

## Asma ayer, hoy y mañana

J. Pérez Frías

Sección de Neumología Infantil. Departamento de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Facultad de Medicina. Málaga. España.

**El asma no es una enfermedad nueva. El proceso como síntoma se recoge ya en el papiro de Ebers (3500 a.C.), y fue Hipócrates el primero que usó esta palabra para describir una enfermedad. Maimónides es reconocido como el primer autor de una monografía sobre el proceso.**

**Su incidencia y mortalidad siguen incrementándose en la actualidad, y el asma se ha convertido en el proceso crónico más frecuente en la infancia. Su infradiagnóstico conlleva un mal tratamiento y, como consecuencia, el incremento en su morbimortalidad.**

**El asma se considera como una enfermedad heterogénea, con 3 factores emergentes en la primera década de la vida: alteraciones inmunológicas, infecciones del árbol respiratorio y alguna forma de interacción genética con el ambiente (alérgenos) sin que, hasta el momento, se consiga una estrategia universal para su control.**

**Se discuten las opciones terapéuticas empleadas en el pasado y los nuevos tratamientos emergentes.**

### Palabras clave:

**Asma. Alteraciones inmunológicas. Infecciones del árbol respiratorio. Intervención genética con el ambiente.**

### INTRODUCCIÓN

Hoy el asma es un importante problema que afecta a gentes de toda edad y condición en cualquier parte del mundo, pero las preguntas básicas: ¿qué es el asma?, ¿quién padece asma y por qué?, ¿cómo puede ser tratada, evitada o curada? permanecen en parte sin contestar para la gran mayoría de los pacientes y más de un médico.

La búsqueda de respuestas ha motivado esta monografía, que toma como punto de partida la historia médica y humana del asma, exponiendo los conocimientos actuales y entreabriendo una puerta a los futuros sobre el tema.

### EL PODER DE LA PALABRA

Los médicos de la Grecia clásica utilizaron por primera vez la palabra *asma* (ασθμα) para describir la

respiración dificultosa o jadeante. A través de la observación y la experiencia se volvieron hábiles en interpretar los síntomas de sus pacientes, elaborando teorías en las que la enfermedad era causada por un desajuste interno que podría ser restaurado a través de dieta, remedios animales o vegetales, oraciones o cambios en el estilo de vida. En cualquier caso, estos médicos o sanadores intentaban contestar la difícil cuestión que la mayoría de las personas enfermas hacen: ¿por qué a mí?, ¿por qué ahora?

La cultura china conocía el asma como *xiao-chuan*, literalmente “respiración silbante”, y para ellos era, al igual que las demás enfermedades, una alteración en la fuerza vital (*ch'i*). El *ch'i* podía ser modificado mediante hierbas, acupuntura, masajes, dieta y ejercicio. El desarrollo de la medicina tradicional china se basa en la cuidadosa observación del paciente, toma del pulso seriada y tratamientos holísticos dirigidos a la restauración total de la persona enferma, más que a procesos concretos o localizados en un simple órgano o sistema (*Tai ch'i*).

En sánscrito, la palabra *prana* tiene varios significados, entre ellos “viento”, “asma” y también “respiración”, y la conexión del alma y de la respiración con la mente, el cuerpo y el espíritu es evidente en la filosofía hindú. El yoga, desarrollado por los antiguos maestros de la filosofía india como una disciplina espiritual, hace del control de la respiración la principal vía para alcanzar la meditación. La medicina india sigue utilizando estas mismas técnicas de control de la respiración como parte del tratamiento del asma.

En América, los pueblos nativos empleaban diferentes prácticas de curación chamánica que combinaban remedios espirituales con fitoterapia y otras medicinas folclóricas. Tláloc, la serpiente emplumada que representa el dios azteca de la lluvia, era también la divinidad gobernante del asma y otros procesos respiratorios habitualmente relacionados con el tiempo húmedo y frío; a sus sacerdotes acudían los asmáticos en busca de remedio. Las tribus america-

nas fueron las primeras en utilizar el tabaco como remedio para el asma, luego extendido a Europa.

Los hechiceros africanos empleaban, y emplean, muy diversos medios para aliviar los dolores y las enfermedades: danza ritual, hipnosis, hierbas, etc. Usualmente, los síntomas respiratorios han sido tratados con múltiples tipos de plantas con particularidades locales y gran componente animista.

### LA MEDICINA OCCIDENTAL

Nuestra medicina deriva directamente de las tradiciones de Grecia y Roma. Con la acepción de la palabra asma para significar la dificultad respiratoria, se adoptó también la tradición grecorromana de realizar un tratamiento individualizado para cada paciente que la sufría.

Entre el mítico Esculapio en Grecia y la medicina egipcia hay un nexo reconocido, cuyo más alto exponente es Hipócrates. Hipócrates de Cos (siglo v a.C.)<sup>1</sup>, considerado el padre de la medicina racional, revolucionó la ciencia médica de su tiempo, que antes de él no pasaba de ser un arte empírico de naturaleza religiosa. Su sistema diagnóstico se basó, por primera vez, en la observación clínica y el raciocinio lógico, atribuyendo la enfermedad a causas naturales y definiendo también los principios éticos de la práctica médica. Su obra, *Corpus Hippocraticum*, trata sobre todas las ramas de la medicina y de la cirugía<sup>2</sup>; escrito entre los años 430 y 330 a.C., fue sistematizado posteriormente por Galeno y, más adelante, por Avicena.

La teoría de los 4 "humores", basada en algunos de sus escritos, permaneció vigente con escasas variantes en las medicinas arábiga y occidental hasta el siglo XVIII. En una persona con salud, estos 4 humores habían de permanecer en equilibrio, si bien alguno de ellos podía predominar sobre los otros dando lugar no sólo a los diferentes temperamentos, sino la propensión a las diversas enfermedades que se puede padecer. Los asmáticos, con sus síntomas y signos de tos, rinorrea y congestión, eran considerados como flemáticos, si bien diferentes humores podían influir sobre su enfermedad.

Galeno de Pérgamo (129-200 d.C.)<sup>3</sup>, como clínico experimentado, aplicó sus teorías a la solución de los problemas de los enfermos que trató, particularmente a los aquejados de disnea, que él atribuía a disfunción de los músculos respiratorios<sup>4</sup>.

Aparte de Avicena (Ibn-Sina) —que recogió el legado griego y, sobre todo, clasificó diferentes fármacos basados en la teoría humoral—, la principal aportación de la ciencia arábiga-judía a la medicina occidental la hizo el rabino, filósofo y médico cordobés Moses ben

Maimón (Maimónides)<sup>5</sup> (Córdoba, 1135?-1204?), que estuvo gran parte de su vida al servicio del sultán Saladino y escribió un tratado sobre asma para el cuidado de su hijo, el príncipe Al-Afdal. Entre otras recomendaciones indicaba la moderación en el comer, en el beber, en el dormir y en la actividad sexual, evitando también los alrededores contaminados de las ciudades y, como remedio específico, el caldo de pollo. A la luz de los conocimientos actuales, los trabajos de Maimónides aparecen más como explicatorios que exploratorios<sup>6</sup>, lo cual les da un considerable interés tanto para los científicos como para los filósofos interesados en la historia de la medicina.

Desde la Antigüedad, médicos, farmacéuticos y pacientes, gracias al método empírico de la prueba y el error, fueron descubriendo diversas medicaciones, fundamentalmente remedios obtenidos del reino vegetal, para aliviar los síntomas del asma. A partir del siglo XV, con la llegada de las nuevas ideas renacentistas que retoman la disección como fuente de conocimiento, la anatomía y la patología pulmonar, empiezan a ser relacionadas con los síntomas, y es Andreas Vesalius (Bruselas, 1514-Zante, Grecia, 1564) quien lleva la anatomía a sus cotas más altas con su *De Humani Corporis Fabrica Libri Septem*, que contiene dibujos de incomparable calidad, realizados en el taller de Tiziano. A lo largo de su vida trabajó como médico de corte al servicio de Carlos V y de Felipe II. La gran aportación de Vesalius como iniciador de la nueva ciencia fue el convencimiento de que sólo la práctica de la disección en cuerpos humanos podría dar un exacto conocimiento de cómo son las cosas, y no sólo el estudio de los textos clásicos o la práctica de la disección animal. A través de sus trabajos rebatió ideas erróneas mantenidas durante siglos<sup>7</sup>.

### DEL SÍNTOMA A LA ENFERMEDAD

Nuestro moderno concepto del asma como enfermedad hace difícil imaginar cómo la veían los eruditos de la Antigüedad. No fue hasta los siglos XVII y XVIII que médicos como Thomas Willis y Sir John Floyer (1649-1734), en la obra *A Treatise of the Asthma* (1698), empezaron a diferenciarla de otras enfermedades respiratorias y, por tanto, tratarla de forma diferente de otros procesos, pero similar para todos los enfermos que la sufrían.

En ausencia de instrumentos diagnósticos apropiados, era imposible examinar el interior del paciente, hasta que 2 descubrimientos cambiaron la práctica de la medicina. En 1761, Leopold Auenbrugger (1728-1809), médico austríaco, empezó a percudir el tórax de sus pacientes<sup>8</sup>, y años más tarde René Laënnec (René Theophile Hyacinthe Laennec [1781-1826])<sup>9</sup>,

médico francés entre cuyos profesores en París estuvieron Corvisart y Bayle, que estimularon su interés en el diagnóstico clínico de las enfermedades torácicas, especialmente la tuberculosis y el asma que el mismo padeció) culminó sus experiencias clínicas con el descubrimiento, casi casual, del estetoscopio en 1816 para perfeccionar la técnica auscultatoria descrita en su obra *De l'auscultation médiate* (1819)<sup>10</sup>, que ha de ser considerada como uno de los primeros tratados de la moderna medicina del tórax.

En 1830 los nuevos microscopios permitían ya examinar las secreciones y tejidos pulmonares, lo que facilitó a Henry Hyde Salter, Charles J.B. Williams<sup>11</sup> y otros investigar sobre los diversos cuadros clínicos que presentaba el proceso asmático.

#### CUATRO PERSPECTIVAS ACTUALES SOBRE EL ASMA

¿Qué es asma? Desde el siglo XIX al XXI, 4 respuestas diferentes, si bien interconectadas entre sí, han ido surgiendo de forma simultánea hasta el momento actual: asma como alteración primaria pulmonar, proceso alérgico, enfermedad asociada al medio ambiente por irritantes, y proceso ligado a fenómenos emocionales. Este planteamiento no ha sido superado en los albores del siglo XXI y, en palabras de Fernando Martínez, la mala noticia es la falta de una estrategia común universalmente aceptada para la prevención de la enfermedad asmática<sup>12</sup>.

Dependiendo de los síntomas predominantes y, sobre todo, de las preferencias o posibilidades del enfermo a la hora de elegir un especialista y de la formación de éste, los tratamientos se han dirigido por un camino u otro. Así, durante el siglo XX los pacientes con asma han sido tratados de forma diferente según el enfoque de neumólogos<sup>13</sup>, alergólogos<sup>14</sup> (probablemente los más preocupados por el control del entorno ambiental)<sup>15</sup>, médicos generales, psicólogos (principalmente preocupados por los aspectos interpersonales y la relación de las múltiples variables sociofamiliares con el asma y su prevención o tratamiento)<sup>16</sup> y psiquiatras (en gran parte condicionados también por las modas o lugares donde residen).

#### CURAS, REMEDIOS Y PARADOJAS

Las plantas proporcionaron desde siempre diferentes y numerosos remedios para el asma, y en la actualidad la síntesis de sus componentes químicos primarios es la base de la farmacopea occidental. A lo largo del siglo XX la industria farmacéutica y los investigadores médicos han transformado los remedios de herboristería usados por centurias en fármacos purificados y sofisticados que la producción en masa ha

puesto a disposición de todos los pacientes. La gran paradoja del asma es que, mientras nuevos tratamientos han mejorado de manera sustancial la calidad de vida de los enfermos, el número de personas jóvenes atendidas en los hospitales por este mismo padecimiento y los casos de muertes en ancianos se han visto dramáticamente incrementados en los últimos 20 años. Además, 1 de cada 4 niños que presentan sibilancias se ve afectado persistentemente o recurre al llegar a la edad adulta, lo que sugiere que de alguna manera el asma del adulto puede ser determinado primariamente en la infancia<sup>17</sup>.

De entre los fármacos que han contribuido y contribuyen al tratamiento del paciente asmático hay que destacar la epinefrina (adrenalina), descubierta de manera coincidente por John Jacob Abel y Jokichi Takamine al extraer hormona de glándulas suprarrenales de carnero<sup>18</sup>. Los broncodilatadores adrenérgicos sintetizados después constituyen hoy la base del tratamiento en el asma; sucesivas evoluciones farmacológicas en términos de especificidad del receptor y duración de la acción han dado lugar a los diferentes tipos usados actualmente (agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos selectivos y, ulteriormente, de corta y larga acción) para conseguir la relajación del músculo liso bronquial<sup>19</sup>. La discusión se centra cada vez más en el uso de algunos agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga acción (LABA), actuales o futuros, como tratamiento de rescate en el asma y su empleo combinado con los esteroides inhalados<sup>20</sup>.

Los glucocorticoides inhalados (GCI) desempeñan también un papel primordial en el tratamiento del asma<sup>21</sup>, ya que la vía inhalada permite una liberación efectiva del fármaco en alta concentración en el lugar apropiado del pulmón como órgano diana, lo que minimiza sus efectos sistémicos y mejora considerablemente el perfil de seguridad de este principio activo cuando se compara con la vía oral.

En los últimos años están surgiendo nuevas formas de tratamiento como alternativa a los GCI. Si bien la mayoría de los pacientes con asma pueden ser eficazmente tratados con los fármacos actuales y padecer mínimos efectos secundarios, algunos son relativamente resistentes a los tratamientos habituales o presentan efectos adversos de éstos, como puede ser el caso con la administración de altas dosis de glucocorticoides sistémicos, y de aquí la necesidad de investigar otros fármacos con propiedades antiinflamatorias útiles en el asma<sup>22</sup>. Múltiples agentes no esteroideos desempeñan su papel, como las cromonas, la teofilina y los propios agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, si bien el uso clínico como antiinflamatorios, especialmente de los 2 últimos fármacos, está aún por

comprobar. El lugar de las cromonas como fármacos de primera línea en el asma ha quedado relegado a favor de otros agentes con mayor efectividad demostrada, y así lo van recogiendo, quizá más lentamente de lo que lo hemos hecho los clínicos, las guías de manejo del asma<sup>23</sup>. El papel de la teofilina como fármaco antiinflamatorio está siendo debatido continuamente y exhaustivamente, pero, al menos hoy, tampoco se puede considerar de primera línea, ya que su utilidad como fármaco broncodilatador de mantenimiento ha sido superada por los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de duración prolongada, fundamentalmente debido a sus menores efectos secundarios<sup>24</sup>.

Hay otros tipos de tratamientos con efecto antiinflamatorio, teórico o demostrado, en el asma y con diferente evolución en su uso clínico, entre los que destacan los agentes modificadores de los leucotrienos y los compuestos anti-IgE. En el primer caso, hay que destacar su rápida incorporación al arsenal terapéutico del asma en niños, dada la facilidad de la vía oral y la posibilidad que su uso conlleva de disminuir la dosis de GCI, quizá con el peligro de su utilización no siempre correcta debido precisamente a ello y a sus escasos efectos secundarios<sup>25</sup>. Los estudios preliminares y las revisiones sistemáticas sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-IgE en el asma son prometedores y claramente positivos cuando se comparan con placebo, pero su amplio desarrollo clínico todavía no se ha producido<sup>26</sup>. Parece que su papel inicial será como terapia adicional en los casos que respondan mal a GCI, y los resultados de ensayos clínicos en adultos y niños realizados en esta dirección muestran conclusiones alentadoras, especialmente en casos graves<sup>27</sup>.

También las sales de oro, la lidocaína nebulizada, la ciclosporina, las inmunoglobulinas intravenosas, el metotrexato, la hidroxiquina, la dapsona y la troleandomicina han sido propugnados como remedios antiasmáticos, la mayoría de ellos en casos muy escogidos o, en la actualidad, de forma casi anecdótica y superados por los fármacos de primera línea.

### EL MAÑANA COMENZÓ AYER

En el momento actual, el conocimiento científico integra las 4 perspectivas anteriores, enfatizando que un correcto control del asma implica la utilización combinada de diferentes medicamentos, la reducción de los riesgos ambientales, la identificación de posibles desencadenantes y el aumento de la confianza y de la colaboración del paciente a través de un mejor conocimiento de su proceso. Las investigaciones se dirigen ahora a la integración de la genética, el medio ambiente y las implicaciones del sistema inmunitario en el asma.

Siguiendo las 4 formas médicas de ver la enfermedad, desde el punto de vista del neumólogo el avance más importante se produjo en las décadas de los setenta y los ochenta con el establecimiento del asma como proceso inflamatorio crónico de la vía aérea y el desarrollo de fármacos antiinflamatorios para su tratamiento, fundamentalmente GCI. El asma, sin embargo, continúa siendo un problema médico de indudable magnitud, como se refleja en el paulatino aumento en la morbilidad y la mortalidad del proceso. Dado que los GCI son relativamente seguros, clínicamente efectivos y fáciles de administrar, permanecen como el medicamento de referencia (*gold standard*) en el tratamiento actual. Sin embargo, después de varias décadas de uso, es evidente que han fallado en lo referente a disminuir la incidencia del proceso.

Es por ello que la sociedad demanda de la ciencia médica y de la industria farmacéutica rapidez en el desarrollo de nuevos fármacos capaces de combatir con éxito la epidemia asmática<sup>28</sup>, lo que está dando lugar al descubrimiento de fármacos como los antagonistas de las citocinas<sup>29</sup>, específicamente diseñados para disminuir la inflamación en el asma y destinados a situarse en los próximos años en la vanguardia del tratamiento. Muy especialmente, los inhibidores de la interleucina 13 (IL-13), que parece ser condición necesaria y suficiente para que se produzca la reacción eosinofílica que conduce al mantenimiento de la hiperreactividad bronquial<sup>30</sup>. Y también el desarrollo de formas más eficientes y fáciles de usar para su administración por vía inhalada, si es ésta la elegida<sup>31</sup>.

Es evidente que la mayoría de los pacientes asmáticos presentan algún tipo de alergia, y que esto puede ser un importante factor en el desarrollo de la inflamación de la vía aérea. Por lo tanto, la reducción de alérgenos debe prevenir la inflamación. Para muchos investigadores, la susceptibilidad asmática se desarrolla muy temprano en la vida, incluso intraútero, por lo que el tabaco, la dieta y la exposición a alérgenos de la madre gestante pueden desempeñar un papel que habrá de determinarse en los próximos años<sup>32</sup>.

El asma se produce a causa de una interacción entre los genes heredados y el medio ambiente en el cual se desarrollan. De ello se derivan las investigaciones familiares en diferentes comunidades étnicas y geográficas para estudiar la genética y su relación ambiental, que persiguen identificar qué genes están relacionados con el asma<sup>33</sup>. Hasta el momento, numerosos *loci* y múltiples genes parecen estar implicados, y la respuesta a los tratamientos podría ser diferente según la base genética y el tipo de población o raza. Una vez conocida la genética del asma, se es-

pera poder conocer la respuesta individual a los diferentes tratamientos, pero, pese a los considerables avances conseguidos en este campo en la pasada década, las implicaciones clínicas de estos genes y su multiplicidad encontrada hacen imposible establecer una correlación del genotipo con el fenotipo del asmático<sup>34</sup>.

La perspectiva más moderna consiste en considerar el asma como un trastorno global del sistema inmunitario y no limitado sólo al área pulmonar. Es bien conocido el papel regulador de los linfocitos T y Th2 en el asma; sin embargo, los mecanismos inmunológicos que lo regulan y protegen contra su padecimiento no lo son tanto, y están implicados otros tipos de células, como Th1 y Th3, entre otros<sup>35</sup>. Estudios recientes indican que mecanismos inmunológicos inespecíficos, como los producidos por la vacunación reglada a los niños, pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo de atopía en la infancia y las implicaciones sobre el desarrollo o no del fenómeno asmático en el futuro<sup>36</sup>.

De todo ello, los siguientes apartados de este número monográfico deben ser un espejo donde se reflejen los nuevos puntos de vista sobre este proceso tan viejo como el ser humano y todavía no vencido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marketos SG, Skiadas PK. The modern hippocratic tradition. Some messages for contemporary medicine. *Spine* 1999;24:1159-63.
2. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum "on the sacred disease". *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad* 1998;28:111-8.
3. Dunn PM. Galen (AD 129-200) of Pergamun: anatomist and experimental physiologist. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:F441-3.
4. Derenne JP, Debru A, Grassino AE, Whitelaw WA. History of diaphragm physiology: the achievements of Galen. *Eur Respir J* 1995;8:154-60.
5. Simon SR. Moses Maimonides: medieval physician and scholar. *Arch Intern Med* 1999;159:1841-5.
6. Frank JB. Moses Maimonides: rabbi or medicine. *Yale J Biol Med* 1981;54:79-88.
7. Benini A, Bonar SK. Andreas Vesalius 1514-1564. *Spine* 1996;21:1388-93.
8. McCarthy OR. Getting a feel for percussion. *Vesalius* 1999;5:3-10.
9. Sakula A. R T H Laennec 1781-1826 his life and work: a bicentenary appreciation. *Thorax* 1981;36:81-90.
10. Kligfield P. Laennec and the discovery of mediate auscultation. *Am J Med* 1981;70:275-8.
11. Lotvall J. Contractility of lungs and air-tubes: experiments performed in 1840 by Charles J.B. Williams. *Eur Respir J* 1994;7:592-5.
12. Martínez FD. Toward asthma prevention – does all that really matters happen before we learn to read? *N Engl J Med* 2003;349:1473-5.
13. López-Viña A, Cimas JE, Díaz Sánchez C, Coria G, Vegazo O, Picado Valles C; Scientific Committee of ASES study. A comparison of primary care physicians and pneumologists in the management of asthma in Spain: ASES study. *Respir Med* 2003;97:872-81.
14. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003;58:489-93.
15. Eggleston PA. Control of environmental allergens as a therapeutic approach. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:533-47.
16. Abdulwadud OA, Abramson MJ, Forbes AB, Walters EH. The relationships between patients' related variables in asthma: implications for asthma management. *Respirology* 2001;6:105-12.
17. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
18. Stitzel RE. Fifty years of Pharmacological Reviews: a historical perspective. *Pharmacol Rev* 1999;51:3-6.
19. Rau JL. Inhaled adrenergic bronchodilators: historical development and clinical application. *Respir Care* 2000;45: 854-63.
20. Lotvall J. The long and short of beta2-agonists. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:497-501.
21. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefler SJ. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(Suppl 3):S1-40.
22. Dykewicz MS. Newer and alternative non-steroidal treatments for asthmatic inflammation. *Allergy Asthma Proc* 201;22:11-5.
23. Coghlan D, Powell C. Treatment of childhood asthma: how do the available options compare? *Paediatr Drugs* 2003; 5:685-98.
24. Shah L, Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3): CD001281.
25. Halpern MT, Khan ZM, Stanford RH, Spayde KM, Golubiewski M. Asthma: resource use and costs for inhaled corticosteroid vs leukotriene modifier treatment – a meta-analysis. *J Fam Pract* 2003;52:382-9.
26. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003559.
27. Lanier BQ. Newer aspects in the treatment of pediatric and adult asthma: monoclonal anti-IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl 3):13-5.
28. Leonard P, Sur S. Asthma: future directions. *Med Clin North Am* 2002;86:1131-56.
29. Izuhara K, Arima K, Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:263-9.

30. Townley RG, Horiba M. Airway hyperresponsiveness: a story of mice and men and cytokines. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:85-110.
31. Buck H. The ideal inhaler for asthma therapy. *Med Device Technol* 2001;12:24-7.
32. Gautrin D, Newman-Taylor AJ, Nordman H, Malo JL. Controversies in epidemiology of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22:551-9.
33. Haagerup A, Bjerke T, Schiotz PO, Binderup HG, Dahl R, Kruse TA. Asthma and atopy – a total genome scan for susceptibility genes. *Allergy* 2002;57:680-6.
34. Hakonarson H, Halapi E. Genetic analyses in asthma: current concepts and future directions. *Am J Pharmacogenomics* 2002;2:155-66.
35. Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH. Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:480-7.
36. Gruber C, Illi S, Lau S, Nickel R, Forster J, Kamin W, et al. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003; 111:282-8.