

Asma y tabaco: una unión inconveniente

Jesús Bellido Casado

Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas en la que desempeñan un papel primordial determinadas células y mediadores (linfocitos T *helper*-2, mastocitos, eosinófilos, interleucinas-4 y 5). En algunas situaciones la inflamación predominante está mediada por linfocitos T *helper*-1, macrófagos y neutrófilos, como en el asma por irritantes, el síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas, el asma por diisocianato de tolueno (TDI), etc. Por otra parte, también el tabaco produce inflamación bronquial, fundamentalmente mediada por macrófagos y neutrófilos, aunque en algunos fumadores se observa también un predominio de eosinófilos (respuesta inmunoalérgica a determinados antígenos). El remodelado bronquial que acompaña a la cascada inflamatoria crónica puede modificar la respuesta celular y confundir sobre el predominio de uno u otro tipo de infiltrado inflamatorio. La asociación de asma y tabaco constituye una realidad en nuestro medio, a la vez que modifica sustancialmente los mecanismos patogénicos, produce una clínica más florida y se observa resistencia a ciertos tratamientos habituales en el asma (corticoides), lo que ha propiciado la utilización de otros fármacos (antileucotrienos). Una de las medidas preventivas que deben utilizarse con más energía es propiciar el abandono del hábito tabáquico, prestando especial atención a los asmáticos fumadores.

Palabras clave: Asma. Tabaco. Inflamación. Eosinófilos. Neutrófilos. Prevención.

Introducción

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas, cuya característica principal reside en la aparición de una respuesta inflamatoria exagerada ante estímulos específicos o inespecíficos¹. Algunos agentes agresores son conocidos, pero otros no. Ante exposiciones repetidas, estos agentes acaban desencadenando la inflamación, y la incrementan de tal manera que se perpetúa y empeora en el tiempo, alterando secundariamente la fisiología de la respuesta bronquial. Desde el punto de vista clínico, el asma se manifiesta por síntomas respiratorios (tos, sibilancias, disnea, tirantez torácica) dia-

Asthma and Smoking: an Unfortunate Combination

Asthma is an inflammatory disease of the airways in which a key role is played by certain cells and mediators (T-helper 2 cells, mast cells, eosinophils, interleukin 4 and 5). In certain disorders such as irritant-induced asthma, reactive airways dysfunction syndrome, and asthma due to toluene diisocyanate, inflammation is mediated predominantly by T-helper 1 cells, macrophages and neutrophils. Smoking also produces bronchial inflammation, in this case mediated primarily by macrophages and neutrophils although eosinophil predominance has also been observed in some smokers (an allergic response to certain antigens). The remodeling of the airway wall that accompanies the chronic inflammatory cascade may alter the cell response profile making it difficult to determine which type of inflammatory infiltrate is predominant. The association of asthma and smoking is a reality in our society, and it is a combination that substantially modifies pathogenic mechanisms and gives rise to a more severe clinical picture. Resistance to some of the pharmacotherapies used routinely in the treatment of asthma (corticosteroids) has also been observed and this has favored the use of other drugs (antileukotrienes). One of the preventative measures that should be used more energetically is to encourage patients to stop smoking, paying particular attention to asthmatic smokers.

Key words: Asthma. Smoking. Inflammation. Eosinophils. Neutrophils. Prevention.

rios que alteran la calidad de vida del paciente y que, además, pueden exacerbarse en crisis de agudización y comprometer gravemente la vida del paciente¹. Sin embargo, el concepto de asma considerada como enfermedad única está en entredicho^{2,3}.

Por otro lado, el humo del tabaco es un agente tóxico, cuya composición en sustancias nocivas es muy elevada, e incide directamente sobre la vía aérea, donde desencadena una respuesta inflamatoria local muy potente, independientemente de la reacción sistémica secundaria acompañante. La agresión constante a la vía aérea, derivada de la exposición acumulada por el consumo diario, es la causa de la aparición de la hipersecreción bronquial crónica y de la enfermedad pulmonar obstructiva, con limitación crónica al flujo aéreo o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en muchos casos. Esta enfermedad se caracteriza por la irreversibilidad de las lesiones bronquiales y la destrucción progresiva del parénquima pulmonar una vez iniciada⁴.

Correspondencia: Dr. J. Bellido Casado.
Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: jbellido@santpau.es

Recibido: 29-8-2006; aceptado para su publicación: 26-9-2006.

Tanto el asma como la enfermedad pulmonar derivada del consumo de tabaco se caracterizan por desencadenar una inflamación permanente de la vía aérea y, de acuerdo con el conocimiento fisiopatológico actual, el asma o la EPOC pueden considerarse componentes con entidad propia en la producción de la enfermedad de la vía aérea, pudiendo ambas coexistir y compartir mecanismos biológicos inflamatorios comunes⁵.

En esta revisión comentaremos, de manera sintética, la evidencia científica más relevante que describe los hallazgos más importantes de la biología de la inflamación implicada entre el asma y el tabaco, haciendo especial hincapié en la descripción de las peculiaridades de los diferentes fenotipos de inflamación descritos hasta ahora, tanto por separado como en conjunto.

La inflamación en el asma

En esta enfermedad la inflamación se desencadena por la presencia de un antígeno, que puede ser un alérgeno conocido o desconocido. La respuesta inflamatoria tiene lugar tanto en la vía aérea central como en la periférica y se activa por el reconocimiento y la presentación que la célula dendrítica, situada en la submucosa bronquial, hace del agente agresor. En esta fase intervienen, además, los linfocitos T *helper*-2 (Th2), que mediante la producción de interleucinas (IL-4 e IL-5) activarían localmente o a distancia el linfocito B, eosinófilos y mastocitos, con la consiguiente puesta en marcha de la cascada inflamatoria y del reclutamiento del infiltrado celular submucoso, con liberación de múltiples mediadores de la inflamación, como el factor estimulador de colonias granulocíticas y microcíticas o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)^{6,7}. En una segunda fase, tras el reclutamiento celular y la extravasación sanguínea de moléculas y sustancias proinflamatorias, así como la producción local de mediadores inflamatorios, se producen una selección y determinación específicas del tipo de respuesta a medida que avanza el proceso inflamatorio. Se describen algunos patrones de respuesta específicos, por ejemplo, con los linfocitos Th (tipo 1 o tipo 2), que darían lugar a fenómenos inflamatorios diferenciados y condicionarían el predominio de respuesta y, por tanto, de inflamación⁸⁻¹⁰. En las biopsias realizadas a pacientes asmáticos se han destacado todos estos hallazgos y se han descrito cambios morfológicos y anatomopatológicos de la mucosa bronquial y de la submucosa, que afectan tanto a la integridad del epitelio y la membrana basal como a la vascularización capilar subyacente, las estructuras glandulares, el músculo liso y la matriz extracelular, más la infiltración de células inflamatorias provenientes de la sangre. Entre las infiltraciones destacan de manera relevante las de predominio eosinofílico o neutrofílico, acompañadas o no de remodelado¹¹.

La infiltración eosinofílica

La inflamación eosinofílica se considera una consecuencia de la diferenciación de los linfocitos Th2, y su participación en la producción de enfermedad asmática ha sido bien documentada mediante el análisis de los

productos de desgranulación^{12,13}. Además, los eosinófilos activos en la inflamación expresan en su superficie un patrón de marcadores diferente del de los neutrófilos¹⁴, y el ambiente biológico de mediadores involucrado en su reclutamiento, activación o apoptosis es bastante complejo^{15,16}. No obstante, a pesar de la evidencia científica acumulada tanto en modelos animales como en humanos, que implica al eosinófilo en los diferentes componentes del asma, como la hiperreactividad bronquial y el empeoramiento clínico, no puede considerarse la única célula culpable de toda la actividad inflamatoria desencadenada, debido a que todavía no se ha conseguido estudiar si su eliminación total del escenario de la inflamación conlleva la ausencia de asma ni los efectos colaterales que esto implica¹⁶.

La infiltración neutrofílica

La infiltración neutrofílica también se observa como patrón inflamatorio predominante en algunas circunstancias. Se ha relacionado con la etiología infecciosa, predominantemente vírica, de las agudizaciones, así como en el asma de riesgo vital¹⁷. Aunque no está suficientemente claro el mecanismo de activación y mantenimiento de este patrón en estas situaciones, ni el grado de implicación en el daño tisular que pueda ocasionar su intervención directa, se especula con la posibilidad de que la manera como se desarrolle el mecanismo de remoción de los neutrófilos una vez comenzada la apoptosis pueda ser un aspecto crucial en la aparición del daño anatomopatológico permanente de la vía aérea^{18,19}.

El remodelado bronquial

El proceso de remodelado bronquial hace referencia a la pérdida anatómica y funcional de la estructura de la vía aérea secundario a los ciclos repetidos de inflamación sufridos por agresiones persistentes o por desencadenantes de la inflamación, duraderos en el tiempo, y que han sido reparados sin una restitución íntegra. Por tanto, este remodelado se caracteriza por la aparición de unas alteraciones permanentes del epitelio bronquial, la membrana basal, la submucosa subyacente, los capilares y la musculatura lisa, de tal forma que impide permanente e irreversiblemente la correcta función de la vía aérea en casi todos los casos y, además, no es susceptible de ser modificado hasta la restitutio ad íntegram en la mayoría de los pacientes, a pesar de instaurar un tratamiento a largo plazo¹¹.

Aparte de las alteraciones anatómicas, el remodelado se acompaña de infiltración celular inflamatoria y de un ambiente proinflamatorio complejo, en el que los mediadores de la inflamación modifican constantemente las interacciones y señales bioquímicas entre los diversos tipos celulares. Es característica la inflamación eosinofílica y linfocitaria, aunque no es exclusiva^{20,21}. No se conoce exactamente el significado patogénico que tiene el remodelado en la evolución o historia natural de la enfermedad, pero su aparición condiciona, probablemente, la eficacia del tratamiento farmacológico actual del asma¹¹.

La inflamación de la vía aérea producida por el consumo de tabaco

El humo de tabaco es el responsable del desarrollo y mantenimiento de inflamación en la vía aérea. Se han descrito multitud de sustancias tóxicas, cancerígenas y lesivas a corto y medio plazo para la mucosa bronquial²², y los mecanismos biológicos moleculares por los que se producen son muy diversos y de actuación sinérgica²³. En síntesis, entre los cambios fisiopatológicos destacan: la alteración de la función del epitelio bronquial, la disfunción de los macrófagos y del resto de células inflamatorias en el restablecimiento de los mecanismos de reparación molecular. Todas estas alteraciones estarían implicadas en la agresión constante producida por los mecanismos reparadores exacerbados y en la disfunción de la fisiología de la destrucción celular programada. En la actualidad se está investigando intensamente este aspecto concreto, así como las rutas bioquímicas que perpetúan la inflamación por desequilibrio entre los mecanismos de limpieza celular por apoptosis, la función de fagocitosis del macrófago y el establecimiento de la necrosis celular, y cuyo resultado final es la obstrucción bronquial irreversible^{19,24,25}. Estas investigaciones refuerzan la hipótesis del equilibrio bioquímico de activación y desactivación de las rutas moleculares más determinantes en la patogenia de la inflamación crónica de la vía aérea.

Asma y tabaco

La información científica disponible sobre los efectos y las consecuencias que el tabaco produce en el asma es limitada, aunque algunos aspectos concretos se conocen mejor que otros. En este apartado comentaremos brevemente los puntos de interés comunes más importantes que han mostrado una asociación relevante entre ambas entidades para el desarrollo de la enfermedad de la vía aérea.

Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria de la vía aérea en el binomio asma y tabaco

Tanto el asma como el tabaco inciden ampliamente en la población general^{26,27}. Por separado, sus respectivas prevalencias, aunque variables según la zona geográfica, son inequívocamente altas. Aunque la información sobre la prevalencia conjunta es más escasa, ésta varía sobremanera en los estudios epidemiológicos^{28,29}, y se estima que alrededor de la mitad de los asmáticos adultos de los países desarrollados probablemente son fumadores o lo han sido³⁰. La alta coincidencia de ambos factores favorece el desarrollo de una fisiopatología compleja de la enfermedad inflamatoria de la vía aérea, cuya expresión fisiopatológica y clínica es, a su vez, diversa y muy versátil, y por consiguiente, al día de hoy, bastante desconocida. Hoy día se investigan y describen en algunos estudios diferentes fenotipos inflamatorios de la vía aérea enferma. Por ejemplo, en algunos de ellos se relaciona estrechamente y, de manera causal, la actividad inflamatoria producida por el tabaco con la aparición del fenotipo no atópico del asma³¹, y también con el estableci-

miento de una afectación más intensa de la función pulmonar³². Sin embargo, siguen sin despejarse otras muchas incógnitas relacionadas con la inflamación de la vía aérea y su conexión con el asma y el tabaco.

Características clínicas, función pulmonar y aspectos fisiopatológicos comunes al asma y el tabaco

Los asmáticos fumadores tienen más síntomas, más morbilidad y peores índices directos e indirectos de calidad de vida relacionada con la salud que los asmáticos no fumadores³³. En algunos fumadores asmáticos la exposición tóxica directa del humo del tabaco se relaciona con un grado superior de hiperrespuesta bronquial inmediata y con una peor función pulmonar basal³⁴, lo que indirectamente traduciría una base inflamatoria diferente de la de los pacientes con asma atópica no fumadores³⁵. Algunas series han descrito una mayor asistencia sanitaria urgente para los fumadores asmáticos^{33,36}, aunque todavía no está claro si fumar puede ser un factor de riesgo para la aparición de crisis de asma de riesgo vital³⁷.

Parece sugestivo el hecho de que, a largo plazo, la combinación del padecimiento de asma y de los efectos secundarios a la exposición prolongada al humo de tabaco repercute de forma sinérgica en el descenso mantenido de la función pulmonar. Se estima aproximadamente en una caída del 18% del volumen espiratorio forzado en el primer segundo a los 10 años³⁸.

Diagnóstico y aspectos fisiopatológicos del asma y tabaco como causantes de enfermedad inflamatoria de la vía aérea

Los fumadores asmáticos presentan algunos aspectos diferenciales de los pacientes con EPOC por exposición acumulada y prolongada al consumo de tabaco. En la mayoría la prueba de provocación con metacolina es positiva o la reversibilidad ante la inhalación de betaadrenérgico de corta duración supera el 15%. Sin embargo, no se ha descrito qué efecto de confusión pueden tener la intensidad y el grado de consumo acumulado de tabaco a lo largo de los años sobre la anulación o desaparición en el tiempo de la variabilidad de dichas pruebas. Es más, se desconoce si la consecuencia de fumar mucho produce por sí misma una resistencia transitoria al efecto antiinflamatorio de los corticoides o es una característica adquirida en el tiempo mientras se fuma³⁹. Se han implicado multitud de mecanismos que favorecerían la resistencia a los corticoides³⁰. Tampoco se conocen los mecanismos que modifican el diagnóstico en la historia natural de la enfermedad inflamatoria de la vía aérea; es decir, la comprobación del mecanismo predominante (asma, EPOC, bronquitis) de la actividad inflamatoria⁵. Por otro lado, es poco conocido el efecto del abandono del tabaco sobre las modificaciones que acontecen en la inflamación de la vía aérea subyacente en los fumadores y asmáticos²⁵. También se conjetura que la función pulmonar podría mejorar, aunque parcialmente, al restablecerse la eficacia del tratamiento con corticoides orales y desaparecer la resistencia a éstos inducida por el tabaco^{40,41}. Por el contrario, sí ha podido constatarse la mejoría progresiva de los síntomas

respiratorios crónicos cuando cesa el consumo de tabaco en los asmáticos fumadores⁴², aunque, paradójicamente, algunos presentan más síntomas, que serían secundarios al establecimiento de una bronquitis crónica⁴³ y/o el comienzo de la obstrucción bronquial característica de la EPOC.

Mecanismos biológicos comunes en la fisiopatología inflamatoria del asma y tabaco

La actividad proinflamatoria del tabaco en la vía aérea ya inflamada por asma no se conoce bien. Se conoce la actividad favorecedora del tabaco sobre el predominio fenotípico celular de los linfocitos T CD8⁺, neutrofilia y macrófagos de la pared bronquial más central, y del aumento de eosinófilos en el pulmón a nivel más periférico en condiciones normales³⁰. Apenas se dispone de información histológica precisa sobre la evolución de la historia natural inflamatoria de la vía aérea cuando se juntan asma y consumo de tabaco. Solamente se cuenta con datos indirectos y parciales de una actividad inflamatoria diferente en condiciones de consumo respecto a las condiciones de no consumo³⁹. Por ejemplo, en cuanto a los hallazgos del fenotipo inflamatorio celular se ha observado que el número de eosinófilos en el esputo inducido es menor al hallado en asmáticos no fumadores⁴⁴, mientras que la neutrofilia es mayor en los fumadores⁴⁵. Estos hallazgos se acompañan, además, de una mayor variabilidad en la determinación de óxido nítrico exhalado en los fumadores asmáticos, que se ve condicionada por los efectos a corto y largo plazo del consumo^{46,47}. Por otro lado, algún factor de transcripción proinflamatorio (factor nuclear κ B) o sistema de señal intracelular específico de la actividad inflamatoria (fosforilación de la enzima proteincinasa de la proteína con actividad mitógena p38) y de algunos mediadores inflamatorios muy potentes como la IL-4, el TNF- α o la IL-8 se muestran elevados en las secreciones bronquiales de los asmáticos fumadores^{30,48}. La IL-8 guarda una relación positiva con la neutrofilia y negativa con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo⁴⁵, además de asociarse a corticorresistencia, mientras que el TNF- α se asocia con la actividad metaloelastasa del macrófago⁴⁹. También se ha señalado que el remodelado bronquial está muy condicionado por la intensidad del consumo de tabaco, aunque aún faltan datos exhaustivos que lo comprueben de modo fehaciente. También se ha conjeturado que el tabaco podría regular la respuesta inmunológica tipo 1 frente a los alérgenos comunes⁵⁰. En la sangre la actividad generadora de leucotrienos B₄ por los leucocitos también está elevada en los asmáticos fumadores⁵¹.

Diversos estudios experimentales diseñados en animales, humanos o in vitro tratan actualmente de determinar el grado de estrés oxidativo y el tipo de actividad inflamatoria predominante en la mucosa inflamada por el tabaco, así como las modificaciones producidas por el tabaco, con el fin de establecer su implicación en los mecanismos de producción de la enfermedad inflamatoria de la vía aérea⁵², además de precisar las condiciones biológicas de su expresión en la aparición de la bronquitis, la EPOC o el asma³⁰.

Tratamiento en la asociación asma y tabaco

Aunque hay pocos estudios que hayan evaluado el efecto de los corticoides inhalados u orales en los asmáticos fumadores, en general indican que éstos presentan una respuesta parcial en la recuperación de la función pulmonar y en el control de los síntomas cuando se emplean dichos antiinflamatorios^{40,53}, en contraposición al óptimo grado de control alcanzado en los pacientes con asma no fumadores^{30,41,54}. A pesar de que algunos aspectos derivados del correcto manejo del paciente asmático o de la exposición acumulada en los años de consumo del tabaco podrían interferir y condicionar la efectividad de los corticoides, y por consiguiente su corrección mejoraría la eficacia, hoy día las investigaciones sobre el efecto terapéutico antiinflamatorio se centran principalmente en el conocimiento de los mecanismos biológicos moleculares inflamatorios que están implicados y en su regulación⁵⁵. Se investigan de manera específica tanto los corticoides inhalados u orales como los nuevos fármacos con efecto antiinflamatorio disponibles⁵³. El efecto parcial antiinflamatorio que han mostrado los corticoides en determinados grupos de pacientes asmáticos y fumadores ha estimulado la búsqueda de otras moléculas antiinflamatorias que se muestren eficaces. Entre las potencialmente útiles (tabla I) se encuentran los antileucotrienos, que serían útiles en los pacientes asmáticos y fumadores en los que la actividad de la vía de los leucotrienos sea predominante y los corticoides tengan una eficacia limitada e insuficiente en el control de la inflamación secundaria al efecto del tabaco.

Implicaciones clínicas inmediatas del binomio asma y tabaco. ¿Dónde está el dilema o cuál es la mejor solución del puzle?

Resulta tranquilizador comprobar cómo el conocimiento científico sobre la biología y los mecanismos patogénicos productores del asma y del tabaquismo son

TABLA I
Tratamientos potencialmente útiles en asmáticos fumadores

Agonistas betaadrenérgicos de larga duración solos o combinados con corticoides inhalados
Teofilinas
Nuevos agonistas de los receptores de los corticoides
Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-4
Antagonistas de mediadores
Antagonistas de los receptores de los leucotrienos
Antagonistas de los receptores de la histamina-H ₁
Bloqueadores del receptor de la interleucina-2
Antagonistas del factor de necrosis tumor alfa, leucotrieno B ₄ o interleucina-8
Otros tratamientos antiinflamatorios
Interferón alfa
Agonistas de la interleucina-10
Inhibidores de proteincinasa con actividad mitógena
Inhibidores del factor nuclear κ B
Antibióticos macrólidos
Bloqueadores del óxido nítrico inducible
Antioxidantes

Tomada de Thomson et al³⁰.

cada vez mejor conocidos, lo cual repercutirá en el futuro en un tratamiento farmacológico más eficaz para el control conjunto de esas enfermedades. Sin duda alguna podrá controlarse, en gran medida, la mayoría de los mecanismos biológicos inflamatorios que repercuten de manera lesiva en cada estadio de la historia natural de ambas enfermedades. Pero ante esta evidencia surge la pregunta siguiente: ¿todo el esfuerzo invertido hasta entonces en incrementar el conocimiento y en disponer de los recursos sanitarios y médicos habrá sido suficiente para disminuir la morbimortalidad de las 2 enfermedades de forma conjunta? La respuesta puede reflexionarse con cautela, pero probablemente es “no”. No podemos obviar la realidad epidemiológica y clínica diaria del padecimiento del asma y del tabaquismo: ¡la morbimortalidad de ambas enfermedades es prevenible con medidas simples! A modo de ejemplo, destacamos la llamada de atención que Harrison et al⁵⁶ han hecho recientemente sobre las muertes por asma que figuran en el registro de certificados médicos de defunción del Reino Unido. La mortalidad por asma sigue asociándose en gran medida a factores de conducta y comportamientos perniciosos para la salud, entre ellos el incumplimiento terapéutico, aunque no exclusivamente. En el estudio realizado por esos autores⁵⁶ hasta el 46% de las muertes por asma se asoció a tabaquismo (una drogodependencia socialmente aceptada). Pasar por alto esta importante observación clínica y epidemiológica de la realidad médica cotidiana de estas 2 enfermedades tan prevalentes en nuestro medio dificultará la puesta en práctica de la solución más efectiva del puzle fisiopatológico que suponen el asma y el tabaco, en contraposición al reto biológico del mayor conocimiento de su patogenia, y por ello no debe alejarnos de la perspectiva que el sentido común aporta a la solución del supuesto dilema a la hora de su manejo clínico. Es decir, no olvide que, si usted tiene asma y fuma, ¡alivie más rápidamente su padecimiento abandonando cuanto antes el consumo de tabaco y mejore así el control del asma!

BIBLIOGRAFÍA

- Plaza V, Álvarez FJ, Casan P, Cobos N, López Viña A, Llauger MA, et al, en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 5:1-42.
- The Lancet editors. A plea to abandon asthma as a disease concept. Lancet. 2006;368:705.
- Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet. 2006;368:804-13.
- Pierson DJ. Clinical practice guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a review and comparison of current resources. Respir Care. 2006;51:277-88.
- Hargreave FE, Parameswaran K. Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. Eur Respir J. 2006;28:264-7.
- Steinke JW, Borish L. Cytokines and chemokines. J Allergy Clin Immunol. 2006;117 2 Suppl:441-5.
- Boxall C, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor-beta and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma. Eur Respir J. 2006;27:208-29.
- Van Oosterhout AJM, Bloksma N. Regulatory T-lymphocytes in asthma. Eur Respir J. 2005;26:918-32.
- Carroll N, Cooke C, Jamnes A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. Eur Respir J. 1997;10:292-300.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanism. Thorax. 2002;57: 643-8.
- Bergeron C, Boulet LP. Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation. Chest. 2006;129:1068-87.
- Filley WV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ. Identification by immunofluorescence of eosinophil granule major basic protein in lung tissues of patients with bronchial asthma. Lancet. 1982;2: 11-5.
- Agosti JM, Altman LC, Ayars GH, Loegering DA, Gleich GJ, Klebanoff SJ. The injurious effect of eosinophil peroxidase, hydrogen peroxide, and halides on pneumocytes. J Allergy Clin Immunol. 1987;79:496-504.
- Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. En: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, editors. Allergy: principles and practice. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 305-32.
- Bochner BS, Schleimer RP. Mast cells, basophils, and eosinophils: distinct but overlapping pathways for recruitment. Immunol Rev. 2001;179:5-15.
- Bochner BS. Verdict in the case of therapies versus eosinophils: the jury is still out. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:3-9.
- James AL, Elliot JG, Abramson MJ, Walters EH. Time to death, airway wall inflammation and remodeling in fatal asthma. Eur Respir J. 2005;26:429-34.
- Cox G, Crossley J, Xing Z. Macrophage engulfment of apoptotic neutrophils contributes to the resolution of acute pulmonary inflammation in vivo. Am J Respir Cell Mol Biol. 1995;12:232-7.
- Stockley RA. Neutrophilic inflammation; “Don’t you go to pieces on me!”. Eur Respir J. 2006;28:257-8.
- Sugiyama K, Cheng G, Aoki Y, Fukuda T. Anti-IL-5 receptor antibody, but not anti-IL-5 antibody, inhibits airway hyperresponsiveness in murine model of chronic asthma [resumen]. Am J Respir Crit Care Med. 2002;167:A494.
- Rizzo CA, Yang R, Greenfeder S, Egan RW, Pauwels RA, Hey JA. The IL-5 receptor on human bronchus selectively primes for hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:404-9.
- Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. J Toxicol Environ Health. 1997;50:307-64.
- Bartal M. COPD and tobacco smoke. Monaldi Arch Chest Dis. 2005;63:213-25.
- Rydell-Törmänen K, Uller L, Erjefalt JS. Direct evidence of secondary necrosis of neutrophils during intense lung inflammation. Eur Respir J. 2006;28:268-74.
- Willemse BW, Ten Hacken NHT, Rutgers B, Lesman-Leegte IGAT, Postma DS, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. Eur Respir J. 2005;26:835-45.
- Viegi G, Annesi I, Matteelli G. Epidemiology of asthma. Eur Respir Mon. 2003;23:1-25.
- Centers for Disease Control and Prevention. State-specific prevalence of current cigarette smoking among adults: United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;52:1277-300.
- Siroux V, Pin I, Oryszcyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking to asthma and asthma severity in the EGEA study. Eur Respir J. 2000;15:470-7.
- Silverman RA, Boudreaux ED, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Cigarette smoking among asthmatics adults presenting to 64 emergency departments. Chest. 2003;123:1472-9.
- Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J. 2004;24:822-33.
- Plaschke P, Janson C, Norman E, Björnsson E, Ellbjär S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:920-4.
- Raherison C, Baldi I, Tunon de Lara J, Taytard A, Annesi-Maesano I. Asthma phenotypes according to the timing of smoking onset in young adults. Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7:84-92.
- Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. Chest. 1999;115:691-6.
- Jensen E, Dahl R, Steffensen F. Bronchial reactivity to cigarette smoke; relation to lung function, respiratory symptoms, serum-im-

- munoglobulin E and blood eosinophil and leukocyte counts. *Respir Med.* 2000;94:119-27.
35. Oosterhoff Y, Jansen M, Postma D, Koeter G. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in smokers and nonsmokers with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:773-6.
 36. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Effect of gender on hospital admissions for asthma and prevalence of self-reported asthma: a prospective study based on a sample of the general population. *Thorax.* 1997;52:287-9.
 37. Mitchell I, Tough S, Semple L, Green F, Hessel P. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest.* 2002;121:1407-13.
 38. Apostol GG, Jacobs DR, Tsai AW, Crow RS, Williams OD, Townsend MC, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:166-72.
 39. Van der Vaart H, Postma DS, Timens W, Hylkema MN, Willems BW, Boezen HM, et al. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. *Respir Res.* 2005;6:22.
 40. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1308-11.
 41. Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW. Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs.* 2005;65:1521-36.
 42. Higenbotam T, Feyerabend C, Clark T. Cigarette smoking in asthma. *Br J Dis Chest.* 1980;74:279-84.
 43. Troisi R, Speizer F, Rosner B, Trichopoulos D, Willet W. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women. *Chest.* 1995;108:1557-61.
 44. Zhang X, Moilanen E, Lahti A, Hamalainen M, Giembycz MA, Barnes PJ, et al. Regulation of eosinophil apoptosis by nitric oxide: role of c-Jun-N-terminal kinase and signal transducer and activator of transcription 5. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:93-101.
 45. Chalmers GW, McLeod KJ, Thomson L, Little SA, McSharry C, Thomson NC. Smoking and airway inflammation in patients with mild asthma. *Chest.* 2001;120:1917-22.
 46. Verleden G, Dupont L, Verpeut A, Demedts M. The effect of cigarette smoke on exhaled nitric oxide in mild steroid-naive asthmatics. *Chest.* 1999;116:59-64.
 47. McSharry CP, McKay IC, Chaudhuri R, Livingston E, Fraser I, Thomson NC. Short and long-term effects of cigarette smoking independently influence exhaled nitric oxide concentration in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:88-93.
 48. Keatings V, Collins P, Scott D, Barnes P. Differences in interleukin & and tumor necrosis factor alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:530-4.
 49. Churg A, Wang RD, Tai H, Wang X, Xie C, Dai J, et al. Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced inflammation via tumor necrosis factor- α release. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1083-9.
 50. Jarvis D, Chinn S, Lucynska C, Burney P. The association of smoking with sensitization to common environmental allergens: results from the European Community Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:934-40.
 51. Mitsunobu F, Ashida K, Hosaki Y, Hosaki Y, Tsugeno H, Okamoto M, et al. Influence of long-term cigarette smoking on immunoglobulin E-mediated allergy, pulmonary function, and high-resolution computed tomography lung densitometry in elderly patients with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:59-64.
 52. Van der Vaart H, Postma DS, Timens W, Ten Hacken NHT. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax.* 2004;59:713-21.
 53. Tomlinson JEM, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax.* 2005;60:282-7.
 54. Thomson NC, Spears M. The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:57-63.
 55. Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur J Pharmacol.* 2006;533:2-14.
 56. Harrison B, Stephenson P, Mohan G, Nasser S. An on-going confidential enquiry into asthma deaths in the Eastern region of the UK, 2001-2003. *Prim Care Respir J.* 2005;14:303-13.