jacaastro17@hotmail.com

Recibido: 29-12-2005; aceptado para su publicación: 10-1-2006.

gativo y presentan valores séricos de inmunoglobulina E total dentro del rango normal). El principal factor de riesgo para este fenotipo sería nacer con una función pulmonar menor<sup>10</sup>. Recientemente se ha demostrado que la función pulmonar permanece baja en estos niños a los 6 años de vida y mejora un poco a los 11 años, pero a los 18 años sigue siendo significativamente inferior a la de los sujetos controles sanos<sup>14</sup>. Otra característica de este fenotipo es que no presenta hiperreactividad bronquial (HRB) a la metacolina ni variabilidad bronquial en la flujometría (pico de flujo espiratorio) medida a la edad de 11 años<sup>15,16</sup>. De todo lo expuesto puede deducirse que la particularidad de este fenotipo sería una alteración en la mecánica pulmonar, por ejemplo, una reducción de la resistencia de la vía aérea o un incremento de la distensibilidad dinámica, no un incremento de la labilidad en la vía aérea, según una revisión<sup>17</sup>. Recientemente, en un estudio longitudinal se ha medido la resistencia de la vía aérea usando el sistema MicroRint® (Micro Medical, Rochester, Kent, Reino Unido) y se ha confirmado que estos niños con sibilancias transitorias tienen menor resistencia que aquellos con sibilancias persistentes<sup>18</sup>. Otros factores de riesgo asociados a las sibilancias transitorias son la prematuridad<sup>19</sup>, la exposición a hermanos y a otros niños en las salas de cunas o jardines infantiles<sup>20</sup>, el tabaquismo materno durante el embarazo y la exposición al tabaco durante los primeros años de vida<sup>21</sup>.

El segundo fenotipo lo constituyen los niños con sibilancias o asmáticos no atópicos. Del total de niños que continúan presentando sibilancias después de los 3 años de edad, el 40% corresponde a este segundo fenotipo, que, a diferencia de los niños con sibilancias transitorias, nacen con una función pulmonar que es igual a la de los controles y que se mantiene estadísticamente normal hasta los 18 años de vida<sup>14</sup>, pero con HRB a la metacolina. Estos niños normalmente tienen cuadros de obstrucción bronquial secundarios a infecciones víricas –en particular por virus respiratorio sincitial (VRS)– durante los primeros años de vida. Stein et al<sup>22</sup> demostraron que los niños que habían tenido infección por el VRS en los primeros 3 años de vida presentaron significativamente más riesgo de tener sibilancias hasta los 11 años que los controles (independientemente de la atopía), pero después de esa edad el hecho de haber tenido una infección por el VRS en los primeros años de vida no les confirió un riesgo mayor de presentar sibilancias. Estos niños con historia de infección por el VRS tuvieron una función pulmonar menor y una mayor respuesta a los broncodilatadores a los 11 años de vida que los controles, lo que induce a pensar que los niños de este fenotipo no atópico presentan obstrucción bronquial como resultado de una alteración en el control del tono de la vía aérea. Es interesante precisar que el fenotipo de asma no atópica presenta un cuadro clínico que tiende a ser menos grave, menos persistente y menos prevalente que el tercer fenotipo (el asma atópica); esto es cierto sobre todo en los países desarrollados. Sin embargo, hay evidencias que apuntan a que en países en vías de desarrollo el fenotipo de asma no atópica es más prevalente que la atópica. Por ejemplo, un estudio realizado en Lima (Perú) demostró que el asma en los escolares no estuvo

asociada a la sensibilización alérgica ni a otros marcadores atópicos<sup>23</sup>. Y hoy día son cada vez más los estudios que demuestran que, aun en países desarrollados, al menos el 40% de los escolares asmáticos no son atópicos<sup>24,25</sup>.

El tercer fenotipo está formado por los niños con sibilancias o asmáticos atópicos clásicos. Sabemos que casi cerca del 80% de los asmáticos persistentes inician su enfermedad muy temprano, generalmente antes de los 6 años<sup>26</sup>. Según varios estudios epidemiológicos<sup>10,27-30</sup>, los mayores factores asociados a este grupo de asmáticos son la atopía y la HRB. Estos asmáticos atópicos nacen con una función pulmonar que es estadísticamente igual a la de los controles sanos, pero experimentan un rápido y significativo deterioro antes de los primeros 6 años de vida, deterioro que se prolonga a lo largo de los 18 años de vida<sup>14</sup> y que no se recupera durante la vida adulta<sup>28,29</sup>. Sin embargo, es muy importante señalar que la principal pendiente de la caída en la función pulmonar ocurre antes de los primeros 5 años de vida<sup>14</sup>, lo que indica claramente que se producirían cambios en la fisiología de la vía aérea que comenzarían muy temprano en la vida<sup>10</sup>. La sensibilización precoz incrementa el riesgo de mayor morbilidad obstructiva e inflamación de la vía aérea, e implica un mayor riesgo de declive de la función pulmonar en este fenotipo de asma atópica. Lowe et al<sup>31</sup> demostraron que los niños con atopía tienen una menor función pulmonar a los 3 años de vida. Varios estudios han comunicado que los cuadros de sibilancias recurrentes durante la infancia están estrechamente asociados a títulos elevados de inmunoglobulina E y sensibilización a aeroalergenos locales<sup>32-34</sup>. Se ha demostrado que la sensibilización precoz (antes de los 8 años), pero no la tardía, se asocia a un incremento del riesgo de desarrollar HRB y asma<sup>35,36</sup>. Sherill et al<sup>37</sup>, en un estudio de la cohorte de Tucson, también demostraron que concentraciones elevadas de inmunoglobulina E a los 9 meses se relacionaron directamente con un mayor riesgo de presentar sibilancias persistentes, lo que indicaría que ya existe una forma de sensibilización mediada por la inmunoglobulina E durante los primeros años de vida. Todo esto apunta a una predisposición genética para la sensibilización a ciertos aeroalergenos, que además está asociada a síntomas de asma que se inician tempranamente en la vida. Conviene recalcar que la atopía es un factor de riesgo muy importante para la persistencia y la mayor gravedad de los síntomas de asma<sup>38,39</sup>, y también para recaídas durante la adolescencia<sup>27,40</sup>.

Por todo lo expuesto, es esencial tratar de identificar precozmente –es decir, antes de los primeros 5 o 6 años de vida–, dentro de este gran grupo de niños con sibilancias recurrentes, a aquellos que se desarrollarán o se comportarán como futuros asmáticos atópicos, para de esta manera intentar intervenir terapéuticamente con el fin de evitar el deterioro de su función pulmonar y frenar ese mayor riesgo de morbilidad y recaída de la enfermedad durante la niñez y adolescencia.

Curiosamente, un estudio suizo señaló que son justamente los niños asmáticos menores de 6 años los que tienen un peor tratamiento de su enfermedad, en comparación con los asmáticos de 13-16 años de edad, pues alcanza el control de su enfermedad sólo el 38 frente al

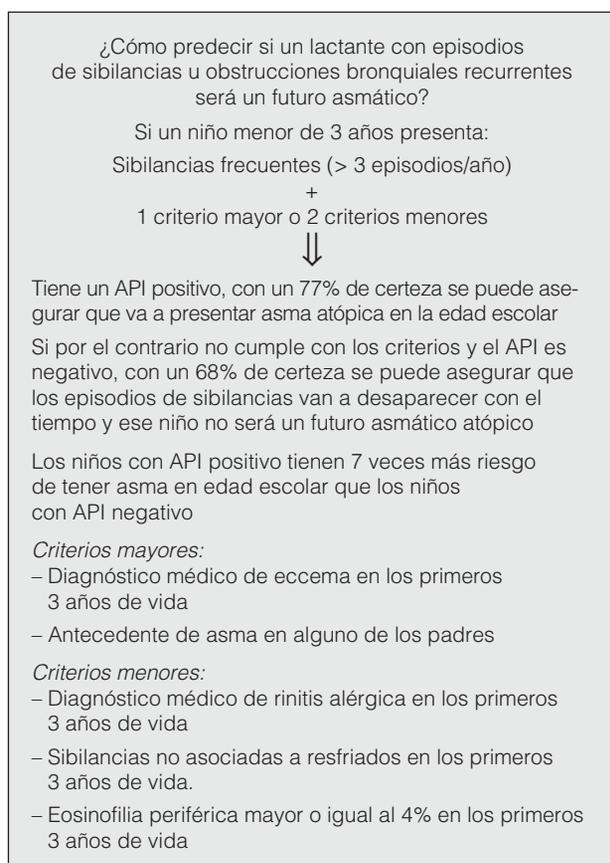


Fig. 1. Algoritmo predictor de asma: Asthma Predictive Index (API)<sup>43</sup> (Premio Mundial a la Investigación Respiratoria, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease [IUATLD], Montreal, octubre de 2002).

66%, respectivamente<sup>41</sup>. Si recordamos que casi cerca del 80% de los sujetos asmáticos comenzaron su enfermedad en los primeros 6 años de vida<sup>26</sup> y que el asma es una enfermedad progresiva que se caracteriza por seguir un *tracking* de síntomas clínicos (en la inmensa mayoría de casos el individuo que de niño tiene asma grave seguirá presentando la misma gravedad en la vida adulta; por el contrario, el niño con asma leve continuará presentando asma leve de adulto), y también por seguir un *tracking* en la función pulmonar (los niños asmáticos que presentan deterioro de la función pulmonar continuarán con una menor función pulmonar a lo largo de toda la vida)<sup>14,27-29</sup>, es importante identificar precozmente a este grupo de lactantes y preescolares con sibilancias recurrentes que tienen riesgo de ser asmáticos.

Lamentablemente hasta el momento no existen marcadores biológicos únicos, certeros y de fácil determinación en todo el ámbito de atención de la salud que nos sirvan para distinguir a estos lactantes con sibilancias persistentes (asmáticos atópicos) del resto de los fenotipos de sibilancias<sup>42</sup>. Recordemos que son los asmáticos atópicos los que, habiendo nacido con una función pulmonar normal, presentan un deterioro irreversible de ésta en los primeros 5 años de vida y los que tienen una mayor persistencia y gravedad clínica, así como mayor índice de recaída de la enfermedad<sup>14,37-40</sup>.

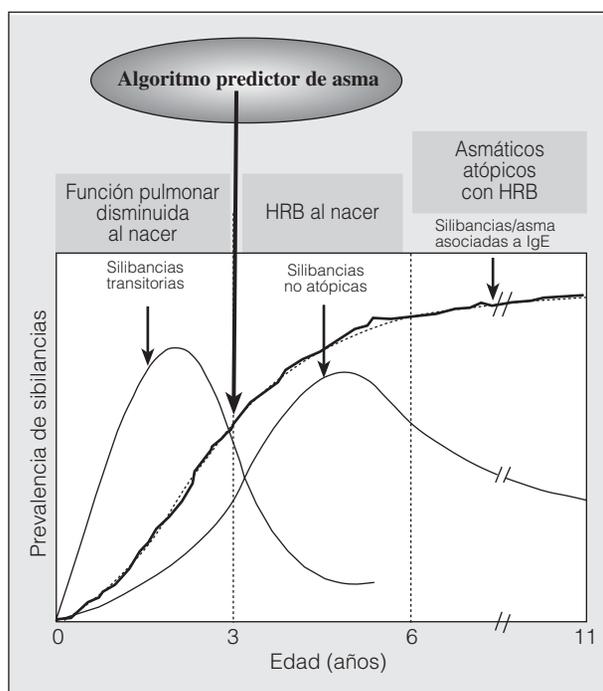


Fig. 2. Fenotipos de sibilancias o asma en niños pequeños. HRB: hiperreactividad bronquial; IgE: inmunoglobulina (Modificada de Stein et al<sup>15</sup>.)

Para identificar a los lactantes con cuadros de sibilancias o bronquitis obstructivas recurrentes que van a ser futuros asmáticos atópicos sugerimos utilizar un algoritmo que reúne criterios clínicos y de laboratorio simples: el Algoritmo Predictor de Asma o Asthma Predictive Index (API)<sup>43</sup>. Castro-Rodríguez et al<sup>43</sup> seleccionaron, de la cohorte de Tucson, a aquellos lactantes con más de 3 episodios de sibilancias o crisis de bronquitis obstructivas al año durante los primeros 3 años de vida que además cumplieran con un criterio mayor o 2 criterios menores y los llamaron "API positivos". Los criterios mayores fueron: diagnóstico médico de eccema en los primeros 3 años de vida y tener al padre o madre con diagnóstico médico de asma. Los criterios menores fueron: diagnóstico médico de rinitis alérgica en los primeros 3 años de vida, episodios de sibilancias no asociados a resfriados en los primeros 3 años de vida y eosinofilia en sangre periférica mayor o igual al 4% (fig. 1). La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del API para predecir qué lactante con sibilancias recurrentes desarrollará asma a edad escolar (6-13 años) fueron del 16, el 97, el 77 y el 68%, respectivamente. Dicho de otra manera, si un lactante con sibilancias recurrentes llega a la consulta y al aplicarle este algoritmo (API) resulta positivo, podemos decir, con un 77% de certeza, que ese lactante será un futuro asmático cuando sea escolar; en cambio, si el API es negativo, podremos decir a la madre, con un 68% de certeza, que el niño va a dejar de tener cuadros de sibilancias cuando alcance la edad escolar. Los lactantes con API positivo tuvieron 7 veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar que aquellos con API negativo (*odds ratio* = 7,1; intervalo de confianza del 95%, 3,5-14,1).

En resumen, con este simple método del API, aplicable en todos los niveles de atención de la salud, podemos identificar precozmente al grupo de lactantes con sibilancias recurrentes que tienen el mayor riesgo de presentar deterioro de la función pulmonar y mayor persistencia, progresión y recaídas de la enfermedad asmática; es decir, al grupo de asmáticos atópicos (fig. 2). Futuros estudios clínicos de intervención con fármacos controladores, como los corticoides inhalados u otros, en el momento oportuno, a dosis correctas y durante un tiempo adecuado, debieran incluir a este grupo de lactantes de riesgo con sibilancias (API positivos) para averiguar si el tratamiento farmacológico precoz puede modificar el curso natural de la enfermedad asmática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10:44-50.
2. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:1027-35.
3. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1338-43.
4. Pohunek P, Roche WR, Turzikova J, Kudrman J, Warner JO. Eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa of children with bronchial asthma. *Eur Resp J*. 1997;10 Suppl 25:160.
5. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:78-82.
6. Bisgaard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;15:27-33.
7. Pedersen S, Szefler S. Pharmacological interventions. *Eur Respir J*. 1998;12:40S-5S.
8. Haahtela T. Early treatment of asthma. *Allergy*. 1999;54:74-81.
9. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodríguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:257-63.
10. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *Group Health Medical Associates*. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
11. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1344-9.
12. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G; Italian Study on Asthma in Young Adults study group. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:228-35.
13. López IM, Sepúlveda H, Valdés I. Risk factors in infants with lower respiratory tract diseases. *Rev Chil Pediatr*. 1994;65:154-7.
14. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.
15. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52:946-52.
16. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Volkel K, Madloch C, et al; Multicentre Allergy Study Group. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J*. 2003;21:834-41.
17. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002;109 2 Suppl:362-7.
18. Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, Wijga AH, Kerkhof M, Corver K, et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:209-13.
19. Speer CP, Silverman M. Issues relating to children born prematurely. *Eur Respir J*. 1998;27:13S-6S.
20. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343:538-43.
21. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol*. 1999;149:1030-7.
22. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354:541-5.
23. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Piñeiro A, Cáceres DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test, spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax*. 2001;56:607-12.
24. Pearce N, Pekkanen J, Richard Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999;54:268-72.
25. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suárez-Varela MM, Garrido JB, Hernández GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:471-7.
26. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates 1964:1983. *Am Rev Resp Dis*. 1992;146:888-94.
27. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349:1414-22.
28. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ*. 1994;309:90-3.
29. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:189-94.
30. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Bowers G, Olinsky A. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *BMJ*. 1994;309:95-6.
31. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359:1904-8.
32. Freidhoff LR, Marsh DG. Relationship among asthma, serum IgE and skin test reactivity to inhaled allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993;100:355-61.
33. Sears MR, Burrows B, Flawndry EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325:1067-71.
34. Burrows B, Martínez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline G. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320:271-7.
35. Peat K, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period, relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian school children. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:65-74.
36. Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:709-14.
37. Sherrill DL, Stein RT, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martínez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:28-36.
38. Belessis Y, Dixon S, Thomsen A, Duffy B, Rawlinson W, Henry R, et al. Risk factors for an intensive care unit admission in children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:201-9.
39. Jorgensen IM, Jensen VB, Bulow S, Dahm TL, Prahl P, Juel K. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:142-7.
40. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martínez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:78-85.
41. Kuehni CE, Frey U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eur Respir J*. 2002;20:880-9.
42. Martínez FD. Recognizing early asthma. *Allergy*. 1999;54 Suppl 49:24-8.
43. Castro-Rodríguez JA, Wright AL, Taussig LM, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-6.