

# Novedades en terapia inhalada

ALIDA BENFANTE  
NICOLA SCICHILONE

Dipartimento di Biomedicina e Medicina Specialistica, Sezione di Pneumologia  
University of Palermo, Palermo, Italia

e-mail: nicola.scichilone@unipa.it

## RESUMEN

El tratamiento inhalado es la piedra angular del tratamiento del asma; la vía inhalada para la administración de fármacos facilita un aporte directo de la medicación al lugar de acción, con lo que se reducen al mínimo los efectos adversos. El beneficio clínico proporcionado por el tratamiento inhalado depende de varios factores. De entre los relacionados con la perspectiva del paciente, la técnica de inhalación apropiada desempeña un papel principal. De hecho, la técnica de inhalación inadecuada se ha asociado a una pérdida del control del asma y a un aumento de los costes. Por otro lado, el aporte del fármaco debe asegurar una distribución por todo el árbol bronquial, y la formulación en aerosol debe llegar a las vías aéreas más periféricas. Este último aspecto está pasando a ser una cuestión clave en el tratamiento del asma, puesto que cada vez es mayor la evidencia que respalda la contribución de las anomalías de las vías aéreas pequeñas a las manifestaciones clínicas del asma. Los avances tecnológicos y el cambio a nuevos propelentes que no tienen efectos nocivos para el ozono (hidrofluoroalcanos, HFA) han permitido el diseño de nuevos dispositivos y el desarrollo de nuevas formulaciones (partículas ultrafinas) que facilitan la distribución y el depósito de las partículas de fármaco en toda la vía respiratoria. Varias observaciones han confirmado que esto se traduce en un beneficio clínico para los pacientes asmáticos.

Palabras clave: Dispositivo de inhalación, partícula ultrafina, remodelado.

## Introducción

El tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas se basa en la inhalación de la medicación para que llegue al lugar de acción; de hecho, es necesario un aporte directo del fármaco aerosolizado en las vías aéreas para tratar la inflamación y aliviar la obstrucción. En comparación con el tratamiento oral, la vía de administración inhalatoria facilita la llegada de la medicación al lugar de acción, redu-

ciendo al mínimo los efectos adversos. La llegada al lugar de acción pretendido puede obtenerse si se cumplen dos condiciones: 1) la formulación en aerosol y el dispositivo deben permitir que el fármaco se deposite en todo el árbol bronquial y 2) el depósito del fármaco debe traducirse en beneficios funcionales y clínicos. La penetración y el depósito del fármaco en las vías aéreas dependen del tipo de dispositivo utilizado. La elección del dispositivo adecuado es crucial en el tratamiento del asma, ya que debe permitir

la llegada del fármaco a su lugar de acción y, al mismo tiempo, debe favorecer la adherencia al tratamiento. La adherencia del paciente al tratamiento farmacológico depende de muchos factores, entre los que se encuentra la preferencia del paciente respecto al dispositivo inhalador. De hecho, las personas que sufren enfermedades obstructivas crónicas desean que el dispositivo sea fácil de utilizar, fácil de transportar y fácil de verificar. Si se cumplen estas condiciones, se superan la mayor parte de problemas relativos a la falta de adherencia.

## ¿Qué le pedimos al dispositivo?

El patrón de depósito del fármaco inhalado es el resultado de una compleja interacción entre el dispositivo empleado, la formulación del aerosol y la técnica de inhalación del paciente. Para permitir que la medicación alcance el lugar de acción, a lo largo del tiempo se han introducido en la práctica clínica diversos dispositivos de inhalación distintos, que difieren en lo relativo a su diseño técnico (flujo inspiratorio requerido, pulsación), composición (características del propelente, sustancias portadoras), dosis por inhalación y costes. Como se comentará, cada tipo de dispositivo tiene ventajas y limitaciones, que deben tenerse en cuenta ante el paciente y la enfermedad. El inhalador presurizado de dosis medida (pMDI) es el dispositivo más ampliamente utilizado. El primer spray para el tratamiento inhalado se desarrolló a mediados de la década de los años 50, y desde entonces los avances tecnológicos han contribuido a mejorar drásticamente el modo de administración y la eficiencia de la inhalación. Naturalmente, la eficacia de la maniobra depende de la coordinación entre inhalación y pulsación del dispositivo, lo cual está lejos de ser reconocido en la práctica clínica diaria. Dado que el aerosol tiene un movimiento rápido, la maniobra incorrecta aumenta el riesgo de depósito del fármaco en la faringe y, por tanto, de la aparición de efectos secundarios locales, limitando al mismo tiempo la eficacia del tratamiento. El fármaco contenido en el cartucho de MDI está formulado en forma de suspensión o soluciones, que tienen propiedades diferentes en cuanto a tamaño de partícula, velocidad y duración de la pluma, así como de facilidad de uso, y ello afecta a su vez al aporte

del fármaco al lugar adecuado. En las formulaciones en suspensión, el fármaco activo no es soluble en el propelente y se mantiene en forma de polvo sólido en el recipiente. Ello hace que, para facilitar la homogeneidad de la concentración del fármaco y, por consiguiente, la emisión de una cantidad constante de fármaco en cada activación, las formulaciones en suspensión deban ser agitadas previamente para permitir una distribución uniforme de las partículas en el interior del cartucho. Es frecuente que esto no sea tenido en cuenta por el paciente, y ello constituye uno de los errores más frecuentes en el uso cotidiano y explica la falta de control de los síntomas. Además, las formulaciones en suspensión pueden administrar partículas grandes (debido a la aglomeración de partículas micronizadas) y, en general, solamente un 10%-15% de la dosis total alcanza las vías aéreas de conducción y las vías bajas. Por otro lado, las formulaciones en suspensión tienen que ser administradas con un diámetro de orificio relativamente grande, con objeto de evitar su obstrucción por la suspensión emitida: esto da lugar a una mayor velocidad y a una menor duración de la pluma del aerosol. La sustitución de los propelentes de clorofluorocarbono (CFC) por hidrofluoroalcano (HFA) ha hecho posible el paso de las formulaciones en suspensión a las de solución, en las que el fármaco está distribuido de manera uniforme y, por tanto, agitar el inhalador deja de ser algo crucial. Los nuevos aerosoles con soluciones en HFA se caracterizan por el hecho de que el tamaño de las partículas puede ser modificado dentro del rango respirable (partículas finas o ultrafinas), lo cual facilita una penetración más profunda de la medicación en el pulmón.

En la última década, una empresa farmacéutica italiana (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italia) ha desarrollado la tecnología Modulite® con el objetivo de mejorar el aporte de los fármacos inhalados al pulmón<sup>1,2</sup>. Por lo que respecta a las características del dispositivo y del propelente, el objetivo es la producción de una nube de movimiento lento que contenga partículas del tamaño requerido. Modulite® alcanza este objetivo fundamentalmente gracias a la geometría del orificio del pulsador y a la presencia de un componente no volátil que proporciona el tamaño de partícula adecuado. Es gracias al uso de orificios preestablecidos más pequeños que se generan nubes de movimiento lento a lo largo de un periodo de tiempo mucho mayor, lo cual fa-

cilita a los pacientes la coordinación de la maniobra inspiratoria con la generación de la nebulización. La tecnología Modulite® aporta la flexibilidad adecuada para ajustar el tamaño de las partículas de aerosol según la zona de las vías aéreas a la que se pretende llegar. En otras palabras, al generar partículas de menor tamaño, se modifica el patrón de depósito, de tal manera que el fármaco llega a vías más periféricas e impacta en menor medida en la faringe.

Otros dispositivos existentes son los pMDI activados por la respiración, que son activados por la propia maniobra inspiratoria (BA-pMDI): el fármaco es liberado cuando la inhalación desencadena la acción del inhalador de dosis medida, evitando con ello los problemas de coordinación. El DPI contiene fármaco en polvo, que se dispersa en partículas tras la activación mediante la maniobra inspiratoria realizada por el paciente. A diferencia de los pMDI, los DPI difieren entre sí y pueden requerir maniobras completamente diferentes para activarlos. Dado que los DPI se activan con la respiración, no requieren una coordinación entre la activación y la inhalación, lo cual es una cuestión importante en la práctica clínica; algunos estudios han

puesto de manifiesto que el uso de DPI puede ser más fácil de aprender que el de los MDI<sup>3</sup>. Sin embargo, algunos dispositivos requieren un esfuerzo inspiratorio elevado que puede no ser fácil de producir en situaciones de urgencia, o en niños y ancianos.

Muy recientemente, se ha desarrollado la primera combinación extrafina a dosis fijas de BDP/F para inhalación con un DPI innovador denominado NEXThaler® (Figura 1). El inhalador de polvo extrafino, multidosis, activado por la respiración, incorpora un sistema novedoso de información sobre la dosis, que aporta una medición exacta de esta y de la dosis total liberada, de manera independiente del flujo respiratorio. La combinación extrafina de BDP/F a dosis fijas constituye, pues, la única combinación extrafina desarrollada hasta el momento, tanto en formulaciones para pMDI como en formulaciones para DPI (Figura 2). Un estudio gammagráfico confirmó un depósito pulmonar elevado y una distribución uniforme por todo el árbol bronquial, tanto en individuos sanos como en pacientes con asma o con EPOC<sup>4</sup>.

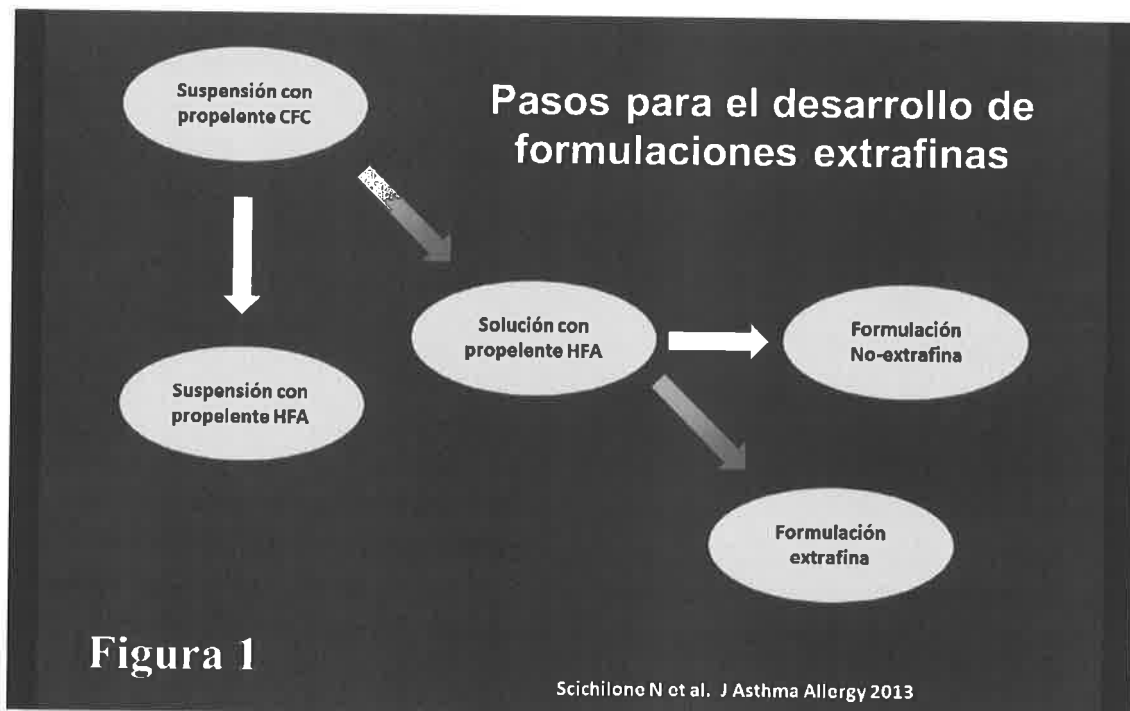
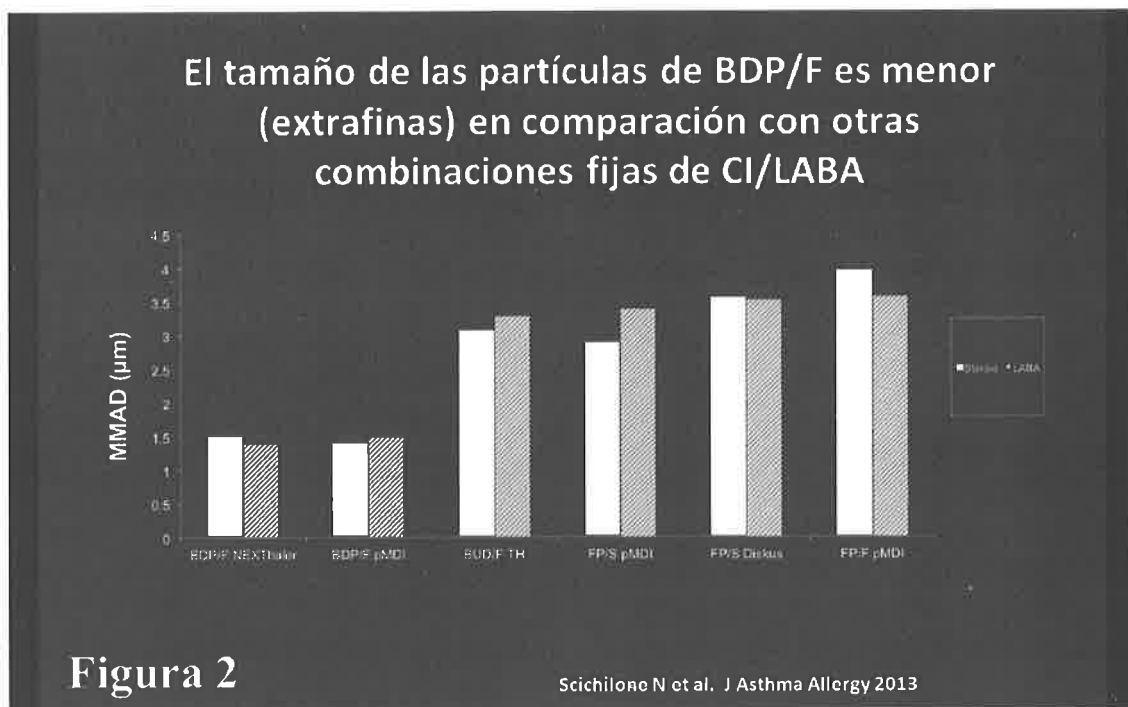


Figura 1. Pasos para el desarrollo de formulaciones extrafinas.

Figura 2. Comparación del MMAD de formulaciones extrafinas administradas mediante MPI y DPI. MMAD: mediana de diámetro aerodinámico de masa; BDP: beclometasona; F: formoterol; DPI: inhalador de polvo seco; MDI: inhalador de dosis medida.



Nosotros creemos que las diferencias de eficacia son triviales cuando los diferentes dispositivos se emplean con la técnica de inhalación adecuada. La cuestión clave es la formación (del paciente) y la verificación (de la maniobra). Continúa pendiente de determinar si se alcanza el lugar de acción objetivo con el fármaco administrado con el empleo de diferentes dispositivos.

## Relevancia del elemento subyacente

La cuestión no es en modo alguno trivial. De hecho, hay un debate histórico respecto a si las vías aéreas periféricas son un lugar de alteración estructural y funcional silente en el asma o por el contrario la afectación de las vías periféricas en el asma constituye un fenotipo específico de la enfermedad. En el primer escenario posible, el asma puede contemplarse como un trastorno inflamatorio de todo el árbol bronquial, que acaba afectando a las vías aéreas más

pequeñas, siendo esta afectación funcional y clínicamente silente. Por otro lado, los cambios fisiopatológicos de las vías aéreas periféricas pueden traducirse en un trastorno de broncoconstricción excesiva y, tal vez, en unas manifestaciones clínicas más graves, constituyendo con ello un "fenotipo de vías aéreas pequeñas" específico. Hay un conjunto de publicaciones cada vez más amplio que parece respaldar esta segunda hipótesis<sup>5,6,7</sup>. Nosotros contemplamos cuatro pasos que deben satisfacerse para elegir las vías aéreas pequeñas como diana terapéutica principal en el tratamiento del asma.

### 1- ¿Hay alguna evidencia que indique una inflamación de las vías aéreas pequeñas?

El estudio fundamental de registro realizado por Hamid en 1997 puso de manifiesto que las características de inflamación están presentes en todo el árbol bronquial<sup>8</sup>. De hecho, se pudieron detectar eosinófilos en las vías aéreas proximales, y también en las distales, e incluso en el parénquima del pulmón de los asmáticos. Posteriormente, se

ha acumulado un amplio conjunto de evidencias directas e indirectas que confirman que las vías aéreas periféricas constituyen un lugar de inflamación importante. Se observó que los niveles de óxido nítrico (NO) alveolar eran significativamente mayores en las formas más graves de asma, a diferencia de lo observado en los estadios leves<sup>9</sup>. Lehtimaki y cols.<sup>10</sup> observaron unos niveles superiores de NO alveolar en los pacientes con asma nocturna en comparación con los que tenían un asma no nocturna, lo cual sugiere un patrón inflamatorio más periférico en este fenotipo de asma. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que las concentraciones de NO alveolar, y no las de NO bronquial, son significativamente mayores en los asmáticos leves no controlados, y que están correlacionadas con el control del asma<sup>11</sup>. Teniendo esto en cuenta, no hay duda de que se produce una inflamación en todas las vías aéreas asmáticas, incluidas las más pequeñas, en cada uno de los estadios del asma.

## 2- ¿Hay alguna evidencia que indique un remodelado de las vías aéreas pequeñas?

Las alteraciones estructurales de la pared bronquial se han definido clásicamente como una característica descriptiva de los estadios graves y de larga evolución del asma. Tradicionalmente, se ha demostrado un remodelado en las vías aéreas proximales, ya que este es un lugar accesible a las técnicas invasivas. En los pacientes con asma grave o mortal, hay un aumento del grosor de la capa de músculo liso de las vías aéreas proximales y distales, así como un aumento del tamaño de las células de músculo liso<sup>12</sup>. Más recientemente, Nihlberg y colaboradores han observado que se produce un depósito de matriz alterado en las vías aéreas distales de los asmáticos leves<sup>13</sup>. Mediante el empleo de técnicas de imagen con un programa informático adecuado, capaz de medir el grosor de la pared de las vías aéreas, recientemente hemos observado, en un grupo de 17 pacientes con asma moderada a grave, que la pared de las vías aéreas normalizada respecto a su diámetro no difiere entre las vías pequeñas y las grandes (dividiéndolas arbitrariamente en función de que el diámetro sea superior o inferior a 4 mm) (datos no publicados) (Figura 3). Esto respalda el concepto de que se produce un remodelado incluso en las vías aéreas más periféricas.

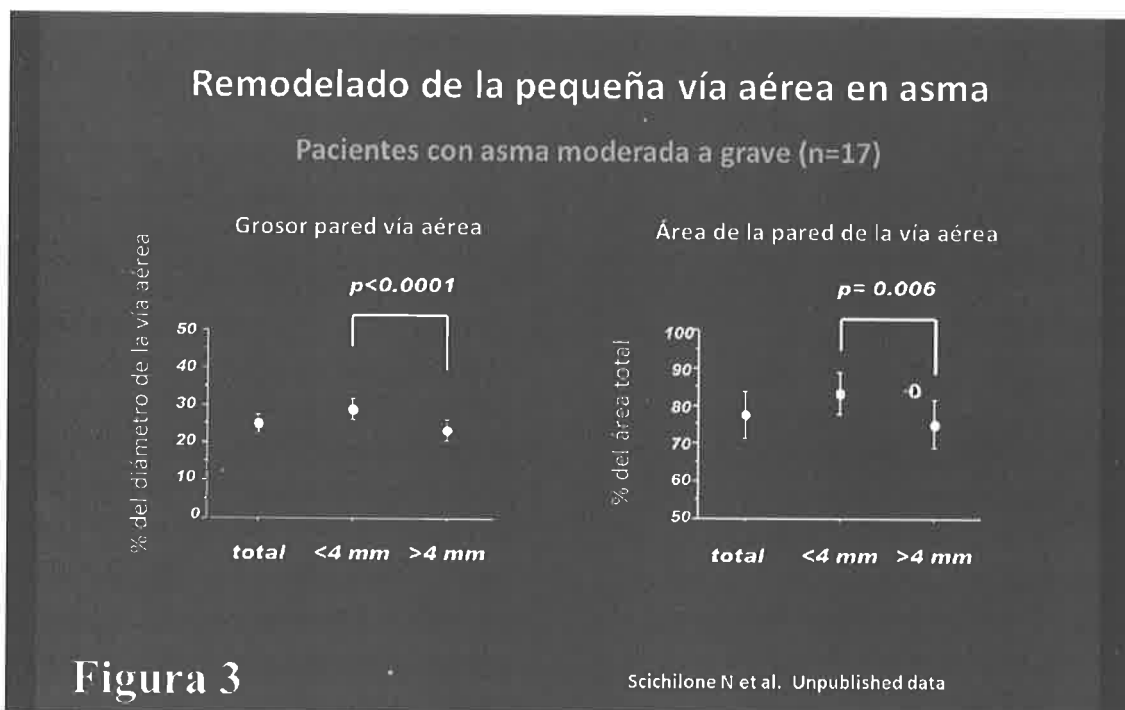


Figura 3. Comparación de las vías aéreas pequeñas (<4 mm) con las grandes (>4 mm) por lo que respecta al grosor de la pared y el área.

### 3- ¿Causan las alteraciones estructurales de las vías aéreas pequeñas un deterioro funcional?

La demostración de la presencia de alteraciones inflamatorias y de remodelado en las vías aéreas pequeñas resulta intrigante y abre un nuevo escenario en la patogenia del asma. Sin embargo, para que esto conduzca a síntomas respiratorios, es preciso que genere en primer lugar alteraciones funcionales (limitación de las vías aéreas e hiperinsuflación pulmonar) que, a su vez, serán las responsables de la aparición de síntomas asmáticos. En su estudio fundamental de registro, Wagner y colaboradores demostraron que, al introducir un broncoscopio con un catéter en la punta para medir la resistencia de las vías aéreas, la resistencia periférica de las vías accesibles de los pacientes asmáticos era diez veces superior a la de los controles<sup>14</sup>. Más recientemente, se han aplicado pruebas funcionales no invasivas y se han validado en la práctica clínica o en contextos experimentales. Entre ellas se encuentran la oscilometría de impulso (IOS) que puede usarse para la evaluación de la función de las vías aéreas distales cuando la espirometría es normal, la prueba de lavado de nitrógeno en una sola respiración (sbN<sub>2</sub>) que se ha empleado desde la década de 1960 para detectar el cierre temprano de las vías aéreas periféricas, la prueba de lavado con respiraciones múltiples (MBW) que valora la heterogeneidad de la ventilación. Además, la tomografía computarizada (TC) ha pasado a ser un instrumento útil para evaluar las anomalías de las vías aéreas periféricas en los individuos con asma. El signo cardinal de la afectación de las vías aéreas periféricas en el asma es la presencia de una disminución de las áreas de atenuación, que son más manifiestas y amplias en las imágenes de TC espiratorias, y que se supone que reflejan el atrapamiento de aire. El uso de estos métodos ha confirmado que las vías aéreas pequeñas son de todo menos silentes.

### 4- ¿Es responsable el deterioro funcional de las vías aéreas pequeñas de la aparición de síntomas asmáticos?

En los individuos asmáticos, los cambios funcionales que se producen a nivel de las vías aéreas más pequeñas se han

relacionado con las características de la enfermedad grave no controlada. El proyecto ENFUMOSA identificó el trastorno de atrapamiento de aire, una anomalía funcional que se atribuye a las alteraciones de las vías aéreas periféricas, como factor que contribuye a la patogenia del asma grave<sup>15</sup>. En un estudio observacional en el que se comparó a pacientes asmáticos graves y no graves, se confirmaron las observaciones previas al demostrar que la capacidad vital forzada (FVC), utilizada como medida fisiológica del atrapamiento de aire, se reducía significativamente a cualquier nivel de obstrucción de las vías aéreas<sup>16</sup>. Esta observación ha sido confirmada recientemente al comprobarse que el volumen residual (RV) es significativamente mayor en los asmáticos graves, en comparación con los no graves<sup>17</sup>. Takeda y cols. señalaron que los parámetros obtenidos mediante IOS están claramente correlacionados con los síntomas clínicos y con el control del asma en los asmáticos<sup>18</sup>.

## Cómo optimizar el tratamiento para el control del asma

Las guías GINA afirman que la amplia distribución de la inflamación por todo el árbol bronquial tiene consecuencias por lo que respecta al aporte de las medicaciones inhaladas a las zonas apropiadas del pulmón. De hecho, la contribución conocida de las vías aéreas periféricas a la fisiopatología de asma, junto con la presencia de receptores relevantes en esas vías, sugiere que esta zona no debe dejar de tenerse en cuenta en la monitorización del asma o en el desarrollo de tratamientos para la enfermedad<sup>6</sup>. La presencia de receptores para glucocorticoides y para agonistas  $\beta_2$  en el músculo liso no solo de las vías aéreas grandes sino también de las pequeñas (y las paredes alveolares) refuerza la necesidad de actuar sobre todo el árbol bronquial en el tratamiento del asma, a través de una distribución eficiente de los fármacos inhalados actualmente recomendados (ICS y LABA)<sup>19</sup>.

Entre los factores que afectan al aporte de medicaciones inhaladas a las zonas apropiadas del pulmón, hay dos factores que es preciso tener en cuenta: la elección del dispositivo y el tamaño de las partículas. Ambos influyen en el

depósito de la medicación en el pulmón, que es mayor para las partículas de menor tamaño<sup>20</sup>. Los pMDI con soluciones ultrafinas pueden aportar compuestos con una mediana de diámetro aerodinámico de masa inferior al de los aportados por otros dispositivos existentes. Así pues, estos dispositivos permiten aportar partículas tanto a las vías aéreas grandes como a las pequeñas, lo cual da lugar a un aumento significativo del depósito en las vías periféricas respecto al total de dosis administrada<sup>21</sup>. Hasta la fecha, se han comercializado formulaciones ultrafinas de un solo fármaco (beclometasona, ciclesonida, formoterol), y tan solo de un producto combinado (beclometasona/formoterol). En los últimos años, Papi y colaboradores han descrito que la combinación ultrafina de BDP/F es comparable por lo que respecta a la mejora de la función pulmonar, con las combinaciones no ultrafinas de un ICS con un agonista  $\beta_2$  de acción prolongada, a dosis equipotentes, y que induce una mejoría de la FVC superior a la de las combinaciones no ultrafinas<sup>22</sup>. De igual modo, Scichilone y colaboradores observaron que la BDP/F ultrafina causa un efecto mayor (y estadísticamente significativo) de incremento de la concentración de metacolina en la prueba de provocación que causa un descenso del 20% en el FEV<sub>1</sub> en comparación con el tratamiento combinado no ultrafino, lo cual sugiere una distribución homogénea del fármaco por todo el árbol bronquial<sup>23</sup>. En un amplio ensayo multicéntrico, multinacional, aleatorizado y controlado, de fase III, en el que se comparó la combinación ultrafina de BDP/F a dosis fijas con estos dos mismos fármacos administrados con inhaladores separados y en una formulación no ultrafina, se demostró un porcentaje significativamente superior de días con control del asma en el grupo de la combinación ultrafina<sup>24</sup>. Estos resultados respaldaron la importancia del depósito conjunto de los dos fármacos para optimizar el control del asma.

## Conclusiones

La descripción de fenotipos asmáticos específicos en los que las anomalías de las vías aéreas pequeñas pueden desempeñar una función relevante permitiría identificar grupos de pacientes en los que una formulación ultrafina

puede constituir una opción terapéutica específica de primera elección; la identificación de parámetros que reflejen selectivamente la disfunción de las vías áreas periféricas podría ser la mejor forma de identificar a los individuos con un mal control del asma en los que: a) se obtendrá un escaso beneficio con el aumento de dosis del tratamiento inhalado, o b) será necesario un tratamiento con formulaciones ultrafinas, o c) serán clasificados como pacientes no respondedores al tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

- Ganderton D, Lewis D, Davies R, Meakin B, Brambilla G, Church T. Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. *Respir Med.* 2002 Aug;96 Suppl D:S3-8.
- Lewis DA, Ganderton D, Meakin BJ, Brambilla G. Modulite: a simple solution to a difficult problem. *Respiration.* 2005;72 Suppl 1:3-5.
- Lenney J, Innes JA, Crompton GK. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir Med.* 2000 May;94(5):496-500.
- Mariotti F, Sergio F, Acerbi D, Meyer T, Herpich C. 2011. Lung deposition of the ultrafine dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate via the NEXT DPI® in healthy subjects, asthmatic and COPD patients. *European Respiratory Society 21st Annual Congress. Eur Respir J, Amsterdam, The Netherlands.* 139s
- Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, Hamid Q, Kraft M. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy.* 2010 Feb;65(2):141-51.
- Kraft M. Part III: Location of asthma inflammation and the distal airways: clinical implications. *Curr Med Res Opin.* 2007 Sep;23 Suppl 3:S21-7.
- Tulic MK, Christodoulou P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respiratory Research.* 2001; 2: 333-339.
- Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, Hogg JC. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Jul;100(1):44-51.
- Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, Green RH, Brightling C, Wardlaw AJ, Pavord ID. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J.* 2005 Jun;25(6):986-91.
- Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J.* 2002;20:841-5.
- Scichilone N, Battaglia S, Taormina S, Modica V, Pozzocco E, Bellia V. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J Allergy Clin Immunol;* 2013 Apr 29. pii: S0091-6749(13)00430-2. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.009. [Epub ahead of print].

12. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 15;167(10):1360-8. Epub 2003 Jan 16.
13. Nihlberg K, Andersson-Sjöland A, Tufvesson E, Erjefält JS, Bjerner L, Westergren-Thorsson G. Altered matrix production in the distal airways of individuals with asthma. *Thorax*. 2010 Aug;65(8):670-6.
14. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Mar;141(3):584-8.
15. 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.
16. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol*. 2008;104:394-403.
17. Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, Calhoun WJ, Castro M, Comhair SA, Chung KF, Curran-Everett D, Dweik RA, Fain SB, Fitzpatrick AM, Gaston BM, Israel E, Hastie A, Hoffman EA, Holguin F, Levy BD, Meyers DA, Moore WC, Peters SP, Sorkness RL, Teague WG, Wenzel SE, Busse WW; NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP). Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 15;185(4):356-62.
18. Takeda T, Oga T, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Otsuka K, Oguma T, Nakaji H, Chin K, Mishima M. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration*. 2010;80(2):120-6.
19. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids: effects on gene transcription. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):247-54.
20. Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109 (Suppl):S447-60.
21. Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, Papi A, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Oct;4(5):855-64.
22. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, Vignola AM, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy*. 2007;62:1182-8.
23. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paterno A, Santagata R, et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on large and small airways in asthma. *Allergy*. 2010;65(7):897-902.
24. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Gonod FB, Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*. 2009;103:41-9.