

RESPUESTA A BRONCODILATADORES EN PACIENTES ANCIANOS

SILVIA A. QUADRELLI, AQUILES J. RONCORONI, ALDO SACERDOTTI*

*Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina; * Departamento de Estadística, Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires*

Resumen El asma en el anciano es más severa y ha sido sugerido que la respuesta broncodilatadora disminuida podría contribuir a esta mayor severidad. La forma más adecuada de expresión de la respuesta a broncodilatadores no está uniformemente aceptada. El objetivo del presente estudio fue explorar la respuesta broncodilatadora en pacientes ancianos con diferentes grados de severidad del asma y mediante diferentes formas de expresión de la reversibilidad. Se evaluaron 72 asmáticos ($VEF1/CVF < 1.64$ SEE del predicho). Fueron considerados dos grupos: Grupo I: ≥ 65 años (71.0 ± 11.7 años; $VEF1 54.0 \pm 16.7\%$ del predicho) y Grupo II: < 40 años (23.0 ± 7.7 años, $VEF1 67.6 \pm 16.1\%$). La respuesta a broncodilatadores expresada como Δ absoluto, $\Delta\%$ predicho o $\Delta\%$ máximo no fue diferente entre los dos grupos. La respuesta como $\Delta\%$ inicial fue menor en los pacientes jóvenes (> 65 años: $22.2 \pm 16.6\%$ vs < 40 años: $11.8 \pm 9.9\%$, $p < 0.005$) pero esta diferencia no persistió al realizar un análisis de covarianza tomando como cofactor de ajuste el VEF1 basal. Ni Δ absoluto ($r = 0.13$, $p = NS$), ni $\Delta\%$ predicho ($r = 0.06$, $p = NS$) ni Δ máximo ($r = 0.09$, $p = NS$) mostraron correlación con la edad. $\Delta\%$ inicial mostró débil pero significativa correlación con la edad ($r = 0.28$, $p < 0.05$) y marcada dependencia del VEF1 basal ($r = 0.47$, $p < 0.001$). La respuesta a broncodilatadores en los ancianos está conservada. La utilización de $\Delta\%$ inicial crea diferencias dependientes de la mayor severidad.

Palabras clave: ancianos, broncodilatadores, asma, EPOC, reversibilidad

Abstract *Bronchodilating response in elderly patients.* Asthma in the elderly is more severe and a decreased bronchodilating response has been suggested as a contributing factor. There is no agreement on the best way of expressing reversibility. The aim of this study was to evaluate bronchodilator response in elderly patients with asthma with different levels of airway obstruction and expressing reversibility by different indices. A total of 72 asthmatic patients were studied: ($FEV1/FVC < 1.64$ SEE below predicted). Two groups were considered: Group I: ≥ 65 years (71.0 ± 11.7 years; $FEV1 54.0 \pm 16.7\%$ of predicted) and Group II: < 40 years (23.0 ± 7.7 years, $FEV1 67.6 \pm 16.1\%$). Response to bronchodilators expressed as Δ absolute, $\Delta\%$ predicted or $\Delta\%$ maximal was not different between the two groups. Reversibility expressed as $\Delta\%$ initial, however, was lower in younger patients (> 65 years: $22.2 \pm 16.6\%$ vs < 40 years: $11.8 \pm 9.9\%$, $p < 0.005$). A covariance analysis was performed using baseline FEV1 as covariate and bronchodilator response was not different between the two groups. Neither Δ absolute ($r = 0.13$, $p = NS$), $\Delta\%$ predicted ($r = 0.06$, $p = NS$) nor Δ maximal ($r = 0.09$, $p = NS$) showed correlation with age. $\Delta\%$ initial showed weak but significant correlation with age ($r = 0.28$, $p < 0.05$) and marked dependence on baseline FEV1 ($r = 0.47$, $p < 0.001$). Bronchodilator reversibility in the elderly asthmatics is preserved. Expressing reversibility as $\Delta\%$ initial produces differences depending on baseline airway obstruction.

Key words: elderly patients, bronchodilators, asthma, EPOC, reversibility

La medición de la respuesta a broncodilatadores (Bd) en una prueba espirométrica es un estudio frecuentemente utilizado en la práctica clínica. A pesar de sus conocidas limitaciones sigue siendo uno de los criterios más utilizados para el diagnóstico diferencial entre asma y COPD. Sin embargo no está uniformemente aceptado cuál es la forma más adecuada de expresión de la res-

puesta a Bd^{1,2}. Recientemente ha sido cuestionada la forma más popular de expresión de esta respuesta, es decir, como porcentaje del valor inicial de VEF1³ debido a sus limitaciones para diferenciar pacientes con asma y COPD⁴ y fundamentalmente por la generación de un gran número de respuestas positivas (probablemente falsas) en pacientes con bajo VEF1 inicial^{5,7}. Esto ha llevado a la exploración de nuevas formas de expresión de la respuesta broncodilatadora^{8,9}, con la conclusión de que los indicadores con la máxima independencia del VEF1 inicial, la mayor reproducibilidad y el mejor valor discriminativo entre asma y COPD son la respuesta expresada como porcentaje del VEF1 predicho^{9,10} o como porcentaje del máximo posible¹¹.

Recibido: 22-IV-1999

Aceptado: 27-II-2001

Dirección postal: Dra. Silvia A. Quadrelli, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4514-8708

e-mail: ajr@movi.com.ar

En los últimos años se ha generado creciente interés en el asma en la población anciana. El asma en el anciano es más severa¹², y de más difícil control¹³. Ha sido sugerido que la respuesta broncodilatadora está disminuida en pacientes ancianos¹⁴ y que esto podría contribuir a la mayor severidad de los síntomas. Sin embargo este hallazgo es controvertido¹⁵.

Teniendo en cuenta la dependencia que los indicadores más convencionales de reversibilidad (aumento del VEF1 como porcentaje del VEF1 inicial) muestran con la severidad del asma, el objetivo del presente estudio fue explorar la respuesta broncodilatadora en pacientes ancianos con diferentes grados de severidad del asma y mediante diferentes formas de expresión de la respuesta a Bd.

Material y métodos

Fueron evaluados 72 pacientes con asma asistidos durante una visita de rutina en el laboratorio de función pulmonar del Instituto de Investigaciones Médicas. Los mismos fueron incluidos si cumplían con los criterios de asma y mostraban una espirometría basal de ese día con una relación VEF1/CVF 1.64 SEE por debajo del valor predicho o menor. Los pacientes con otras enfermedades crónicas (enfermedades ocupacionales, bronquiectasias, enfermedad intersticial, tuberculosis, cáncer), cirugía torácica previa, insuficiencia cardíaca o cualquier otra afección que pudiera interferir con una adecuada maniobra espiratoria o una clasificación correcta del asma fueron excluidos. Se administró una historia estandarizada de síntomas respiratorios y los pacientes fueron clasificados como asmáticos si eran no fumadores y reportaban ataques de disnea episódica repetidos acorde a los criterios de la ATS.

Todas las espirometrías fueron realizadas en posición sentada por la misma técnica largamente entrenada y de acuerdo a las recomendaciones estandarizadas. La calibración fue chequeada diariamente. Se solicitó a los pacientes que no recibieran esteroides inhalados, teofilina y broncodilatadores por al menos 12 horas antes del estudio. El VEF1 fue evaluado al menos 3 veces con un espirómetro de neumotacógrafo

calefaccionado (Vitalograph Compact). Los datos utilizados fueron los de la curva flujo-volumen con la suma más alta de VEF1 + CVF. El VEF1 fue medido antes y después de 20 minutos de la administración de 200 mcg de salbutamol por aerosol presurizado.

Fueron considerados dos grupos de pacientes: Grupo I: ≥ 65 años ($n = 42$, edad media: 71.0 ± 11.7 años; VEF1 54.0 ± 16.7 del predicho) y Grupo II: < 40 años ($n = 30$, edad media 23.0 ± 7.7 años, VEF1 $67.6 \pm 16.1\%$).

La respuesta broncodilatadora fue expresada en 4 formas diferentes: a) cambio absoluto (Δabs): VEF1 post-Bd - VEF1 pre-Bd; b) porcentaje del VEF1 inicial ($\Delta\%\text{init}$): $(\text{VEF1 post-Bd} - \text{VEF1 pre-Bd}) / \text{VEF1 pre-Bd} \times 100$; c) porcentaje del VEF1 predicho ($\Delta\%\text{pred}$): $(\text{VEF1 post-Bd} - \text{VEF1 pre-BD}) / \text{VEF1 predicho} \times 100$ y d) porcentaje de la máxima respuesta posible ($\Delta\%\text{max}$): $([\text{VEF1 post-Bd} - \text{VEF1 pre-Bd}] / [\text{VEF1 predicho} - \text{VEF1 pre-Bd}]) \times 100$.

Para investigar la relación entre la respuesta a Bd expresada mediante cada diferente índice y la edad se utilizó análisis de regresión lineal. Se aplicó test de Wilcoxon para la comparación de medias entre los dos grupos y análisis de covarianza utilizando el VEF1 como factor de ajuste para determinar el peso del VEF1 sobre estas diferencias. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete Statistica®.

Resultados

La respuesta a Bd expresada como Δabs no fue diferente entre los dos grupos (Grupo I: 0.25 ± 0.19 L vs Grupo II: 0.28 ± 0.23 L, $p = \text{NS}$). La respuesta a Bd medida como porcentaje del predicho no fue diferente en ambos grupos (jóvenes: $\Delta\%\text{pred}$ $10.1 \pm 14.7\%$ vs ancianos $14.5 \pm 10.10\%$, $p = \text{NS}$) ni tampoco cuando fue expresada como porcentaje de la máxima respuesta posible ($\Delta\%\text{max}$ 30.0 ± 95.0 vs $48.4 \pm 49.9\%$, $p = \text{NS}$). En cambio el $\Delta\%\text{init}$ fue menor en los pacientes más jóvenes (> 65 años: $22.2 \pm 16.6\%$ vs < 40 años: $11.8 \pm 9.9\%$, $p = < 0.05$).

Sin embargo cuando se realizó un análisis de covarianza utilizando como cofactor de ajuste el VEF1 basal, ni la respuesta expresada como Δabs ($p = 0.593$)

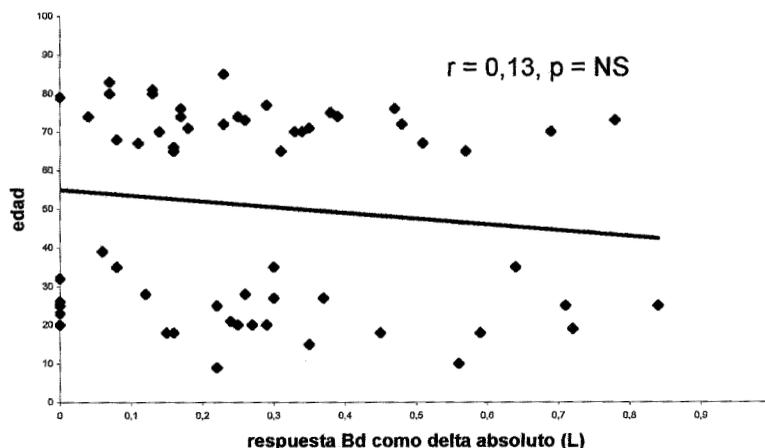


Fig. 1.— La respuesta a Bd expresada como valor absoluto (Δabs) no muestra correlación con la edad.

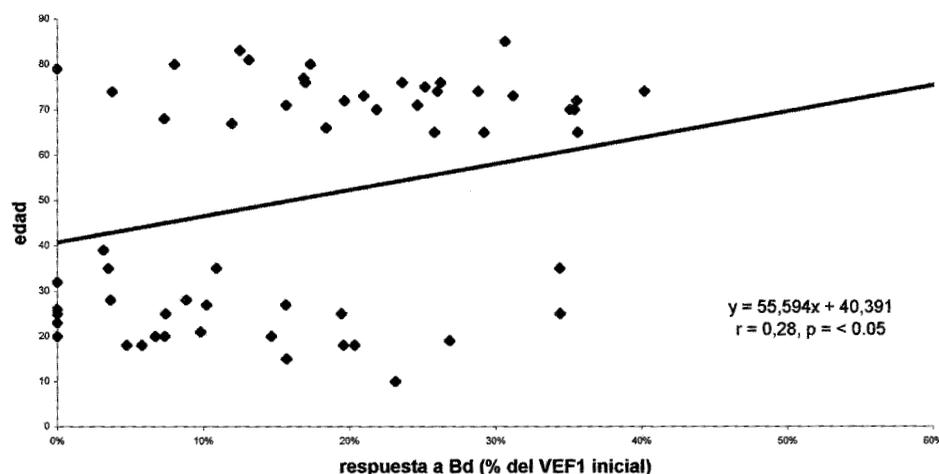


Fig. 2.— La misma respuesta a Bd expresada en porcentaje del VEF1 inicial (Δ init) aumenta con la edad debido a la mayor severidad de los pacientes ancianos amplificando la magnitud real de la respuesta.

ni como $\Delta\%$ init ($p = 0.183$) fueron diferentes entre el Grupo I y el Grupo II. Los tests de comparaciones post-hoc demostraron que Δ abs no era diferente eliminando la influencia del VEF1 ($p = 0.57$) y que en cambio $\Delta\%$ init sí lo era ($p = 0.002$) confirmando que estas supuestas diferencias eran secundarias al diferente VEF1 basal de cada uno de los grupos.

El VEF1 mostró correlación inversa con la edad ($r = 0.64$, $p < 0.001$). Sin embargo al evaluar la respuesta broncodilatadora ni Δ abs ($r = 0.13$, $p = \text{NS}$) (Fig. 1), ni $\Delta\%$ pred ($r = 0.06$, $p = \text{NS}$) ni Δ max pos ($r = 0.09$, $p = \text{NS}$) mostraron correlación con la edad. Sin embargo $\Delta\%$ init (Fig. 2) mostró débil pero significativa correlación con la edad ($r = 0.28$, $p < 0.05$) y marcada dependencia del VEF1 basal ($r = 0.47$, $p < 0.001$).

Discusión

Los datos del presente estudio demuestran que la respuesta broncodilatadora en los ancianos está conservada. Al mismo tiempo señalan que la expresión de la respuesta broncodilatadora como porcentaje del VEF1 inicial, por su dependencia con la severidad de la obstrucción basal crea en este grupo de pacientes diferencias en la respuesta a Bd no evidenciables por otras formas de expresión de la reversibilidad.

El diagnóstico de asma en la población anciana es frecuentemente confundido y los síntomas de la obstrucción bronquial se atribuyen a otras enfermedades comunes en este grupo de edad como la insuficiencia cardíaca, broncoaspiración, tromboembolismo de pulmón o especialmente enfermedad pulmonar obstructiva cró-

nica. Esta falta de reconocimiento del asma genera frecuentemente falta de tratamiento adecuado^{16, 18}.

Ha sido argumentado que la principal razón para este infradiagnóstico es la dificultad de separar asma y bronquitis crónica en la población anciana. Braman et al¹⁸ consideraron que el asma de largo tiempo de evolución mimetizaba la EPOC haciéndola indistinguible de la misma en este grupo de edad¹⁸. Connolly reportó disminución de la respuesta broncodilatadora en ancianos¹⁴ la cual había sido sugerida previamente¹⁸. Comparando el efecto broncodilatador del salbutamol en 17 sujetos jóvenes sanos y 27 sujetos sanos mayores de 60 años frente a la caída del FEF50 inducida por metacolina, Connolly mostró menor sensibilidad al salbutamol en sujetos ancianos. La misma fue expresada como el logaritmo cumulativo del área bajo la curva del tiempo de recuperación del FEF50 (AUC). La AUC fue significativamente mayor (menor sensibilidad) en voluntarios ancianos pese a que los mismos mostraban igual tiempo de recuperación espontánea cuando la misma era estudiada sin la administración de salbutamol.

Estas diferencias podrían explicarse por algunas características biológicas diferentes en los sujetos de mayor edad. Hay evidencia por estudios en el sistema cardiovascular de que la actividad adrenérgica está disminuida con la edad^{19, 20}. La respuesta al isoproterenol y al propanolol está disminuida en los ancianos²¹, aunque la reactividad a la metacolina no es diferente²². El deterioro de la respuesta cardiovascular a los beta-adrenérgicos^{23, 24} podría ser una evidencia de menor respuesta a las catecolaminas endógenas y podría explicar una mayor refractariedad al tratamiento.

Ha sido demostrado que existe una relación inversa entre la severidad de la hiperreactividad a la metacolina y la función de los beta-receptores en los linfocitos de sujetos jóvenes^{25, 26} y ancianos²⁷ y que la anormalidad presente en los beta-receptores de los linfocitos de los ancianos asmáticos de comienzo tardío es similar a la de los ancianos normales²⁷ y diferente a la de los asmáticos jóvenes^{25, 26}. Estos últimos muestran disminución de la densidad de beta-receptores mientras que los ancianos (asmáticos y normales) presentan preservación de la densidad con disminución de la afinidad²⁷ secundaria al desacople funcional del complejo adenil-ciclasa-receptor que acompaña el deterioro de la actividad de adenil-ciclasa presente en los ancianos. Dado que el tono de la vía aérea es un balance entre la actividad beta-adrenérgica y las vías colinérgicas (junto a cierta influencia noradrenérgica no muy bien caracterizada) sería posible especular que la disminución de la actividad beta-adrenérgica permitiera un incremento de la actividad colinérgica y fuera responsable de la mayor severidad del asma¹⁴.

Nuestros hallazgos no confirman esta hipótesis ya que la respuesta a broncodilatadores no fue diferente en los pacientes ancianos. En forma similar Kradjan y col.²⁸ estudiando 19 asmáticos estables de 18-25 años y 17 pacientes mayores de 65 años demostraron que todos los sujetos tenían aumento igual o mayor al 15% con la administración de alguna de las dos drogas (salbutamol o ipratropium). El número de pacientes que respondía a salbutamol era mayor en ambos grupos y el porcentaje máximo de cambio era superior con salbutamol en las dos poblaciones. Llamativamente la respuesta a ambas drogas no sólo no era menor sino mayor en los pacientes ancianos (40.1% en los jóvenes y 60.5% en los viejos para salbutamol y 21.2% en los jóvenes vs 31.2% en los ancianos para ipratropium). Resultados similares fueron reportados por Teramoto y col.²⁹. Si bien los hallazgos de Connolly¹⁴ sugieren una menor respuesta adrenérgica, sus resultados son en sujetos normales y no en asmáticos y pueden estar reflejando que el envejecimiento fisiológico y patológico no son idénticos y que dichos resultados no pueden ser fácilmente extrapolados a los asmáticos ancianos. Por otra parte la hiposensibilidad adrenérgica como responsable de la severidad del asma (en cualquier grupo de edad) parece una sobresimplificación del problema. Los mecanismos inflamatorios que involucran a los basófilos parecen claramente implicados en el desarrollo de la marcada hiperreactividad presente en el asma del anciano³⁰. Las influencias del daño epitelial y de la inflamación crónica parecen mucho más determinantes en pacientes con asma del anciano de larga evolución^{12, 15} que la mera disfunción adrenérgica.

En este sentido, es interesante señalar que en nuestra población el VEF1 mostró correlación con la edad, tal como había sido previamente reportado y demostrando la importancia de la obstrucción persistente como factor determinante de la severidad. Los asmáticos de largo tiempo de evolución tienen asma más severa con períodos intercríticos más breves, consultas a guardia e internaciones más frecuentes y valores espirométricos inferiores bajo tratamiento completo. Pero la variable determinante para esta mayor severidad no es la edad en sí misma sino el tiempo de evolución del asma^{12, 18}.

Hay evidencia de que la obstrucción persistente a lo largo de los años puede desarrollar obstrucción fija de la vía aérea^{26, 27}. En una serie de asmáticos ancianos sólo 15% de los que tenían enfermedad de larga duración presentaban obstrucción completamente reversible (espirometría normal en algún momento del seguimiento después de tratamiento máximo) comparado con 53% de los pacientes de la misma edad pero con menor tiempo de evolución¹².

Resulta evidente de nuestros datos que es la severidad de la obstrucción la que condiciona una aparente mayor respuesta a Bd en los ancianos cuando la misma es expresada como porcentaje del VEF1 inicial. El único indicador que mostró estas diferencias en nuestra serie fue esta forma de expresión, corroborando además la previamente reportada dependencia del VEF1 inicial^{10, 11}. Este es un buen ejemplo de cuán determinante es la forma de expresión de la respuesta a Bd para la obtención de los resultados. En una muestra como la de los pacientes ancianos, constituida naturalmente por sujetos más severos, la respuesta a Bd es magnificada por el solo hecho de utilizar esta forma de expresión y puede ser interpretada como falsamente diferente. Esto queda en evidencia en nuestro estudio cuando al realizar el análisis de covarianza tomando como cofactor de ajuste el VEF1 basal o mediante la utilización de otros indicadores de respuesta a Bd se anulan las presuntas diferencias. De la misma manera ninguno de los indicadores de respuesta a Bd mostró correlación con la edad, excepto el $\Delta\%init$, lo cual refleja no una dependencia real sino secundaria a la mayor severidad de este grupo de pacientes tal como lo expresa la dependencia del $\Delta\%init$ con la edad ($r = 0.47$, $p = < 0.001$).

Concluimos que la respuesta a broncodilatadores en los ancianos está conservada siendo recomendable expresarla como porcentaje del valor predicho de VEF1 o como delta absoluto a fin de evitar crear diferencias dependientes de la severidad de la obstrucción basal. La reversibilidad a Bd en ancianos es por tanto un elemento de tanta utilidad para el diagnóstico diferencial entre asma y COPD como en los pacientes más jóvenes y la eficacia terapéutica de las drogas broncodilatadoras es potencialmente similar.

Bibliografía

1. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
2. Quadrelli SA, Montiel GC, Roncoroni AJ. Análisis de los factores de error en la espirometría. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 69-82.
3. Quadrelli SA, Porcel G, Roncoroni AJ. Variability in the interpretation of spirometry. *Respiration* 1996; 63: 131-6.
4. Eliason O, DeGraff AC Jr. The use of criteria for reversibility and obstruction to define groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric and anthropometric variables. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 858-64.
5. Quadrelli S, Roncoroni AJ, Montiel GC. Respuesta a broncodilatadores en pacientes con asma bronquial. *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: 311-8.
6. Nicklaus TM, Wurgin WW, Taylor JR. Spirometric tests to diagnose suspected asthma. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 153-9.
7. Postma DS, de Vries, Koëter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of air flow obstruction and non-specific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 276-80.
8. Brand PL, Quanjer PH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with chronic airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429-36.
9. Weir DC, Burge S. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway calibre. *Thorax* 1991; 46: 43-5.
10. Quadrelli S, Roncoroni A, Montiel G. Respuesta a broncodilatadores en EPOC y asma bronquial: ¿cuándo es significativa? *Medicina (Buenos Aires)* 1994; 54: A582.
11. Dompeling E, van Schayck CP, Molema J, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD: reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV1. *Eur Respir J* 1992; 5: 975-81.
12. Quadrelli SA, Roncoroni AJ. Is asthma in the elderly really different? *Respiration* 1998; 65: 347-53.
13. Apter A, Grammer LC, Naughton B, Patterson R. Asthma in the elderly: a brief report. *N Engl Reg Allergy Proc* 1988; 9: 153-6.
14. Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, Nielson CP, Vestal RE. Impaired bronchodilator response to albuterol in healthy elderly men and women *Chest* 1995; 108: 2, 401-6.
15. Teramoto S. Evaluating the bronchodilator response in elderly who have asthma. *Chest* 1996; 109: 589-90.
16. Enright PL, Kronmal RA, Higgins MW, Schenker MB, Haponik EF. Prevalence and correlates of respiratory symptoms and disease in the elderly. Cardiovascular Health Study. *Chest* 1994; 106: 827-34.
17. Banerjee DK, Lee GS, Malik SK, Daly S. Underdiagnosis of asthma in the elderly. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 23-9.
18. Braman SS, Corrao WM, Kaemmerlen JT. The clinical outcome of asthma in the elderly: a 7-year follow-up study. *Ann NY Acad Sci* 1991; 629: 449.
19. Vestal RE, Wood AJ, Shand DG. Reduced beta adrenoreceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 21: 181-6.
20. Klein C, Hiatt W, Gerber G, Nies A. The balance between vascular alpha and beta adrenoreceptors is not changed in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 43: 260-4.
21. Pfeifer MA, Weunberg CR, Cook D, et al. Differential changes of autonomic nervous system function with age. *Am J Med* 1983; 75: 249-58.
22. Davis PB, Byard PJ. Relationships among airway reactivity, pupillary α -adrenergic and cholinergic responsiveness and age. *J Appl Physiol* 1988; 65: 200-4.
23. Ullah MJ, Newman GB, Saunders KB. Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma. *Thorax* 1981; 36: 523-9.
24. van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, et al. Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991; 46: 355-9.
25. Townley RG, Ryo UY, Kolotkin DN, et al. Bronchial sensitivity to metacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 429-42.
26. Connolly MJ, Crowley JJ, Nielson CP. Relationship between non-specific bronchial responsiveness and peripheral mononuclear leukocyte beta-adrenergic receptor function in young drug-naive subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 592-7.
27. Connolly MJ, Crowley JJ, Nielson CP. Peripheral mononuclear leukocyte beta-adrenoceptors and nonspecific bronchial responsiveness to metacholine in young and elderly normal and asthmatics. *Thorax* 1994; 49: 26-32.
28. Kradjan WA, Driesner NK, Abuan TH, Emmick G, Schoene RB. Effect of age on bronchodilator response. *Chest* 1992; 101: 1545-51.
29. Teramoto S, Fukuchi S. Improvements in exercise capacity and dyspnea by inhaled anticholinergic drug in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 1995; 24: 278-82.
30. Sparrow D, O'Connor GT, Rosner B, et al. Predictors of longitudinal change in metacholine airway responsiveness and age. *J Appl Physiol* 1988; 65: 200-4.
31. van Schayck CP, Dompeling E, Van Herwaarden CLA, et al. Interacting effects of atopy and bronchial hyperresponsiveness on the annual decline in lung function and the exacerbation rate in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1297-301.
32. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39: 131-6.