

Asma de control difícil, refractaria, resistente al tratamiento...

JACINTO RAMOS GONZÁLEZ

Servicio de Neumología.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Correspondencia:
C/. Los Olivos 12, 37900
Santa Marta de Tormes. Salamanca

e-mail: jarago59@telefonica.net

RESUMEN

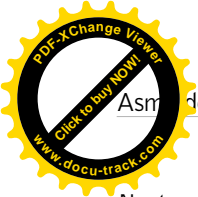
Bajo el término "asma de control difícil o refractaria", se incluye conceptualmente un pequeño porcentaje de pacientes con asma en los que no se consigue controlar adecuadamente la enfermedad con las pautas de tratamiento recomendadas en los escalones más altos de las Guías de Práctica Clínica. Dada la inespecificidad de los síntomas de asma, la variable presentación clínica y funcional y la elevada prevalencia de factores agravantes y comorbilidades asociadas en este grupo de pacientes, es necesario que sean evaluados exhaustivamente, preferentemente en Unidades Específicas con experiencia en el manejo de estos pacientes. Ante la habitual disminución de la respuesta al tratamiento convencional, existe un interés creciente en la literatura, en el asma en general y en este grupo de pacientes difíciles de manejar en particular, en describir fenotipos específicos que permitan entender y manejar de manera más óptima a este grupo tan heterogéneo de pacientes, para ofrecer alternativas terapéuticas específicas a fenotipos concretos. En este sentido, la definición del fenotipo inflamatorio dominante en cada paciente mediante el uso de técnicas no invasivas deberá permitir dirigir el tratamiento antiinflamatorio y ensayar nuevos grupos terapéuticos más específicos.

PALABRAS CLAVE: Asma de control difícil, asma refractaria, fenotipos

Introducción

A pesar de que disponemos de tratamientos eficaces para lograr un control adecuado del asma en la mayor parte de los pacientes, diversos estudios poblacionales^{1,2} revelan que solo una minoría logra un control adecuado de la enfermedad y que existe una alarmante discrepancia entre la gravedad de los síntomas y el grado de control percibido por los pacientes

y los médicos, tal y como lo definen las Guías de Práctica Clínica (GPC). El reciente estudio MAGIC (Measuring Asthma Gina Control) realizado en nuestro país en 1.363 pacientes con asma, revela que solo el 12% de los pacientes, de distintos grados de gravedad, están adecuadamente controlados según los criterios establecidos por GINA, a pesar de que el 60% de los pacientes y el 50% de los médicos consideran su asma controlada³.



No tenemos datos sobre la prevalencia del asma de control difícil / refractaria ya que carecemos de estudios poblacionales adecuados, al no existir una definición precisa de este subgrupo de pacientes, aunque casi todas las publicaciones al respecto estiman que alrededor del 5-10% de los asmáticos tienen asma de control difícil⁴. Resultados de estudios nacionales e internacionales muestran que existe una relación inversa entre prevalencia de asma por gravedad y costes ocasionados por la misma, de modo que en el caso del asma grave, a pesar de representar un grupo porcentualmente pequeño, suponen un grave problema socio-sanitario, por las elevadas tasas de morbilidad y los elevados costes directos e indirectos que conlleva su manejo^{5,6}.

¿Qué es asma refractaria y/o de control difícil?

Existen muchos términos empleados para referirse a este grupo de asmáticos, y ello refleja la heterogeneidad que representa este grupo de pacientes. Términos como: Asma grave, difícil, difícil/resistente al tratamiento, refractaria, corticorresistente, insensible a corticoides, corticodependiente, resistente al tratamiento, persistente, fatal/casi fatal, irreversible, refractaria grave, de riesgo vital, lábil, etc., se han venido usando en la literatura para definir a pacientes con asma que, tras una evaluación exhaustiva y tratamiento ajustado al nivel de gravedad de la misma, no logran un control adecuado de la enfermedad, tal y como lo definen las GPC actuales^{7,8}. En 1999 se publicaron las conclusiones del grupo de Trabajo de la ERS sobre Asma Difícil/Resistente al Tratamiento⁹ y en el 2000 las del grupo de la ATS sobre asma refractaria¹⁰. La ATS establece una serie de criterios mayores y menores, posteriormente adaptados por numerosos grupos de trabajo y otras Guías, entre ellas la Normativa sobre Asma de Control Difícil de la SEPAR¹¹. Por otra parte, existen varios registros multicéntricos como ENFUMOSA¹², SARP¹³ y TENOR¹⁴ que incluyen pacientes con asma de control difícil, usando diferentes definiciones de gravedad y control, de modo que alcanzar conclusiones comparando los estudios es difícil. Estos 3 registros coinciden en usar el criterio de la necesidad de altos niveles de tratamiento antiinflamatorio para definir el asma grave, independientemente del grado de control logrado.

Las actualizaciones más recientes de las GPC sobre asma definen al asma de control difícil como aquella insuficientemente controlada a pesar de tratamiento con al menos 2 fármacos controladores, estableciendo la ausencia de control en el escalón 4 de la GINA, o su equivalente en las otras Guías, como el mínimo necesario para definir a este subgrupo de pacientes^{7,8}. Como recogen las GPC en sus versiones más recientes deben diferenciarse los conceptos de gravedad y control del asma. Recientemente, un Grupo de trabajo conjunto de la ATS y la ERS define la **gravedad** como la intensidad intrínseca de la enfermedad, determinada en parte por los diversos fenotipos y **control** como el grado en el que se consigue minimizar las manifestaciones de la enfermedad¹⁵. El último intento en revisar estos conceptos y uniformizar una definición para el asma grave, que sea útil para la valoración del grado de control del paciente y el ajuste del nivel de tratamiento, nace de la consulta realizada a un grupo de expertos por parte de la WHO¹⁶. Así, definen al Asma grave, como, " **Asma no controlada, en riesgo de presentar exacerbaciones graves frecuentes (o muerte) y/o efectos adversos al tratamiento farmacológico y/o morbilidad crónica (incluyendo deterioro en la función pulmonar o desarrollo pulmonar reducido en niños)**"¹⁶. Este grupo de trabajo modifica parcialmente los criterios de control establecidos por GINA, y establece 2 grupos de Asma grave en los pacientes que ya están bajo tratamiento antiinflamatorio: **asma grave difícil de tratar**, condicionada por la presencia de factores agravantes y comorbilidades y **asma grave resistente al tratamiento**, que incluye a su vez 2 subgrupos: un subgrupo que mantiene el control solo con el máximo nivel de tratamiento o **asma grave resistente al tratamiento controlada**, en los que cualquier intento de bajar escalones de tratamiento conlleva un peor control y el **asma refractaria**, que justifica el intento de nuevas estrategias de manejo¹⁶. La SEPAR, en su Normativa reserva el término de ACD falsa, para aquellos pacientes que se controlan adecuadamente tras el tratamiento de los factores agravantes y comorbilidades¹¹. Por tanto, aunque la definición global de gravedad y control parece establecida, los criterios utilizados para definir el control siguen generando discusión, y aunque conceptualmente parece aceptado lo que es el asma de control difícil/refractaria al tratamiento, sigue buscándose una definición de consenso útil para el manejo de este grupo tan heterogéneo de pacientes.



Factores asociados al Asma de Control difícil

Los factores que pueden condicionar que el asma sea de control difícil o refractaria al tratamiento son múltiples y variados. Unos se deben a factores intrínsecos de la propia enfermedad, otros a la presencia de factores agravantes y comorbilidades no controladas, otros al paciente y otros son achacables a deficiencias en la asistencia sanitaria. ten Brinke y cols. estudiaron la prevalencia de factores de riesgo de tener exacerbaciones frecuentes en pacientes con asma de control difícil. Vieron que la presencia de psicor morbilidad (an-

siedad-depresión), las infecciones respiratorias recurrentes, el RGE, el SAHS y la rino-sinupatía crónica se asociaron de manera significativa a exacerbaciones frecuentes y, de estos factores, la sinupatía crónica (OR 5,5) y la psicor morbilidad (OR 11,7) fueron los únicos asociados de manera independiente al riesgo de exacerbaciones repetidas¹⁷. Otras 2 series encontraron que la tercera parte de los pacientes con asma grave de control difícil presenta diagnósticos adicionales o alternativos al asma, lo que provoca un mal control de la enfermedad^{18,19}. Sousa de Araujo y cols. hallaron una elevada prevalencia de factores de riesgo para el mal control en pacientes con asma grave controlada y asma de control difícil aunque, de todos ellos, sólo la baja adherencia al tratamiento presentó una diferencia significativa entre ambos grupos²⁰. Por otra parte, los registros ENFUMOSA¹² SARP¹³ y TENOR¹⁴, que incluyen pacientes con asma grave y asma difícil de tratar, encuentran significativos factores de riesgo muy variados. Por tanto, aunque existen factores de riesgo para presentar Asma de Control Difícil/Refractaria comunes en los distintos estudios (psicor morbilidad, pobre adherencia al tratamiento), los resultados del resto de factores estudiados son muy variables, lo que probablemente refleja diferencias en las muestras estudiadas y la heterogeneidad fenotípica de este grupo de pacientes.

FENOTIPOS CLÍNICOS O FISIOLÓGICOS

- Asma con distintos niveles de gravedad
- Asma con exacerbaciones frecuentes
- Asma con obstrucción crónica al flujo aéreo
- Asma "brittle"
- Asma resistente al tratamiento
- Asma definido por la edad de comienzo (precoz/tardío)

FENOTIPOS SEGÚN FACTORES DESENCADENANTES

- Asma con intolerancia a AAS/AINEs
- Asma alérgico
- Asma ocupacional
- Asma premenstrual
- Asma inducido por ejercicio

FENOTIPOS INFLAMATORIOS (esputo inducido)

- Eosinofílico (eos >2% y neu ≤61%)
- Neutrofílico (eos ≤2% y neu >61%)
- Mixto (eos >2% y neu >61%)
- Pauciinflamatorio (eos ≤2% y neu ≤61%)

Tabla I. Categorías fenotípicas del asma, en función de características clínicas, funcionales, factores desencadenantes y perfil celular inflamatorio predominante. (Modificado de Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006;368:804-813)

Identificación de fenotipos en el Asma grave

Existe un creciente interés en definir fenotipos en el asma, especialmente en el grupo de pacientes con asma grave no controlada. Definir fenotipos puede permitir entre muchas ventajas, definir dianas terapéuticas más eficaces e identificar subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de tratamientos específicos, y desarrollar marcadores biológicos fenotipo-específicos que permitan identificar mejor a estos pacientes²¹.

Algunos fenotipos pueden definirse con cierta facilidad, por las características clínicas, funcionales o por los factores desencadenantes de los síntomas (Tabla 1). En cuanto a la edad de comienzo, el asma de inicio tardío se caracteriza por ser menos alérgica, conlleva peor función pulmonar, y presenta niveles mayores de eosinofilia²². Algunos fenotipos descritos hacen referencia a la presencia de exacerbaciones frecuentes¹⁷, obstrucción persistente al flujo aéreo, con mayor duración de la enfermedad, evidencia de inflamación persistente y mayor



ANALÍTICA

Eosinófilos en sangre
 IgE total y específicas si procede
 Igs, subclases IgG
 TSH, T4
 Cortisolemia
 Autoinmunidad

CUESTIONARIOS ESPECÍFICOS

ACT, ACQ
 Adherencia
 Psicomorbilidad
 Síndrome de hiperventilación, disnea funcional

FUNCIÓN PULMONAR

Espirometría, Curva F/V, PBD, Volúmenes, DLCO, Provocación bronquial

RADIOLOGÍA

Rx de tórax
 TAC de senos paranasales
 TACAR torácica en inspiración y espiración

OTRAS TÉCNICAS

Valoración del medio ocupacional y ambiental
 Valoración del Índice de masa corporal
 Densitometría ósea
 FeNO, esputo inducido
 Prick test
 Test del sudor
 Valoración por ORL (Sinupatía, poliposis, Disfunción de cuerdas vocales)
 pHmetría esofágica 24 horas o prueba con IBP
 Polisomnografía nocturna
 Broncoscopia
 Precipitinas a *Aspergillus fumigatus*

Tabla II. Exploraciones complementarias a considerar en pacientes con asma de control difícil/refractaria al tratamiento.

prevalencia de alteraciones estructurales de las vías aéreas en la TACAR²³; en otros se identifica un factor desencadenante de los síntomas (Tabla 1).

Recientemente, Haldar y cols., mediante la identificación de agrupaciones ("clusters") en pacientes con asma de distinta gravedad, describen 2 clusters específicos del asma refractaria, uno de comienzo precoz, atópica, con BMI normal, muy sintomático y otro de comienzo tardío, predominantemente de varones, poco sintomático y con intensa inflamación²⁴. Moore y cols encuentra que el 80% de los pacientes de la cohorte SARP pueden agruparse en 5 clusters, de distinta gravedad, según la edad de comienzo y duración del asma, el sexo, la presencia de atopia, la gravedad de la obstrucción bronquial, la cantidad de tratamiento necesario y el uso de recursos sanitarios²⁵. Queda por demostrar con estudios prospectivos, si esta clasificación por clusters es capaz de definir adecuadamente la gravedad, mejorar el manejo individualizado de los pacientes e identificar a los de mayor riesgo de complicaciones.

Wenzel y cols identificaron 2 subgrupos de asma grave, en función de la presencia o no de eosinófilos en la biopsia bronquial. El eosinofílico se caracterizó por un perfil CD3+, CD4+ y CD8+, mayor grosor de la membrana basal subepitelial, y mayor gravedad²⁶. Posteriormente, Green y cols. empleando esputo inducido encontraron un subgrupo de pacientes con neutrofilia en esputo, predominantemente femenino, de mayor edad, menos atópico, con mayor prevalencia de tabaquismo y menor respuesta clínica y funcional al tratamiento con corticoides inhalados que el grupo eosinofílico²⁷. Otros autores demostraron que el asma no eosinofílica representa un subgrupo patológicamente distinto, caracterizado por la ausencia de eosinofilia, un espesor normal de la capa subepitelial y una pobre respuesta al tratamiento con corticoides inhalados²⁸ siendo relativamente frecuente en obesas, atletas de élite, en asma ocupacional, en el asma refractaria²⁹, y durante las exacerbaciones³⁰. Por todo ello, Haldar y cols proponen la distinción de asma no eosinofílica como subgrupo estableciendo unos criterios diagnósticos, que deben incluir: la confirmación clínica y funcional del asma, la ausencia de eosinófilos en esputo (<1,9%) en fase sintomática en más de una ocasión y la ausencia de EPOC y Bronquiectasias³¹.

Simpson y cols describen 4 fenotipos inflamatorios distintos basados en el análisis del esputo inducido: eosinofílico, neutrofílico, mixto y paucigranulocítico³². No está claro si estos



- Bronquiectasias
- EPOC
- Disfunción de cuerdas vocales
- S. de Hiperventilación / Disnea funcional
- ABPA
- Churg-Strauss
- S. Eosinofílicos pulmonares
- Fibrosis quística
- Alveolitis alérgica extrínseca
- Cuerpo extraño inhalado
- Traqueobroncomalacia
- Aspiración recurrente
- Insuficiencia cardiaca
- Tumores en vías aéreas centrales
- Bronquiolitis obstructivas
- Amiloidosis bronquial

Tabla III. Diagnóstico Diferencial del asma. (Algunas de estas entidades pueden coexistir con el asma).

fenotipos inflamatorios se desarrollan por mecanismos patogénicos diferentes, aunque hay pruebas que así lo sugieren. Los sujetos con asma eosinofílica parecen tener un predominio de citokinas TH-2 y niveles bajos de TNF α , mientras que en el asma neutrofílica parece estar más activado el sistema inmune innato, con expresión aumentada en el esputo de receptores TLR2, TLR4 y CD14 y citokinas IL-8 y IL-1 β en asociación con niveles altos de endotoxinas³³.

Una de las características fenotípicas que pretenden explicar la refractariedad al tratamiento con corticoides inhalados de algunos pacientes con asma grave es la presencia de inflamación significativa en la vía aérea distal, como indican algunos estudios, no controlados, de asma fatal³⁴ y asma grave refractaria³⁵. Existen estudios con medición de Óxido Nítrico Alveolar (medida no invasiva propuesta para la valoración de la inflamación distal) en pacientes con asma grave y refractaria, que muestran niveles significativamente elevados en estos pacientes, sugiriendo que el asma refractaria podría estar caracterizada por inflamación distal predominante, no accesible al tratamiento con inhaladores convencionales³⁶. Con esta hi-

pótesis se desarrollaron estudios que compararon la utilidad de los corticoides inhalados en aerosol de partículas finas en pacientes con asma leve-moderada no controlada, encontrando que los índices de inflamación y función distal (Oxido Nítrico alveolar y atrapamiento aéreo en la TACAR tras provocación con metacolina) mejoraron con ciclesonida inhalada en partículas finas³⁷, apoyando el concepto de que la inflamación distal puede jugar un papel importante en la falta de respuesta a los inhaladores convencionales en un subgrupo de pacientes.

Estudios recientes identifican 2 fenotipos moleculares según la alta o baja expresión del gen TH2 y esto tiene interés desde el punto de vista terapéutico, dada la buena respuesta general a los tratamientos convencionales en el fenotipo TH2 (que se correlaciona con el fenotipo eosinofílico) y la refractariedad del grupo con baja expresión TH2³⁸.

Diagnóstico. Cuáles son las cuestiones clave

Salvo excepciones, no existen algoritmos diagnóstico-terapéuticos publicados en pacientes con asma de control difícil^{8,11,16}. Algunos autores, usando metodología RAND modificada, que combina evidencia científica y opiniones de expertos, han elaborado un panel de exploraciones útiles, dirigidas a dar respuesta a los 5 aspectos básicos a consicerar ante un paciente con probable Asma de Control difícil³⁹ (Tabla 2).

- Asegurar que el diagnóstico de asma está bien establecido**
- Explorar si la adherencia al tratamiento es la adecuada**
- Identificar factores agravantes que interfieran con el control de la enfermedad**
- Descartar la presencia de comorbilidades que condicionen una mala respuesta**
- Definir fenotipos que puedan justificar tratamientos específicos**

El primer aspecto conlleva revisar exhaustivamente la Historia Clínica del paciente para asegurar que el diagnóstico de asma se haya hecho correctamente. Ante la inespecificidad de los síntomas y la ausencia de un patrón oro diagnóstico, es necesario demostrar alguna de las características funcionales que definen al asma: la reversibilidad, la variabilidad y la



- Exposición alérgica
- Exposición ocupacional
- Tabaquismo
- Psicomorbilidad
- Obesidad
- Disnea funcional / Síndrome de hiperventilación
- Fármacos
- Betabloqueantes
- AAS y AINEs inhibidores de la COX-1
- IECAs
- Reflujo gastroesofágico
- Rinitis / Poliposis nasal
- Disfunción de cuerdas vocales
- Síndrome de Apnea-Hipopnea de Sueño

Tabla IV. Factores agravantes y comorbilidades asociadas al asma grave, de control difícil.

hiperrespuesta bronquial. Esto puede llevarse a cabo mediante la provocación bronquial con estímulos directos o indirectos, requiere tener en cuenta la probabilidad pretest de la prueba para interpretar adecuadamente los resultados⁴⁰, y considerar que los estímulos directos (metacolina) sirven más para descartar el asma por su alto valor predictivo negativo, y que los estímulos indirectos (manitol, adenosina) son más útiles para asegurar el diagnóstico por su elevado valor predictivo positivo⁴¹. La reciente GEMA 2009, publica un algoritmo diagnóstico al que incorpora la medición de Oxido Nítrico en aire exhalado (FeNO), con un punto de corte de 30 ppb, y la necesidad obligada de obtener una respuesta positiva con el tratamiento para confirmar el diagnóstico⁸.

Entre la larga lista de enfermedades que pueden confundirse o coexistir con el asma, (Tabla 3) merecen mención especial la EPOC y la Disfunción de Cuerdas Vocales (DCV). Una H^a familiar o personal de atopia en el asma, algunas características de la función respiratoria (DLCOc descendida en pacientes con enfisema y ocasionalmente elevada en el asma), medidas no invasivas de la inflamación (FeNO, esputo inducido), técnicas de imagen como la TACAR torácica y quizás, las pruebas de provocación bronquial con estímulos indirectos (por su ele-

vada especificidad para asma) puedan ayudarnos a diferenciar asma de EPOC. La DCV, ocasionalmente coexistente con el asma, se caracteriza por la aducción de las cuerdas vocales durante la inspiración y/o espiración ocasionando una limitación al flujo aéreo que se manifiesta como un colapso inspiratorio típico en la curva flujo-volumen. Aunque, inicialmente, fue considerada un trastorno de conversión en pacientes con psicomorbilidad, posteriormente se ha identificado asociado a reflujo gastroesofágico, ejercicio, exposición a irritantes medioambientales e infecciones respiratorias, en pacientes sin psicomorbilidad⁴². La visión directa de la laringe durante el episodio agudo o la inducción del cuadro durante la laringoscopia mediante maniobras de jadeo y fonación o la provocación bronquial con metacolina⁴³, y la laringoscopia durante una prueba de ejercicio puede ayudar al diagnóstico⁴⁴.

Es conocido que la adherencia al tratamiento en el asma es baja y constituye una de las causas más frecuentemente citadas como responsable del mal control de los pacientes. Casi siempre es multifactorial, y como parte de la estrategia educativa en el asma deberían incluirse instrumentos encaminados a detectarla y mejorarla si es deficiente. A pesar de que no disponemos de instrumentos fácilmente aplicables en la práctica para valorar adecuadamente la adherencia, es necesario que los profesionales implicados en el manejo de pacientes con asma de control difícil detecten su presencia, proporcionen a los pacientes instrumentos e induzcan cambios en su conducta para mejorar la adherencia⁴⁵.

La tercera y la cuarta cuestiones hacen referencia a la presencia de factores agravantes y/o comorbilidades que pudieran estar interfiriendo con el logro de los objetivos del tratamiento (Tabla 4). La sola presencia de estos factores condiciona asma grave, difícil de tratar en un subgrupo de pacientes¹⁶, aunque no está suficientemente demostrado que su tratamiento mejore el control del asma.

La exposición a alérgenos perennes y agentes ocupacionales, el tabaquismo, (que conlleva un peor control del asma, un deterioro acelerado de la función pulmonar, y una menor eficacia de los corticoides inhalados⁴⁶) y la psicomorbilidad¹⁷⁻¹⁹, son factores que condicionan un mal control del asma en este grupo de pacientes. Existe controversia sobre la relación entre obesidad y el asma refractaria⁴⁷ y aunque hay estudios que muestran una mejoría en el control del asma tras la reducción de peso⁴⁸, no es un hallazgo uniforme⁴⁹.



Los pacientes con asma de todos los niveles de gravedad presentan una prevalencia alta de trastornos funcionales como la disnea funcional y el Síndrome de ansiedad-hiperventilación que es causa de mal control, aunque no parece influir per se en la gravedad del asma⁵⁰.

La relación entre asma y Reflujo Gastro-Esofágico (RGE) es clásicamente controvertida. Hay autores que identifican al RGE como un factor de riesgo para exacerbaciones en pacientes con asma grave refractaria al tratamiento¹⁷. Sin embargo, varios metaanálisis y estudios multicéntricos no encuentran mejoría significativa en función pulmonar, síntomas ni uso de broncodilatadores de rescate tras tratamiento del RGE, si bien los síntomas pueden mejorar en un subgrupo de pacientes, no identificables *a priori*^{51,52}. Por tanto, y pese a que las GPC recomiendan tratar el RGE sintomático, no está claro que su tratamiento en pacientes con Asma de control difícil conlleve un mejor control del asma, aunque quizás los que presentan asma nocturna puedan obtener beneficio.

Es conocida la elevada prevalencia de rinitis en pacientes con asma. Su presencia conlleva un peor control de la enfermedad^{53,54} y su tratamiento mejora el control del asma y disminuye el número de exacerbaciones⁵⁵, apoyando el concepto de vía respiratoria única⁵⁶.

En cuanto a la relación Asma y SAHS, mediante estudios con polisomnografía nocturna, se sabe que los pacientes con asma de control difícil presentan una alta prevalencia de SAHS (88%-95,5%)⁵⁷ y éste constituye uno de los factores de riesgo que predisponen a exacerbaciones frecuentes en pacientes con asma de control difícil¹⁷. La elevada prevalencia de la asociación SAHS y Asma de control difícil induce a la hipótesis de que el SAHS pudiera empeorar el control del asma y que, por tanto, el tratamiento del SAHS con CPAP podría mejorar su control del asma. Así, hay autores que demuestran mejoría en el control de los síntomas nocturnos de asma, aunque sin hallar mejoría significativa en la función pulmonar tras el tratamiento con CPAP⁵⁸. Otros autores encuentran mejoría en la calidad de vida, pero sin observar cambios significativos en el FEV₁ ni en la PC₂₀ metacolina⁵⁹.

Respecto a la última pregunta a plantearse ante un paciente con asma refractaria, intentar clasificar el asma teniendo en cuenta los distintos fenotipos tiene sentido práctico a la hora del manejo de estos pacientes, si realmente proporciona información sobre la causa, y sobre todo, en este grupo de pacien-

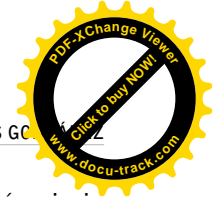
tes de control difícil, con posibilidades terapéuticas limitadas, permite identificar subgrupos de pacientes subsidiarios de tratamiento más específico.

Manejo terapéutico del Asma de Control Díficil

Las GPC establecen como objetivo general del tratamiento del asma lograr y mantener un control adecuado de la enfermedad en los 2 dominios, control actual y riesgo futuro (exacerbaciones, pérdida de función pulmonar y efectos adversos de los fármacos). Para lograrlo proponen una estrategia escalonada, ajustando al mínimo nivel de tratamiento de mantenimiento que logre un control adecuado de la enfermedad^{7,8}. En pacientes con asma de control difícil, lograr este control total tal y como lo definen las Guías es casi siempre imposible, siendo necesario hacer un balance, siempre acordado con el paciente, entre el grado de control deseable y la cantidad de tratamiento necesario para lograrlo y mantenerlo.

Medidas no farmacológicas

En este tipo de pacientes cobra máxima importancia aplicar programas de educación, con planes de acción escritos ya que existe literatura suficiente que avala sus efectos beneficiosos en términos de grado de control obtenido y calidad de vida⁶⁰. Es recomendable, al igual que para cualquier asmático, indicar normas de evitación ambiental (irritantes, exposiciones ocupacionales, alérgenos relevantes identificados por la historia y pruebas cutáneas, etc), además del tratamiento del tabaquismo en una Unidad Especializada, dados los efectos beneficiosos a corto plazo del cese del tabaquismo en pacientes fumadores con asma⁶¹. Además, debe evitarse la administración de fármacos betabloqueantes y, en aquellos pacientes con intolerancia a AAS / AINEs, recomendar el uso de fármacos alternativos, pues de lo contrario suele condicionar asma grave de control difícil y, frecuentemente, asma de riesgo vital. En estas condiciones debe recomendarse, según el caso, paracetamol en dosis iguales o menores a 650 mg, opiáceos, corticoides o inhibidores selectivos o específicos de la Cox-2. Previa prueba de tolerancia, puede plantearse la desensibilización si necesitan AAS / AINEs de manera crónica y, aunque la tasa de respuesta es variable, ensayar el tratamiento con anti-leucotrienos, ya que en este fenotipo existe una sobreproducción de cisteinil leucotrienos⁶².



Medidas farmacológicas

La mayoría de los pacientes con asma grave de control difícil recibirán, por definición, un tratamiento de al menos el escalón 4 de la GINA. Si a pesar de esto, y tras identificar y tratar los factores agravantes y comorbilidades (Tabla 4), no se logra un control aceptable de la enfermedad, se considerará el uso de corticoides orales (Escalón 5) a la mínima dosis que logre y mantenga un control aceptable del asma, pactado con el paciente. Es evidente, que aquellos pacientes no controlados en los escalones máximos de tratamiento, tras evaluar y tratar adherencia, factores agravantes y comorbilidades, necesitan alternativas terapéuticas distintas, y en este contexto es donde reside el interés de identificar fenotipos que puedan abordarse con estrategias de tratamiento diferentes. Identificar el fenotipo inflamatorio predice la respuesta al tratamiento y, en este sentido, existen suficientes pruebas de que la presencia de inflamación eosinofílica tiene un alto valor predictivo de respuesta a los corticoides inhalados en pacientes con enfermedad de la vía aérea, independientemente del diagnóstico. Valores de FeNO por encima de 50 y por debajo de 25 ppb identifican qué pacientes responderán o no, respectivamente, al tratamiento con corticoides inhalados⁶³⁻⁶⁴. Por ello algunos autores proponen algoritmos de tratamiento basados en la medición del fenotipo inflamatorio mediante técnicas como el esputo inducido o la medición del NO en aire exhalado (FeNO)⁶⁵.

Existe un grupo de pacientes con eosinofilia refractaria a altas dosis de corticoides inhalados y orales, para los que se necesitan tratamientos antiinflamatorios alternativos a los convencionales. ten Brinke y cols. comparan el efecto de triamcinolona intramuscular vs placebo en este grupo de pacientes y encuentran que el grupo tratado con triamcinolona presentó ausencia de eosinófilos en esputo, disminución en el uso de medicación de rescate y mejoría en el FEV₁, concluyendo que la eosinofilia refractaria puede ser aún sensible al uso de corticoides por vía parenteral⁶⁶. El mecanismo de la eficacia no está aclarado, pero podría basarse en la capacidad de la vía parenteral de llegar a la vía aérea distal inflamada, donde probablemente no lleguen los aerosoles. Su limitación principal son los efectos secundarios cutáneos, mostrando en el resto un balance riesgo/beneficio superior a la prednisona⁶⁷. En este grupo de pacientes con asma eosinofílica refractaria, se ha ensayado recientemente un Ac monoclonal anti-IL5, el mepolizumab, dados sus buenos resultados en otros síndromes

eosinofílicos⁶⁸. Varios autores han encontrado mejorías significativas en calidad de vida y exacerbaciones⁶⁹ y en síntomas y función pulmonar⁷⁰ abriendo nuevas posibilidades terapéuticas para este subgrupo de pacientes refractarios al tratamiento convencional.

En el caso del asma no eosinofílica es necesario desarrollar estrategias de tratamientos distintas por su potencial refractariedad a los corticoides inhalados⁷¹. En este grupo de pacientes hay que insistir en el manejo de los factores agravantes y comorbilidades e intentar el ensayo de nuevos tratamientos dirigidos a la inflamación neutrofílica. Si bien existen metaanálisis que no muestran beneficios de los macrólidos en el asma en general⁷², autores como Simpson y cols. evaluaron la eficacia de claritromicina vs placebo en pacientes con asma grave refractaria, específicamente en un subgrupo de asma neutrofílica. Demostraron que claritromicina redujo significativamente las concentraciones de IL-8, el recuento de neutrófilos, y los niveles de MMP-9 y elastasa neutrofílica en esputo y ésto se correlacionó con mejoría significativa en calidad de vida y síntomas, concluyendo que los macrólidos pueden ser útiles en el asma con predominio de neutrófilos en esputo inducido⁷³. Si bien los primeros estudios con etanercept, fármaco anti-TNF α , en pacientes con asma refractaria mostraron mejorías significativas en calidad de vida y en la PC20 metacolina vs placebo⁷⁴, otros autores no han confirmado estos resultados en estudios posteriores⁷⁵, encontrando además un perfil de seguridad desfavorable con el empleo de golimumab⁷⁶. Por ello, y aunque potencialmente útiles, los resultados heterogéneos e inconsistentes entre estudios y el perfil de seguridad, con potenciales efectos graves, hacen necesario definir con precisión, a qué subgrupo de pacientes con asma refractaria dirigir los ensayos con estos tratamientos y valorar el riesgo - beneficio en cada paciente. Aunque recientemente, Peters y cols encuentran que el tratamiento con tiotropio es al menos tan eficaz como salmeterol y mejor que una dosis doble de corticoides inhalados en pacientes con asma leve-moderado no controlado⁷⁷, no disponemos aún de estudios en asma grave y refractaria, aunque podría tener algún papel en el fenotipo de pacientes asmáticos que cursan con obstrucción crónica al flujo aéreo no reversible.

Uno de los tratamientos fenotipo-específicos mejor establecidos con pruebas suficientes mencionado en las GPC es el uso del Ac monoclonal anti-IgE, Omalizumab, para pacientes con

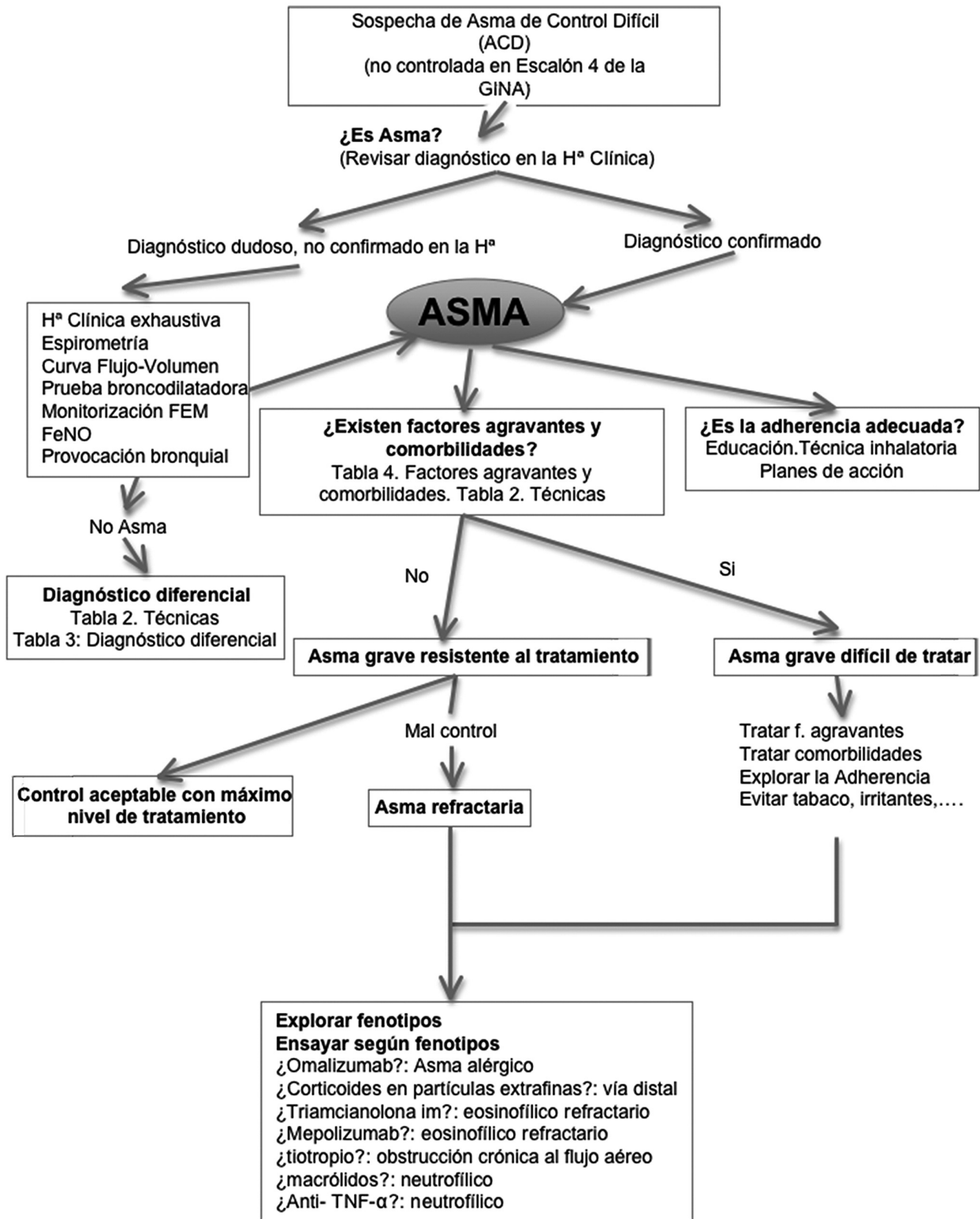
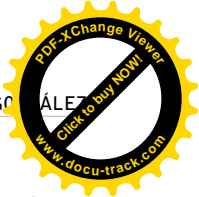
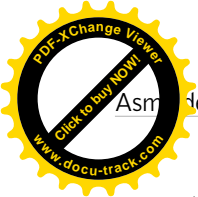


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento en pacientes con sospecha de asma de control difícil, Refractaria al tratamiento. (Véase texto).



asma alérgica grave inadecuadamente controlados en el escalón 4 de tratamiento de la GINA. Dos revisiones sistemáticas recientes han mostrado que el Omalizumab, reduce la dosis de corticoides inhalados, permite reducir o suspender incluso el Corticoide oral y, disminuye el número de exacerbaciones, con un perfil de seguridad similar al placebo^{78,79}. Además, el Omalizumab parece mostrarse eficaz sobre la rinitis y la poliposis nasal⁸⁰, entidades frecuentemente asociadas al asma.

Otra opción a valorar en pacientes con asma de control difícil/refractaria al tratamiento no controlados con tratamiento convencional y que muestren pruebas de función pulmonar y/o TACAR ins/inspiración que sugieran alteración de la vía aérea distal, o biomarcadores de la inflamación persistentemente elevados a pesar del tratamiento, es el ensayo con corticoides en formulación de partículas finas, potencialmente más eficaces que los aerosoles convencionales en este subgrupo de pacientes³⁴⁻³⁷.

Por último, recientemente se han publicado los resultados del estudio AIR-2 sobre la termoplastia bronquial realizada con broncoscopia de simulación como control, en 288 pacientes con asma grave no controlada con dosis altas de corticoide inhalado y LABA⁸¹. En este estudio los autores encuentran una mejoría estadísticamente significativa en calidad de vida, aunque la diferencia entre grupos no alcanzó la mínima diferencia estimada como clínicamente significativa y se observó un efecto placebo muy alto en el grupo control, por lo que queda por definir qué subgrupo de pacientes con asma grave refractaria al tratamiento pueden beneficiarse de esta técnica y los efectos a largo plazo sobre la mucosa bronquial.

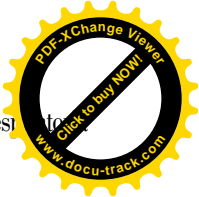
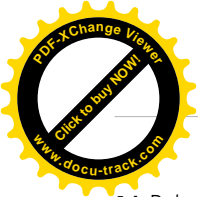
Conclusiones

El Asma de Control Difícil, o sus términos equivalentes: Asma grave difícil de tratar en presencia de factores agravantes y comorbilidades y Asma grave resistente al tratamiento -tal y como propone recientemente el grupo de expertos consultados por la OMS-, representa un grupo pequeño de pacientes (en torno al 5% del total del asma) que supone un especial reto diagnóstico, exigiendo un exhaustivo estudio protocolizado en Unidades con experiencia en el manejo de estos pacientes (Figura 1). Por otra parte, exige un esfuerzo de diseño de estrategias terapéuticas y el empleo en muchos casos de una estrategia ensayo y error a la hora de introducir fármacos específicos, más allá de los escalones de tratamiento recomendados por las GPC. Ello requiere intentar identificar fenotipos

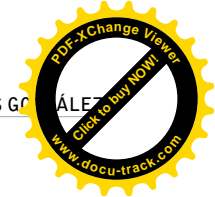
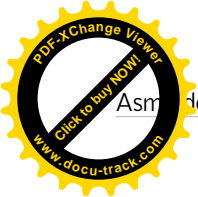
específicos a los que dirigir las distintas opciones terapéuticas (antileucotrienos en caso de intolerancia a AAS/AINEs, Omalizumab en asma alérgica, ensayo de macrólidos y anti-TNF- α en asma neutrofílica, corticoides parenterales depot en asma eosinofílica refractaria, corticoides en aerosol de partícula fina si se identifica afectación de la vía aérea distal, etc). Sólo avanzando en la definición de biomarcadores y en el diseño de tratamientos fenotipo-específicos conseguiremos tratar de una manera más eficaz a este grupo tan heterogéneo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med.* 2006;6:13.
2. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C et al. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1360-7
3. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B et al. Measuring Asthma Gina Control (The MAGIC study). 29º Congreso europeo de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 5-9 Junio 2010, Londres (Reino Unido). Póster 532. Disponible en : http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/29EAACI/aula/P_532_29EAACI.pdf
4. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y et al. Uncontrolled asthma: A review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med* 2006;100:1139-1151
5. Antonicelli L? Bucca C, Neri M et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004; 23: 723-729
6. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol* 2009;45(10):481-486
7. GINA 2009. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated December 2009. Disponible en <http://www.ginasthma.org>
8. GEMA 2009. Guía Española para el Manejo del Asma. Updated 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>
9. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 1198-1208
10. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. *Am J Respir Crit Care* 2000;162.:2341-2351
11. López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005;41(9):513-523
12. 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: 470-477
13. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:14-21



14. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 32–39.
15. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP et al. A New perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-554
16. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38
17. ten Brinke, Sterk PJ, Masclee AAM et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult to treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-818
18. Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003; 58:561–66.
19. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, for the Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 478–83
20. Sousa de Araujo AC, Ferraz E, de Carvalho M, Terra J, Oliveira E. Investigation of factors associated with difficult-to-control asthma. *J Bras Pneumol* 2007;33:495-501
21. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-813
22. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101–108.
23. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 122–128
24. Haldar P, Pavord ID, Shaw ED et al. Cluster Analysis and Clinical Asthma Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2008;178:218–224
25. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-323
26. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL et al. Evidence That Severe Asthma Can Be Divided Pathologically into Two Inflammatory Subtypes with Distinct Physiologic and Clinical Characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001–1008
27. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
28. Bacci E, Cianchetti S, Bartoli M et al. Low sputum eosinophils predict the lack of response to beclomethasone in symptomatic asthmatic patients. *Chest* 2006; 129: 565–72.
29. Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax* 2002;57:231-6.
30. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:843-852.
31. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1043-1502
32. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61
33. Quaedvlieg V, Henket M, Sele J, Louis R. Cytokine production from sputum cells in eosinophilic versus noneosinophilic asthmatics. *Clin Exp Immunol* 2006; 143:161-166.
34. De Magalhaes SS, dos Santos MA, da Silva OM et al. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:602-611.
35. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505–1510.
36. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25:986-991
37. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NHT et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31: 1213–1220
38. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF et al. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-395
39. Prys-Picard CO, Campbell SM, Ayres JG, Miles JF, Niven RM for the Consensus on difficult Asthma Consortium UK (CODAC-UK). Defining and investigating difficult asthma: Developing quality indicators. *Respir Med* 2006;100:1254-1261
40. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309–329
41. Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, Backer V. Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: A random-sample population study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):952-958
42. Ibrahim WH, Gheriani HA, Almohamed AA, Raza T. Paradoxical vocal cord motion disorder: past, present and future. *Postgrad Med J* 2007;83:164–172
43. Perkins PJ, Morris MJ. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge testing. *Chest* 2002;122:1988–93
44. Heimdal JH, Roskud OD, Halvorsen T et al. Continuous laryngoscopic exercise test: a method for visualising laryngeal dysfunction during exercise. *Laryngoscope* 2006;116:52–7.
45. López Viña A. Actitudes para fomentar el cumplimiento. *Arch Bronconeumol* 2005;41:334-40
46. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822–833
47. Schaub B, Von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:185-93
48. Simard B, Turcotte H, Marceau P et al. Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery. *Obes Surg* 2004;14:1381–8



49. Haselkorn T, Fish J, Chipps BE, Miller DP, Chen H, Weiss ST. Effect of weight change on asthma-related health outcomes in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Respir Med* 2009;102: 274-283
50. Martínez Moragón E, Perpiñá Tordera, Belloch Fuster A, et al. Prevalencia del síndrome de hiperventilación en pacientes tratados en una consulta de neumología. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:267-71
51. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56:1654-1664
52. Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M et al. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of Esomeprazole for Treatment of Poorly Controlled Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-99
53. Price D, Zhang Q, Kocevar S et al. Effect of concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use in adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35:282-287
54. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 564-569
55. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 68-74
56. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N in collaboration with the World Health Organization. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 part 2: 147S-333S
57. Yigla M, Tov N, Solomonov A et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003; 40:865-871
58. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turkas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2005; 99:529-534
59. Lafond C, Series F, Lemiere C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007;29:307-311
60. Powell H, Gibson PG. Opciones para la educación sobre el autocuidado para los adultos con asma (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 1. Oxford: Update.
61. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD et al. Effects of Smoking Cessation on Lung Function and Airway Inflammation in Smokers with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:127-133.
62. Micheletto C, Tognella S, Visconti M et al. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy* 2004;59:289-294
63. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 453-59
64. Kelly MM, Leigh R, Jayaram L et al. Eosinophilic bronchitis in asthma: a model for establishing dose-response and relative potency of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:989-99
65. Pavord ID, Shaw DE, Gibson Pg, Taylor DR. Inflammometry to assess airway diseases. *Lancet* 2008;372:1017-1019
66. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" Eosinophilic Airway Inflammation in Severe Asthma. Effect of Parenteral Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 170. pp 601-605, 2004
67. Picado C, Vennera MC. Acetónido de triamcinolona en el tratamiento del asma resistente a los glucocorticoides: riesgos y beneficios. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:324-7
68. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1312-1319
69. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84
70. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M et al. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93
71. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Berry M Thorax* 2007;62:1043-1049
72. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM et al. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002997
73. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott J, Gibson PG. Clarithromycin Targets Neutrophilic Airway Inflammation in Refractory Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-155
74. Berry MA, Hargadon B, Shelley M et al. Evidence of a Role of Tumor Necrosis Factor in Refractory Asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708
75. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holagata ST. The role of a soluble TNF α receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63:584-591
76. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Tumor Necrosis Factor- α Blockade in Severe Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-558
77. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-1726
78. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Issue 2. Art. No.: CD003559. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. doi: 10.1002/14651858.CD003559.pub3
79. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and Safety of Subcutaneous Omalizumab vs Placebo as Add-on Therapy to Corticosteroids for Children and Adults With Asthma: A Systematic Review. *Chest* 2011;139:28-35
80. Vennera MC, Picado C, Mulo J, Alobod I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax* doi:10.1136/thx.2010.152835
81. Castro M, Rubin AS, Laviolette M et al. Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Asthma. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 181. pp 116-124, 2010