

¿Asma persistente o resistente?

J. Sanchis Aldás

Departament de Pneumologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Introducción

La reacción alérgica, una vez instaurada en el pulmón, parece persistir durante tiempo y, probablemente, de por vida en la mayoría de pacientes asmáticos. Bien distinto es que presente siempre síntomas. Por consiguiente, la clínica depende de factores no del todo conocidos que permiten en los sujetos asmáticos asintomáticos la persistencia de una inflamación eosinofílica de la mucosa bronquial, demostrable por biopsia¹, mientras que otros pacientes a los que se han administrado dosis altas de glucocorticoides (GC) refieren síntomas de asma grave, concomitantes con alteraciones histológicas que pueden considerarse leves².

De acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales al respecto, el abordaje terapéutico considera la persistencia o la intermitencia del asma exclusivamente a través de la valoración de los síntomas presentados por el paciente, su función pulmonar y el consumo de fármacos broncodilatadores requerido. El hecho de que la relación entre la inflamación bronquial en el asma, los síntomas y la función pulmonar sea laxa e imprecisa, conlleva que el significado del concepto mismo de persistencia clínica del asma sea muy poco concreto, aunque la presencia o no de las manifestaciones de esta enfermedad sea fácil de determinar.

Asma persistente

Se dispone de poca información sólida sobre la frecuencia de la persistencia clínica en el conjunto de enfermos con asma. Los datos del estudio AIRE³, basado en una encuesta telefónica realizada en una amplia muestra de hogares europeos, pueden ayudar a estimar la frecuencia de la persistencia clínica. Las cifras ofrecidas por dicho estudio para la proporción de asmáticos que referían síntomas con una frecuencia calificable de persistente pueden apreciarse en la tabla I. En el conjunto de grados de intensidad del asma, la persistente supone aproximadamente el 58% del total en España, y el 56% en el conjunto europeo. Los datos ponen de ma-

nifiesto, además, que la persistencia es un fenómeno independiente de la gravedad, pues afecta a los 3 grados.

Causas de persistencia

Desde el punto de vista clínico, un factor de confusión, y a la vez determinante, en el concepto de persistencia es la respuesta al tratamiento, que con mucha frecuencia convierte las manifestaciones clínicas de un asmático de diarias en ocasionales. Es precisamente la inadecuada respuesta al tratamiento, la que ha dado lugar al concepto de asma difícil o resistente⁴. El concepto en sí es también difícil de definir e incluye los aspectos de la enfermedad y su gravedad, los relativos a las características del enfermo y los problemas relacionados con el tratamiento y su fracaso. Así, el asma difícil (resistente) se refiere al asma no controlada, con una función pulmonar alterada, el asma grave y el asma con respuesta disminuida o nula a los GC. La combinación variable de los 3 elementos (enfermedad, pacientes y su tratamiento), interviene en la dificultad y da lugar a problemas diferentes que complican sobremanera el abordaje terapéutico. Por ejemplo, cuando la enfermedad tiene una gran intensidad o responde escasamente a los GC, el tratamiento se hace difícil, aunque el paciente colabore y el médico sepa lo que debe hacer. Si el asma es menos grave, pero el paciente no cumple con las pautas prescritas, éste seguirá presentando síntomas y su función pulmonar será inferior de lo normal. Puede ocurrir también que en el mismo paciente asmático coincidan otras enfermedades, como la sinusitis y las bronquiectasias, o el tabaquismo con un desarrollo de la limitación crónica del flujo respiratorio, o que su hiperrespuesta bronquial sea muy intensa. Hay pacientes en los que puede documentarse una variación caótica de su función pulmonar, habitualmente determinada por el

TABLA I
Clasificación del Asma. Estudio AIRE³

Gravedad	España (%)	Total Europa (%)
Leve intermitente	43	44
Leve persistente	14	19
Moderada persistente	25	19
Grave persistente	19	18

Según la intensidad y la frecuencia de los síntomas en las últimas 8 semanas.

Correspondencia: Dr. J. Sanchis.
Departament de Pneumologia. Hospital Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: jsanchis@hsp.santpau.es

flujo espiratorio máximo (FEM)⁵. De esta denominada asma frágil (*brittle asthma*), según describió Turner-Warwick⁵, hoy día se distinguen 2 tipos de cuadro clínico: *a*) pacientes con ataques de asma graves y repetidos, que habitualmente muestran una gran variabilidad del registro diario del FEM pese a recibir abundante medicación que incluye GC, y *b*) pacientes con asma estable, bien controlada con tratamiento y con una función pulmonar preservada, que sufren repetidamente ataques súbitos y graves, con riesgo vital a causa del asma. Este último subgrupo de pacientes es un buen ejemplo de que la gravedad del asma no es necesariamente sinónimo de mal control⁶.

En un paciente con manifestaciones de asma intensa, el control deficiente derivado del mal tratamiento o del incumplimiento de un tratamiento correcto, el cuadro clínico y la función pulmonar podrán corresponderse con la apreciación de asma grave. En el extremo opuesto, el asma inicialmente evaluada como persistente y grave, más tarde bien controlada con tratamiento adecuado, puede pasar a manifestarse clínicamente como asma ocasional si no se considera el consumo de fármacos en la evaluación.

En la intensidad y la persistencia del asma intervienen también factores constitucionales. Así, por ejemplo, el pequeño diámetro de las vías respiratorias del niño se ha invocado como determinante de la propensión a desarrollar sibilancias durante la infancia, que en muchos casos desaparecen más tarde al crecer. Por la misma razón, las mujeres parecen estar algo más predispuestas que los varones a desarrollar sibilancias⁷. También se ha demostrado una relación positiva entre sobrepeso y asma⁸, y se ha comprobado la mejoría clínica y funcional del asma con el adelgazamiento⁹. Por tanto, el factor anatómico puede tener un papel en la persistencia de síntomas. La información sobre la importancia de factores genéticos en el desarrollo del asma está acumulándose rápidamente en los últimos años, aunque los datos relativos a la determinación genética de la gravedad del asma son todavía preliminares¹⁰.

Los estudios sobre la heterogeneidad de la estructura de los receptores de los GC y de los receptores β_2 apuntan a posibles mecanismos de persistencia del asma y su resistencia al tratamiento. En este sentido, se orienta la identificación de formas α y β en el receptor de los GC y el aumento de la variante β en células T de asmáticos con resistencia a GC¹¹, aunque la aceptación de este mecanismo no acaba de ser unánime¹². También se ha implicado, y quizás con mayor consenso, a determinados polimorfismos del receptor adrenérgico β_2 . En concreto, la variante arginina-arginina en la posición 16 de la cadena de aminoácidos del receptor β afecta a la regulación del mismo y se asocia con la disminución del flujo máximo¹³ y el aumento del número de exacerbaciones¹⁴ con el uso regular del salbutamol. Estos hechos darían soporte al empeoramiento del asma crónica atribuido al uso pautado de fenoterol¹⁵ y salbutamol¹⁶. No obstante, dicho empeoramiento no ha sido comprobado en otros estudios¹⁷.

Otro aspecto de potencial trascendencia en el asma persistente y difícil se refiere a la estructura espacial

(quiral) de los fármacos, en particular del salbutamol, disponible actualmente en forma racémica, que incluye los 2 isómeros (enantiómeros) dextro (R) y levo (S) al 50%. La forma R de los agonistas β_2 , concretamente del salbutamol, es análoga a la adrenalina y responsable de los efectos broncodilatadores del fármaco. Por el contrario, la forma S es la opuesta y no se une al receptor β_2 ; su eliminación del compuesto puede reducir los efectos secundarios. La administración de las 2 conjuntamente (salbutamol racémico) muestra pocas diferencias de broncodilatación con la del salbutamol R puro. Pero la vida media de la forma S es muy superior a la de la R y su retención pulmonar también. Este hecho puede tener importancia en el paciente con asma grave, que requiere mayores y más frecuentes dosis. A las 3-4 h de una sola dosis de salbutamol racémico, la forma R disminuye mucho su concentración, pero la degradación de S es muy lenta y permite su acumulación, con lo que su concentración va en aumento¹⁸. Las dosis siguientes no harán sino empeorar el problema, en particular si la administración es inhalada y pautada. No obstante, estos posibles efectos del S-salbutamol siguen siendo objeto de debate¹⁹.

La importancia de la hiperrespuesta bronquial en la frecuencia y la intensidad de los síntomas es indudable. La hiperrespuesta es un elemento asociado a la inflamación bronquial²⁰, aunque la correlación entre la intensidad de los 2 fenómenos no es muy consistente²¹. No obstante, la valoración de la intensidad de la hiperrespuesta se ha usado con éxito para optimizar el tratamiento del paciente asmático²².

La aparición de limitación del flujo aéreo de carácter irreversible es un hecho que debe considerarse en el paciente con asma persistente pese al tratamiento correcto. Los datos proporcionados por el Copenhagen City Heart Study²³ muestran que el asma puede generar una obstrucción crónica, irreversible, independientemente de otros factores causales, como el tabaco. Además, la disminución irreversible del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) es más rápida en los pacientes con asma no alérgica²⁴. La prevalencia de la obstrucción fija se ha estimado en un 49% en un grupo de 132 asmáticos no fumadores con asma grave tratada con GC inhalados²⁵. En estos pacientes, la obstrucción se asoció con la mayor edad, el comienzo tardío del asma, la mayor hiperrespuesta bronquial y, particularmente, la eosinofilia en el esputo.

Inflamación neutrofílica. En diversas ocasiones, y en parte por motivos farmacológicos, se ha intentado definir el asma como una inflamación eosinofílica. Por la dependencia de los eosinófilos respecto de las células T y las citocinas TH2, como IL-5 e IL-4, la hipótesis patogénica prevalente hasta hoy se centra en la persistencia de mecanismos TH2 para explicar la inflamación alérgica en la mayoría de pacientes con asma. Sin embargo, un número creciente de autores cuestiona actualmente la universalidad de dicha hipótesis: unos basándose en pruebas no directas, de diversas fuentes²⁶, y otros en sus propias observaciones²⁷⁻²⁹. Douwes et al²⁶ propugnan la importancia de la inflamación neutrofílica

como fenotipo inflamatorio diferenciado en cerca de la mitad de los casos de asma. Otros autores se refieren sólo a la asociación de neutrofilia en el lavado broncoalveolar (LBA)² o el esputo²⁸ con la mayor gravedad del asma, las exacerbaciones³⁰ o la muerte por esta enfermedad³¹. En conjunto, estos estudios, y en particular el de Pavord et al³², ligan la inflamación neutrofílica a la persistencia y la gravedad de los síntomas, además de explicar el fracaso o la menor eficacia del tratamiento convencional con GC inhalados en un número significativo de asmáticos.

Muy recientemente, la publicación del estudio ENFUMOSA³³ puso de manifiesto la posibilidad de que el asma persistente grave, que requiere dosis altas de GC inhalados y orales para su tratamiento sea, en realidad, una enfermedad diferente del asma no grave, la que responde al tratamiento convencional. El estudio analizó los datos de 163 pacientes con asma grave y los comparó a los de 158 pacientes con asma controlada con dosis bajas de GC inhalados. El grupo de asma grave se distinguía por un predominio de mujeres en una relación de 4:1, con menor atopia, mayor frecuencia de intolerancia a la aspirina, sinusitis, inflamación bronquial neutrofílica, mayor índice de masa corporal (sólo en las mujeres), mayor obstrucción —como era esperable— y grado de hiperinflación, y menor capacidad de difusión. Las diferencias reflejadas en estas variables no representaban fenómenos de todo o nada. Pero, al igual que la notable menor respuesta a los GC, el conjunto se caracterizaba por ser claramente distinto de otras formas menos graves de asma. La observación permite hipotetizar la presencia de uno o varios fenotipos diferenciados que conformarían el asma persistente grave como entidad particular. Al mismo tiempo, desde el punto de vista de la actuación médica y el tratamiento, destaca la importancia de elementos como la intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos y la asociación con sinusitis, frecuentes en este grupo de pacientes.

Factores psicológicos y emocionales. La angustia y la depresión son frecuentes entre los pacientes con asma persistente grave. El estrés es un factor emocional bien reconocido como intensificador de los síntomas, aunque por mecanismos desconocidos y la posibilidad de efectos inconsistentes o paradójicos^{34,35}. Determinados tipos de personalidad llevan a los pacientes a no aceptar o infravalorar la gravedad de su enfermedad. El término “alexitimia” se aplica a la dificultad mostrada por algunas personas para percibir y expresar sensaciones físicas y emociones. La dificultad para percibir la disnea podría inducir a algunos asmáticos a subestimar la gravedad de sus síntomas, y hacerles aceptar una mayor gravedad y persistencia de su enfermedad sin tomar las medidas terapéuticas oportunas. La alexitimia propiciaría así una mayor frecuencia y gravedad de las exacerbaciones.

Todos estos factores hacen menos probable la adhesión del paciente al tratamiento y las recomendaciones del médico. El incumplimiento es particularmente frecuente e importante en el uso de GC, por la corticofobia tan frecuente entre los pacientes³⁶. Los problemas familiares y sociales actúan también muy negativamente so-

bre el cumplimiento terapéutico^{37,38}. El síndrome de hiperventilación o ventilación disfuncional³⁹ puede simular el asma o, lo que es más complicado, coincidir con el asma genuina en un mismo paciente. La definición de respiración disfuncional no es precisa y se refiere a un patrón ventilatorio anómalo que puede ocasionar disnea, tirantez torácica, parestesias, ansiedad y mareo. Algunos autores la han observado hasta en el 30% de las mujeres asmáticas y en el 20% de los varones⁴⁰. La coincidencia puede aparentar una mayor intensidad y persistencia del asma y un fracaso terapéutico, con el probable resultado de un exceso de prescripción de fármacos. Otra disfunción, la de las cuerdas vocales, puede simular el asma, y en este caso con una característica falta de respuesta al tratamiento. El problema es especialmente complicado cuando se presenta asociada con el asma verdadera⁴¹. La complicación puede simular un empeoramiento del asma, con una menor respuesta al tratamiento, sin que la enfermedad empeore realmente.

Otros factores clínicos. Entre los problemas clínicos adicionales que pueden contribuir a la disminución de la respuesta al tratamiento, merecen mención la persistencia de la exposición alérgica, particularmente a hongos, o de otras noxas, como el tabaco y diversos irritantes, además de la intensa contaminación atmosférica. Los procesos concomitantes, como la sinusitis crónica, las bronquiectasias, la fibrosis quística, la aspergilosis y el reflujo gastroesofágico, requieren un adecuado tratamiento, con frecuencia enérgico, por su interferencia con la consecución del control clínico del asma. Por último, no puede olvidarse la posibilidad de error diagnóstico, en particular el relacionado con la disnea y tos persistentes.

Posibles mecanismos farmacológicos explicativos para el asma “resistente”

El núcleo del tratamiento del asma lo ocupan actualmente los GC, generalmente administrados por inhalación. Los GC ejercen su acción terapéutica por represión de genes proinflamatorios, a través de un mecanismo de secuestro de proteína por proteína, con la inhibición directa de factores de transcripción, como la proteína-1 de activación y el factor nuclear κ B, que aumentan la expresión de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión, enzimas y receptores participantes en la inflamación⁴². Para actuar, los GC comienzan por ligarse a un receptor de corticoide, predominantemente localizado en el citoplasma de la célula diana. Al unirse el GC, el receptor se traslada al interior del compartimiento nuclear, donde se ligará a los citados factores de transcripción para inhibir sus efectos. Dada su reconocida eficacia terapéutica en el asma, la explicación de un fracaso terapéutico de los GC en un paciente asmático que cumple correctamente el tratamiento no es sencilla. Basándose en la escasa información disponible, Corrigan⁴³ propone varios posibles mecanismos:

— El más obvio sería, quizás, la hipotética capacidad de metabolizar o depurar el GC inhalado más rápido de

lo necesario para llevar a cabo su acción terapéutica. Pero los escasos datos disponibles indican muy poca variabilidad en la depuración del GC entre pacientes sensibles y resistentes a los GC⁴⁴. Los estudios *in vitro* sobre la capacidad de las células T para metabolizar el GC muestran también muy poca variabilidad entre estos 2 tipos de pacientes⁴⁵.

– La información sobre la dependencia de los efectos de los GC respecto a su dosis, es decir, la relación dosis-respuesta, es deficiente, aunque permite dibujar una curva sigmoidea que alcanza la meseta de efectos antiasmáticos alrededor de los 1.000 µg (beclometasona o budesonida inhaladas), con una acentuación de los efectos sistémicos por encima de esa dosis^{46,47}. Algunos de los datos obtenidos con fluticasona (tabla II) indican que la curva dosis-respuesta terapéutica comienza a aplanarse entre 100 y 200 µg/día, alcanza el máximo a los 500 µg/día, y la mayor eficacia entre 150 y 250 µg/día. Los aumentos de efecto entre los 100 y 500 µg/día son más eficaces que la adición de un agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada; no así por encima de los 500 µg/día. Además, estas dosis mayores sólo son recomendables en asmáticos “dependientes” de GC oral⁴⁸. Estas observaciones obligan a considerar la posibilidad de que la sobre-dosificación sea un hecho frecuente en la práctica clínica actual del tratamiento del asma. Por otro lado, como ocurre con otros fármacos, el espectro de la relación dosis-respuesta de los GC incluye individuos con gran respuesta, junto a otros con una respuesta mucho menor o nula. Son estos últimos, en el extremo inferior de la distribución de respuestas, los que constituirían el grupo de asma resistente. Con toda probabilidad, estos individuos son pocos y el asma resistente a los GC es infrecuente; su prevalencia se ha estimado entre uno por 1.000 y uno por 10.000 asmáticos⁴⁹. Dadas las implicaciones en su tratamiento, es importante asegurar el diagnóstico con una prueba de prednisona a 30-40 mg diarios durante 2-3 semanas, con la monitorización del FEM o del FEV₁, que en estos pacientes no deberán aumentar más del 15% respecto a su valor inicial. Además, para distinguir al asma resistente de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en los casos de duda deberá establecerse la falta repetida de respuesta espirométrica al broncodilatador⁵⁰.

La mayoría de pacientes “resistentes” a los GC muestra una concentración plasmática de cortisol en el margen de referencia, y las funciones endocrinas y me-

tabólicas de los GC endógenos, no disminuidas⁵¹. La falta de respuesta parece afectar fundamentalmente a la acción antiinflamatoria. Así pues, la administración de dosis altas de GC en busca de efectos terapéuticos se acompañará de un aumento de los efectos adversos secundarios, lo que fuerza a la limitación de la administración.

– Junto a los individuos “resistentes” a los GC se sitúan los pacientes denominados “dependientes” de los GC. El asma dependiente de GC se define como la que requiere para su control el uso frecuente o continuo de GC en administración oral. Por definición, es grave y persistente, pero muestra respuesta a los GC, aunque sólo a dosis altas. Los mecanismos implicados en la dependencia o resistencia relativa son inciertos, pero la biopsia bronquial de estos pacientes demuestra que la inflamación persiste en ellos, pese a las dosis altas de GC, y hay un aumento de neutrófilos en los bronquios, cuyo significado es también incierto². Es posible que el tratamiento con dosis muy altas de GC permita superar la resistencia relativa y restaure, en parte, la sensibilidad. Parece, pues, aconsejable administrar dosis altas en ciclos cortos y reducir las después, para mantener el control con dosis inferiores. La resistencia relativa y su fluctuación también pueden estar relacionadas con el empleo de altas dosis de agonistas adrenérgicos β_2 ⁵² que, al reducirse, disminuyen también la necesidad de dosis altas de GC⁵³.

Enfoque terapéutico

En un paciente que se presenta con asma difícil o persistente se deben seguir una serie de pasos (tabla III), que comienzan por certificar el diagnóstico de asma y, llegado el caso, determinar la sensibilidad y la necesidad de administrar GC, la conveniencia de añadir otros fármacos antiinflamatorios (antileucotrienos, anticuerpo monoclonal anti-IgE) y broncodilatadores (agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada, antifosfodiesterasas, anticolinérgicos) y, en ocasiones, considerar los inmunosupresores como alternativa a los GC. Es muy aconsejable realizar este plan diagnóstico y terapéutico con el paciente hospitalizado. Ello permite controlar los

*TABLA III

Enfoque clínico-terapéutico del asma persistente

<p>Asegurar el diagnóstico Descartar procesos intercurrentes (sinusitis, bronquiectasias, aspergilosis, tabaquismo, insuficiencia cardíaca) Reforzar el cumplimiento terapéutico y la participación del paciente; asegurar su inhalación correcta Abordar los posibles factores psicológicos o sociofamiliares Descartar persistencia de factores desencadenantes Determinar el tipo de inflamación bronquial predominante Valorar la posible resistencia a fármacos (glucocorticoides, agonistas β_2). De confirmarse a glucocorticoides, ensayar otros antiinflamatorios; si es a agonista β_2, ensayar la vía oral o subcutánea, añadir teofilina y anticolinérgicos En los casos de mayor resistencia, considerar otros fármacos: metotrexato, ciclosporina A, sales de oro, lignocaina o toleandromicina</p>
--

TABLA II

Dosis/respuesta a fluticasona (metaanálisis)

Dosis (µg/día)	Efecto(%)*
1.000	100
100-250	90
70-170	80
560-660	Efecto máximo

Observado en el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁), el flujo espiratorio máximo (FEM), los despertares, el uso de agonistas adrenérgicos β_2 y las exacerbaciones graves.

Tomado de Holt et al⁴⁸.

posibles factores adversos, asegurar la correcta dosificación y administración, y comprobar la respuesta clínica, funcional e incluso histológica, si se requiere. Es decir, el esquema de actuación debe comenzar por comprobar el carácter persistente del asma y sus posibles causas, en el extremo de las cuales se encontraría la verdadera resistencia al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
- Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:737-43.
- Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-7.
- Ind PW. Definition of difficult asthma. *Eur Respir Rev* 2000;10:2-4.
- Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Dis Chest* 1977;71:73-86.
- Sanchis J. Control del asma. *Medicine* 2001;8:29-31.
- Britton J, Pavord I, Richards K, Knox A, Wisniewski A, Wahedna I, et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre. *Eur Respir J* 1994;7:881-7.
- Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2002;57:1028-33.
- Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32.
- Lee SY, Lee YH, Shin C, Shim JJ, Kang KH, Yoo SH et al. Association of asthma severity and bronchial hyperresponsiveness with a polymorphism in the cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 gene. *Chest* 2002;122:171-6.
- Hamid QA, Wenzel SE, Hauk PJ, Tsiopoulos A, Wallaert B, Lafitte JJ et al. Increased glucocorticoid receptor beta in airway cells of glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1600-4.
- Torrego A, Pujols L, Picado C. Response to glucocorticoid treatment in asthma. The role of alpha and beta isoforms of the glucocorticoid receptor. *Arch Bronconeumol* 2002;38:436-40.
- Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the beta-2-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:75-80.
- Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta-2- adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000;55:762-7.
- Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-6.
- Taylor DR. Asthma control during long term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol. *Thorax* 1998;53:744-52.
- Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, Frost CD, Crompton GK, Barnes PJ, et al. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. *Lancet* 2000;355:1675-9.
- Schmekel B, Rydberg I, Norlander B, Sjosward KN, Ahlner J, Andersson RG. Stereoselective pharmacokinetics of S-salbutamol after administration of the racemate in healthy volunteers. *Eur Respir J* 1999;13:1230-5.
- Fawcett JP, Taylor DR. Beta2-agonist enantiomers: is there a glitch with the chiral switch? *Eur Respir J* 1999;13:1223-4.
- Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M, Assoufi B, Collins JV, Irani AM, et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:661-74.
- Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:4-9.
- Sont JK, Willems LN, Bel EH, Van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-51.
- Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998 339:1194-200.
- Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 1992;47:14-8.
- Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:744-8.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-8.
- Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1532-9.
- Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16.
- Little SA, MacLeod KJ, Chalmers GW, Love JG, McSharry C, Thomson NC. Association of forced expiratory volume with disease duration and sputum neutrophils in chronic asthma. *Am J Med* 2002;112:446-52.
- Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 1995;50:1057-61.
- Sur S, Crotty TB, Kephart GM, Hyma BA, Colby TV, Reed CE, et al. Sudden-onset fatal asthma. A distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:713-9.
- Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.
- The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
- Klennert MD. Evaluating the effects of stress on asthma: a paradoxical challenge. *Eur Respir J* 2003;22:574-5.
- Laube BL. Early pulmonary response to allergen is attenuated during acute emotional stress in females with asthma. *Eur Respir J* 2003;22:613-8.
- George M, Freedman TG, Norfleet AL, Feldman HI, Apter AJ. Qualitative research-enhanced understanding of patients' beliefs: results of focus groups with low-income, urban, African American adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:967-73.
- Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient compliance. *Ann Intern Med* 1984;100:258-68.
- Mellins RB, Evans D, Zimmerman B, Clark NM. Patient compliance. Are we wasting our time and don't know it? *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1376-7.
- Lewis RA HJ. Definition of the hyperventilation syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:201-4.
- Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001;322:1098-100.
- Martin R, Blager FB, Gay M. Paradoxical vocal cord motion in presumed asthmatics. *Sem Respir Med* 1987;8:332-7.
- Barnes PJ. Steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev* 2000;10:74-8.
- Corrigan CS. Difficult therapy-resistant asthma: role of inflammatory cells. *Eur Respir Rev* 2000;10:53-7.

44. Szeffler SJ. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:147-65.
45. Corrigan CJ, Bungre JK, Assoufi B, Cooper AE, Seddon H, Kay AB. Glucocorticoid resistant asthma: T-lymphocyte steroid metabolism and sensitivity to glucocorticoids and immunosuppressive agents. *Eur Respir J* 1996;9:2077-86.
46. Lipworth BJ. Airway and systemic effects of inhaled corticosteroids in asthma: dose response relationship. *Pulm Pharmacol* 1996; 9:19-27.
47. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Renard S, et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:457-63.
48. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:253-6.
49. Barnes PJ, Adcock IM. Steroid resistance in asthma. *QJM* 1995; 88:455-68.
50. Woolcock AJ. Steroid resistant asthma: what is the clinical definition? *Eur Respir J* 1993;6:743-7.
51. Lane SJ. Hypothalamic-pituitary axis in corticoid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1510-4.
52. Adcock IM, Stevens DA, Barnes PJ. Interactions of glucocorticoids and beta 2-agonists. *Eur Respir J* 1996;9:160-8.
53. Sears MR. Dose reduction of beta-agonists in asthma. *Lancet* 1991;338:1331-2.