

# Causas de asma de control difícil (ACD). Factores que pueden agravar el asma

M. Navarro Merino, G. Pérez Pérez y M.M. Romero Pérez

Sección de Neumología Infantil. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

## INTRODUCCIÓN

Afortunadamente el asma de control difícil (ACD) es muy infrecuente en la edad pediátrica. La mayoría de los niños con asma se controlan bien con los tratamientos actuales y cuando esto no ocurre se debe sospechar que el diagnóstico no es correcto o que no está realizando adecuadamente el tratamiento o las medidas de control ambiental.

Las actuales guías de buena práctica clínica<sup>1,2</sup> establecen que el asma está bien controlada cuando no existen síntomas de la enfermedad, exacerbaciones, necesidad de empleo de medicación de rescate, restricciones de la actividad física habitual, la función pulmonar es normal y el tratamiento no ocasiona efectos adversos.

La definición de asma de control difícil en niños mayores y adultos está aceptablemente establecida<sup>3</sup>. Se considera que un niño tiene asma de control difícil cuando su enfermedad no está suficientemente controlada a pesar de realizar correctamente el tratamiento del nivel 4 del GINA o GEMA incluyendo una dosis de 800 µg de budesonida al día o dosis equivalente de otros corticoides (1.000 µg de beclometasona o 500 µg de fluticasona) junto a broncodilatadores de acción prolongada. Se define como asma no controlada cuando se necesita tomar broncodilatadores de acción corta más de tres veces por semana, se pierde colegio más de 5 días por trimestre o existe un episodio o más de sibilancias por mes<sup>4</sup>.

La GEMA discrimina dos subgrupos de ACD, el verdadero y el falso. El falso ACD agrupa a otras causas, habitualmente ajenas a la enfermedad, que conllevan una escasa respuesta terapéutica y por tanto, a un aparente ACD. En consecuencia, para aceptar que un niño tiene asma de control difícil deben haberse excluido otras patologías, debe asegurarse que exista un buen cumplimiento

del tratamiento y la situación de mal control debe mantenerse, al menos, durante 6 meses.

En la mayoría de pacientes en edad pediátrica remitidos a consultas especializadas por un mal control de su asma, esta circunstancia se produce por causas ajenas a la propia enfermedad:

1. El diagnóstico de asma no es correcto.
2. Tienen además otras patologías añadidas que pueden agravar el asma.
3. Hay factores ambientales no controlados.
4. El paciente no cumple adecuadamente con el tratamiento.
5. Existen otros factores intercurrentes que pueden agravar el asma, como el consumo de determinados fármacos.
6. El paciente presenta resistencia a los corticoides.

Por ello, lo primero que debe hacerse es descartar este tipo de problemas, englobados bajo el término de "falso asma de control difícil".

## DIAGNÓSTICO INCORRECTO

El diagnóstico del asma en la infancia es difícil porque existen otras patologías que presentan los mismos síntomas, siendo un gran reto distinguirlas<sup>5</sup> (tabla 1). Malformaciones congénitas que provocan una obstrucción de la vía aérea, bien superior (p. ej., estenosis subglótica) o inferior (p. ej., broncomalacia o anillos vasculares), tienen síntomas similares como aparición precoz de sibilancias, estridor, dificultad para la deglución y sofocación con la alimentación.

Las sibilancias asociadas con infecciones frecuentes de la vía aérea inferior pueden indicar fibrosis quística o inmunodeficiencia. La discinesia ciliar primaria puede pre-

**Correspondencia:** Dr. M. Navarro Merino.  
Sección de Neumología Infantil.  
Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Sevilla. España.

**TABLA 1. Patologías que pueden cursar con sibilancias en la primera infancia**

Vías aéreas superiores
Anomalías congénitas de la región laríngea: laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomas laríngeas
Obstrucción de las grandes vías aéreas
Anomalías congénitas de la tráquea y bronquios principales: traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial
Anillos vasculares o membranas laríngeas
Cuerpo extraño en tráquea o bronquios
Adenopatías o tumores
Obstrucción de las pequeñas vías aéreas
Bronquiolitis viral o bronquiolitis obliterante
Fibrosis quística
Displasia broncopulmonar
Discinesia ciliar primaria
Cardiopatías
Otras
Reflujo gastroesofágico y síndromes aspirativos
Inmunodeficiencias

sentarse con un historial de disnea sin causa aparente y obstrucción nasal desde el nacimiento. El reflujo gastroesofágico, que provoca aspiración de fluidos en la vía aérea, causa tos y sibilancias que pueden ser falsamente diagnosticadas como asma o puede agravar el asma. La hiperreactividad bronquial subyacente puede ser más relevante para la gravedad que la cantidad de reflujo. La disfunción de cuerdas vocales se define como una aducción paroxística de las cuerdas vocales suficiente para producir una limitación del flujo aéreo al nivel de la laringe. El síntoma predominante es estridor con disnea, opresión torácica, tos y, a veces, sibilancias. Los síntomas pueden confundirse con asma, en concreto con asma inducido por ejercicio, o pueden coexistir con el asma<sup>6</sup>.

**PATOLOGÍA SOBREAÑADIDA**

Hay muy pocos estudios –menos en niños– que hayan estudiado de forma sistemática si determinada patología añadida puede ser causa de un asma de más difícil control. Dentro de esta patología añadida se han incluido las enfermedades infecciosas del área ORL, el reflujo gastroesofágico (RGE) y otras enfermedades pulmonares o sistémicas.

El reflujo gastroesofágico se ha relacionado con episodios de asma, especialmente nocturnos y hay cifras de prevalencia de RGE en niños asmáticos que llegan hasta el 60%<sup>7,8</sup>. La investigación de la presencia de esta patología en los niños asmáticos mal controlados debe tenerse en cuenta; si bien los pacientes con asma y RGE muestran un peor control del asma, no está del todo claro que el tratamiento del reflujo mejore el asma.

Aunque algunos estudios antiguos parecieron poner de manifiesto que el tratamiento de la sinusitis podría mejorar la evolución de los niños con asma<sup>9</sup> y que, por tanto, la sinusitis podría ser un factor de mala evolución, estudios posteriores no apoyaron esta postura<sup>10</sup>, aunque sí

es cierto que la rinosinusitis es más frecuente en los asmáticos, muy probablemente porque la alergia es un factor de riesgo de esta<sup>11</sup>. Recientemente, sin embargo, se ha puesto claramente de manifiesto que las infecciones del área ORL son más frecuentes entre los niños asmáticos que en los controles<sup>12</sup>, y que la hiperreactividad bronquial mejora ostensiblemente en los niños asmáticos cuya sinusitis es tratada<sup>13</sup>. Parece, por tanto, que en los niños asmáticos existe una mucosa nasal más susceptible de infectarse y que –a su vez– esta infección puede empeorar el asma subyacente, con independencia de la existencia o no de un “síndrome naso-sinu-bronquial”<sup>14</sup>. Igualmente en los pacientes con asma y rinitis, estacional o perenne, su adecuado tratamiento mejora los síntomas de asma<sup>15</sup>.

**FACTORES AMBIENTALES. ENTORNO ADVERSO**

La presencia de agentes alérgicos desconocidos a los que el niño es sensible, polución del aire, tanto al aire libre como doméstico, y estrés psicosocial pueden, individualmente o en combinación, hacer al asma difícil de controlar. La exposición repetida y suave a agentes alérgicos en individuos sensibles incrementa la reactividad bronquial<sup>16</sup>, disminuye la afinidad de los receptores de los glucocorticoides<sup>17</sup> y puede, por lo tanto, incrementar la vulnerabilidad a los ataques de asma y reducir la respuesta a los esteroides. La polución del aire puede influir en la gravedad del asma de dos formas, por efecto irritante directo, que causa inflamación de la vía respiratoria y aumento de la respuesta bronquial, o bien alterando la respuesta inmunitaria a los alérgenos del entorno. Los niños que viven en zonas con mucha polución tienen ataques de asma más asiduamente que aquellos que viven en zonas de baja polución y los niños cuyos padres fuman tienen síntomas más graves<sup>18</sup>. En un estudio en el que se compararon dos grupos de niños asmáticos, uno bien controlado y el otro no, y en el que no había diferencias en cuanto al número de alérgicos, el único factor que fue significativamente diferente entre ambos grupos fue el hábito de fumar dentro del hogar de alguno de los miembros de la familia<sup>19</sup>. Otros factores diferentes entre ambos grupos, pero no llegaron a ser significativos, fueron la presencia de mascotas de pelo o pluma y la existencia de manchas de humedad en las casa de los niños peor controlados.

La peor evolución del asma de los niños alérgicos expuestos a mayores dosis de alérgenos, incluyendo ingresos hospitalarios, visitas a urgencias y días de colegio perdidos es un hallazgo consistente en diversos estudios<sup>20,21</sup>. Aunque las medidas de control de ácaros no parecen tener un gran impacto sobre la evolución de los niños con asma<sup>22</sup>, lo cierto es que no hay estudios lo suficientemente grandes y rigurosos<sup>22</sup>. La importancia de los hongos en las casas o los alérgenos dependientes de las mascotas, han sido puestos de manifiestos en varios es-

tudios<sup>19,23</sup>. Por otro lado, la asociación de la concentración de pólenes en el aire y los ingresos hospitalarios está claramente demostrada<sup>24,25</sup>. También conviene constatar que en algunos casos la alergia alimentaria se ha asociado con el asma de difícil control especialmente en edades tempranas de la vida<sup>26,27</sup>.

Los contaminantes tanto extra como intradomiciliarios son también un factor que puede hacer que un asma sea más difícil de controlar. Por ejemplo, el NO<sub>2</sub>, el SO<sub>2</sub>, el CO y el ozono se han relacionado tanto con la mortalidad por asma como con los ingresos hospitalarios<sup>28,29</sup>. El humo del tabaco –como se ha visto– es uno de los factores de riesgo de asma mal controlada más importante<sup>19</sup>, este riesgo se ve aún más incrementado en los adolescentes asmáticos que adquieren el hábito de fumar.

Las alteraciones psicológicas, tanto a nivel familiar como individual, conllevan un empeoramiento de los síntomas y un incremento en la necesidad de medicación. La educación y la adherencia al tratamiento suponen, también, una barrera para el asma<sup>30</sup>. Existen factores psicosociales que pueden afectar a la percepción del control del asma e influir negativamente en la actitud hacia el tratamiento y el automanejo.

### CUMPLIMIENTO INADECUADO DEL TRATAMIENTO

Los estudios de seguimiento de cumplimentación tanto objetivos como “ciegas” revelan unos valores muy bajos de adherencia<sup>31</sup>. En un estudio, se puso de manifiesto que los niños que sufrían una exacerbación que era tributaria de una tanda de corticoides orales difirió ostensiblemente del grupo de niños que no lo requirió en lo que se refiere a la adherencia al tratamiento seguida por dispositivos electrónicos: la mediana de adherencia a los corticoides inhalados (CI) fue del 13,7% en los que experimentaron una exacerbación y del 68,2% en los que no la experimentaron. En el mismo estudio se puso de manifiesto, que la media de uso de CI inhalados recogida en un diario fue del 95%, pero sólo fue del 58% cuando se controló con un inhalador MDI con monitorización electrónica<sup>32</sup>. En otros estudios se ha puesto en evidencia que menos de una sexta parte de los padres obtienen las suficientes prescripciones como para cubrir regularmente la medicación de mantenimiento para el asma de sus hijos<sup>33</sup>. Esta baja adherencia se produce incluso en situaciones en las que los padres saben que se está midiendo el cumplimiento correcto del tratamiento<sup>34</sup>.

La no adherencia “accidental” puede ocurrir por mala interpretación de las indicaciones o porque se le dé prioridad a otros eventos de la vida. La no adherencia “deliberada” puede ser causada por el miedo a los efectos secundarios. Conrad describió tres patrones de comportamiento que condicionan la no adherencia al tratamiento; primero, pacientes que cuestionan, “¿Lo necesito realmente?; segundo, pacientes pragmáticos, “Lo toman según síntomas”; y tercero, pacientes con estigmatización,

“Seguir el tratamiento regularmente identifica su enfermedad como una enfermedad crónica”<sup>35</sup>.

Pero la adherencia al régimen terapéutico es sólo una parte del correcto cumplimiento del mismo. Para Eversard<sup>36</sup>, la causa más importante del asma de difícil control corresponde a una de las tres “C”; “Compliance” (obediencia al régimen terapéutico), “Competence” (conocimiento de cómo ha de realizarse el tratamiento) y “Contrivance” (uso inadecuado de los dispositivos usados para el tratamiento de forma consciente). Ya hemos visto que la obediencia al régimen terapéutico puede ser muy baja; pero también puede ocurrir que a pesar de que los padres estén administrando regularmente el tratamiento lo estén haciendo incorrectamente por ignorancia (falta de competencia) o de forma consciente (generalmente por comodidad), como suele ocurrir cuando por desidia no se usa la cámara de inhalación cuando se sabe que debería usarse.

### OTROS FACTORES INTERCURRENTES

Entre los factores intercurrentes que pueden agravar el asma y dificultan su control, está el consumo de determinados fármacos desencadenantes, aunque este aspecto es más relevante en el adulto, debe interrogarse al paciente asmático acerca de los medicamentos que consume, con especial hincapié en: *a*) betabloqueantes, que tanto por vía oral como tópica (conjuntival) pueden originar broncospasmo o aumentarlo en pacientes con asma y *b*) ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que están contraindicados en asmáticos que presentaron episodios previos de intolerancia y se recomienda evitarlos en los asmáticos adultos, puesto que entre un 4 y un 28% son susceptibles de padecer exacerbaciones en relación con estos fármacos.

### RESISTENCIA A LOS CORTICOIDES

El asma resistente a los corticoides se da en un pequeño número de pacientes con asma genuina que no mejora clínicamente a dosis altas de corticoides sistémicos que realmente se han tomado. A pesar de un tratamiento adecuado, tienen una obstrucción bronquial persistente y una activación inmunitaria. Este tipo de asma se ha descrito hace ya algún tiempo en adultos y actualmente existen algunos casos en niños<sup>37,38</sup>. Así como la definición en adultos es muy clara (incapacidad para aumentar el FEV<sub>1</sub> matutino en más del 15% tras 14 días de tratamiento con 40 mg/día de prednisona)<sup>39</sup>, en niños no existe una definición clara, pero se ha sugerido una prueba de 10 días con al menos 15 mg/12 h de prednisona<sup>40</sup>. Los mecanismos que determinan una mala respuesta a los corticoides no son del todo conocidos, aunque se están investigando. Se sabe que puede existir una alteración en la unión de los factores de transcripción al receptor del glucocorticoide<sup>41</sup>. Los defectos de unión de los glucocorticoides a los receptores citoplasmáticos también

TABLA 2. Comparación de asma grave en niños y adultos

Características	Niños	Adultos
Relación varón/mujer	2:1	1:4
Atopia	+	-
Anormalidad de la función pulmonar relacionada con la duración de los síntomas	+	-
Obstrucción vía aérea	++	+++
Inflamación pulmonar	+++	++
Inflamación por eosinófilos	+	+
Inflamación por neutrófilos	+	+
Inflamación linfocitos/mastocitos	+	-
Respuesta a esteroides	+	+/-

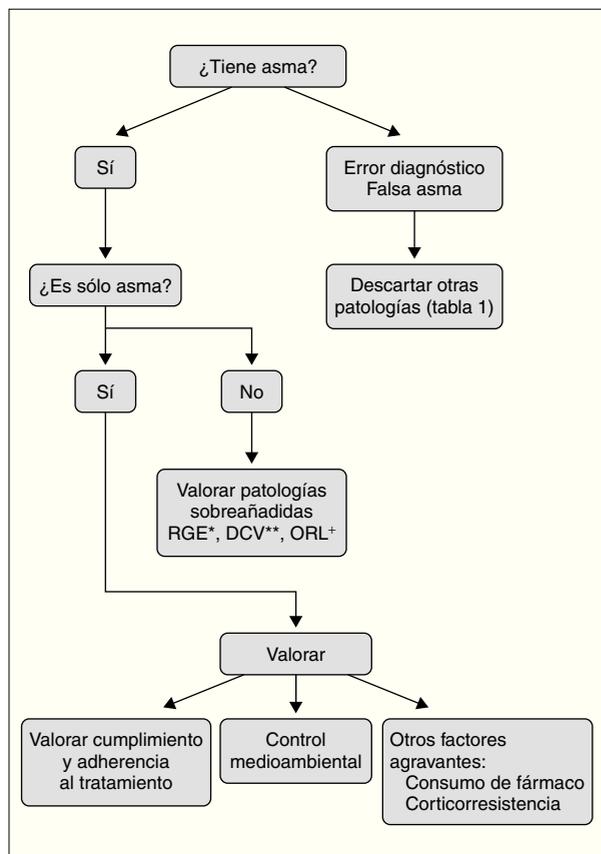


Figura 1. Algoritmo de estudio. Causas de asma de control difícil. RGE: reflujo gastroesofágico; DCV: disfunción cuerdas vocales.

pueden ser importantes, ya que actualmente se cree que estas hormonas actúan uniéndose previamente a estos receptores. Las diferentes vías para la transducción de señales mediadas por proteinquinas activadas por mitógenos parecen ser las dianas fundamentales de los glucocorticoides y, por lo tanto, los defectos en estos procesos pueden ser también importantes en el asma resistente a los corticoides, ya que estas cascadas enzimáticas son cruciales en la regulación de la expresión de los genes que pueden ser esenciales para la actividad de los facto-

res de transcripción<sup>42</sup>. En cualquier caso se necesitan aún muchos datos para aclarar los mecanismos que subyacen en el asma resistente a los corticoides.

### ASMA DE CONTROL DIFÍCIL EN EL NIÑO PEQUEÑO

El diagnóstico y manejo de ACD en el niño mayor es muy parecido al del adulto, las mayores diferencias se encuentran en el asma del niño pequeño.

La “ERS Task Force” sobre asma control difícil<sup>43</sup> excluye explícitamente a los niños por debajo de 5 años de edad por considerar que el asma en niños de estas edades está poco caracterizada. No existe una definición aceptada de este problema para niños preescolares<sup>44</sup>. Ni siquiera está bien definido qué es asma a esta edad.

### Problemas para definir el ACD en el niño pequeño

En primer lugar existen enfermedades muy diversas que se manifiestan con sibilancias durante los primeros años de vida y cuya presentación clínica puede ser muy similar en unas y en otras, siendo un gran reto distinguir las (tabla 1). Cuanto menor es el niño con problemas respiratorios, mayor es la probabilidad de que tenga otras patologías que simulen el asma<sup>5</sup>. En segundo lugar la definición de ACD incluye la falta de respuesta a un tratamiento adecuado. No es raro encontrar niños con episodios de broncospasmo, incluso graves, exclusivamente durante las infecciones respiratorias y que tienen una mala respuesta a un tratamiento antiasmático adecuado; en muchos de estos pacientes, aunque se aumente el tratamiento no se produce mejoría; afortunadamente suelen mejorar con el tiempo<sup>45,46</sup>. En tercer lugar, no es fácil valorar la falta de control a estas edades pues muchas veces los síntomas persistentes (tos, sibilancias, etc.) no son específicos de asma y es difícil objetivar la existencia de obstrucción bronquial mediante pruebas de función pulmonar en los niños más pequeños<sup>47,48</sup>.

### Patología

Los estudios con lavado broncoalveolar han mostrado que los niños pequeños con episodios frecuentes de sibilancias tienen un incremento mayor de linfocitos y neutrófilos que de eosinófilos<sup>49</sup>, en niños mayores es más frecuente encontrar inflamación eosinofílica aunque también en una parte importante tienen inflamación mediada por linfocitos y neutrófilos<sup>50</sup>. Probablemente existan diferentes subgrupos de niños con ACD, algunos tiene un aumento del óxido nítrico (ON) que se reduce tras un tratamiento con prednisona mientras que en otros el ON persiste elevado a pesar del tratamiento<sup>51</sup>. Hay importantes diferencias entre el asma grave de los niños y el asma grave en los adultos (tabla 2)<sup>52,53</sup>.

### Manejo del niño pequeño con asma de control difícil

En un niño con clínica sugestiva de asma, que no responde adecuadamente al tratamiento, se debe en primer

lugar, hacer un diagnóstico diferencial exhaustivo que permita descartar las patologías referidas en la tabla 1. Los estudios necesarios se indicarán de acuerdo a la clínica del paciente. Al menos habrá que descartar la existencia de una fibrosis quística, reflujo gastroesofágico, inmunodeficiencia y malformaciones broncopulmonares o vasculares.

Una vez confirmado el diagnóstico de asma, por exclusión de otras patologías, será necesario comprobar que las medidas de control ambiental y el tratamiento están siendo seguidos adecuadamente (fig. 1).

Varios autores recomiendan realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia bronquial en los niños con asma de difícil control<sup>54</sup> y sugieren, que el resultado de la biopsia junto con la respuesta a un ciclo de glucocorticoides sistémicos y el estudio de la función pulmonar podrían ayudarnos a definir mejor el fenotipo de asma que padece el niño y así individualizar el tratamiento<sup>55</sup>. El manejo farmacológico del ACD en niños es similar al de adultos.

## BIBLIOGRAFÍA

- GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 2002.
- Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clara P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Rosselló MA, et al. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). Arch Bronconeumol. 2003;39:3-42.
- Ind PW. Definition of difficult asthma. Eur Respir Rev. 2002; 10:2-4.
- McKenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. Thorax. 2002;57:915-6.
- Strunk RC. Defining asthma in the preschool- aged child. Pediatrics. 2002;109 Suppl 2:357-61.
- Tilles SA. Vocal cord dysfunction in children and adolescents. Curr Allergy Asthma Rep. 2003;3:467-72.
- Martin ME, Grunstein MM, Larsen GL. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. Ann Allergy. 1982;49:318-22.
- Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E, Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. Med Sci Monit. 2002;8:RA64-RA71.
- Businco L, Fiore L, Frediani T, Artuso A, Di Fazio A, Bellioni P. Clinical and therapeutic aspects of sinusitis in children with bronchial asthma. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1981;3: 287-94.
- Zimmerman B, Stringer D, Feanny S, Reisman J, Hak H, Rashed N, et al. Prevalence of abnormalities found by sinus X-rays in childhood asthma: lack of relation to severity of asthma. J Allergy Clin Immunol. 1987;80:268-73.
- Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. Am J Rhinol. 1999;13: 345-7.
- Hak E, Rovers MM, Sachs AP, Stalman WA, Verheij TJ. Is asthma in 2-12 year-old children associated with physician-attended recurrent upper respiratory tract infections? Eur J Epidemiol. 2003;18:899-902.
- Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. Chest. 2003;123:757-64.
- DuBuske LM. The link between allergy and asthma. Allergy Asthma Proc. 1999;20:341-5.
- Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:S134-S47.
- Sulakvelidze I, Inman MD, Rerich T, et al. Increases in airway eosinophils and interleukin-5 with minimal bronchoconstriction during repeated low dose allergen challenge in atopic asthmatics. Eur Respir J. 1998;11:821-7.
- Nimmagadda SR, Szefer SJ, Spahn JD, et al. Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:87-93.
- Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case control studies. Thorax. 1998; 53:204-12.
- Ranganathan SC, Payne DN, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult asthma: defining the problems. Pediatr Pulmonol. 2001;31: 114-20.
- Strachan DP, Carey IM. Home environment and severe asthma in adolescence: a population based case-control study. BMJ. 1995;311:1053-6.
- Custovic A, Woodcock A. On allergens and asthma (again): does exposure to allergens in homes exacerbate asthma? Clin Exp Allergy. 2001;31:670-3.
- Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. BMJ. 1998;317:1105-10.
- Nicolai T, Illi S, Von Mutius E. Effect of dampness at home in childhood on bronchial hyperreactivity in adolescence. Thorax. 1998;53:1035-40.
- Knox RB. Grass pollen, thunderstorms and asthma. Clin Exp Allergy. 1993;23:354-9.
- Bellomo R, Gigliotti P, Treloar A, Holmes P, Suphioglu C, Singh MB, et al. Two consecutive thunderstorm associated epidemics of asthma in the city of Melbourne. The possible role of rye grass pollen. Med J Aust. 1992;156:834-7.
- Laan MP, Baert MR, Bijl AM, Vredendaal AE, De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, et al. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. Clin Exp Allergy. 2000;30:944-53.
- Saglani S, McKenzie SA. Environmental factors relevant to difficult asthma. Paediatr Respir Rev. 2002;3:248-54.
- Wong GW, Ko FW, Lau TS, Li ST, Hui D, Pang SW, et al. Temporal relationship between air pollution and hospital admissions for asthmatic children in Hong Kong. Clin Exp Allergy. 2001;31:565-9.
- Spix C, Anderson HR, Schwartz J, Vigotti MA, LeTertre A, Vonk JM, et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. Air Pollution and Health: a European Approach. Arch Environ Health. 1998;53:54-64.
- Fish L, Wilson SR, Latini DM, et al. An education program for parents of children with asthma: differences in attendance between smoking and nonsmoking parents. Am J Public Health. 1996;86:246-8.
- Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother

- report, canister weight and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:416-21.
32. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:1051-7.
  33. Warner JO. Review of prescribed treatment for children with asthma in 1990. *BMJ.* 1995;311:663-6.
  34. Gibson NA, Ferguson AE, Aitchison TC, Paton JY. Compliance with inhaled asthma medication in preschool children. *Thorax.* 1995;50:1274-9.
  35. Conrad P. The meaning of medications: another look at compliance. *Soc Sci Med.* 1985;20:29-37.
  36. Everard ML. Role of inhaler competence and contrivance in "difficult asthma". *Paediatr Respir Rev.* 2003;4:135-42.
  37. Kamada AK, Spahn JD, Surs W, Brown E, Leung DY, Szeffler SJ. Coexistence of glucocorticoid receptor and pharmacokinetic abnormalities: factors that contribute to a poor response to treatment with glucocorticoids in children with asthma. *J Pediatr.* 1994;124:984-6.
  38. Payne DN, Hubbard M, McKenzie SA. Corticosteroid unresponsiveness in asthma: primary or acquired? *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:59-61.
  39. Balfour-Lynn I. Difficult asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child.* 1999;80:201-6.
  40. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:S1-S3.
  41. Barnes PJ, Adcock IM. Steroid resistance in asthma. *QJM.* 1995; 88:455-68.
  42. Pelaia G, Vatrella A, Cuda G, Maselli R, Marsico SA. Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci.* 2003;72:1549-61.
  43. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. *European Respiratory Society. Eur Respir J.* 1999;13:1198-208.
  44. Saglani S, Lenney W. Difficult asthma in the pre-school child. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:199-206.
  45. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD 001107.
  46. Weinberger M. Consensus statement from a conference on treatment of viral respiratory infection-induced asthma in young children. *J Pediatr.* 2003;142 Suppl 2:S45-S6.
  47. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child.* 2000;82:327-32.
  48. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child.* 1998;79:411-4.
  49. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1338-43.
  50. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax.* 2002; 57:643-8.
  51. Payne DN, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax.* 2001;56:345-50.
  52. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:470-7.
  53. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest.* 2003;124:1318-24.
  54. Payne D, McKenzie SA, Stacey S, Misra D, Haxby E, Bush A. Safety and ethics of bronchoscopy and endobronchial biopsy in difficult asthma. *Arch Dis Child.* 2001;84:423-6.
  55. Payne D, Bush A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:116-23.