

Estado Actual de la Terapia Antiinflamatoria en el Tratamiento del Asma Bronquial

José A. Arguedas Quesada

Resumen

Esta es una revisión bibliográfica para analizar las evidencias sobre la efectividad y las limitaciones de los diversos medicamentos antiinflamatorios disponibles actualmente en el tratamiento farmacológico del asma bronquial, así como de la necesidad de nuevas terapias en este campo.

A pesar de múltiples medicamentos disponibles, la morbilidad y la mortalidad asociadas al asma bronquial ha aumentado en los últimos años. La tendencia actual en el tratamiento crónico del asma es la de implementar la utilización de los fármacos antiinflamatorios desde los estadios leves de la enfermedad. Diversas células y gran cantidad de mediadores endógenos intervienen en la reacción inflamatoria de las vías aéreas, lo que ha dificultado el desarrollo de un fármaco que sea suficientemente eficaz y seguro.

En los últimos años, los glucocorticoides inhalados han sido los fármacos más utilizados en ese sentido; a pesar de su eficacia comprobada, se han identificado inconvenientes en relación con su uso inadecuado y con el temor de efectos secundarios de dichos medicamentos, lo que disminuye la respuesta al tratamiento. La efectividad antiinflamatoria de los otros fármacos disponibles es limitada. El desarrollo reciente de fármacos que impiden la acción de los leucotrienos es una nueva esperanza para conseguir un mejor control de esta enfermedad.

Es indispensable que los médicos que brindan atención primaria conozcan la importancia de usar adecuada y racionalmente los fármacos antiinflamatorios disponibles para el tratamiento ambulatorio crónico de los pacientes asmáticos.

Abreviaturas: Asma bronquial, Inflamación, Farmacoterapia, Glucocorticoides, Teofilina, Agonistas beta-adrenérgicos, Cromoglicato de sodio, Nedocromil, Antileucotrienos.

Correspondencia:

Dr. José Agustín Arguedas Quesada
Depto. de Farmacología y Toxicología Clínica
Escuela de Medicina
Universidad de Costa Rica
San Pedro de Montes de Oca.

El asma bronquial es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial. Se calcula que, en términos generales, en las sociedades occidentales esta enfermedad afecta a cerca de un 5% de la población adulta y a un 10% de los niños¹; no obstante, en un estudio epidemiológico realizado en nuestro país se encontró una prevalencia del 23% en el grupo etario comprendido entre los 5 y los 17 años². Además de su frecuencia, es un padecimiento que generalmente tiene implicaciones importantes en la calidad de vida social, física, emocional y familiar del paciente³. A pesar de que se conoce ahora mejor la fisiopatología de este trastorno, y de que se cuenta con numerosos y potentes fármacos que combaten diversos componentes de la enfermedad, en los últimos años se ha notado a nivel mundial un aumento significativo en los internamientos hospitalarios y en la mortalidad causados por dicho padecimiento, especialmente en grupos de escasos recursos económicos⁴⁻¹⁰.

Se ha reconocido que la inflamación en las vías aéreas está presente aún en los pacientes con asma leve y no sólo en los pacientes que fallecen por esta enfermedad como se creía con anterioridad. Además, la terapia convencional, dirigida al control sintomático del broncoespasmo, ha fallado en conseguir un control efectivo de la enfermedad. Esto ha obligado a modificar la visión fisiopatológica que se tenía de la enfermedad y su manejo farmacológico. El concepto moderno entiende al asma como una enfermedad inflamatoria crónica y dinámica de las vías aéreas, por lo que las tendencias terapéuticas actuales están dirigidas a combatir y prevenir la inflamación en las vías aéreas desde las etapas tempranas de la enfermedad, con el objetivo de conseguir un mejor control de este padecimiento en términos de disminuir los síntomas y las exacerbaciones agudas, manteniendo asimismo una función pulmonar normal¹¹ Tabla 1.

Sin embargo, a pesar de la eficacia demostrada por los fármacos antiinflamatorios disponibles hasta ahora, su acción no ha sido óptima debido a 2 aspectos básicos:

- 1- la respuesta inflamatoria es muy compleja, con gran cantidad de células y mediadores inmunológicos involucrados, y los fármacos antiinflamatorios no han tenido actividad contra todas las fases de la misma;

TABLA 1
Objetivos del tratamiento del asma bronquial

Conseguir y mantener el control de los síntomas
Prevenir las exacerbaciones
Mantener la función pulmonar tan cercana a la normal como sea posible
Evitar el desarrollo de obstrucción pulmonar irreversible
Prevenir la mortalidad por asma

2- aspectos de carácter práctico han obstaculizado el uso adecuado y constante de dichos fármacos.

Ante ese panorama, existe una imperiosa necesidad de mejorar los conocimientos que médicos y pacientes asmáticos tienen en relación con las terapias actualmente disponibles, con el objeto de utilizarlos de una manera más eficiente y racional. Simultáneamente, el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios, como por ejemplo los dirigidos a contrarrestar las acciones de los leucotrienos, aparece como una nueva alternativa que ayude a conseguir un mejor control de la respuesta inflamatoria en asma.

La respuesta inflamatoria en el asma

La fisiopatología de la respuesta inflamatoria en las vías aéreas es un proceso complejo, que ha sido revisado con amplitud recientemente en varias ocasiones¹²⁻¹⁸. Independientemente de las causas de esta enfermedad, los pacientes con asma tienen un número elevado de células inflamatorias en estado activado en sus vías aéreas; entre los tipos de células presentes se incluyen mastocitos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos y neutrófilos. A través de la producción y liberación de múltiples mediadores, tales como histamina, prostaglandinas D₂ y F₂, tromboxanos, leucotrienos, proteína básica catiónica, proteína catiónica eosinofílica, factor activador de plaquetas, interleucinas, etc., muchos de los cuales tienen efectos similares, estas células interactúan entre sí de una manera compleja que apenas empezamos a comprender, y que produce un crecimiento exponencial de la inflamación que afecta directamente a las células endoteliales, a las células epiteliales y al músculo liso. (Tabla 2).

Múltiples estudios con biopsias bronquiales y lavado broncoalveolar han evidenciado la presencia de cantidades elevadas de mastocitos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos en los pacientes con asma¹⁹⁻²³, y lo que es más importante, se ha demostrado que la extensión de la inflamación en las vías aéreas se correlaciona con la severidad del asma y de la hiperreactividad bronquial²⁴⁻²⁶. También se han asociado niveles circulantes elevados de moléculas de adhesión con las exacerbaciones agudas del asma²⁷.

El tratamiento antiinflamatorio actual: sus indicaciones y sus limitaciones

A- Glucocorticoides

De los diversos tipos de fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento del asma bronquial, los glucocorticoides son, indudablemente, los que aportan mayor eficacia para el control de la respuesta inflamatoria, ya que disminuyen la infiltración de células inflamatorias y la síntesis de citoquinas. Por razones obvias derivadas de sus múltiples e importantes efectos secundarios, la administración de ese tipo de drogas por vía sistémica se reserva para las crisis agudas y, en el tratamiento ambulatorio crónico, solamente para los pocos pacientes con asma persistente severa que no responden a ningún otro tipo de terapia¹¹ Tabla 3.

Por las razones anteriores, la gran mayoría de los pacientes asmáticos que reciben terapia antiinflamatoria lo hacen con glucocorticoides inhalados; no existen dudas de que con esta vía de administración se consigue una potente acción antiinflamatoria en las vías aéreas²⁸⁻³³, además de una importante disminución de la hiperreactividad bronquial, que se hace más manifiesta durante los tratamientos prolongados^{21, 34-36}. Otro aspecto fundamental sobre los glucocorticoides inhalados es que su uso desde las etapas tempranas de la enfermedad disminuye el deterioro de la función pulmonar y previene la obstrucción irreversible que puede ocurrir en el curso de la historia natural de esta entidad³⁷⁻³⁹.

Por todo lo anteriormente mencionado, las recomendaciones recientes para el tratamiento crónico del asma indican usar los glucocorticoides inhalados en forma temprana, en todo paciente que tenga síntomas más de 1 vez por semana, es decir, en todo paciente cuya asma se catalogue como asma persistente leve o más grave^{11, 40} (Tabla 3).

A pesar de la efectividad demostrada en el laboratorio y en la práctica clínica, los glucocorticoides inhalados son subutilizados⁴¹, y se postula que ese puede ser uno de los factores involucrados en el aumento de la morbilidad y la mortalidad del asma en años recientes^{42, 43}.

TABLA 2
Algunos de los mediadores endógenos en asma y sus principales acciones

Mediador	Contracción del músculo liso bronquial	Edema de la mucosa	Quimiotaxis	Secreción mucosa
Histamina	X	X		X
Leucotrienos C ₄ , D ₄ y E ₄	X	X		X
Leucotrieno B ₄			X	
Prostaglandinas	X	X		X
Tromboxano A ₂	X			X
Bradiquininas	X	X		
Factor activador de plaquetas	X	X	X	X
Factor quimiotáctico de eosinófilos			X	
Factor quimiotáctico de neutrófilos			X	

TABLA 3
Clasificación clínica del asma¹⁰

Tipo	Valor del PEF*	Variabilidad del PEF*	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos
Asma intermitente	>80% de lo esperado	<20%	Breves e intermimentos <1-2 veces por semana. No síntomas entre los episodios	Menos de 2 veces al mes
Asma persistente leve	≥80% de lo esperado	20-30%	≥una vez por semana, pero no diarios	Más de 2 veces por mes
Asma persistente moderada	60-80% de lo esperado	>30%	Diarios, afectando la actividad	>1 vez por semana, afectando el sueño
Asma persistente severa	<60% de lo esperado	>30%	Frecuentes o continuos, actividad limitada	Frecuentes

*PEF=Pico espiratorio de flujo.

Múltiples factores pueden estar involucrados en que no se haya conseguido el máximo beneficio con la utilización de los glucocorticoides inhalados. Algunos de ellos son los siguientes:

- 1- se ha visto que el paciente asmático no cumple correctamente con el tratamiento inhalado, independientemente del tipo de fármaco que se administre por esa vía; con los tratamientos prolongados el cumplimiento es todavía peor. Los tratamientos orales se asocian a tasas de cumplimiento mayores que los inhalados^{44,45};
- 2- específicamente, con los glucocorticoides inhalados suele haber una mayor tendencia a que el paciente los abandone, porque no consigue un alivio de sus síntomas a corto plazo⁴⁶;
- 3- múltiples posibles errores en la técnica de administración del inhalador pueden afectar la respuesta terapéutica⁴⁷⁻⁵⁰, con el agravante de que con frecuencia en la consulta médica no se dedica el tiempo suficiente para brindar una adecuada educación al paciente y colaborar en el desarrollo de la destreza motora para la óptima utilización del inhalador⁵¹. Aunque debe tratarse de corregir este problema, algunos pacientes, especialmente niños y ancianos, son incapaces de usar correctamente el inhalador a pesar de una instrucción adecuada⁵²⁻⁵⁵;
- 4- aunque existen espaciadores de volumen que pueden ayudar a corregir los problemas de la técnica de administración, e incluso de los efectos secundarios, aquellos no se usan con la frecuencia debida, pues son incómodos para llevar y a los pacientes no les gusta usarlos en sitios públicos^{50,52};
- 5- los efectos secundarios locales, básicamente disfonía y candidiasis oral, que son molestos pero que se pueden prevenir fácilmente con enjuague bucal después de aplicar el fármaco⁵⁶;
- 6- a pesar de que los datos disponibles no muestran evidencias de que haya efectos sistémicos significativos con dosis de beclometasona inhalada menores a 800mcg/día en adultos y 400mcg/día en niños, existe cierta "fobia" de parte del paciente hacia el uso de cualquier glucocorticoide, debido una vez más a la mala educación que se brinda al paciente^{41,51,56};
- 7- en el personal médico también existe incertidumbre y temor por los efectos secundarios sistémicos de los glucocorticoides inhalados, tales como osteoporosis, cataratas, síndrome de Cushing, supresión adrenal, etc., especialmente cuando se utilizan en niños, en ancianos, o en pacientes con asma persistente moderada o severa que requieren dosis altas⁵⁷⁻⁵⁹; aunque existen evidencias de efectos secundarios sistémicos cuando se usan a dosis altas, estos se pueden disminuir con el uso de espaciadores de volumen, con el enjuague bucal y escogiendo drogas que tengan un elevado metabolismo hepático de primer paso, de manera que se

pueda eliminar rápidamente la porción del fármaco que se haya absorbido a través de la orofaringe y del estómago⁵⁶;

- 8- su costo elevado es un inconveniente adicional.

B- Cromoglicato de sodio y nedocromil

Estas son drogas inhaladas alternativas a los glucocorticoides, que se pueden usar como tratamiento profiláctico de mantenimiento en el asma persistente leve, o para la prevención inmediata antes del ejercicio físico o la exposición a alérgenos en los pacientes con asma intermitente¹¹; son especialmente eficaces en los niños. Son muy bien toleradas y no tienen efectos adversos, pero su eficacia es limitada en comparación con los glucocorticoides y, por lo tanto, no se recomienda su uso en el asma moderada o severa^{60,62}. Además, son ineficaces cuando se administran por la vía oral, con el inconveniente adicional de que deben ser administrados por la vía inhalada varias veces al día, lo que aumenta la posibilidad de falta de cumplimiento por parte del paciente.

C- Agonistas beta-2 adrenérgicos

Los agonistas beta-adrenérgicos son excelentes para el tratamiento broncodilatador rápido; al tener efectos vasculares y celulares, se ha postulado que estos fármacos ejercen también alguna forma de acción antiinflamatoria. Por ejemplo, se ha visto que tanto los beta-2 agonistas de acción corta como los de acción larga inhiben la liberación de mediadores de los mastocitos mediada por IgE, y que en ese sentido son incluso más efectivos que el cromoglicato o el nedocromil⁶³⁻⁶⁵; este efecto anterior se ha asociado a la capacidad de estas drogas para atenuar la respuesta asmática temprana inducida por alérgenos⁶⁶⁻⁶⁸.

Después de tratamientos prolongados con salmeterol y formoterol, agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga, se ha observado una disminución en los niveles de proteína catiónica eosinofílica en el líquido del lavado broncoalveolar y en el suero⁶⁹⁻⁷⁰; no obstante, los recuentos de linfocitos activados y de eosinófilos no han disminuido⁶⁹⁻⁷². El salmeterol tampoco redujo la excreción urinaria de leucotrieno E₄ después de provocación con un alérgeno bronquial⁷³.

A pesar de que algunos estudios clínicos de varios meses de duración con beta agonistas de acción prolongada plantean la posibilidad de que puedan tener acciones inhibitorias sobre los mecanismos inflamatorios que conducen a la disfunción de las vías aéreas en el asma^{74,75}, no existe aún evidencia convincente de que tengan un efecto significativo sobre la inflamación crónica del asma bronquial, y no deben ser considerados como una terapia antiinflamatoria alternativa a los glucocorticoides inhalados^{76,77}.

D- Metilxantinas

Datos recientes sugieren que la teofilina, además de ser broncodilatadora, tiene cierta actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora en el asma⁷⁸. En estudios de laboratorio, *in vitro* e *in vivo*, la teofilina disminuye la función de las células inflamatorias e inmunológicas en animales con inflamación de las vías aéreas^{79, 80}. En pacientes asmáticos, este fármaco atenúa la respuesta de las vías aéreas a la histamina y la obstrucción bronquial de la fase tardía^{81, 82}, además de disminuir la migración de los eosinófilos activados inducida por los alérgenos hacia la mucosa bronquial⁸³.

Algunos estudios clínicos también han revelado aspectos interesantes en ese sentido. En pacientes con asma crónica severa que recibían también dosis altas de glucocorticoides inhalados, la suspensión de teofilina ocasionó un aumento en el número y la activación de los linfocitos en la mucosa de las vías aéreas, con deterioro de los síntomas de la enfermedad⁸⁴. Por otra parte, muchos pacientes asmáticos que tienen disminución de su función pulmonar durante la noche pueden mejorar con el uso de teofilina, en asocio a una disminución en el porcentaje de neutrófilos y de leucotrieno B₄ en el líquido del lavado broncoalveolar⁸⁵.

En los pacientes con asma leve, la teofilina reduce la respuesta temprana de las vías aéreas ante los alérgenos y el ejercicio físico, lo que podría representar inhibición de la liberación de leucotrienos por las vías aéreas^{81, 86}, atenuación de las acciones del leucotrieno D₄ sobre su receptor⁸⁷ o el bloqueo de las acciones de la adenosina sobre la liberación de mediadores de los mastocitos⁸⁸.

Estos hallazgos sugieren, pero no establecen, que la teofilina tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores que contribuyen a su eficacia como terapia preventiva para el asma crónica⁸⁹.

El reconocimiento de todas estas acciones de la teofilina, además de su capacidad broncodilatadora débil, han hecho renacer sustancialmente el interés por este fármaco. Sin embargo, sus muchos efectos secundarios, sus muchas interacciones medicamentosas, su índice terapéutico estrecho y la consiguiente necesidad de medir sus concentraciones plasmáticas, son inconvenientes prácticos que limitan grandemente su aplicación clínica como fármaco de primera escogencia⁴⁶.

E- Nuevos fármacos

Dadas las limitaciones de la terapia antiinflamatoria tradicional, se necesitan nuevos fármacos que puedan colaborar para conseguir un mejor control de esta enfermedad. Con esta finalidad es que se han desarrollado nuevos tipos de fármacos, dirigidos a neutralizar las acciones inflamatorias en las vías aéreas:

- 1- fármacos antagonistas de los receptores de leucotrienos. Este grupo de fármacos empezó a evaluarse clínicamente en

la década pasada⁹⁰, y a partir de los compuestos originales se han desarrollado varias drogas con mayor potencia, mejor biodisponibilidad y menos efectos secundarios⁹¹⁻⁹³; a este grupo pertenecen, entre otros, zafirlukast, montelukast y pranlukast. Estos nuevos fármacos, que se administran por la vía oral, han demostrado efectividad en el tratamiento de mantenimiento del asma y son bien tolerados, aunque se necesitan más estudios a gran escala para determinar las indicaciones precisas para su administración⁹⁴.

- 2- Fármacos que inhiben la síntesis de leucotrienos, ya sea por inhibición de la 5-lipooxigenasa, como zileuton⁹⁵ y piriipost, o bloqueando la proteína activadora FLAP, como MK-591 y BAYx1005, estos 2 últimos en fase de desarrollo aún. Aunque el zileuton ha mostrado ser efectivo, existe preocupación sobre su posible hepatotoxicidad.

Conclusión

Las tendencias actuales en el tratamiento del asma se dirigen hacia el control de la respuesta inflamatoria de las vías aéreas y, por lo tanto, de la hiperreactividad bronquial, sustentadas en estudios clínicos y epidemiológicos que han demostrado que la terapia exclusivamente con broncodilatadores no ha sido eficaz para modificar el curso natural de la enfermedad ni la incidencia de episodios de crisis agudas.

Debido a la complejidad de la respuesta inflamatoria, donde intervienen gran cantidad de células y de mediadores endógenos, no existe aún un fármaco que brinde una protección total contra la inflamación de las vías aéreas, y es por lo tanto necesario el desarrollo de nuevas drogas que puedan cumplir con ese objetivo. Los glucocorticoides son actualmente los que brindan una mayor eficacia y, por razones conocidas, se prefiere administrarlos por vía inhalada en el tratamiento crónico. No obstante, es preciso insistir en la necesidad de usar estas drogas de una manera adecuada, racional y continua en todo paciente cuya enfermedad se catalogue como asma persistente leve o más severa, para conseguir su mayor efectividad y disminuir sus posibles efectos secundarios locales y sistémicos.

Debe recordarse también que la combinación de fármacos es una alternativa terapéutica disponible en la actualidad para los pacientes que continúan teniendo síntomas a pesar del uso adecuado de un medicamento con actividad antiinflamatoria. En este sentido, algunos estudios comparativos han mostrado que agregar broncodilatadores de acción prolongada, tales como salmeterol, formoterol o teofilina, a los pacientes que ya recibían glucocorticoides inhalados, es tanto o más efectivo que aumentar la dosis de estos últimos, pero la terapia combinada es más segura y más barata⁹⁶⁻⁹⁸. Los fármacos antileucotrienos pueden tener también grandes aplicaciones como terapia combinada en el control de la inflamación, pero se requiere de más estudios para definir exactamente el lugar que estas nuevas drogas ocuparán en el tratamiento ambulatorio crónico de los pacientes asmáticos.

Es muy importante que los médicos y el personal de salud que brinda atención primaria conozcan y apliquen adecuadamente los diversos recursos farmacológicos disponibles en la terapia antiinflamatoria del asma; deben además estar informados sobre el desarrollo, la seguridad y la utilización práctica de nuevos medicamentos que aporten otras expectativas en esta área de la terapéutica.

Sólo mejorando la calidad de la atención primaria a nivel ambulatorio y la educación del paciente asmático en cuanto al uso adecuado de fármacos y la prevención de los factores desencadenantes de las crisis, podremos alcanzar las metas del tratamiento de esta frecuente entidad, además de disminuir los inmensos costos económicos que ella demanda y que en la actualidad se invierten principalmente en el tratamiento de las crisis de descompensación aguda⁹⁹.

Abstract

This is a bibliographic review about the effectiveness and limitations of the several pharmacological therapies available for the antiinflammatory treatment of bronchial asthma, and the need for the development of new drugs in this field.

Although there are many drugs for the treatment of asthma, the morbidity and mortality associated with this disease have increased in recent years. The actual recommendations for the chronic management of asthma are based in the introduction of antiinflammatory agents since the early stages of the disease. The great amount of cells and endogenous mediators participating in the pathophysiology of the airways inflammation has become a problem for developing a sufficiently secure and efficacious drug.

Over the past years, inhaled glucocorticoids have become established as a cornerstone of maintenance therapy because of their demonstrated clinical efficacy, but there have been problems related to the inhalation technique and the concerns about side effects, which can affect the response to therapy. The other drugs currently available have limited antiinflammatory activity. The recent development of antileukotriene drugs brings hope to achieve a better control of the inflammation in asthma.

The primary care physician must know the importance of an adequate and rational prescribing of the antiinflammatory drugs in the ambulatory setting for the chronic treatment of asthma.

Bibliografía

- 1- Jain P, Golish JA. Clinical management of asthma in the 1990s: current therapy and new directions. *Drugs* 1996; 52 Suppl. 6: 1-11.
- 2- Soto Quirós M, Bustamante M, Gutiérrez I, Hanson A, Strannegard IL, Kalberg J. The prevalence of childhood asthma in Costa Rica. *Clinical and Experimental Allergy* 1994; 24:1130-6.

- 3- Juniper EF, Guyatt GM, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:832-8.
- 4- Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. *Chest* 1988; 94:914-9.
- 5- Buist AS. Asthma mortality: what have we learnt? *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:275-83.
- 6- Weiss KB, Wagener DK. Changing patterns of asthma mortality. Identifying target populations at high risk. *JAMA* 1990; 264: 1683-7.
- 7- Sears MR, Rea HH, Beaglehole R. Asthma mortality: a review of recent experience in New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 319-25.
- 8- Buist AS, Vollmer WM. Reflections on the rise in asthma morbidity and mortality. *JAMA* 1990;264:1719-20.
- 9- Lang DM, Polansky M. Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N Eng J Med* 1994; 331:1542-6.
- 10- Buist AS, Vollmer WM. Preventing deaths from asthma. *N Eng J Med* 1994; 331:1584.
- 11- Sheffer AL, Bartai M, Bousquet J, et al. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication No. 95-3659, January 1995.
- 12- Djukanovic R, Roche WR, Xilson JW, Beasley CRW, Twentyman OP, Howarth PH, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:434-57.
- 13- Holgate S. Mediator and cytoquine mechanisms in asthma. *Thorax* 1993; 48:103-8.
- 14- Goldstein RA, Paul WE, Metcalfe DD, Busse WW, Reece ER. Asthma. *Ann Intern Med* 1994; 121:698-708.
- 15- Howarth PH, Bradding P, Montefort S, Peroni D, Djukanovic R, Carroll MP, et al. Mucosal inflammation and asthma. *Am J Resp Crit Car Med* 1994; 150 (suppl.):S18-S22.
- 16- Bousquet J, Chané P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Resp Crit Car Med* 1994; 10 (suppl.):S33-S38.
- 17- Wenzel SE. Asthma as an inflammatory disease. *Ann Allergy* 1994; 72:261-70.
- 18- Kumar A, Busse WW. Airway inflammation in asthma. *Sci Medicine* 1995; 2:38-47.
- 19- Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, Collins JV, Kay AB. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperactivity. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137:62-9.
- 20- Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Resp Dis* 1989; 139:806-17.
- 21- Adelroth E, Rosenhall L, Johansson SA, Linden M, Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. The effects of antiasthmatic treatment with budesonide or terbutaline. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:91-9.

- 22- Azzawi M, Bradley B, Jeffery PK, Frew AJ, Wardlaw AJ, Knowless G, et al. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:1407-13.
- 23- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:697-704.
- 24- Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JB, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantitative study and correlation with hyperactivity. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140:1745-53.
- 25- Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavarian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Eng J Med* 1990; 323:1033-9.
- 26- Leff, AR. Inflammatory mediation of airway hyperresponsiveness by peripheral blood granulocytes. The case for the eosinophil. *Chest* 1994; 106:1202-8.
- 27- Montefort CK, Lai P, Kapahj J, Leung KN, Lai HS, Chan DO, et al. Circulating adhesion molecules in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:1149-52.
- 28- Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a beta2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:32-42.
- 29- Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:669-74.
- 30- Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145:890-9.
- 31- Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderón MA, McAulay A, Jordan SE, et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150:17-22.
- 32- Montefort S, Feather I, Underwood J, et al. The influence of inhaled fluticasone propionate on symptoms, pulmonary physiology and airway inflammation in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151 Suppl:A40.
- 33- Booth H, Richmond I, Ward C, Gardiner PV, Harkawat R, Walters H. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152:45-52.
- 34- Laitinen LA, Laitinen A, Heino M, Haahtela H. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled steroids. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143: 423-7.
- 35- Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem 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 nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:832-6.
- 36- Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:1317-21.
- 37- Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, van Herwaarden CLA, Akkermans R, Molema J, et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. A 4 year prospective study. *Ann Intern Med* 1993; 118:770-8.
- 38- Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88:373-81.
- 39- Selroos O, Pientinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effects of early vs. late intervention with corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108:1228-34.
- 40- Guidelines on the Management of Asthma. British Thoracic Society, British Paediatric Association, Royal College of General Practitioners. *Thorax* 1993; 48 Suppl.:S1-24.
- 41- Kemp JP. Approach to asthma management. Realities and recommendations. *Arch Intern Med* 1993; 153:805-12.
- 42- Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268:3462-4.
- 43- Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir Med* 1990; 84:67-70.
- 44- Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication. Does combining beta agonists with corticosteroids improve compliance? *Eur Respir J* 1994; 7:504-9.
- 45- Kelloway JS, Wyatt RA, Adlis SA. Comparison of patients' compliance with prescribed oral and inhaled asthma medications. *Arch Intern Med* 1994; 154:1349-53.
- 46- Jain P, Golish JA. Clinical management of asthma in the 1990's. Current therapy and new directions. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6):1-11.
- 47- Lindgren S, Bake B, Larson S. Clinical consequences of inadequate inhaler technique in asthma therapy. *Eur J Respir Dis* 1987; 70:93-8.
- 48- Crompton GK. The adult patients' difficulties with inhalers. *Lung* 1990; 168 (Suppl.):658-62.
- 49- Hindle M, Newton DAG, Chrysten H. Investigations of an optimal inhaler technique with the use of urinary excretion as a measure of relative bioavailability to the lung. *Thorax* 1993; 48:607-10.
- 50- Fabbri LM, Piatell M, Caramori G, Ciaccia A. Oral vs inhaled asthma therapy. Pros, cons and combinations. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6):20-8.
- 51- Cochrane GM. Compliance and outcomes in patients with asthma. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6):12-19.
- 52- Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. *N Eng J Med* 1986; 315:870-4.
- 53- Allen SC, Prior A. What determines whether an elderly patient can use a metered dose inhaler correctly? *Chest* 1986; 80:45-9.

- 54- Goodman DE, Israel E, Rosenberg M, Johnston R, Weiss ST, Drazen JM. The influence of age, diagnosis, and gender on proper use of metered-dose inhalers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1256-61.
- 55- Dolovich M. Influence of inhalation technique on response and compliance. *Eur Resp Rev* 1995; 5:166-9.
- 56- Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Eng J Med* 1995; 332:868-75.
- 57- Braman SS. Drug treatment of asthma in the elderly. *Drugs* 1996; 51:415-23.
- 58- Utiger RD. Differences between inhaled and oral glucocorticoid therapy. *N Eng J Med* 1993; 329:1731-3.
- 59- Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of uninhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Eng J Med* 1997; 337:8-14.
- 60- Molema J, van Herwaarden CL, Folgering HT. Effects of long-term treatment with inhaled cromoglycate and budesonide on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 1989; 2:308-16.
- 61- Groot CA, Lammers JW, Molema J, Festen J, van Herwaarden CL. Effect of inhaled beclomethasone and nedocromil sodium on bronchial hyperresponsiveness to histamine and distilled water. *Eur Respir J* 1992; 5:1075-82.
- 62- Nedocromil for asthma. *Med Letter* 1993; 35:62-3.
- 63- Church MK, Young KD. Characteristics of inhibition of mediator release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine. *Br J Pharmacol* 1979; 67:23-32.
- 64- Butchers PR, Vardey CJ, Johnson M. Salmeterol: a potent and long acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Br J Pharmacol* 1991; 104:672-6.
- 65- O'Connor BJ, Fuller RW, Barnes PF. Nonbronchodilator effects of inhaled beta-2 agonists: greater protection against adenosine monophosphate- than methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:381-7.
- 66- Twentyman OP, Finnerty JP, Holgate ST. The inhibitory effect of nebulized albuterol on the early and late phase reactions and increase in airway responsiveness provoked by inhaled allergen in asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144:782-7.
- 67- Twentyman OP, Finnerty JP, Harris A, Palmer J, Holgate ST. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol. *Lancet* 1990; 336:1338-42.
- 68- Wong BJO, Dolovich J, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Gontovnick L, Denburg JA, et al. Formoterol compared to beclomethasone and placebo on allergen-induced asthmatic responses. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146:1156-60.
- 69- Dahl R, Pedersen B, Venge P. Bronchoalveolar lavage studies. *Eur Respir Rev* 1991; 1:272-5.
- 70- Pedersen B, Dahl R, Larsen BB, Venge P. The effect of salmeterol on the early- and late-phase reaction to bronchial allergen and postchallenge variation in bronchial reactivity, blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein, and serum eosinophil protein X. *Allergy* 1993; 48:377-82.
- 71- Gratziau C, Roberts JA, Walls A, Holgate ST, Howarth P. Lymphocytes population in BAL of asthmatics after salmeterol treatment. *Eur Respir J* 1992; 5:Suppl 15:207s. (abstract).
- 72- Gardiner PV, Ward C, Booth H, Allison A, Hendrick DJ, Walters EH. Effect of eight weeks of treatment with salmeterol on bronchoalveolar lavage inflammatory indices in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1006-1.
- 73- Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Choudry NB, Adacchi M, Pakmer JB, Fuller RW. A comparative study in atopic subjects with asthma of the effects of salmeterol and salbutamol on allergen-induced bronchoconstriction, increase in airway reactivity, and increase in urinary leukotriene E4 excretion. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:575-83.
- 74- Britton MG, Earnshaw JS, Palmer JB. A twelve month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992; 5:1062-7.
- 75- Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, et al. A three month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144:622-5.
- 76- Nelson H. Beta adrenergic bronchodilators. *N Eng J Med* 1995; 333:499-506.
- 77- Adkins JC, McTavish D. Salmeterol: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of children with asthma. *Drugs* 1997; 54:331-54.
- 78- Ward AJM, McKenniff M, Evans JM, Page CP, Costello JF. Theophylline: an immunomodulatory role in asthma? *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:518-23.
- 79- Scordamaglia A, Ciprandi G, Ruffoni S, et al. Theophylline and the immune response: in vitro and in vivo effects. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 48:238-46.
- 80- Lagente V, Pruniaux MP, Junien JL, Moodley I. Modulation of cytokine-induced eosinophil infiltration by phosphodiesterase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1720-4.
- 81- Hendeles L, Harman E, Huang D, O'Brien R, Blake K, Delafuente J. Theophylline attenuation of airway responses to allergen: comparison with cromolyn metered-dose inhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:505-14.
- 82- Sullivan PJ, Bekir S, Jaffar Z, et al. The effects of low-dose theophylline on the bronchial wall infiltrate after antigen challenge. *Lancet* 1993; 343:1006-8.
- 83- Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Antiinflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343:1006-8.
- 84- Kidney J, Domínguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1907-14.
- 85- Kraft M, Torvik JA, Trudeau JB, Wenzel SE, Martin RJ. Theophylline: potential antiinflammatory effects in nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1242-6.

- 86- Rabe KF, Morton BE, Dent G, Coleman RA, Magnussen H. Methylxanthine phosphodiesterase inhibitors block allergen-induced bronchoconstriction of human airways in-vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:Suppl.A388. (abstract).
- 87- Howell RE. Multiple mechanisms of xanthine actions on airway reactivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255:1008-14.
- 88- Welton AF, Simko BA. Regulatory role of adenosine in antigen-induced histamine release from the lung tissue of actively sensitized guinea pigs. *Biochem Pharmacol* 1980;29:1085-92.
- 89- Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Eng J Med* 1996; 334:1380-8.
- 90- Cloud ML, Enas GC, Kemp J, Platts-Mills T, Altman LC, Townley R, et al. A specific LTD4/LE4-receptor antagonist improves pulmonary function in patients with mild, chronic asthma. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140:1336-9.
- 91- Smith LJ. Leukotrienes in asthma. The potential therapeutic role of antileukotriene agents. *Arch Intern Med* 1996; 156:2181-9.
- 92- Spector SL. Management of asthma with zafirlukast. Clinical experience and tolerability profile. *Drugs* 1996; 52 (Suppl.6): 36-46.
- 93- Tan RA, Spector SL. Antileukotriene agents in asthma. *Sci Medicine*. 1997; 4(4):26-33.
- 94- Zafirlukast for asthma. *Med Letter* 1996; 38:111-2.
- 95- McGill KA, Busse WW. Zileuton. *Lancet* 1996; 348:519-24.
- 96- 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; 344:219-24.
- 97- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma CG, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Eng J Med* 1997; 337:1405-11.
- 98- Evans DE, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Eng J Med* 1997; 337:1412-8.
- 99- Weiss KB, Gergeb PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Eng J Med* 1992; 326:862-8.