

El asma. Siete preguntas actuales

J. Sanchis Aldás

Departamentos de Neumología y Medicina. Universidad Autónoma. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona.

Introducción

El asma es una entidad nosológica que desafía una definición en términos precisos. La misma dificultad se traslada al estudio de sus diversos aspectos etiológicos, epidemiológicos, patogénicos, clínicos o terapéuticos. Ello hace del intento de revisar la información disponible una tarea tan apasionante como improba, aun limitando la perspectiva a los últimos años. La presente tentativa ha recurrido a enfocar la revisión sobre un número reducido de cuestiones de la mayor relevancia conceptual, clínica o terapéutica. No siendo una revisión convencional, con su alcance acotado, la fórmula trata de satisfacer el interés, evitando la superficialidad impuesta por la brevedad y la extensión requerida por la mayor profundidad en la respuesta.

¿Cuándo comienza la sensibilización alérgica?

Sólo algunos individuos atópicos desarrollan asma, pero la coincidencia de hiperreactividad cutánea a uno o más alergenos y la aparición de asma en el niño de edad escolar y el adulto es muy alta¹, y sugiere que la atopía es un importante factor de riesgo en la aparición de asma.

En el adulto, la atopía se asocia a la expresión de inmunidad específica a alergenos, caracterizada por la producción por los linfocitos T colaboradores tipo 2 (T_{H2}), de citocinas como la IL-4 e IL-5, que promueven la producción de IgE y de eosinofilia^{2,3}. La información actual sugiere que la compartimentación de la respuesta específica de las células T a los alergenos en los denominados patrones T_{H1} y T_{H2} ocurre en el niño antes de los 5 años⁴. El cebado inicial de las células T ocurre generalmente a través de la placenta⁵, en particular por alergenos a los que la madre ha estado expuesta en el último trimestre del embarazo⁶. En el período fetal, el fenotipo de citocinas de las células T es característicamente T_{H2} ⁷. Pero hacia los 5 años de edad casi todos los niños han regulado por reducción su reactividad de células T a los alimentos⁴ y paralelamente han desarrollado por desviación inmunológica células T_{H1} con memoria para alergenos inhalados en el caso de los niños no-atópicos o incrementando las células T_{H2} con memoria si son atópicos^{6,8}.

Así, mientras el patrón de respuesta predominante en la vida intrauterina es el T_{H2} , a partir del naci-

miento la respuesta T_{H2} a alergenos inhalados va disminuyendo su intensidad en el niño no atópico. La situación inversa se observa en el niño que a la edad de 2 años ha desarrollado atopía. A dicha edad el atópico muestra ya una respuesta T_{H2} consolidada y asociada a déficit de producción de interferón-γ⁹. La creciente tendencia al fracaso de la mencionada desviación inmunológica hacia la respuesta T_{H1} , que permite el predominio de la T_{H2} , parece estar en la base del aumento de prevalencia de la atopía y del asma, observado recientemente en países desarrollados.

Una vez desarrollada la alergia sigue sin haber una explicación satisfactoria al hecho de que niveles de hipersensibilidad aparentemente similares y a los mismos alergenos se manifiesten clínicamente en unos individuos como dermatitis atópica, en otros como rinitis y en otros como asma.

En el caso del asma el problema es particularmente complejo: una mayoría de asmáticos son alérgicos a uno o más alergenos y sólo unos cuantos desarrollan asma persistente. Parecería como si fuera necesario que el daño inflamatorio mediado por la reacción T_{H2} tuviera que superar un determinado nivel y mantenerlo para producir el proceso crónico. El factor o factores necesarios para ese paso no se han identificado, pero podrían ser exógenos (infecciones víricas, aumento de los alergenos inhalados, partículas no alergénicas como las procedentes de la combustión del diesel, tabaquismo materno en el embarazo, etc.). También podrían invocarse factores endógenos como el fracaso de los mecanismos inmunorreguladores del epitelio bronquial. Es decir, el fracaso de los mecanismos de tolerancia, que afectaría directamente a la función de las células dendríticas (presentadoras de antígeno) y a los macrófagos, en particular a través de un gran aumento de la citocina GM-CSF¹⁰. Estas posibilidades patogénicas son revisadas en detalle por Holt et al¹¹ y Jordana y su grupo¹², muy recientemente. En todo caso puede decirse que la sensibilización alérgica comienza probablemente en las primeras fases de la vida extrauterina, y es demostrable ya hacia los 2 años.

¿Qué papel tienen las infecciones en el asma?

Las infecciones, como otras agresiones generales, tienen un efecto desestabilizador y acentuador de cualquier proceso patológico importante, y el asma no es una excepción. Lo particular y paradójico en el caso del asma es que las infecciones pueden tener consecuencias muy diferentes según el momento o la fase evolutiva en la que inciden.

La hipótesis patogénica del comienzo del proceso asmático, la aparición de la alergia en el individuo ató-

Correspondencia: J. Sanchis.

Departamento de Neumología.

Hospital Santa Creu i Sant Pau.

Avd. Antonio Marfa Claret, 167.

08025 Barcelona.

Correo electrónico: jsanchis@hsp.santpau.es

Aceptado para su publicación el 15 de febrero de 2001.

pico, mencionada en el apartado anterior, propugna el desarrollo predominante de las respuestas tipo T_{H2} , en detrimento de las T_{H1} en las primeras fases de la vida extrauterina. Los estímulos alergénicos para este sesgo de la respuesta inmunitaria se producirían en esta edad por vía entérica¹³.

La importancia del contacto con antígenos microbianos y el establecimiento de mecanismos de desviación inmunológica¹⁴, para favorecer la maduración correcta de las respuestas tipo T_{H1} frente al sesgo T_{H2} , característico del asma, resaltan el interés y vigencia de la denominada *hipótesis de la higiene*¹⁵, inicialmente propuesta para explicar la epidemiología de la fiebre del heno y el aumento de prevalencia de los procesos alérgicos. La hipótesis postula que la infección en fases tempranas de la vida protege contra la aparición de atopia y de las enfermedades relacionadas con la atopia. Al mejorar las condiciones higiénicas y disminuir las infecciones infantiles en los países desarrollados, disminuirían los estímulos de la respuesta T_{H1} y se produciría un sesgo hacia el tipo T_{H2} , relacionado con la alergia mediada por IgE³, al permitir después del nacimiento el refuerzo de las respuestas T_{H2} características del período intrauterino. La hipótesis es muy atractiva y satisface parte de los requisitos para explicar el aumento de incidencia de la atopia y de los procesos alérgicos, aunque en el caso del asma la explicación sería más compleja^{16,17}. Los sibilantes en niños preescolares se asocian con infecciones respiratorias, y en los niños escolares se asocian primariamente con la atopia¹⁶. De forma que los niños más expuestos a las infecciones por otros niños en casa o en la guardería presentan sibilantes con mayor frecuencia durante los primeros años. Pero el asma es menos frecuente en los niños más expuestos a infecciones en los primeros 6 meses de vida¹⁸. Estas observaciones sugieren que la disminución del número de niños en la familia y el mayor nivel de higiene en el hogar, que disminuyen el contagio infeccioso, pueden estar influyendo en el aumento de los procesos alérgicos observado en los últimos 30 años¹⁵.

El aumento de vacunaciones en la infancia, más que la disminución de infecciones, ha sido otra posibilidad también propuesta como factor contribuyente al aumento de incidencia del asma. En este sentido apuntan los datos de niños de África Occidental no vacunados, que padecieron sarampión y mostraban una sensibilidad a pruebas cutáneas muy inferior a los vacunados¹⁹. También se ha relacionado a la vacunación contra la *B. pertussis* con el aumento de la incidencia de asma²⁰. Los estudios que relacionan las infecciones con el asma han dado lugar, además, a otras hipótesis patogénicas que, al igual que las anteriores, no son fácilmente refutables, como la que propugna una relación causal entre el uso de antibióticos en las infecciones tempranas y la aparición de la alergia²¹.

Por otro lado es un hecho ampliamente reconocido que las infecciones víricas son desencadenantes importantes de exacerbación del asma, tanto en el niño como en el adulto²²⁻²⁴. A la edad de 7 años el as-

ma seguía prevaleciendo más en un grupo de niños que habían sufrido bronquiolitis por virus sincitial respiratorio en su primer año de vida que en la población control²⁵. Pero la crítica a esta observación es que los niños con bronquiolitis de este y otros estudios constituyan una selección motivada porque en ellos la bronquiolitis vírica había sido suficientemente grave como para requerir hospitalización. La selección podía haber actuado, también, destacando a aquellos niños con anomalías añadidas de vías respiratorias o atopia previa. Hay abundantes datos que indican que el aumento de sibilantes tras una infección vírica respiratoria no se mantiene en años posteriores¹⁸, por lo que el posible papel de la infección vírica como favorecedora del desarrollo del asma permanece incierto.

Además de las infecciones víricas, también se ha incriminado a las bacterianas en las exacerbaciones asmáticas. Así, el *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* y la *Moraxella catarrhalis* son clínicamente relevantes, en particular si el asma coincide con sinusitis, lo que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de la exacerbación. Otros dos microorganismos aparecen frecuentemente en la literatura relacionados con la patogenia del asma: el *Mycoplasma pneumoniae* y la *Chlamydia pneumoniae*. Los estudios son numerosos, pero en su mayoría observacionales o epidemiológicos, con un diseño y tamaño muestral que no permiten hasta ahora pasar de la sugerencia. Una detallada revisión es la llevada a cabo recientemente por Monica Kraft²⁶.

¿Pueden los asmáticos dejar de serlo?

Como tantos otros aspectos del asma, su historia natural es difícil de describir, pese a los numerosos estudios disponibles. Un análisis general comienza por distinguir dos períodos evolutivos: el asma en el niño y en el adulto. En los dos, los datos son ciertamente conflictivos, lo que entre otras razones se debe a las diferencias en selección de la población de estudio, su edad al comienzo del mismo, la definición de asma utilizada, la duración del seguimiento y las variables de resultado usadas en la valoración. Estos aspectos tienen especial trascendencia en los estudios referidos a niños²⁷. En el adulto hay que añadir otra complicación: la posible confusión clínica entre asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En el niño no atópico, la historia de sibilantes leves se relaciona en los primeros años con la pequeñez de sus vías respiratorias y generalmente desaparece con el crecimiento pulmonar posterior. La remisión también puede observarse en algunos niños atópicos, pero su pronóstico es peor si la función pulmonar permanece más pequeña que en el sano, si muestra hiperrespuesta bronquial, signos marcados de atopia y otra enfermedad atópica concomitante. En un estudio australiano de una muestra aleatoria de niños de 7 años realizado en 1963 se seleccionaron aquellos que referían una historia de «bronquitis con sibilantes». Dichos niños fueron seguidos a intervalos, el último de los cuales, a los 35 años de edad²⁸,

mostraba que el 20% tenía síntomas al menos semanalmente, el 15% refería síntomas en los últimos 3 meses y en otro 15% los síntomas eran infrecuentes y anteriores a los últimos 3 meses. Así pues, el 50% de aquellos niños con sibilantes en la niñez eran asintomáticos a la edad de 35 años. Otro estudio, igualmente amplio (18.000 niños) y prolongado hasta los 33 años de edad en Gran Bretaña²⁹ mostró también una reducción importante en el número de individuos con síntomas entre la niñez y la adolescencia, pero la reaparición significativa de los síntomas en el adulto, hecho primariamente ligado a la atopía y al hábito de fumar en la adolescencia y la juventud.

La práctica clínica habitual indica que la gravedad del asma cambia poco a lo largo de los años si se hace abstracción del control de síntomas logrado con el tratamiento adecuado. El niño que padece más síntomas en la infancia suele mostrar el asma más intensa en el período escolar y más tarde en su vida^{28,29} si otros factores de riesgo no intervienen (ver más adelante). Basándose en esta observación, Castro-Rodríguez et al³⁰ han desarrollado un índice clínico para definir el riesgo del asma aparecida en los primeros años de la niñez. El índice se construye con seis datos clínicos fáciles de obtener: frecuencia de sibilantes, sibilantes sin resfriados, historia de eczema, historia de asma en los padres, eosinofilia y rinitis alérgica. Su valor predictivo negativo es alto (86,5% a 93,9%) y el positivo bastante inferior (26% a 32%). En un estudio de asma en el adulto³¹, prolongado durante 25 años, la remisión (definida como ausencia de síntomas, un volumen espiratorio máximo en 1 segundo [FEV₁] normal y respuesta bronquial normal) se observó en el 10,5% de los pacientes. La remisión se asoció a menor edad en la primera visita, mejor función pulmonar y sexo masculino. Como en el niño, el adulto con asma más leve tiene más posibilidades de remisión, aunque menos que el niño; sólo un 10%-15%. La mayoría de asmáticos adultos muestra con el tiempo una disminución del FEV₁ postbroncodilatador y su obstrucción se va haciendo más irreversible. A medida que la edad del asmático aumenta, las posibilidades de remisión son menores (alrededor del 6%³²).

La influencia de la atopía en el adulto es controvertida y los factores de riesgo de muerte por asma incluyen la edad mayor, el tabaco, la reducción de la función pulmonar y la hiperrespuesta bronquial moderada o intensa. El tratamiento mejora la función pulmonar, reduce la hiperrespuesta y mejora la calidad de vida, pero su efecto sobre la historia natural de la enfermedad no está establecido³³. Los factores de riesgo asociados con el empeoramiento del asma, identificados en diversos estudios longitudinales son: el sexo femenino, el tabaco ambiental en la infancia, el tabaquismo en la adolescencia y el adulto, la edad de comienzo de los síntomas, la gravedad en la niñez, la intensidad de la alteración de la función pulmonar en la niñez, la reversibilidad al broncodilatador, la duración del asma y el retraso en iniciar el tratamiento con esteroides³³.

Los estudios aleatorios controlados han demostrado que la evitación alérgica (ácaros del polvo doméstico)

produce una mejoría de los síntomas y la hiperrespuesta bronquial en niños y adultos sensibilizados^{34,35}. El efecto de la evitación a largo plazo se ha estudiado en el asma ocupacional por diversos agentes causales³⁶ y en pacientes que sufrieron la epidemia de asma por soja, registrada en Barcelona³⁷. Los datos indican una mejoría producida en los dos primeros años tras la epidemia y su posterior estancamiento.

¿Qué es el remodelado bronquial?

En relativamente poco años el asma ha pasado de considerarse un trastorno funcional del músculo liso, que hace contraer las vías respiratorias demasiado y demasiado fácilmente³⁸, a ser vista como un tipo especial de inflamación de la mucosa bronquial, con su proceso específico de agresión y reparación. Para describir parte de los cambios producidos en la pared bronquial con la reparación se usa actualmente el término *remodelado*.

En 1922, Huber y Koessler³⁹ describieron las alteraciones pulmonares de 21 pacientes que habían fallecido por asma. La luz de muchos bronquios estaba ocupada por tapones de moco denso y la pared bronquial intensamente infiltrada por células y engrosada. En los bronquios de >2 mm de dm, el espesor de la capa subepitelial, el de la capa muscular y el total de la pared estaban aumentados. Estudios posteriores, con técnicas más depuradas, demostraron que el calibre interno bronquial estaba preservado, pero el perímetro externo variaba mucho. El aumento del músculo liso se debía a hiperplasia en los bronquios mayores, y predominantemente a la hipertrofia en las vías pequeñas⁴⁰. Pero lo que ha recibido mayor atención por su aspecto característico en la inflamación asmática es la hialinización de la matriz extracelular por debajo de la membrana basal epitelial: mientras la lámina rara y la densa están preservadas, la lámina reticular está muy engrosada por fibras de colágeno (tipos III, V y, algo menos, I) y fibronectina⁴¹. Dadas las características de este depósito, su origen se supone mesenquimal y se atribuye a los miofibroblastos⁴². Además de las alteraciones subepiteliales, el remodelado incluye las alteraciones del epitelio⁴³, vasos sanguíneos⁴⁴ y células secretoras de moco⁴⁵.

Así pues, el proceso reparador proliferativo desestructura profundamente la pared bronquial y cambia su comportamiento de forma permanente y cambiante a la vez, dado el carácter variable de las alteraciones y de la importante infiltración celular asociada. Determinados hechos hacen del remodelado, sin embargo, una característica exclusiva y paradójica del asma. Por un lado, el depósito de colágeno en la lámina reticular es demostrable por debajo de la membrana subepitelial incluso antes de que aparezcan los síntomas de asma⁴⁶, pese a que parecería que estos cambios requerirían una duración prolongada de la enfermedad. Los niños que posteriormente desarrollarían asma mostraron además eosinófilos en la lámina propia y mayor grosor de la reticular. El remodelado se ha comprobado también en la biopsia bronquial de enfermos con asma leve, estable,

asintomática y con espirometría normal, sin tratamiento⁴⁷. El significado de la fibrosis subepitelial es, por consiguiente, incierto. No se han observado correlaciones entre el grosor de la pared de bronquios grandes y los indicadores funcionales de gravedad del asma⁴¹. Otro hecho paradójico es que los cambios estructurales del remodelado, que incluyen la fibrosis subepitelial, puedan ser susceptibles de mejora con el tratamiento con esteroide inhalado⁴⁸, aunque parece más lógico que sea más fácil prevenir su desarrollo, y esto da soporte a la conveniencia del tratamiento temprano y prolongado⁴⁹.

¿Es la obstrucción del asma realmente reversible? Asma, obstrucción irreversible y lago Ness

Aunque el asma se define clásicamente como una obstrucción reversible del flujo aéreo y así se mantiene, e incluso desaparece en muchos enfermos con asma leve, en otros la reversibilidad va reduciéndose y la obstrucción se hace más fija. En una proporción menor, la limitación del flujo se transforma en irreversible, pese a un tratamiento correcto y a la ausencia de elementos de riesgo como el tabaco o la contaminación ambiental^{50,51}. La función pulmonar (FEV₁) disminuye aceleradamente, incluso a pesar del tratamiento con esteroide sistémico⁵¹.

Lange et al⁵² analizaron los datos de un estudio longitudinal de la población general de Copenhague entre 1976 y 1994. En los individuos que se identificaron como asmáticos, el FEV₁ disminuyó a lo largo del tiempo sustancialmente más que en los no asmáticos. El tabaco acentuó la reducción en ambos grupos. Además, la hipersecreción bronquial crónica fue un marcador significativo de mayor reducción del FEV₁ en los asmáticos, tanto en los fumadores como en los no fumadores. También Ulrik et al⁵³ encontraron una reducción acelerada del FEV₁ en 143 asmáticos adultos seguidos durante 10 años. Pero notaron, además, que la pérdida de FEV₁ era mayor en los enfermos con asma intrínseca que en los atópicos, extrínsecos. Una mayor respuesta al broncodilatador se asoció a una reducción de FEV₁ más pronunciada en el asma intrínseca.

Todos estos estudios y otros similares presentan el asma como un proceso capaz de generar obstrucción crónica, irreversible, independientemente de otros factores causales conocidos como el tabaco. Sus autores son conscientes de las dificultades diagnósticas y semánticas. Y en los estudios se menciona frecuentemente la *hipótesis holandesa*. Propugnada por Orie et al⁵⁴ en 1961, dicha hipótesis propone que la hiperrespuesta bronquial y la atopia son marcadores de una constitución particular que predispone al desarrollo de EPOC. Según los autores holandeses, este proceso incluiría el asma crónica y lo que hoy día se entiende por EPOC (limitación crónica del flujo aéreo con o sin hipersecreción bronquial crónica). La hipótesis contrastaba de plano con la propuesta por autores británicos, que consideraban la hipersecreción bronquial como el marcador de in-

fecciones respiratorias recurrentes que acabarían causando limitación crónica del flujo aéreo. La hipótesis holandesa, pues, destacaba la importancia de factores endógenos, de predisposición congénita, mientras la británica señalaba los exógenos, como el tabaco y la contaminación atmosférica, en la causa de la EPOC. Además unificaba el asma con la EPOC.

Los estudios epidemiológicos, y más recientemente los genéticos, han separado la atopia de la hiperrespuesta bronquial. Por otra parte han generado serias dudas sobre el papel de la atopia como factor de riesgo en la EPOC⁵⁵. En el lado positivo debe apuntarse que la hiperrespuesta sí es un factor de riesgo para la reducción acelerada del FEV₁, es decir, la limitación del flujo aéreo⁵⁶. Aunque es frecuente observar destrucción enfisematoso de parénquima pulmonar y gran pérdida de retracción elástica en el estadio terminal de la EPOC, también es cierto que hay enfermos en esta fase prácticamente sin enfisema demostrable y con engrosamiento y fibrosis de la pared bronquial debidos al remodelado en un proceso de bronquiolitis obstructiva crónica que, además, pone de manifiesto la importancia de las vías respiratorias pequeñas. El reconocimiento de la patología de vías aéreas pequeñas en el asma y su trascendencia en el desarrollo de obstrucción crónica es un hecho de renovado interés en los últimos años⁵⁷.

Consecuencia de todo esto es el reconocimiento de que la heterogeneidad del asma y la EPOC hace impensable que su patogenia pueda explicarse por entero con una sola hipótesis. Sin embargo, la demostración de que en el asma puede producirse un deterioro progresivo de la función pulmonar convierte el asma crónica en un factor de riesgo para la limitación crónica del flujo aéreo, independiente de y sinérgico con el tabaco, y causa además de un aumento de su mortalidad⁵⁸. Asimismo, la importancia patogénica en el asma de los factores perinatales y su influencia en el deterioro ulterior de la función pulmonar devuelven a la hipótesis holandesa el mérito de proponer un «factor constitucional» básico también para la EPOC. La propuesta generó un enorme volumen de estudios a favor y en contra que han llevado al reconocimiento del papel del asma como vía de llegada a la EPOC y de la importancia relativa de la hiperrespuesta bronquial y la atopia en ambos procesos.

Uso de esteroides inhalados: ¿cuándo comenzar y para qué, cómo y con qué dosis?

¿Cuándo y para qué?

La observación de graves alteraciones inflamatorias en los bronquios de enfermos fallecidos durante una crisis de asma es un hecho conocido y difundido de antiguo³⁹. Lo que no ha trascendido tanto es la existencia de inflamación significativa en la mucosa bronquial de enfermos con asma leve y de reciente aparición^{59,60}. La primera implicación clínica de esta observación es que los enfermos con asma deben tratarse con un antiinflamatorio desde el principio de su enfermedad. Además, el control de la inflamación

puede modificar el porvenir de la enfermedad⁶¹. En este sentido, las más recientes actualizaciones de las guías internacionales para el manejo del asma^{62,63} recomiendan iniciar la administración de esteroide inhalado en el asma leve persistente, es decir, cuando el paciente, que mantiene una función pulmonar y actividad normales, necesita usar de forma continua un broncodilatador tres veces o más por semana para aliviar sus síntomas. Repasemos brevemente las pruebas que justifican dicha recomendación.

Hasta la fecha el estudio de referencia para justificar el uso de esteroide inhalado en el asma leve es el de Haahtela et al^{61,64}. Dichos autores administraron 1.200 µg/día de budesonida o 750 µg/día de terbutalina a un grupo de 103 asmáticos, observados durante 3 años, en quienes el asma había aparecido en el año previo. Las conclusiones más importantes fueron que el comienzo temprano del tratamiento puede conseguir el control del asma, normalizar la función pulmonar, reducir la hiperrespuesta bronquial y mantener dicho control después de 2 años tras reducir la dosis de budesonida a 400 µg/día. Pero si a los 2 años se interrumpe el esteroide, sólo un tercio de enfermos mantiene el beneficio conseguido, el resto retorna casi hasta los niveles iniciales. La persistencia del beneficio parece relacionada con la gravedad del asma y la duración del tratamiento. Así, en otros estudios se observó la desaparición rápida cuando el tratamiento del asma moderada duró sólo 6 semanas⁶⁵, mientras que se mantuvo al menos por 3 meses si el tratamiento tuvo 1 año de duración⁶⁶. En cuanto a la rapidez de aparición del beneficio, en el asma leve puede establecerse con seguridad ya a las 6 semanas, usando una dosis diaria de esteroide de 200 a 400 µg de budesonida⁶⁷.

Otro elemento que refuerza el interés de comenzar pronto es la observación de una relación inversa entre la mejoría de la función pulmonar y la duración de los síntomas antes de comenzar el tratamiento; de forma que si la historia de síntomas se remontaba a más de 2 años atrás, el beneficio fue menor⁶⁹. Pero, a diferencia de los citados anteriormente, estos datos proceden de un estudio no doble-ciego y requieren confirmación por otras investigaciones.

El tratamiento con esteroide inhalado en el asma leve se ha comparado también en niños a la sola administración de un agonista adrenérgico β_2 de efecto persistente, salmeterol⁶⁹ y a la de nedocromil⁷⁰. En ambos casos la superioridad del efecto antiinflamatorio del esteroide ha quedado fuera de duda.

El uso de esteroide en una fase precoz del asma podría prevenir el deterioro de la función pulmonar del asma crónica e incluso induciría su remisión⁷¹. Puesto que hasta en el asma leve persistente la pared bronquial está ya engrosada y el engrosamiento aumenta con la gravedad, el efecto antiinflamatorio del esteroide actuaría contra el desarrollo de la obstrucción fija que, en mayor o menor grado, acompaña al asma crónica^{72,73}. Por otra parte, el estudio de Blais et al⁷⁴ mostró que el uso regular de esteroide inhalado, iniciado en el primer año desde el diagnóstico de asma, redujo en un 80% el riesgo de hospitalización por asma en comparación con el tratamiento de teofilina.

¿Cómo y con qué dosis?

La guía británica recomienda comenzar con una dosis alta y reducirla después una vez conseguido el control de las manifestaciones asmáticas⁶². Se conseguiría así más rápidamente el control y mejoraría el cumplimiento del paciente. Sin embargo, diversos estudios posteriores dejan sin fundamento dicha recomendación. Así, Van der Molen et al⁷⁵ analizaron la posible ventaja de comenzar con 800 µg/día frente a dosis de 200 µg/día de budesonida (Turbuhaler) en el asma leve de reciente aparición, y no encontraron diferencias en los síntomas ni flujo máximo espiratorio a las 4 semanas de comenzar el tratamiento. Además pudieron mantener el beneficio conseguido continuando con sólo 200 µg en dosis única diaria. Gershman et al⁷⁶ en un grupo de asmáticos sin tratamiento previo con esteroide y con síntomas estudiaron el efecto de 1.000 µg y de 100 µg de fluticasona durante 6 semanas. Las únicas diferencias observadas lo fueron en la mayor reducción del número de eosinófilos en esputo y en el uso de broncodilatador a demanda con la dosis de 1.000 µg. Estos hallazgos no justificarían por sí mismos, la conveniencia de comenzar con dosis altas. No obstante, a favor de éstas habría que citar el trabajo de Tukiainen et al⁷⁷. Dichos autores tampoco observaron diferencias en los síntomas ni en el flujo máximo entre 800 µg y 200 µg/día de budesonida. Pero sí detectaron cambios significativos en la reducción de la hiperrespuesta bronquial, el número de eosinófilos en sangre, la proteína catiónica y proteína X eosinofílica en suero. Todo ello indicaría la superioridad del efecto antiinflamatorio de la dosis mayor.

Podría argumentarse que en el asma leve apenas habría margen de mejora para destacar la superioridad de la dosis alta. Pero Reddel et al⁷⁸ en enfermos con asma moderada o grave analizaron las posibles diferencias de comenzar con 3.200 µg (dosis verdaderamente alta) o 1.600 µg de budesonida (Turbuhaler). Esta última fue suficiente para conseguir un control óptimo en 8 a 16 semanas, sin diferencias importantes respecto a la dosis superior. Aunque ésta redujo antes la hiperrespuesta bronquial. Por lo dicho, la justificación del uso inicial de dosis altas no parece todavía suficientemente sólida.

Unas pocas palabras tan sólo referidas a la reducción de dosis una vez obtenido el control del asma. La mayoría de los estudios analizan tratamientos de 1 a 12 semanas, algunos de sólo 4 semanas⁷⁵, para después reducir la dosis. El beneficio observado en los síntomas parece aumentar desde el inicio hasta al menos las 6 a 12 semanas. El aumento es más lento y prolongado en la hiperrespuesta bronquial^{61,64}. Además, la mejora no sólo depende del tiempo, sino también de la dosis, cuando se trata asma moderada o grave⁷⁹.

De la discusión sobre las dosis y la lectura de las guías internacionales se desprende cierta imprecisión a la hora de clasificarlas como baja, media o alta. De forma general puede decirse que hasta los 400 µg se consideran dosis bajas para el adulto. De 400 a 800,

son dosis medias. Por encima de 800 a 1.200 son ya dosis altas. Esto en lo que se refiere a la beclometasona o a la budesonida. La fluticasona ofrece unas equivalencias de potencia y efectos secundarios que en microgramos, corresponden a la mitad de dosis. El sistema de inhalación entra también en consideración: el turbuhaler deposita en el pulmón aproximadamente el doble de fármaco que el inhalador de cartucho presurizado, lo que debe tenerse en cuenta para ajustar la dosis⁸⁰.

¿Cuándo sí y cuándo no administrar agonistas β_2 ?

Dos hechos relativos al uso de agonistas β_2 (AB) en el tratamiento del asma han adquirido importancia en los últimos años. Su interés los hace merecedores de un breve comentario antes de responder a la pregunta que encabeza el apartado. El primero se refiere a los receptores β_2 y, concretamente, a mutaciones en el ácido nucleico del receptor; entre ellas, las variantes en su secuencia de aminoácidos⁸¹. Una de las variantes más frecuentes, la denominada Arg-16, en la que la arginina sustituye a la glicina en la posición 16, se corresponde con un aumento de 2 veces el número de exacerbaciones en asmáticos homocigotes, tratados crónicamente con salbutamol en pauta fija⁸². Otros estudios⁸³ ofrecen la misma diferencia entre el uso pautado del salbutamol y la administración a demanda, con deterioro de la función pulmonar en homocigotes Arg-16. Este efecto no se ha observado con el salmeterol pautado.

El segundo de los hechos se refiere a la estructura espacial de los fármacos, disponibles actualmente sólo en forma racémica, que incluye los dos isómeros, dextrógiro y levógiro, al 50%. La forma dextrógiro de los AB, y concretamente del salbutamol, es análoga a la adrenalina y responsable de los efectos broncodilatadores del fármaco. Por el contrario, la forma levógiro es el antianálogo y no se une al receptor β_2 ; su eliminación del compuesto puede reducir los efectos secundarios. La administración de los dos conjuntamente (salbutamol racémico) muestra pocas diferencias de broncodilatación con la del salbutamol dextrógiro puro. Pero en el enfermo con asma grave, que requiere mayores dosis, puede tener importancia. A las 3-4 horas de una sola dosis de salbutamol racémico, la forma dextrógiro ha disminuido mucho su concentración, pero la degradación de la levógiro es muy lenta y permite que se acumule, con lo que su concentración va en aumento. Las dosis siguientes no harán sino empeorar el problema⁸⁴. La disponibilidad de AB en forma dextrógiro pura puede reducir los efectos secundarios y aumentar el margen terapéutico de estos fármacos.

Respecto de la duración de efectos, se dispone actualmente de dos grupos de AB, los de acción corta, mejor dicho, acción media (ABAM), y los de acción larga (ABAL). Ejemplos de ABAM son el salbutamol y la terbutalina, con inicio de acción en el primer minuto y duración de 4 a 6 horas. Los ABAL están representados por el salmeterol y el formoterol, los dos

con una duración de 10 a 12 horas de su efecto broncodilatador y una rapidez de acción algo diferente. El salmeterol muestra broncodilatación significativa a los 10-15 minutos o más de la administración. El formoterol (2 a 3 minutos) es tan rápido como los ABAM. Las diferencias parecen estar relacionadas con el grado de lipofilia, menor en el caso del formoterol^{85,86}. La potencia relativa de sus dosis es de 1 a 4, similar a la existente entre las dosis recomendadas para cada uno. El formoterol es agonista pleno y el salmeterol, agonista parcial. Estos aspectos pueden producir diferencias en su modificación de la frecuencia cardíaca, la presión diastólica y la concentración plasmática de potasio y glucosa⁸⁷.

Centrados ya en la pregunta que encabeza el apartado, cada uno de los dos tipos, ABAM y ABAL, tiene su indicación óptima en circunstancias clínicas diferentes^{62,63}. Los ABAM son de elección en el asma intermitente, esporádica. Permiten el alivio rápido de unas molestias que se presentan con una frecuencia menor que la semanal o quincenal. En estas circunstancias no parece necesario administrar otros fármacos. Sirven también como medicación de rescate en el enfermo que recibe un antiinflamatorio como tratamiento de base y está razonablemente estable, pero tiene algunos síntomas (disnea, accesos de tos) ocasionales. Este uso permite detectar, a modo de indicador o semáforo, la aparición de una fase de inestabilidad, o la necesidad de aumentar la dosis de antiinflamatorio. Los ABAM son de elección en la crisis aguda. Pueden usarse a dosis altas, y la dosis puede titularse según la respuesta del flujo máximo espiratorio y de la frecuencia cardíaca, como índices prácticos de los efectos terapéuticos y adversos, respectivamente.

El uso principal de los ABAL es el apoyo al tratamiento antiinflamatorio con esteroide inhalado en el asma crónica moderada o grave. La adición consigue igual o más control de los síntomas, mejora de la función pulmonar y reducción de las exacerbaciones, que el aumento de dosis del esteroide. Mantiene así a una gran mayoría de pacientes con dosis moderadas de esteroide, a las que no se observan efectos secundarios de relieve con el uso continuado. Esta indicación está respaldada por estudios solventes en el niño y en el adulto⁸⁸⁻⁹², evidencias de las que carece el uso de ABAM pautados^{88,93}.

Actualmente se está estudiando el uso a demanda del formoterol para alivio rápido de síntomas extemporáneos aprovechando que el inicio de su acción es similar al del salbutamol⁹⁴. Por otro lado, la combinación de esteroide con ABAL ha comenzado a administrarse en asociación fija para situaciones clínicas estables con la intención de simplificar y facilitar el tratamiento⁹⁵. Donde los ABAL no estarían indicados es en el asma persistente, sea leve o no, como base de la terapéutica, en lugar del antiinflamatorio. Probablemente este mal uso es estimulado por la corticofobia, tan extendida entre médicos y pacientes. Pero la racionalidad y superioridad de centrar el tratamiento en el esteroide inhalado, comentada antes, se ha demostrado reiteradamente.

Conclusión

En el período fetal, el fenotipo de citocinas de las células T es el $T_{H}2$, y cambia más tarde al $T_{H}1$. A diferencia de lo que ocurre normalmente, el niño atópico muestra después del nacimiento una respuesta del tipo $T_{H}2$ ante alergenos inhalados, y la consolida ya hacia los 2 años, lo que parece estar en la base de la alergia. El papel de las infecciones en el asma es dual. En el primer período del desarrollo, las infecciones respiratorias podrían ser estimuladoras de la respuesta $T_{H}1$, lo que reduciría las posibilidades de desarrollar la respuesta alérgica, basada en el predominio $T_{H}2$. Más adelante, en el niño ya asmático, las infecciones son responsables de desencadenar exacerbaciones en más del 60% de las veces.

La historia natural del asma muestra dos períodos. El primero abarca hasta la adolescencia. Antes de los 5 años es difícil de determinar si la historia de sibilantes corresponde a asma. De los niños con atopía, sibilantes e hiperrespuesta bronquial a los 7 años, un 50% estará libre de síntomas y un 20% padecerá síntomas de asma semanalmente, a los 35 años. Los porcentajes de sanos y asmáticos dependerán, en parte, de la historia de atopía y del hábito de fumar. El segundo período, el del adulto, también puede conducir a la remisión, pero sólo en un 10% a 15% de los casos, y predominantemente entre los de asma más leve. Con los años, el porcentaje se reduce a alrededor del 6%. En el lado contrario, los enfermos con asma más grave y aquellos con factores de riesgo asociados (notoriamente, el tabaco y la hiperrespuesta bronquial intensa) tienden a desarrollar una obstrucción bronquial fija indistinguible de la observada en la EPOC. Aunque en grado diferente, tanto el asma leve como la grave muestran cambios estructurales o remodelado de la pared bronquial, con depósito subepitelial de colágeno. El tratamiento antiinflamatorio parece ser capaz de reducir esta desestructuración, y si se aplica temprana y prolongadamente, parece capaz de aminorar su desarrollo. Por esta razón se propugna actualmente la administración temprana y prolongada de esteroide inhalado.

Los AB de acción media se emplean como fármaco único en el asma ocasional, y en apoyo del esteroide como fármaco de rescate, no pautado, para el alivio rápido de síntomas. Se usan, además, a dosis altas en las crisis de asma. Los AB de acción larga tienen su principal indicación, pautados a dosis fija, en el asma moderada o grave como apoyo del esteroide inhalado. No están indicados en el asma leve como fármaco único.

BIBLIOGRAFÍA

- Woolcock AJ, Peat JR, Trevillion LM. Is the increase in asthma prevalence linked to increase in allergen load? *Allergy* 1995; 50:935-940.
- Wierenga EA, Snoek, de Groot C, et al. Evidence for compartmentalisation of functional subsets of CD 2+T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 1990; 144:4.651-4.656.
- Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for the «natural» immune response? *Immunol Today* 1992; 13:379-381.
- Yabuhara A, Macaubas C, Prescott SL, et al. Th2-polarised immunological memory to inhaled allergens in atopics is established during infancy and early childhood. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1.261-1.269.
- Holt PG. Primary allergic sensitisation to environmental antigens: perinatal T-cell priming as a determinant of responder phenotype in adulthood. *J Exp Med* 1996; 183:1.297-1.301.
- Warner JA, Miles EA, Jones C, Quint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994; 24:423-430.
- Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T-cell responses towards the Th-2 cytokine profile. *J Immunol* 1998; 160:4.730-4.737.
- Piccinni MP, Beloni L, Giannarini L, et al. Abnormal production of T helper 2 cytokines interleukin-4 and interleukin-5 by T cells from newborns with atopic parents. *Eur J Immunol* 1996; 26:2.293-2.298.
- Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly P, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353:196-200.
- Stämpfli MR, Wiley RE, Neigh GS, et al. GM-CSF transgene expression in the airway allows aerosolized ovalbumin to induce allergic sensitization in mice. *J Clin Invest* 1998; 102:1.704-1.714.
- Holt PG, Macaubas C, Strumble PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999; 402 (suppl):B12-B17.
- Ritz SA, Gajewska BU, Stampfli MR, Jordana M. Determinants of the immune-inflammatory response in allergic airways. *Inflammation J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:s206-s212.
- Holt PG. Environmental factors and primary T cell sensitisation to inhaled allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollutants. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6:1-10.
- Holt PG, Sly PD, Björksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:53-58.
- Strachan DP. Hayfever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299:1.259-1.260.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52:946-952.
- Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000; 55:239-244.
- 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; 343:538-543.
- Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347:1.792-1.796.
- Odent MR, Culpin EE, Khnmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994; 272:592-593.
- Lewis S. Infections in asthma and allergy. *Thorax* 1998; 53:911-912.
- Busse WW. Respiratory infections: Their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:671-683.
- Schwarze J, Gelfans EW. The role of viruses in development of exacerbation of atopic asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:279-287.
- Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *Br Med J* 1993; 307:982-986.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurborgsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1.501-1.507.
- Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:301-313.
- Sears MR. Growing up with asthma. The two thirds with milder symptoms should grow out of asthma. *BMJ* 1994; 309:72-73.
- Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibert M, Bowes G, Olinsky A. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *BMJ* 1994; 309:95-96.
- Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British Cohort. *BMJ* 1996; 312:1.195-1.199.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1.403-1.406.
- Panhuyzen CIM, Vonk JM, Koeter GH, et al. Adult patients may outgrow their asthma. A 25 year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1.267-1.272.
- Ronmark E, Jonsson E, Lundback B. Remission of asthma in the middle aged and elderly: report from the obstructive lung disease in Northern Sweden study. *Thorax* 1999; 54:611-613.
- Sears MR. Consequences of long-term inflammation. The natural history of asthma. *Clin Chest Med* 2000; 21:315-329.
- Dorward AJ, Colloff MJ, Mackay NS, McSharry C, Thomson NC. Effect of house dust suite avoidance measures on adult atopic asthma. *Thorax* 1988; 43:98-102.

35. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:135-138.
36. Newman Taylor AJ. Occupational asthma. *Postgrad Med J* 1988; 64:505-510.
37. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999; 54:670-674.
38. Woolcock AJ. Asthma. En: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1994;1:288-1.330.
39. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922; 30:689-760.
40. Ebina M, Takahashi T, Chiba T, Motomiya M. Cellular hypertrophy and hyperplasia of airway smooth muscles underlying bronchial asthma: a 3-D morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:720-726.
41. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; i:520-524.
42. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:507-511.
43. Campbell AM. Bronchial epithelial cells in asthma. *Allergy* 1997; 52:483-489.
44. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:229-233.
45. Takizawa T, Thurlbeck WM. Muscle and mucus land size in the major bronchi of patients with chronic bronchitis, asthma and asthmatic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104:331-336.
46. Warner JO. Bronchial hyperresponsiveness, atopy, airway inflammation, and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9:56-60.
47. Beasley R, Roche R, Roberts J A, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:806-817.
48. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1.043-1.051.
49. Redington AE, Howarth PH. Airway wall remodelling in asthma. *Thorax* 1997; 52:310-312.
50. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 9:131-136.
51. Backman KS, Greenberger PA, Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with «irreversible asthma». *Chest* 1997; 112:1.234-1.240.
52. 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; 339:1.194-1.200.
53. 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; 47:14-18.
54. Orie NGM, Smits HJ, De Uries K. The host factor in bronchitis. En: Orie NGM, Smits HJ, eds. *Bronchitis: an international symposium*. Assen, Holanda: Royal van Gorcum, 1961.
55. Pride NB, Burrows B. Development of impaired lung function: natural history and risk factors. En: Calverley P, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Londres: Chapman & Hall, 1995.
56. Rijcken B, Weiss ST. Longitudinal analyses of airway responsiveness and pulmonary function decline. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:s246-s249.
57. Kraft M. The distal airways: are they important in asthma? *Eur Respir J* 1999; 14:1.403-1.417.
58. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J, por The Copenhagen City Heart Study Group. Mortality in adults with self-reported bronchial asthma. A study of the general population. *Lancet* 1996; 347:1.285-1.289.
59. Jeffrey PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1.745-1.753.
60. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:697-704.
61. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331:700-705.
62. British Asthma Guidelines Co-ordinating Committee. British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 52:s1-s21.
63. National Heart, Lung and Blood Institute. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI Workshop Report (Rev 1998). HiH Publication n.º 96-3.659.
64. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al. Comparison of a 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325:388-392.
65. Vathen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1.317-1.321.
66. Juniper EF, Kline PA, Vanzieghem MA, Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased use: a randomised controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:483-489.
67. Lorentzon S, Boe J, Eriksson G, Persson G. Use of inhaled corticosteroids in patients with mild asthma. *Thorax* 1990; 45:733-735.
68. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in Asthma. *Chest* 1995; 108: 1.228-1.234.
69. Verberne MPH, Frost C, Roorda RJ, Van der Laag H, Kerrebijn KF and The Dutch Paediat. Asthma St. Group. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:688-695.
70. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1.054-1.063.
71. Juniper EF, Kline PA, Vanzieghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non-steroid dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:832-836.
72. Boulet LP, Turcotte H, Lavigette M, et al. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1.308-1.313.
73. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 151.518-1.523.
74. Blais L, Suissa S, Boivin JF, Ernst P. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 1998; 53:1.025-1.029.
75. Van der Molen T, Meyboom-de Jong B, Mulder HH, Postma DS. Starting with a higher dose of inhaled corticosteroids in primary care asthma treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:121-125.
76. Gershman NH, Wong HH, Lin JT, Fahy JV. Low dose and high dose fluticasone propionate in asthma: effects during treatment and after treatment is stopped. *Er Respir J* 2000; 15:11-18.
77. Tukiainen H, Taivainen A, Majander R, et al. Comparison of high and low dose of the inhaled steroid, budesonide, as an initial treatment in newly detected asthma. *Respir Med* 2000; 94:678-683.
78. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000; 15:226-235.
79. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings BH, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:288-298.
80. Thorsson L, Edsbacker S, Conradson TB. Lung deposition of budesonide from turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler MDI. *Eur Respir J* 1994; 7:1.839-1.844.
81. Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:838-860.
82. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term β agonist use: influence of β_2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; 55:762-767.
83. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. The effect of polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:75-80.
84. Dhand R, Goode M, Reid R, Fink JB, Fahey PJ, Tobin MJ. Preferential pulmonary retention of (s)-Albuterol after inhalation of racemic albuterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1.136-1.141.
85. Anderson GP, Linden A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994; 7:569-578.
86. Moore RH, Khan A, Dickey BF. Long-acting inhaled β_2 -agonists in asthma therapy. *Chest* 1998; 113:1.095-1.108.
87. Guhan AR, Cooper S, Osborne J, Lewis S, Bennett J, Tattersfield AE. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax* 2000; 55:650-656.

88. Byrnes C, Shrewsbury S, Barnes OJ, Bush A. Salmeterol in paediatric asthma. *Thorax* 2000; 55:780-784.
89. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344:219-224.
90. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1.481-1.488.
91. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1.405-1.411.
92. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *B M J* 2000; 320:1.368-1.373.
93. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Herbison GP, Flannery EM. Increased inhaled bronchodilator vs increased inhaled corticosteroid in the control of moderate asthma. *Chest* 1992; 102:1.709-1.715.
94. Tattersfield A, Lofdahl CG, Postma DS, et al. On demand treatment: comparison of formoterol and terbutaline in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:A636.
95. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, et al. Combined salmeterol 50 µg and fluticasone propionate 250 µg in the Diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:527-534.