

Revisión

La relación entre el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Marcia Solano-Ortiz, Lydiana Ávila-de Benedictis, Manuel Soto-Quirós

Resumen

Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades pulmonares comunes con semejanzas y diferencias. Estudios genéticos recientes han dado información importante acerca de los múltiples loci susceptibles para cada enfermedad. Estudios del genoma han mostrado resultados similares en al menos una región cromosomal en ambas enfermedades, así como también evidencia de la interacción con factores ambientales (por ejemplo, el fumado activo en los pacientes con EPOC, o el pasivo en aquellos con asma). Existen pocos estudios recientes acerca del remodelamiento de la vía aérea y su importancia en pacientes asmáticos persistentes crónicos, lo que podría explicar de cierta forma la progresión de estas personas a enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Descriptor: Asma, EPOC, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, Teoría Holandesa, obstrucción de la vía aérea, remodelamiento de la vía aérea

Key words: COPD, smoking, remodeling of de airway

Recibido: 3 de mayo de 2006

Aceptado: 17 de octubre de 2006

En 1960, Orie y cols formularon la hipótesis holandesa.^{1,2,3} En ella se habla de las varias formas de obstrucción de la vía aérea (asma, bronquitis crónica y enfisema) que no debían ser consideradas como enfermedades separadas, sino como diferentes expresiones de una sola enfermedad: *la enfermedad pulmonar crónica no específica*. Además, referían que los factores genéticos (atopia e hiperreactividad), los factores endógenos (sexo y edad) y los exógenos (fumado, infecciones y alergenicos) jugaban un rol importante en la patogénesis de esta enfermedad.^{1,4} Ellos concluyeron que la alergia y la hiperreactividad bronquial podían ser fuertes factores predictivos para el desarrollo de esta enfermedad pulmonar no específica. También, mencionan que podría tener origen en la infancia y persistir hasta la vida adulta. Los mismos autores revisaron la hipótesis en 1990, sugiriendo una mayor búsqueda y revisión con criterios genéticos.¹

En oposición a los holandeses, surge la hipótesis británica, en donde mencionan que la obstrucción de la vía aérea pequeña se debe principalmente a la hipersecreción de moco resultado del fumado de cigarrillos, de la contaminación ambiental y de infecciones respiratorias. Los autores de esta hipótesis aceptaron la categorización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en obstructivo e hipersecretor.²

Hoy se sabe que el asma y la EPOC son enfermedades respiratorias causadas por la interacción de la susceptibilidad genética con los distintos factores ambientales.^{1,5} Adcock y otros autores⁶ proponen un tipo de regulación epigenética, tomando en cuenta la edad de inicio de los síntomas, los efectos del género y los del origen de los padres, que son muy importantes, tanto en asma como en EPOC. En este mismo estudio se evidenció la susceptibilidad de fenotipos en la región cromosomal, tanto para asma como para EPOC, y la interacción ambiental de los genes con el

Servicio de Neumología,
Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera",
Caja Costarricense de Seguro
Social.

Abreviaturas: COPD, chronic obstructive pulmonary diseases; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; FEV1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC, capacidad vital forzada; GOLD, iniciativa global para enfermedades pulmonares; TAC, tomografía axial computarizada.

Correspondencia: Manuel Soto-Quirós. Servicio de Neumología, HNN. San José, Costa Rica.
E-mail: msotoq@hnn.sa.cr

ISSN 0001-6002/2007/49/1/19-23
Acta Médica Costarricense, ©2007
Colegio de Médicos y Cirujanos

fumado pasivo en los pacientes asmáticos y el fumado individual en EPOC. Por último, mencionan el ejemplo de un gen candidato en común, la interleukina-13.

Además, esta revisión encuentra evidencia de que la hiperreactividad bronquial y el fumado son factores comunes de riesgo para asma y EPOC. La obstrucción de la vía aérea en ellas se considera la característica patofisiológica común.^{4,5}

EPOC

Muchas definiciones diferentes han existido tradicionalmente para EPOC.^{2,7,8} La más reciente, aceptada y publicada por la Iniciativa Global para Enfermedades Pulmonares (GOLD) la clasifica como “enfermedad caracterizada por limitación al flujo de aire que no es completamente reversible. Esta limitación usualmente es progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a gases o a partículas nocivas”.^{5,9} Esta definición depende más de cambios fisiológicos que del diagnóstico clínico. Los subtipos de EPOC, avalados por la GOLD (asmático, bronquítico y enfisematoso), pueden todos tener etiologías diferentes y acompañarse de estrategias de manejo diferentes.⁹

La etiología del EPOC es multifactorial, y la causa principal, el tabaco; sin embargo, un 10-15% de los enfermos de EPOC no son fumadores. Se han descrito factores ambientales y factores del huésped implicados en mayor o menor medida en el desarrollo de la enfermedad y cuyo grado de relación con la aparición de esta patología es variable.

El diagnóstico de EPOC debe ser considerado en cualquier paciente con síntomas de tos, producción de esputo o disnea, e historia de exposición a factores de riesgo para la enfermedad. La limitación al flujo de aire se confirma por espirometría. La presencia de un FEV1 postbroncodilatador <80% del valor predicho, en combinación con un FEV1/FVC <70%, confirma la limitación del flujo de aire, que no es reversible. Esta obstrucción puede ser espontánea y responder al uso de un broncodilatador inhalado o de corticoesteroides inhalados u orales. La definición de la GOLD clasifica la reversibilidad como un incremento del FEV1 de 200 ml y una mejoría del 12% con respecto al FEV1 basal. Es importante mencionar que aunque el EPOC ha estado estrechamente relacionado con el fumado de cigarrillos en el mundo desarrollado, el fumado nunca ha sido parte de ninguna definición de EPOC; sin embargo, típicamente es tomado en cuenta por el clínico.⁹

Asma

Otra de las formas de obstrucción de la vía aérea mencionadas en la hipótesis holandesa es el asma.^{1,10} Se define como un “desorden inflamatorio reversible de la vía aérea con obstrucción al flujo de aire e hiperreactividad bronquial, que varía en severidad con el espectro de la enfermedad”.¹¹ Se trata de una enfermedad crónica que

puede manifestarse inicialmente durante la infancia o incluso en la vida adulta. Aunque muchos niños con asma tienen remisión al crecer, otros niños sin asma la desarrollarán en la vida adulta. El conocimiento que se tiene acerca de los factores que influyen en el inicio y pronóstico del asma durante la adolescencia y la vida adulta es muy limitado.¹²

El asma intermitente o persistente leve comprende una serie de síntomas como tos paroxística, sibilancias y disnea, que ocurren con periodicidad, alternando con lapsos libres de síntomas. Por el contrario, el asma persistente moderada o severa cursa con síntomas frecuentes, y principalmente con reversibilidad incompleta a la obstrucción del flujo de aire, por lo que amerita tratamiento continuo.¹³ El diagnóstico más específico del asma se realiza mediante pruebas de provocación de metacolina o histamina. Borg y cols¹⁴ demuestran en un estudio realizado en Australia y Nueva Zelanda, que la espirometría es el método que más se utiliza para definir el grado de reversibilidad en cuanto a obstrucción al flujo de aire, según el GINA (Iniciativa Global contra el Asma)¹⁵ y demás entes reguladores.

Silva y cols¹⁶ mostraron en un estudio que la persona asmática activa tiene más probabilidades que los asmáticos inactivos o inclusive los no asmáticos, de llegar a tener EPOC. Se habla entonces de un riesgo 10 veces mayor de adquirir síntomas de bronquitis crónica, 17 veces más riesgo de ser diagnosticados como enfisema y 12,5 veces más riesgo de cumplir con los criterios para EPOC.^{17,18}

Epidemiología

EPOC es un problema público de importante significado. Es la cuarta causa de mortalidad y morbilidad en los Estados Unidos, se prevé que aumente cinco veces más en las próximas dos décadas.¹⁹

En el 2000, aproximadamente 10 millones de adultos americanos se reportaron con diagnóstico de EPOC. Sin embargo, el Estudio Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) DE 1988-1994 detectó cerca de 24 millones de adultos americanos con alteración en las pruebas de función pulmonar, lo que indica el subdiagnóstico importante de pacientes con EPOC.²⁰ Es por ello que la GOLD recomienda como método diagnóstico de rutina: la espirometría. Xu X y cols²¹ mostraron, en otro estudio poblacional con adultos, que 10-25% tenían una hiperreactividad bronquial marcada, y que de estos individuos un 20-50% no manifestaban síntomas respiratorios crónicos. El grupo de investigadores concluye entonces que la mayoría de los pacientes aún no tenían el diagnóstico de asma. En otro estudio similar realizado en Australia, también se demostró lo relevante del subdiagnóstico y subtratamiento, pero de los pacientes asmáticos adultos mayores^{12,22}, tomando en cuenta que las pruebas de función pulmonar no son consideradas como exámenes de rutina en la población con riesgo.²³

El *fumado* es el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión de EPOC. Sin embargo, solo el 20% de los fumadores desarrolla EPOC^{16,20}, y cerca del 15% de las muertes relacionadas a EPOC se producen en pacientes no fumadores, lo que sugiere que también otros factores son importantes.^{18,24,25} Se han propuesto muchas vías como patogénesis de EPOC: el tamaño pulmonar reducido durante la infancia a la vida adulta, el decline prematuro cuando la función pulmonar debería ser estable en los adultos jóvenes, o el decline acelerado de la función pulmonar después de los 35 años de edad. Otros factores de riesgo que se identifican aparte del fumado, y que son importantes en el desarrollo y progresión de la EPOC son: asma y reactividad bronquial, ocupación, factores genéticos, contaminación ambiental, género, estatus socioeconómico, nutrición y exposiciones durante la infancia.

Con frecuencia, la EPOC es diagnosticada equivocadamente como asma o no es diagnosticada en sus etapas leves y moderadas. Son muchos los factores responsables de esto, por ejemplo: el periodo de latencia entre el inicio del fumado que causa EPOC y el inicio actual de la enfermedad, la relativa pequeña fracción de fumadores que cursan con EPOC, el origen silente clínico y fisiológico de la EPOC durante su desarrollo temprano, entre otros. Por ser una enfermedad que suele manifestarse después de los 40 años, los síntomas son atribuibles inicialmente a la edad, por lo que los pacientes se atienden ya en etapas tardías, cuando los síntomas son severos.^{12,18}

Patogénesis

Se han definido factores responsables para el desarrollo de EPOC. El modelo aplicado en cuanto a determinar el riesgo que tienen las personas fumadoras y las no fumadoras favorece a estas últimas, pues el estímulo de partículas nocivas y gases (como el tabaco) es menor en quienes nunca han fumado^{9,16,17,25} y lo mismo que una menor predisposición a tener algunas de estas enfermedades pulmonares. El rol de los factores intrínsecos (asma e hiperreactividad bronquial, genética²⁶, sexo, edad) y extrínsecos (infecciones, contaminación ambiental, nutrición, exposición ocupacional y exposiciones pediátricas²⁷) en el desarrollo y progresión del EPOC en pacientes no fumadores es lo que se está estudiando ahora.

Los factores intrínsecos de mayor trascendencia son:

Asma e hiperreactividad bronquial. Asma y EPOC han sido tradicionalmente definidas como enfermedades separadas debido a su distinta patogénesis y reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea. Sin embargo, en la definición de la GOLD, el asma con alteración de la función pulmonar no completamente reversible es también un tipo de EPOC.²⁸ Aunque los síntomas de asma y otros subtipos de EPOC serán similares, hay diferencias fisiológicas en los procesos inflamatorios que conducen a estas condiciones^{3,4,9,29} (Cuadro 1).

La relación entre reversibilidad con el broncodilatador, sensibilidad bronquial y disminución de la función pulmonar es compleja. Intuitivamente, un alto grado de reversibilidad sugiere que ha ocurrido un menor remodelamiento y esto a su vez, que con intervenciones apropiadas los pacientes pueden tener un mejor pronóstico.

Cuadro 1. Características de la inflamación en EPOC y asma.

	EPOC	ASMA
Células	Neutrófilos ^{3,4,30} Gran incremento de macrófagos Incremento de linfocitos T CD8+	Eosinófilos ³¹ Poco incremento de macrófagos Incremento de linfocitos Th2 CD4+ Activación de células mastocíticas
Mediadores	Leucotrieno B ₄ ³² IL-8 FNT-alfa ^{33,34}	Leucotrieno D ₄ IL-4, IL-5 Muchos otros
Consecuencias	Metaplasia escamosa del epitelio Destrucción parenquimal Metaplasia mucinosa Agrandamiento glandular	Fragilidad de epitelio Adelgazamiento de la membrana basal. Metaplasia mucinosa Agrandamiento glandular
Respuesta al tratamiento	Poco o ningún efecto de glucocorticoides ^{35,36}	Inhibición de la inflamación por glucocorticoides
Tomado de GOLD ⁹		

Las personas, fumadoras o no, con hiperreactividad bronquial tienen una pérdida acelerada de función pulmonar, no habiéndose demostrado que esta conduzca al desarrollo del EPOC. Tampoco se ha demostrado que esta asociación con la EPOC empeore la evolución funcional de los enfermos. Existe mucha controversia aún, y no está claro que la hiperreactividad bronquial represente el mismo fenómeno en asma o en EPOC.^{37,38}

Pacientes con asma severa e irreversible obstrucción del flujo de aire tienen una mayor duración de la enfermedad, un mayor proceso inflamatorio y, en la TAC, mayores anomalías sugestivas de remodelamiento de la vía aérea^{2,39,40}, a pesar de estar en tratamiento y experimentar un daño equivalente en la calidad de la vida. El FEV1 <75% predice una obstrucción severa del flujo del aire^{41,42}, esta condición irreversible que puede deberse a una inflamación no tratada al inicio del curso de la enfermedad o, inusualmente, a un asma agresiva. Algunos estudios han demostrado la efectividad a largo plazo de corticosteroides inhalados en pacientes con asma leve y moderada, en cuanto a prevención del remodelamiento de la vía aérea.^{35,36,43}

Genética: Tanto asma como EPOC tienen determinantes genéticos^{5,13}, pero solo la deficiencia de alfa-1-antitripsina ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de la forma enfisematosa de EPOC. Los únicos genes que aparecen en varios estudios asociando estas dos patologías son: los genes del factor de necrosis tumoral –alfa y el del antígeno leucocitario humano.^{17, 44,45}

Meyers y col⁵ sugieren que polimorfismos en al menos uno de los genes del cromosoma 2q son fundamentales para determinar el grado de obstrucción de la enfermedad pulmonar, medida por la relación FEV1/FVC. En otros dos estudios se habla del cromosoma 5q- un gen fuertemente relacionado con el fumado pasivo. Numerosos estudios genéticos mostraron también el asma y su susceptibilidad a una región del cromosoma 5q31-5q33, en muchas poblaciones. Esta región a su vez incluye un grupo de citoquinas proinflamatorias importantes en la regulación inmune, entre ellos IL-13 e IL-14. Es por eso que se cree posible que polimorfismos en el gen de la IL-13 contribuyan a la regulación compleja del asma, EPOC y atopia.

El último análisis de asociación genética en personas con EPOC⁴⁶ realizó un test-replicación aproximado y se logró identificar cuatro genes relacionados: **EPHX1** (hidrolasa epóxido microsomal), el latente factor de crecimiento transformante β unido a la proteína 4 (**LTBP4**), la proteína surfactante B (**SFTPB**) y el factor de crecimiento transformante- β 1 (**TGF β 1**) localizado en el cromosoma 19, que se han asociado con los fenotipos relacionados con EPOC. Los diferentes genes encontrados en este estudio pueden empezar a explicar la heterogeneidad de EPOC.

Sexo: datos recientes muestran que más mujeres que hombres tienen EPOC, son hospitalizadas y mueren por este

diagnóstico. Esto es posible debido al incremento del fumado en esta población, a factores hormonales a un incremento de la respuesta bronquial en el uso de algunos medicamentos, entre otros.

Edad: conforme incrementa la edad se ha observado un deterioro progresivo de las funciones vitales corporales, incluida la función pulmonar. Numerosos estudios han demostrado un deterioro de la función pulmonar conforme aumenta la edad, tanto en fumadores como en no fumadores, aunque declina más rápidamente en los fumadores.^{20,29}

A pesar de las grandes diferencias entre asma y EPOC, varios factores siguen llamando la atención en el vínculo entre estas dos enfermedades; algunas manifestaciones sugieren que la patogenia del asma y EPOC tienen muchos puntos en común. Se han identificado algunos factores genéticos y ambientales en los individuos con asma que podrían relacionarse con el carácter susceptible de los individuos a padecer la enfermedad, sin embargo, hasta ahora la mayoría de las variaciones en la susceptibilidad no pueden atribuirse a factores conocidos.

La evidencia epidemiológica y similitudes en los mecanismos inflamatorios sugieren, en diversos estudios, que condiciones respiratorias en la infancia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica que se inicia en la vida adulta, pueden tener una etiología común. La posibilidad de una inflamación de la vía aérea persistente no controlada que provoca una ruptura en la arquitectura de la vía aérea y que resulta en remodelamiento, conduce a síntomas de hiperreactividad bronquial, tanto en pacientes asmáticos como con EPOC. Otras investigaciones más prometedoras en cuanto a la relación directa de asma y EPOC mencionan el estudio del genoma, el cual podría identificar regiones de cromosomas que podrían relacionarse con algunos fenotipos de obstrucción al flujo aéreo: asma, enfisema pulmonar y bronquitis crónica.

Abstract

Asthma and COPD are common pulmonary diseases with similarities and differences. Recent genetic studies have given important information about multiple susceptible loci for both diseases. Studies of the genome have showed similar results in at least a chromosomal region in both diseases and demonstrate the interaction the environmental factors (for example, active smoking in the patients with COPD, or passive smoking in those with asthma). Currently there are few recent studies about airway remodelling and its importance in chronic persistent asthmatic patients, this might explain in some way the progression of these persons to chronic obstructive pulmonary diseases.

Referencias

1. Postma D, Boezen M. Rationale for Dutch Hypothesis – allergy and Airway hiperresponsiveness as Genetic Factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest* 2004; 126: 96S-104S.
2. Smith O, Helms J. Genetic/environmental determinants of adult chronic obstructive pulmonary disease and possible links with childhood wheezing. *Ped Resp Rev* 2001; 2: 178-183
3. Jenkins C, Thompson P, Gibson P, Wood-Baker R. Distinguishing asthma and chronic obstructive pulmonary disease: why, why not and how? *Med J Aust* 2005; 183: 35S-37S.
4. Bleecker E. Similarities and differences in asthma and COPD- The Dutch Hypothesis. *Chest* 2004; 126 : 93S-95S.
5. Meyers D, Larj M, Lange L. Genetics of asthma and COPD. Similar resultants for different phenotypes. *Chest* 2004; 126:105S-110S.
6. Adcock I, Ford P, Ito K, Barnes P. Epigenetic and airways disease. *Respir Res* 2006; 7: 21.
7. Sandforf A, Weir T. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease: American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77S-121S.
8. Siafakas N, Vermeire P, Pride N, Backer V. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The European Respiratory Society Task Force. *Eur Resp J* 1995; 8 : 1398-1420.
9. World Health Organization. The GOLD global strategy for the management and prevention of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276.
10. Silverman M, Wilson N. Asthma- time for change of name. *Arch Dis Child* 1997; 77: 62-64.
11. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL. Obstructive lung disease and low function in adults in the United States; data from the national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160:1683-1689.
12. Goeman D y Douglass J. Understanding asthma in older Australians: a qualitative approach. *Med J Aust* 2005; 183:26S-27S.
13. Anderson G, Morrison J. Molecular biology and genetics of allergy and asthma. *Arch Dis Child* 1998; 78:488-496.
14. Borg B, Reid D, Walters E, Johns D. Bronchodilator reversibility testing: laboratory practices in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2004; 180: 610-613.
15. Iniciativa global para manejo y prevención del asma: GINA.2004. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
16. Silva G., Sherrill D, Guerra S, Barbee R. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65
17. Silverman E, Speizer F . Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80:501-522.
18. Meyer P, Mannino D, Redd S. Characteristics of adults dying with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002; 122:2003-2008.
19. Organización Mundial de la Salud. Word. Health Report. Ginebra, Suiza. 2000. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>.
20. Mannino D. Epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity *Chest* 2002;121;121S-126S
21. Xu X, Rijcken B, Schouten J, Weiss S. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997; 350: 1431-1434.
22. Yates M. How is the diagnosis of asthma in older people established in clinical practice? *Med J Aust* 2005; 183: S44-S46.
23. Abramson M. Respiratory symptoms and lung function in older people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Med. J Austr* 2005; 183:S23-S25.
24. Sandforf A, Chagani T, Weir T, Connett J, Anthonisen N, Paré P. Susceptibility genes for rapide decline of lung function in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:469-473.
25. Tobin M. Chronic obstructive pulmonary disease, pollution, pulmonary vascular disease, transplantation, pleural disease, and lung cancer in AJRCCM 2002. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:356-370.
26. Palmer J. Functional Genomics of Lung disease. *Am. J. Resp. Cell and Molecular Biology.* 2004; 31: 13S-17S
27. Hofhuis W, Jongste J, Merkus P Adverse health effects of prenatal and Postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Chile* 2003;88:1086-1090
28. Ulrick CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J* 1999; 14:892-896.
29. Scirba F. Physiologic Similarities and Differences between COPD and Asthma. *Chest* 2004; 126:117S-124S)
30. Grootendorst D, Rabe, K. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1:77-87.
31. Lewis S, Pavord I, Stringer J, Knox A, Weiss S, Britton J. The Relation Between Peripheral Blood Leukocyte Count and Respiratory Symptoms, Atopy, Lung Function, and Airways Responsiveness in Adults. *Chest* 2001;119:105-114.
32. Marc M, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, Suskovic S. Complement factors C3a, C4a, C5a, in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 31: 216-219.
33. Keatings V, Collins P, Scott D, Barnes P. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum form patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 530-4
34. Basyigit I, Yildiz F, Yildirim E, Boyaci H, Ilgazli A. Body mass index and serum and sputum TNF-alpha levels relation in asthma and COPD. *J Tuberc Thorax Tuberk Toraks* 2004. 52: 256-61.
35. Donohue J. Therapeutic Responses in Asthma and COPD. *Chest* 2004; 126:125S-137S.
36. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos A, Riska H. Effect of early vs. late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108:1228-34.
37. Hudon C, Turcotte H, Laviolette M, Carier G, Boulet L. Characteristics of bronchial asthma with incomplete reversibility or airflow obstruction *Ann Alergy Asthma Immunol* 1997; 78:1956-202.
38. Vonk J, Jongepier H, Panhuysen C, Schouten J, Bleecker E, Postma D. Risk factors associated with the presence irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58:322-327.
39. Xuan W, Marks G, Toelle B, Belousova E, Peat J, Berry G. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hiperresponsiveness. *Thorax* 2002; 57:104-109.
40. Elias J. The relationship between asthma and COPD. *Chest* 2004; 126: 111S-116S.
41. Bunbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes P, Robinson D. Parameters associates with persistent airflows obstruction severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 204: 122-128.
42. Gaga M. Fixed obstruction in severe asthma: not just a matter of time. *Eur Respir J* 2004; 234:8-10.
43. Backman K, Greenberger P, Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistence with “irreversible asthma”. *Chest* 1977; 122:1234-1240.
44. Molfino N., Genetics of COPD, *Chest* 2004; 125:1929-1940
45. Lomas D, Silverman E. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001; 2:20-26.
46. Hersh C, DeMeo D, Lazarus R, Celedón J, Raby B, Benditt J. Genetic Association analysis of functional impairment in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 977-984.