

#### Correspondencia

Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica  
Moreno 909 (C1091AAS) Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina  
Asociación Argentina de Medicina Respiratoria  
Corrientes 4553 8° (1195AAE) Ciudad de Buenos Aires,  
Argentina

## Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del asma de difícil control (ADC)

### Posición conjunta de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica y de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

**Autores** Federico Daniel Colodenco, Hugo Neffen, Carlos Baena-Cagnani, Ramón Rojas, Carlos D. Crisci, Adriana Marcipar, Luis J. Nannini, Jorge F. Máspero, Eduardo Giugno, Maximiliano Gómez, Gustavo Zabert, Ricardo del Olmo, Martín Bossio, Daniel Pascansky, Alvaro Alonso

#### Abreviaturas empleadas en el texto

**5-LO:** 5 lipoxigenasa, **ADC:** Asma de difícil control, **AINES:** Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, **AIRLA:** Realidad del asma en América Latina, **AR:** Artritis reumatoidea, **ATS:** Sociedad Americana de Tórax, **BAL:** Lavado broncoalveolar, **CC:** Capacidad de cierre, **CD:** Antígeno de diferenciación celular, **CO:** Corticoides orales, **CRH:** Hormona liberadora de corticotrofina, **CSA:** Ciclosporina A, **Cε3:** Dominio constante 3 del fragmento Fcε de la IgE, **DC:** Célula dendrítica, **ENFUMOSA:** Red europea para la comprensión de los mecanismos del asma severa, **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **ERS:** Sociedad respiratoria europea, **Fcε R1:** Receptor del alta afinidad para IgE, **FDA:** Administración de alimentos y medicamentos de USAFEVolumen espiratorio forzado, **GINA:** Iniciativa global para el asma, **HRB:** Hiperreactividad bronquial, **ICS:** Corticoides inhalatorios, **IL:** Interleucina, **ISAAC:** Estudio internacional de asma y alergia en la infancia, **LABA:** Agonista beta2-adrenérgico de larga duración, **LT:** Leucotrieno, **LTRA:** Antagonista de receptores de leucotrienos, **MLR:** Músculo liso respiratorio, **MTX:** Metotrexate, **NF-κB:** Factor nuclear kappa B, **ORL:** Otorrinolaringológico, **PEF:** Flujo espiratorio pico, **RANTES:** Molécula quimiotáctica para eosinófilos, **SABA:** Beta 2 adrenérgicos de acción breve, **SCS:** Corticoides sistémicos, **SEPAR:** Sociedad española de neumología y cirugía torácica, **SO:** Sales de oro, **TAO:** Triacetiloleandomicina, **TGF-β1:** Factor de transformación del crecimiento beta1, **TLC:** Capacidad pulmonar total, **TNF-α:** Factor de necrosis tumoral alfa, **UCI:** Unidad de cuidados intensivos, **UTME:** Unidad trófica mesénquima-epitelio, **VC:** Volumen de cierre

### Introducción, definición y diagnóstico

La incorporación de los medicamentos antiinflamatorios para el tratamiento del asma, en especial de los corticoides inhalatorios (ICS), ha permitido controlar adecuadamente la enfermedad en la mayoría de los pacientes. El uso regular de ICS ha tenido un enorme impacto en la reducción de la mortalidad, las exacerbaciones y las hospitalizaciones, mejorando notablemente la calidad de vida de los asmáticos.

Sin embargo un grupo de pacientes, pese a recibir tratamiento adecuado, presenta una evolución

desfavorable, con síntomas persistentes, exacerbaciones frecuentes y/o función pulmonar alterada. Este grupo, junto con el asma grave, consume el 80% de los recursos destinados al manejo de la enfermedad, por lo que su impacto en la salud pública es considerable.

Recientemente han aparecido guías de manejo, dedicadas específicamente al ADC como las de American Thoracic Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), sin embargo persiste la confusión entre gravedad del asma y control difícil.

El término **control** se aplica a enfermedades con escasas expectativas de curación. Es un objetivo ideal que debiera lograrse como consecuencia del tratamiento, permitiendo suprimir o reducir a un mínimo el impacto clínico, funcional y de riesgo asociado con una enfermedad.

A diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades crónicas como la diabetes o la hipertensión, en asma, los objetivos de control que las guías de manejo proponen comprenden tanto medidas subjetivas (síntomas, interrupción del sueño, uso de medicación de rescate o limitación de las actividades) como medidas objetivas (determinación de la función respiratoria), teniendo en cuenta que los parámetros aislados no resultan suficientes para evaluar adecuadamente el grado de control. No debe olvidarse que la correlación entre el volumen espiratorio forzado (FEV) y los síntomas es pobre, tanto en adultos como en niños (grado de evidencia A).

Para alcanzar el control, las guías actuales proponen tratamientos de intensidad y carácter diferente de acuerdo a la gravedad de la enfermedad. La **gravedad** de la enfermedad es una condición inherente a la misma y resulta de una combinación compleja, y no totalmente comprendida, de factores genotípicos y ambientales. Puede definirse antes de iniciar el tratamiento o según la dosis de medicación (especialmente corticoides inhalatorios) necesaria para lograr el control.

La guía de la iniciativa global para el asma (GINA, 2004) propone los siguientes objetivos de control que debieran lograrse con un tratamiento adecuado:

- Síntomas: nulos o mínimos (diurnos y nocturnos)
- Actividad: normal, incluso ante la práctica de ejercicios físicos
- Calidad de vida normal
- Función pulmonar: normal / máxima
- Variabilidad del PEF: normal o mínima (< 20%)
- Uso de  $\beta_2$ -agonistas de rescate: mínimo
- Exacerbaciones: ninguna
- Expectativas de vida: normales
- Efectos secundarios: nulos

Recientemente<sup>1</sup> se han propuesto dos escenarios ideales de control de la enfermedad:

**1) Asma totalmente controlada** (grado de evidencia A):

- Ausencia de síntomas

- No uso de broncodilatadores de acción breve (SABA)
- Sin despertares nocturnos o matinales tempranos
- Sin limitaciones con el ejercicio, en el trabajo o en la escuela
- Totalmente controlado según la evaluación del médico y del paciente
- FEV<sub>1</sub> normal o mejor personal

**2) Asma bien controlada** (grado de evidencia B):

- Síntomas de asma  $\leq 2$  veces por semana
- Uso de broncodilatadores de acción breve  $\leq$  de 2 veces por semana
- Sin despertares nocturnos o matinales tempranos
- Sin limitaciones con el ejercicio, en el trabajo o en la escuela
- Bien controlado según la evaluación del médico y del paciente
- FEV<sub>1</sub> normal o mejor personal

Siguiendo estos lineamientos, los resultados del tratamiento óptimo del asma podrían ser los siguientes:

- **Asma controlada:** los objetivos de las guías se alcanzan de manera adecuada.
- **Asma no-controlada:** los objetivos de las guías no se alcanzan.

Ello podría deberse a dos posibles escenarios:

- **Asma mal controlada:** Existen factores inherentes al médico y/o al paciente que impiden un control adecuado de la enfermedad. Se trata de un tipo de asma que podría estar bien controlada si se corrigieran los siguientes factores (grado de evidencia B):

*Factores dependientes del médico<sup>2</sup>:*

- Tratamiento inadecuado (no indicar medicación controladora)
- No explicar las diferencias existentes entre controladores y rescatadores
- Subestimación de la gravedad de la enfermedad
- Tratamiento insuficiente para la gravedad (subtratamiento)<sup>3</sup>
- No explicar mecanismos y necesidad del tratamiento controlador
- No explicar la importancia de la continuidad del tratamiento
- No explicar ni revisar las técnicas de uso de dispositivos de inhalación

- No administrar un plan de acción para las crisis<sup>4</sup>
- Indicar regímenes terapéuticos complicados
- No tener en cuenta la condición psicológica, social y económica del paciente

#### *Factores dependientes del paciente<sup>5</sup>:*

- Adherencia pobre, errática o nula al tratamiento
- Inadecuado acceso al tratamiento (razones socioeconómicas)
- Temor a los efectos adversos de la medicación
- No tener en cuenta los objetivos de control
- Baja percepción de gravedad

Algunos grupos de investigadores incluyen el asma mal controlada dentro del ADC<sup>6</sup>.

- **Asma de difícil control:** Se considera cuando, habiendo confirmado el diagnóstico, prescriptas las dosis máximas de medicación con ICS + agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración (LABA) + antagonistas de receptores de leucotrienos (LTRA), probada la adherencia y el uso correcto de la medicación, no es posible alcanzar el nivel de bien controlada o persisten exacerbaciones frecuentes.

#### Diversos nombres para identificar el ADC

Si bien el ADC debería diferenciarse del asma grave<sup>7</sup>, en la literatura médica se han utilizado diversos nombres para identificar el **asma de difícil control**, que es el nombre que se utilizará a lo largo de este documento:

- Asma difícil
- Asma refractaria
- Asma irreversible
- Asma refractaria al tratamiento
- Asma difícil de tratar
- Asma de manejo difícil
- Asma resistente a la terapéutica
- Asma grave o muy grave

Es probable que ello obedezca a la diversidad fenotípica de los pacientes con ADC:

- Asma grave o muy grave según guías
- Asma dependiente de corticoides
- Asma insensible a corticoides
- Asma con frecuentes exacerbaciones y comorbilidades
- Asma con eosinofilia refractaria y obstrucción irreversible ( $< 80\%$  del FEV<sub>1</sub>)

- Asma lábil tipo I
- Asma lábil tipo II
- Asma casi fatal (NFA) / Asma fatal (FA)
- Asma con idiosincrasia al ácido acetilsalicílico (AAS) y a analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
- Asma con exacerbación perimenstrual

#### Diagnóstico

En un paciente con presunto ADC es imprescindible su confirmación diagnóstica (grado de evidencia B)<sup>8</sup>.

Lo primero que debiera confirmarse es *si el paciente realmente padece de asma*, ya que diversas enfermedades, particularmente de la vía aérea, pueden confundirse con asma, y llevar a un diagnóstico erróneo. Entre los diagnósticos diferenciales que pueden asemejarse al asma bronquial cabe mencionar:

- Tumores de la vía aérea
- Estenosis de tráquea
- Cuerpo extraño inhalado
- Broncoaspiración recurrente
- Laringomalacia
- Traqueobroncomalacia
- Disfunción de cuerdas vocales
- Hiperventilación y ataques de pánico
- Secuelas graves de tuberculosis pulmonar
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Bronquiectasias
- Enfermedad fibroquística
- Disquinesia ciliar
- Bronquiolitis obstructiva
- Anillo vascular
- Mediastinitis fibrosante
- Hipertiroidismo
- Enfermedades intersticiales
- Insuficiencia cardíaca congestiva

#### Criterios diagnósticos de ADC

En los últimos años se han establecido diversos criterios diagnósticos de ADC:

La ATS propone<sup>9</sup> los siguientes criterios diagnósticos:

#### - **Criterios mayores:**

1. Empleo de *glucocorticoides orales* continuos o casi continuos durante más de 6 meses en el último año.

## 2. Empleo de *glucocorticoides inhalatorios en dosis elevadas*:

- Budesonida > 1200 µg/día / Beclometasona > 1260 µg/día.
- Fluticasona > 880 µg/día.

### - Criterios menores:

1. Necesidad de añadir otro fármaco de control a los ICS.
2. Requerimiento de SABA diario o casi diario.
3.  $FEV_1 < 80\%$  del teórico, o variabilidad de PEF > 20%.
4. Una o más visitas a urgencias en el año previo.
5. Tres o más series de glucocorticoides orales en el año previo.
6. Episodio previo de asma con riesgo vital.
7. Rápido deterioro de la función pulmonar al reducir la dosis de ICS o SCS  $\leq 25\%$ .

Para confirmar el diagnóstico de ADC se exige la certeza diagnóstica de asma, ausencia de factores agravantes, adherencia demostrada al tratamiento y presencia de al menos 1 criterio mayor y 2 menores.

A su vez, el grupo de estudios europeo<sup>10</sup> propone los siguientes criterios para identificar el ADC:

Asma que resulta pobremente controlada en término de síntomas crónicos, exacerbaciones episódicas, obstrucción persistente y variable, y requerimiento permanente de SABA pese a dosis máxima de ICS. Algunos pacientes deben recibir cursos o dosis continuas de corticoides sistémicos (SCS) para alcanzar el control.

Desde la publicación de las guías mencionadas, se han presentado nuevas evidencias que modifican el marco referencial del tratamiento. Tomando como base los criterios diagnósticos de la ATS y considerando convenientemente las nuevas evidencias, nuestro grupo propone los siguientes criterios para identificar el ADC:

### - Criterios mayores:

1. Empleo de *glucocorticoides orales* continuos o casi continuos durante más de 6 meses en el último año.
2. Uso de dosis máximas de *ICS + LABA + LTRA*<sup>11, 12</sup>:
  - Formoterol 18 mcg/día + Budesonida > 1600 µg/día + Montelukast 10 mg.
  - Salmeterol 100 mcg/día + Fluticasona > 1000 µg/día + Montelukast 10 mg.

### - Criterios menores:

1. *Requerimiento de SABA* diario o casi diario.
2.  $FEV_1 < 80\%$  del teórico, o variabilidad de PEF > 20%.
3. Una o más *visitas a urgencias* en el año previo.
4. Tres o más series de *glucocorticoides orales* en el año previo.
5. Episodio previo de *asma con riesgo vital* en el último año.
6. *Rápido deterioro de la función pulmonar* al reducir la dosis de ICS, ICS + LABA o CSS  $\leq 25\%$ .

Para el diagnóstico de ADC se requiere al menos 1 criterio mayor y 2 menores.

Evaluar factores agravantes y co-morbilidades (grado de evidencia B)

Los pacientes con ADC suelen presentar factores agravantes y co-morbilidades, que deben ser diagnosticados, identificados y tratados, lo que implica llevar a cabo una evaluación más exhaustiva (grado de evidencia B). Sin embargo el preciso impacto que estos factores y co-morbilidades tienen sobre la gravedad y el control es difícil de precisar de manera objetiva<sup>13</sup>. Ante la presencia de co-morbilidades no hay certeza que su tratamiento convierta un ADC en un asma bien o totalmente controlada.

### - Factores ambientales:

- Tabaquismo<sup>14, 15, 16</sup>
- Alergenos<sup>17, 18</sup>
- Laborales<sup>19, 20</sup>
- Polutantes<sup>21</sup>
- Infecciones virales<sup>22</sup>, Clamidias y Micoplasmas<sup>23, 24</sup>

### - Factores Farmacológicos:

- Beta-bloqueantes<sup>25</sup>
- Aspirina y AINES<sup>26</sup>
- Inhibidores de ECA<sup>27</sup>

### - Co-morbilidades<sup>28</sup>:

- Reflujo gastro-esofágico<sup>29</sup>
- Sinusitis hiperplástica<sup>30, 31, 32</sup>
- Rinitis alérgica<sup>33, 34, 35</sup>
- Poliposis nasal<sup>36</sup>
- Miosis broncopulmonar alérgica<sup>37, 38</sup>
- Neumonía eosinofílica crónica<sup>39</sup>
- Síndrome de Churg & Strauss<sup>40</sup>
- Patología psiquiátrica (en especial depresión y ataques de pánico)<sup>41, 42</sup>
- Percepción alterada de la gravedad de la obstrucción<sup>43, 44, 45</sup>

- Hipertiroidismo<sup>46</sup>
- Apnea obstructiva del sueño<sup>47</sup>
- Sobrepeso y obesidad<sup>48</sup>

## Fenotipos de ADC

El ADC puede expresarse según diversos fenotipos clínicos, que resulta importante identificar, puesto que las propuestas terapéuticas pueden ser diferentes en cada contexto.

- **Asma lábil tipo I:** Es un tipo de asma que presenta una variabilidad diaria del PEF que supera el 40% durante más del 50% del tiempo, a lo largo de un período no menor a 150 días, pese a estar utilizando ICS en dosis máximas (1500 mcg de beclometasona o equivalente). Algunas crisis pueden instalarse en menos de 3 horas.
- **Asma lábil tipo II:** Se trata de pacientes que aparentan estar bien controlados de su asma, pero que desarrollan episodios bruscos que ocurren casi invariablemente en menos de 3 horas<sup>49</sup>.
- **Asma resistente (insensible) a los corticoides:** Se trata de pacientes cuyo FEV<sub>1</sub> no mejora más del 15% y 200 ml luego de 15 días con 40 mg / día de meprednisona y otros 15 días con el doble de la dosis (grado de evidencia C). Esta prueba de respuesta a los corticoides, también conocida como prueba de Brompton, debe realizarse en aquellos pacientes que no logran control adecuado con dosis máximas de ICS. La resistencia a altas dosis de corticoides inhalados puede deberse, entre otras causas, a un acceso dificultoso de los mismos a las zonas de inflamación bronquial, generalmente en la pequeña vía aérea.
- **Asma dependiente de corticoides (asma corticodependiente):** Son pacientes que solo alcanzan el control con dosis medias y altas de corticoides sistémicos, con los consiguientes efectos adversos.
- **NFA:** Se trata de un episodio agudo de asma que conduce al paciente a una unidad de cuidados intensivos (UCI):
  - Ventilado con IPPV (con presiones de inflación aumentadas) o
  - Con Insuficiencia Ventilatoria Tipo II: (pCO<sub>2</sub> alta: ≥ 6 kPa) sin llegar a IPPV y alteración del sensorio.

## Algunos estudios sugeridos en ADC

### 1. Que evalúan gravedad:

- Evaluación periódica de los objetivos de control.
- Espirometría.
- Flujo pico dos veces por día, mañana y noche, previo al uso de SABA.
- Medición de la hiperreactividad bronquial directa o indirecta.

### 2. Que determinan la respuesta a los fármacos:

- Evaluar periódicamente la adherencia, la dosis y las técnicas de uso de los dispositivos.
- Prueba de Brompton.
- Espujo inducido.
- eNO (Óxido Nítrico exhalado).

### 3. Estudios diagnósticos de imagen:

- Radiografía de tórax frente y perfil.
- Seriada gastroduodenal.
- Tomografía computada de senos paranasales.
- Tomografía computada de alta resolución de tórax.

### 4. Estudios en sangre:

- Hemograma.
- Eosinófilos.
- IgE total.
- IgE específica a aeroalergenos.
- ANCA y función tiroidea.
- IgE específica y precipitinas a *Aspergillus*.

### 5. Otros estudios:

- Test del sudor y dopaje de  $\alpha$ 1-antitripsina.
- Manometría y pHmetría esofágica de 24 horas.
- Examen ORL.
- Polisomnografía.
- Determinación del índice de masa corporal.
- ECG, Ecocardiograma.
- Fibrobroncoscopia con biopsia y/o BAL.
- Evaluación psiquiátrica.
- Pruebas cutáneas con aeroalergenos.

## Epidemiología del ADC

### Prevalencia

La prevalencia real del ADC no es conocida, sin embargo se estima que puede representar entre 5% al 10% de los pacientes asmáticos según los parámetros que se consideren<sup>50, 51, 52, 53</sup>.

La ausencia de criterios unificados en su definición, las diferencias terminológicas o lingüísticas en los reportes y las variaciones en los tratamien-

tos a lo largo del mundo, dificultan una estimación real de la prevalencia de ADC. En tal sentido, en un estudio comunitario sobre asma en el Reino Unido, casi el 5% recibió tratamiento compatible con asma severo, mientras que en otro estudio de Francia el 16 a 17% de los pacientes asmáticos referían síntomas continuos diurnos y frecuentes nocturnos pero sólo una tercera parte recibía una dosis mayor a 2000mcg de ICS y/o esteroides orales<sup>54</sup>. En USA, Wenzel y Busse describen en diferentes reportes un rango entre 5 y 10%<sup>55, 56</sup>.

En la estimación de la prevalencia de ADC deben incluirse todas las descripciones que comunicadas con esta denominación o con los sinónimos que se describen. Hasta el advenimiento de reportes basados en datos generados sistemáticamente, debemos asumir que la prevalencia puede variar desde menos del 5% hasta más del 10%.

En nuestro país no existen datos de prevalencia de ADC, sin embargo el trabajo del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC), que exploró la prevalencia de asma en niños y jóvenes, permite tener una aproximación a la magnitud del asma severa desde la perspectiva epidemiológica con posibilidades de realizar comparaciones con otros países y en el tiempo. De acuerdo a los últimos datos disponibles de diferentes regiones de Argentina, la prevalencia promedio de síntomas de asma actual para el año 2001-2002 (ISAAC fase III) en adolescentes de 13-14 años fue de 12%, mientras que aproximadamente el 4% reportaron síntomas compatibles con asma severo en los 12 meses previos. Relativo a esta última cifra, luego de observar un video alusivo, en una de las poblaciones analizadas las respuestas se mantienen y en otra aumenta a más del 6%; y si se considera el último mes del año previo, los síntomas severos son entre 3 y 4% (tabla 1). Estos datos no son muy distintos a los descriptos en la

encuesta sobre la Realidad del Asma en América Latina (AIRLA), donde el 6% de los participantes refieren síntomas compatibles con asma grave<sup>57</sup>.

En la descripción inicial del estudio de la Red europea para la comprensión de los mecanismos del asma severa (ENFUMOSA<sup>58</sup>), donde se estudian cohortes de pacientes con asma severa y leve a moderada, se ha observado una mayor predominancia de mujeres en el grupo de asma severa (4,4:1 vs. 1.6:1), así como menor prevalencia de atopía (evaluada por nivel de IgE y positividad en las pruebas epicutáneas de alergia), mayor inflamación neutrofílica y mayor grado de sensibilidad a la aspirina y a AINEs. Aun cuando este estudio no es poblacional y, tal como lo reconocen los autores, podría existir un sesgo de selección, presenta las particularidades de los pacientes con asma severa asistidos por especialistas de los 12 centros de Europa participantes y permite identificar características comunes de este subgrupo de especial interés.

#### Impacto socio económico del ADC

Las variaciones de prevalencia en los distintos estudios no invalidan la afirmación que el asma mal controlada insume altos recursos sanitarios y costos generados en internaciones, consultas de emergencias y programadas y medicación, calculándose entre el 40 al 80% de los costos directos totales del asma. Por lo tanto, el asma mal controlada emerge como un problema sanitario, tanto para el pagador que debe afrontar altos costos, como para el paciente que verá afectada su calidad de vida y la economía de su núcleo familiar (perdida de días laborables, cambios de trabajo, mayor desempleo, ausencia escolares, requerimiento de cuidados, medicación, etc.), sin olvidar que estos grupos tendrían mayor riesgo de muerte por asma<sup>59</sup>.

**Tabla 1:** Prevalencia de síntomas de asma actual, con discriminación de síntomas severos (ISAAC Argentina Fase I y III).

Prevalencia de sibilancias	Córdoba Fase I	Buenos Aires Fase I	Rosario Fase I	Salta Fase III	Neuquén Fase III
n	3044	2996	3008	3000	3414
Cuestionario (12 meses)	11,2	9,9	11,8	12,5	12
Severa por Cuestionario (12 meses)	5	3,1	4,4	3,5	3,9
n				3000	3414
Severa por Video-cuestionario (12 meses)				6,3	3,8
Severa por Video-cuestionario (último mes)				4,1	2,7

Siendo el asma una enfermedad tratable, de elevada prevalencia entre niños y jóvenes, y considerando que los tratamientos disponibles disminuyen su morbi-mortalidad con una favorable relación costo beneficio, los costos ocasionados por el asma no controlada se erigen como un problema sanitario.

Se ha comunicado que los costos directos insuven entre el 5 al 15% del ingreso familiar, tanto en países industrializados como en desarrollo<sup>60</sup>, pero debemos remarcar que existirían significativas diferencias asociadas a variables de complejo análisis donde intervienen estructuras sanitarias y su organización, drogas disponibles y sus costos, tendencias de prescripción por profesionales, composición socioeconómica de la población entre otras, que hacen particular estos costos para cada caso. Sin detrimento de lo expuesto, los costos de tratar las exacerbaciones son muy superiores a los costos de las drogas controladoras<sup>61</sup>. En otra dimensión, se calcula que en USA, durante 1998, se registraron al menos 10 millones de días de ausentismo escolar, 13 millones de consultas y 200 mil internaciones por asma<sup>62</sup>, y que el asma le cuesta al sistema nacional de salud del Reino Unido 850 millones de libras por año<sup>63</sup>.

En un estudio prospectivo de Francia, se detalla el directamente proporcional impacto de la severidad del asma sobre los costos directos, indirectos y los intangibles sobre calidad de vida<sup>64</sup>. Las mismas evidencias surgen de un análisis comparativo en Italia, Francia y España, donde los costos por medicación aumentan hasta 4 veces, costos directos se incrementan hasta 15 veces y totales se multiplican hasta 15 veces en función de la severidad, siguiendo la clasificación realizada por GINA<sup>65</sup>.

A la luz de las evidencias actuales y en el mejor escenario posible, un grupo de pacientes no lograrán controlar su enfermedad, y por tanto ocasionarán gastos significativos a los sistemas de salud, por lo que es perentorio reconocerlos para procurarles nuevas estrategias de tratamientos para prevenir las consecuencias sanitarias y económicas del asma no controlada.

## Aspectos fisiopatogénicos del ADC

El asma se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias que genera obstrucción al flujo aéreo y se asocia con hiperreactividad

bronquial (HRB) a diversos estímulos. La magnitud del proceso inflamatorio, el predominio celular relativo en su infiltrado, la extensión del daño epitelial, el grado de reactividad del músculo liso respiratorio (MLR) y la participación preferencial de ciertos mediadores químicos, han dado lugar a clasificaciones que, a pesar de su multiplicidad, no alcanzan a incluir a todo el universo de pacientes. El ADC participa de esa complejidad y aún estamos lejos de comprender sus aspectos fisiopatogénicos diferenciales.

## Factores de riesgo para el ADC

El asma es una enfermedad multifactorial y poligénica con una gran diversidad de expresión fenotípica. El análisis de parejas de gemelos demostró que la concordancia de asma en los monocigóticos es tres veces mayor que en los mellizos dicigóticos criados en el mismo entorno familiar<sup>66, 67</sup>, poniendo en evidencia que tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen al comienzo y desarrollo del asma<sup>68</sup>. En el ADC también los factores ambientales y genéticos interactúan en su patogenia.

## Factores ambientales

El asma atópico se caracteriza por niveles séricos elevados de IgE específica para alérgenos medio-ambientales. La IgE juega un rol preponderante en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, uniéndose a través del dominio C $\alpha$ 3 de su fragmento Fc a los receptores de alta afinidad (Fc $\alpha$ RI) de mastocitos y basófilos.

En los pacientes asmáticos existe una estrecha relación entre los niveles séricos de IgE y la expresión de Fc $\epsilon$ RI sobre los precursores de células dendríticas (pDC1 y pDC2)<sup>69</sup>. La unión de la IgE a los receptores Fc $\epsilon$ RI de las DC2 se asocia con una mayor captación de alérgenos y un incremento en el resultado de la respuesta inmune<sup>70</sup>.

El fenotipo clínico dominante en asma grave tiende a ser no alérgico, con niveles más bajos de IgE que en los pacientes con asma leve o moderado. Sin embargo, más de la mitad de pacientes con asma severa muestran pruebas cutáneas positivas a alérgenos comunes<sup>71</sup>. En estos pacientes la producción local de IgE podría ser más relevante que los niveles circulantes, ya que estudios *post mortem* de tejido pulmonar muestran que el asma

fatal se asocia con niveles elevados de Fc $\epsilon$ RI<sup>+</sup> en la lámina propia<sup>72</sup>.

Entre los aeroalergenos más frecuentemente involucrados en el ADC destacan: *Alternaria*, ácaros del polvo doméstico, epitelio de gato y perro y cucarachas. La sensibilidad a *Alternaria* se ha asociado con asma episódica grave y riesgo de muerte<sup>73</sup>.

Si bien las infecciones respiratorias virales constituyen probablemente el disparador más frecuente de las exacerbaciones de asma, las infecciones por *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* se asocian más estrechamente al incremento de la HRB y al deterioro del control del asma<sup>74, 75</sup>.

Aunque la exposición a sensibilizantes ocupacionales, el reflujo gastro-esofágico, las infecciones respiratorias crónicas, las deficiencias de inmunoglobulinas, la apnea obstructiva del sueño y una mala técnica inspiratoria son factores que predisponen a las exacerbaciones, sólo las sinusitis crónicas graves y las alteraciones psicológicas han mostrado una asociación causal independiente con el ADC<sup>76, 77</sup>.

### Factores genéticos

Diversos sistemas genéticos<sup>78</sup> parecen estar involucrados en la predisposición a desarrollar asma de características más grave que dificultan su control (tabla 2).

En la región cromosómica 2q32 se han localizado genes que regulan los niveles totales de IgE, y el grado de obstrucción bronquial medido por el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC<sup>79, 80</sup>.

La susceptibilidad para la HRB localiza en varias regiones cromosómicas, particularmente en el cromosoma 5q<sup>81</sup>.

Otros polimorfismos relacionados con la severidad del asma incluyen al gen de la IL-4 en la región 5q31, cuyo alelo IL4\*-589T está vinculado con asma casi fatal<sup>82</sup>, y al gen de la metaloproteínasa ADAM-33 en la región 20p13, probablemente vinculado con el remodelado de la vía aérea<sup>83</sup>. Varios alelos del gen PHF11 localizado en la región 13q14 han mostrado asociación con los niveles de IgE total y con asma grave; el producto de este gen contiene moléculas de zinc y se comporta como regulador de la transcripción<sup>84</sup>. El factor de transformación del crecimiento beta1 (TGF- $\beta$ 1) ha sido implicado en el desarrollo de la fibrosis sube-

pitelial característica de la remodelación en asma. Un alelo de este gen ubicado en el cromosoma 19q se asocia con mayor expresión de TGF- $\beta$ 1 en asmáticos graves<sup>85</sup>. De igual forma, el alelo IL4RA\* 576R del receptor de IL-4, cuyo gen se localiza en la región cromosómica 16p12, se asoció con obstrucción grave al flujo aéreo en asmáticos<sup>86</sup>.

La IL-12 es una antagonista importante de la diferenciación hacia el patrón de respuesta Th2 predominante en el asma. Un genotipo predisponente de gravedad se asoció con reducción del gen de transcripción p40 de la IL-12 y descenso de la p70. Esta disminución de la capacidad de respuesta de la IL-12 sería un paso inmunológico atractivo para explicar las formas graves de asma, toda vez que la IL-12 juega un importante papel en la protección anti-viral<sup>87</sup>.

El otro aspecto de creciente interés es el desarrollo de la farmacogenética que, en un futuro próximo permitirá determinar qué pacientes responderán a cada tipo de tratamiento. Weiss et al, analizando 131 polimorfismos de nucleótidos simples de 14 genes participantes de los pasos del metabolismo de los corticosteroides en sujetos con asma moderada a grave, aislaron el gen del receptor 1 de la hormona liberadora de corticotrofina (CRHR1, NM\_004382), y confirmaron su acción en otras 2 poblaciones<sup>88</sup>. Un polimorfismo del gen del receptor  $\beta$ 2 en la región 5q33, con sustitución de arginina en posición 16, presente en un 15% de los asmáticos, se asoció con asma nocturno y taquifilaxia ante el uso reglado de agonistas broncodilatadores<sup>89</sup>.

La importancia relativa de los leucotrienos en la patogenia del asma, particularmente en el asma por aspirina, así como la respuesta terapéutica a los modificadores de los leucotrienos, podría estar vinculada a mutaciones en los genes de la 5-lipooxigenasa (5-LO) y de LTC<sub>4</sub> sintetasa<sup>90</sup>.

En su conjunto, estas investigaciones sugieren que el asma de evolución grave puede venir condicionado genéticamente desde su inicio y que el desarrollo de la farmacogenética podría, en pocos años, contribuir a seleccionar el mejor tratamiento individualizado para cada paciente.

### Mecanismos inflamatorios en el asma grave y ADC

El esquema tradicional de la patogénesis del asma es una combinación de predominio celular Th2 con menor respuesta Th1. La consecuencia es el exce-



**Tabla 2:** Cromosomas involucrados y genes candidatos en asma

Región cromosómica	Genes involucrados	Asociación fenotípica
2q32	Varios genes	Nivel de obstrucción bronquial
5q23-q31	IL-4 IL-13 ADRB2	Asma casi fatal y niveles de IgE Hiperreactividad bronquial Asma nocturno y taquifilaxia a B2
6p21	TNF-A	Asma intrínseco
10q11	ALOX5	Asma por Aspirina
12q21	IL-12	Asma grave
13q14	PHF11	Asma grave y niveles de IgE
16p11.2-p12.1	IL4RA	Obstrucción bronquial grave
19q13.2	TGFB1	Asma grave
20p13	ADAM33	Remodelado de la vía aérea

so de mediadores producidos por las células Th2, tales como IL-4, IL-5 e IL-13, con disminución de la producción de IFN-gamma e IL-12 por parte de los linfocitos Th1. Otras células T CD4+ regulatorias serían capaces de controlar la orientación final de la respuesta inmune adaptativa de los linfocitos Th<sup>91</sup>.

En modelos animales y de experimentación, el sistema Th2 promueve la producción de IgE, la eosinofilia tisular y la HRB<sup>92</sup>. De tal manera, el asma en humanos quedó atada a dicha hipótesis por la atopía, el aumento de IgE y la relación genética entre receptores de IgE y receptor de IL-4, junto a la característica inflamación asmática eosinofílica<sup>93</sup>. Sin embargo, esta hipótesis por sí sola no alcanza para explicar la inflamación en el asma no atópico y la HRB en ausencia de IgE y sin eosinófilos<sup>94, 95</sup>.

#### Poblaciones linfocitarias

Analizando biopsias bronquiales de sujetos con asma se observó que las exacerbaciones se asociaban principalmente con la presencia de células CD4+ y CD8+, población esta última habitualmente vinculada con la respuesta anti-viral<sup>96</sup>. Otros estudios confirmaron que la acumulación de células CD8+ en la vía aérea se asocia con mayor gravedad del asma<sup>97</sup>. Estas células CD8+ antivirales pueden rotar hacia la producción de IL-5. Además, en infecciones por rinovirus se halló que tanto los sujetos con ataque de asma como los no asmáticos tenían aumento de la molécula quimiotáctica para eosinófilos (RANTES), proteína-1 inflamatoria del macrófago y aumento de IL-

10, lo que explica la supresión del influjo de eosinófilos con neutrofilia en algunos ataques de asma<sup>98, 99</sup>.

El progreso y perpetuación de la inflamación en el asma podría estar relacionado con una falla en los mecanismos de muerte celular programada (apoptosis) de los linfocitos T de memoria (CD45RO+). El porcentaje de estas células que se encuentran en apoptosis es significativamente menor en los casos de asma fatal, tanto en sangre como en el intersticio y grandes bronquios, de tal manera que se prolongaría la vida activa de los efectores de la memoria celular<sup>100</sup>.

#### Células inflamatorias

El infiltrado eosinofílico y la presencia de mastocitos constituyen características distintivas de la anatomía patológica del asma. Más recientemente ha ganado importancia la presencia de neutrófilos en algunos fenotipos del ADC.

- **Mastocitos:** En biopsias transbronquiales se ha podido observar un aumento de mastocitos en las regiones distales del pulmón, en comparación con la vía aérea central. En asma grave, el subtipo de mastocitos positivo para quimasa correlacionó con mejor función pulmonar, sugiriendo que estas células podría desempeñar un papel principal en la modulación de la gravedad del asma<sup>101</sup>.

- **Eosinófilos:** La eosinofilia persistente en esputo inducido, lavado bronquio alveolar (BAL) o biopsia bronquial es más prevalente en asma tardía y se asocia con más obstrucción bronquial, peor FEV<sub>1</sub>, mayores niveles de leucotrienos en

orina y mayor probabilidad de asma casi fatal. En cuanto a los mediadores se destaca la participación de la IL-5 y la elevación de la gelatinasa b o MMP-9 activa en el esputo<sup>102</sup>. La ausencia de eosinófilos no siempre significa neutrofilia; ambos tipos celulares pueden coexistir.

- **Neutrófilos:** El fenotipo con neutrofilia podría corresponder a inflamación remanente u otra enfermedad con bronquiolitis; la citocina líder es la IL-8 que genera la acumulación de neutrófilos y el mediador es la elastasa del neutrófilo. La MMP-9 también está muy aumentada pero bloqueada formando complejos con un inhibidor tisular de gelatinasa el TIMP-1<sup>103</sup>. Investigadores locales encontraron mayor concentración de LTE4 en el subgrupo con mayor porcentaje de neutrófilos en el esputo<sup>104</sup>.

En un estudio *post mortem*<sup>105</sup> se observó la presencia de tapones mucosos con predominio eosinófilo y neutrófilo en aquellos pacientes que morían tras más de 8 horas de evolución. En cambio, en las muertes súbitas ocurridas antes de las 3 horas, predominaban los neutrófilos, cuya presencia es resistente a altas dosis de corticoides inhalatorios.

Por último el fenotipo pauci-inflamatorio se caracteriza por la escasez celular y probable afectación distal y de la pequeña vía aérea.

#### - *Daño epitelial*

Tanto los virus como los alérgenos producen daño epitelial que participa de los cambios estructurales de la vía respiratoria asmática a través de metaloproteinasas, proteínas catiónicas y enzimas. Luego sobreviene la reparación con proliferación, migración celular, en tanto que el epitelio produce varios factores de crecimiento que activan músculo liso y fibroblastos<sup>106</sup>. Esta cooperación intercelular llevó a algunos autores a postular que la remodelación se debe a la reactivación de la unidad trófica mesénquima-epitelio (UTME) responsable de la formación embrionaria de la vía respiratoria<sup>107, 108</sup>.

En asma grave, el epitelio está engrosado, se detecta muy escasa apoptosis celular y hay aumento de marcadores de actividad como el factor nuclear kappa b (NF-kB)<sup>109</sup>. Además, el aumento en el epitelio de la manifestación de la quinasa inhibidora ciclo-dependiente, p21WAF, contribuye a prolongar la activación<sup>110</sup>. En cierta forma, en el

asma grave fracasarían los mecanismos de apagado del proceso inflamatorio. La mayor presencia de p21WAF en asma grave se da en el citoplasma y aumenta más aún en situaciones de stress oxidativo, asociándose con la desaparición de células columnares del epitelio<sup>111</sup>. A mayor stress oxidativo, mayor inactivación de superóxido dismutasa<sup>112</sup> y, en consecuencia, mayor gravedad del asma por inflamación progresiva y obstrucción, en correlación con los niveles de antioxidantes, como el ácido ascórbico<sup>113, 114</sup>.

#### - *Músculo liso respiratorio (MLR)*

La acumulación de fibroblastos y la hipertrofia de MLR en la vía respiratoria proximal son determinantes patognomónicos del asma persistente grave. En cambio el engrosamiento de la membrana basal y la ruptura epitelial no se relacionan con gravedad del asma<sup>115</sup>.

En el asma, el MLR participa activamente del proceso inflamatorio a través de la proliferación e hipertrofia muscular en respuesta a factores de crecimiento y citocinas<sup>116</sup>. *In vitro*, la hiperplasia del MLR es refractaria a diferentes corticoides orales e inhalatorios. Esta condición se explicaría por la ausencia de un factor de transcripción que promueve la unión del corticoide al receptor (C/EBPá)<sup>117</sup>.

#### - *Resistencia a corticoides*

Un cierto número de pacientes mantiene la respuesta típica a los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, pero no muestran cambios mayores de 15% en el FEV<sub>1</sub> luego de 14 días de 40 mg/día de m-prednisona oral<sup>118</sup>. Los eosinófilos no desaparecen en estos sujetos ni tampoco se reducen los niveles de las citocinas involucradas<sup>119, 120</sup>. Un reciente trabajo aplicando una dosis alta intramuscular de triamcinolona de depósito (120 mg) logró respuestas significativas en 15 días en la mayoría de las variables que se suponían refractarias o poco respondedoras a altas dosis de corticoides inhalatorios<sup>121</sup>.

El hábito de fumar es uno de los factores implicados en la respuesta a los esteroides, ya que afecta la actividad de las histonas a nivel molecular<sup>122, 123</sup>. Sin embargo, antes de rotular a un paciente como resistente a los corticoides habrá que constatar su adherencia al tratamiento, ya que varios estudios concuerdan en señalar el rechazo de los pacientes a estas medicaciones, aún cuando han requerido internaciones recientes en UCI<sup>124, 125</sup>.

Wenzel<sup>126</sup> trató de resumir la dificultad en definir variantes fenotípicas del asma grave en relación a su respuesta a los esteroides. La enfermedad temprana y eosinofílica representaría la clásica inflamación Th2 con pobre respuesta a corticoides. En la temprana grave sin eosinofilia la inflamación responde pero la enfermedad no. La tardía con eosinofilia incluye al asma alérgica y quizá los síndromes hipereosinofílicos. La tardía sin eosinofilia comparte muy pocos rasgos de los otros tres grupos<sup>127</sup>.

### Características funcionales del asma grave

En el asma con exacerbaciones frecuentes es común observar un aumento del volumen de cierre (CV) y de la capacidad de cierre (CC) en comparación con sujetos estables<sup>128</sup>. La falta de un efecto broncodilatador residual ante una inspiración profunda es otro fenómeno presente sólo en las formas más graves de asma<sup>129</sup>. También se ha asociado con asma grave y con episodios de asma casi fatal a la pérdida de retracción elástica pulmonar. Esta pérdida es mayor con la edad, duración del asma, gravedad de la obstrucción y bajo FEV<sub>1</sub><sup>130</sup>. Gelb y colaboradores concluyeron que la reducción persistente del FEV<sub>1</sub> (< 79% teórico) o un FEV<sub>1</sub>/FVC < 75% y la pérdida de retracción elástica con hiperinsuflación a capacidad pulmonar total (TLC) constituían un factor de riesgo para asma casi fatal<sup>131</sup>. Aunque a simple vista esta disminución de retracción podría oponerse a la remodelación y a la hipertrofia e hiperplasia del MLR, este último rasgo generaría una obstrucción de la pequeña vía que interacciona para dar aumento del VC, CC, falta de broncodilatación ante la inspiración profunda e hiperinsuflación.

Otra medición para identificar sujetos con asma de alto riesgo y manejo difícil, como la prueba de cargas inspiratorias crecientes<sup>132</sup> no es tan accesible por el equipamiento que requiere. El uso de la escala de disnea de Borg durante una prueba de HRB es la alternativa, no sólo porque una Pc<sub>20</sub> histamina < 0,25 mg/l señala gravedad y necesidad de tratamiento antiinflamatorio<sup>133</sup>, sino también porque puede simultáneamente evaluar una alteración en la percepción de la disnea<sup>134</sup>. Este trastorno perceptivo ha sido observado en pacientes con antecedentes de asma casi fatal sometidos a ejercicio<sup>135</sup>.

Finalmente, se han descrito asmáticos que presentan variaciones diurnas extremas del PEF

(asma lábil). Si bien estos sujetos pueden tener valores normales del PEF durante los intervalos, estas fluctuaciones pueden favorecer el desarrollo de episodios de asma fatal o casi fatal<sup>136</sup>.

### Tratamiento del ADC

Toda estrategia terapéutica del asma implica tratamientos farmacológicos y no-farmacológicos de la enfermedad.

#### Tratamiento no-farmacológico

Al abordar un tratamiento de un sujeto con ADC deben evaluarse exhaustivamente aquellos factores de riesgo que podrían contribuir en el agravamiento evolutivo de la enfermedad.

Estos pacientes requieren un seguimiento más frecuente e intensivo que un asmático bien controlado. Por ello resulta importante considerar:

- *Si fuman*: el tabaquismo, además de causar EPOC, puede inducir y agravar el asma y, también, puede ser responsable de una respuesta disminuida a los corticoides tanto inhalados como sistémicos<sup>137</sup>.
- *Si utilizan drogas*: cocaína, crack o marihuana<sup>138</sup>.
- *Si usan medicamentos capaces de agravar el asma*: beta-bloqueantes, aspirina o AINEs en pacientes sensibles<sup>139</sup>.
- *Si padecen de patología psiquiátrica*: depresión o ataques de pánico (debieran ser tratadas por un especialista)<sup>140</sup>.
- *A que alergenios ambientales se encuentran expuestos*: las medidas de evitación de ácaros, epitelios y pólenes pueden contribuir a reducir la gravedad de la enfermedad<sup>141</sup>.
- *Si presenta co-morbilidades*<sup>142</sup>: el tratamiento patologías asociadas como RGE, poliposis nasal y la obesidad puede mejorar el control de la enfermedad. Tratar una sinusitis hiperplástica coexistente puede facilitar el manejo del asma concomitante<sup>143</sup>.
- *Si el paciente adhiere minuciosamente al tratamiento indicado y si lo utiliza de manera adecuada*: ello debiera hacerse en cada visita, puesto que es frecuente la reducción o el abandono de la terapéutica cuando la sintomatología mejora y, también, cambios en la modalidad de uso de los dispositivos<sup>144</sup>. La pobre adherencia se relaciona con un pobre control de la enfermedad y peor pronóstico.

- *Si trabaja con sustancias, especialmente en polvo, líquidas o gaseosas, que pueden impactar en la evolución y gravedad de la enfermedad*<sup>145</sup>.

### Tratamiento farmacológico

Las actuales guías nacionales e internacionales para el manejo del asma, recomiendan como tratamiento convencional para las formas de asma persistente severa la evitación de factores de riesgo y el uso regular de ICS a altas dosis. (1)

Cuando la aplicación correcta de estas dos recomendaciones no consigue mantener al asma bajo un óptimo control, las guías sugieren adicionar broncodilatadores de acción prolongada, como los LABA y/o teofilina de liberación lenta y/o LTRA<sup>146</sup>.

La administración de SCS, usualmente por vía oral, quedaría limitada al tratamiento de formas de asma persistente severa que no responde a la terapia de mantenimiento convencional, suministrada correctamente. (1)

Con estas opciones terapéuticas, recomendadas por las guías, la mayoría de los asmáticos persistentes severos, son controlados<sup>147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156</sup>; sin embargo, algunos pacientes de igual nivel de severidad, a pesar de ser tratados convenientemente con altas dosis de corticoides inhalados y dosis plenas de broncodilatadores de acción corta y acción prolongada pueden requerir elevadas dosis de SCS para alcanzar el control, lo que lleva implícito efectos secundarios indeseables.

La presencia de ADC planteó la necesidad de utilizar drogas denominadas “moduladoras de la inflamación”, distintas a los SCS pero destinadas a sustituir y/o reducir el consumo de los mismos.

Como algunas de estas drogas tienen un alto grado de toxicidad, sobre todo aquellas con actividad citotóxica, el diagnóstico exacto de ADC debe ser confirmado previamente<sup>157, 158</sup>.

### Dosis elevadas de corticoides sistémicos

Una manera de establecer la existencia de resistencia a los corticoides en ADC es una prueba de 15 días con 30-40 miligramos de metilprednisona diarios, considerándose ausente si se observa una mejoría del FEV<sub>1</sub> superior a un 15% mientras que si no hay respuesta (que en cambio si se produce con broncodilatadores) se considera probable la existencia de resistencia a los corticoides. Aún así se ignora cuantos pacientes con ADC caen en una

u otra categoría<sup>159</sup>. Algunos recién se permiten afirmar esto luego de otros 15 días sin respuesta a una dosis doble (60-80 mg.). En pacientes etiquetados como con resistencia a los corticoides y con eosinofilia persistente en esputo pese al uso de altas dosis de corticoides inhalados, se ha visto que la administración de triamcinolona intramuscular en altas dosis (40 mg IM) pudo mejorar notablemente los parámetros clínicos, mientras los eosinófilos desaparecieron del esputo inducido<sup>121</sup>, circunstancia que no se observó en asmáticos que mostraron un perfil neutrofílico en el esputo. Esto implicaría que en muchos casos de supuesta resistencia a los corticoides podría deberse a una dificultad en el acceso de los esteroides inhalados al sitio de acción requerido (la pequeña vía aérea)<sup>160</sup> más que a una verdadera resistencia a nivel molecular o genético.

### Drogas alternativas para el tratamiento del ADC

#### Metotrexate (MTX)

Es un antimetabolito, antagonista del ácido fólico, utilizado en la década del '40 para el tratamiento de las leucemias, y el que más ha sido utilizado como alternativa para el manejo del ADC. Actualmente ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoidea (AR), formas severas de psoriasis y ciertas neoplasias.

Los primeros informes de su utilización para el tratamiento del asma se remontan al año 1988<sup>161</sup> y, desde entonces, la experiencia comunicada a través de la literatura sugiere que los potenciales beneficios observados en los pacientes con ADC se deberían a los siguientes mecanismos de acción: inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos (mediada por los LT-B4 y el complemento C5a)<sup>162, 163</sup>; inhibe la producción de IL1 por los monocitos; inhibe la liberación de IL6, IL8 e histamina; inhibe la quimiotaxis de los eosinófilos<sup>164</sup>; aumenta la sensibilidad de los monocitos sanguíneos a los corticoides<sup>165</sup>.

Se han publicado 11 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176</sup> y tres metanálisis<sup>177, 178, 179</sup> donde se evaluó la eficacia de dosis bajas de MTX (15-30mg/semana por vía oral o 15mg/semana IM), en ADC. Los resultados obtenidos fueron contradictorios, seis estudios demostraron una disminu-

ción de hasta el 50% de la dosis de corticoides orales, obteniéndose los mejores beneficios cuando el tratamiento con MTX duró al menos 6 meses y cuando se disminuyó la dosis de CO previo al inicio del MTX; en los estudios restantes no hubo diferencia significativa entre la respuesta al MTX y al placebo.

Los efectos tóxicos del MTX en el manejo del ADC podrían dividirse en leves/moderados, que incluyen: trastornos gastro-intestinales, cefaleas, alopecia, elevación de GOT y GPT, erupción cutánea; y severos/fatales tales como neumonía por pneumocystis<sup>180, 181, 182</sup>.

No obstante el MTX no ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del asma, la experiencia de centros especializados en ADC, así como la experiencia obtenida a través de diferentes estudios de investigación clínica (grado de evidencia B), permiten sugerir que el MTX podría ser utilizado en los pacientes con ADC, a fin de disminuir la necesidad de corticoides orales diarios teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio de la utilización de MTX.

#### Sales de Oro (SO)

Las sales de oro han sido utilizadas como terapia anti inflamatoria específica en algunas formas severas de AR, induciendo remisión de la misma. Su uso en el asma se remonta al año 1932, pero no tiene la misma eficacia que en la AR.

Los mecanismos por los cuales las SO ejercen su acción antiinflamatoria no han sido totalmente dilucidados; no obstante ha sido posible demostrar que disminuyen la quimiotaxis de los neutrófilos, reducen la liberación de histamina mediada por IgE, desde los basófilos y mastocitos<sup>183, 184</sup>, inhiben la supervivencia de los eosinófilos, disminuyen la producción de prostaglandinas y leucotrienos (*in vitro*) e interfieren con la función de los linfocitos T.

Existen al menos cinco estudios prospectivos aleatorizados, controlados contra placebo (2 con SO vía IM y 2 con SO vía oral)<sup>185, 186, 187, 188</sup> en los que se evaluó la eficacia de las SO en el tratamiento pacientes con ADC. En tres estudios<sup>48, 49, 50</sup> se constató una disminución en la necesidad de SCS, mejoría sintomática, disminución en el número de exacerbaciones, todo ello sin cambios evidentes en la función pulmonar. Los efectos secundarios observados fueron leves, tolerables y autolimitados,

sobre todo con la forma oral. Entre ellos destacan la presentación de trastornos gastrointestinales, estomatitis, eczemas, proteinuria, discrasias sanguíneas y afectación de la función hepática.

El resultado de los estudios realizados con SO<sup>189</sup> indica que las mismas podrían tener alguna utilidad en los pacientes con ADC (grado de evidencia B); no obstante serían necesarios estudios adicionales para evaluar los efectos favorables obtenidos y confrontarlos con los efectos secundarios observados.

#### Azatioprina

Es un antimetabolito con un potente efecto inmunosupresor, utilizado sobre todo en pacientes con AR severa y en la hepatitis crónica activa. Por su efecto supresor de la respuesta inmunitaria celular se sugiere su posible aplicación en el asma grave, como terapia ahorradora de SCS.

Los estudios aleatorizados controlados con placebo<sup>190, 191, 192</sup>, realizados con escaso número de pacientes y evaluados durante un corto período de tiempo, no demostraron efectividad evidente que justificara su uso y/o recomendación para el ADC en la práctica clínica (grado de evidencia B).

#### Ciclosporina A (CSA)

Es un undecapéptido cíclico producido por el hongo *Tolypocladium inflatum* que posee propiedades anti inflamatorias e inmunomoduladoras. La CSA inhibe la activación de los linfocitos T CD4+<sup>193</sup>, la producción de citoquinas (IL2, IL4, IL5, TNF- alfa), la liberación de histamina y LT-C4<sup>194</sup> y la quimiotaxis de los neutrófilos. Desde el punto de vista clínico bloquea la reacción asmática tardía.

Se publicaron al menos tres estudios prospectivos, aleatorizados controlados con placebo<sup>195, 196, 197</sup> con el objeto de evaluar los efectos de la CSA en pacientes asmáticos graves. Los resultados de estos estudios son dispares y de escasa eficacia clínica (grado de evidencia B), lo que sumado a efectos secundarios observados (nefrotoxicidad, hipertensión arterial, neuropatías) no justifican, a la fecha, su recomendación en el ADC.

Actualmente se está experimentando con formulaciones de ciclosporina suministradas por vía inhalatoria con el propósito de atenuar los efectos colaterales<sup>198, 199</sup>.

## Macrólidos

Los macrólidos son una clase de antibióticos aislados a partir del *Streptomyces* desde hace ya más de 50 años, extensivamente usados para el tratamiento de infecciones respiratorias. Un creciente número de estudios experimentales y evidencias clínicas indican que el empleo prolongado y a dosis bajas (sub-antimicrobianas) de estos macrólidos, tales como triacetiloleandomicina (TAO), eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina, es capaz de inducir efectos inmunomodulatorios<sup>200, 201</sup> independientes de su actividad antiinfecciosa.

En tal sentido, se han propuesto los siguientes mecanismos de acción:

- Aumento de la biodisponibilidad de los corticoides (metilprednisolona) al modificar el metabolismo hepático por medio del citocromo p450, lo que permite disminuir la dosis de los mismos<sup>202, 203</sup>.
- Inhibición de la proliferación de células mononucleares en sangre periférica por disminución de la secreción de GM-CSF<sup>204</sup>.
- Interferencia en la producción de citoquinas IL-8, TNF- $\alpha$ <sup>205</sup>.
- Disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos<sup>206</sup>.
- Disminución de la secreción de RANTES<sup>207</sup>.

La TAO es el macrólido que más se ha usado para el tratamiento del ADC, pero los resultados a la fecha (grado de evidencia B) no permiten justificar su uso en pacientes con asma de difícil control<sup>208, 209, 210, 211, 212</sup>. Por otra parte, TAO ha sido retirada del mercado farmacéutico por serios efectos adversos, que incluyen: disfunción hepática, hepatitis colestática, náuseas, vómitos y diarreas.

## Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-IgE compuesto por un soporte de IgG<sub>1</sub> humana en un 95%. Omalizumab forma complejos con la IgE circulante, independientemente de su especificidad, bloqueando su interacción con los receptores de mastocitos y basófilos y, por consiguiente, impidiendo la liberación de mediadores químicos por parte de estas células. Este anticuerpo anti-IgE disminuye los niveles de IgE hasta en un 90% de manera dosis dependiente sin producir activación del comple-

mento, que se acompaña de una reducción en la reactividad cutánea a los alérgenos en los pacientes sensibles a pólenes<sup>213</sup>.

En pacientes tratados con omalizumab durante 56 semanas se advierte una reducción de las respuestas asmáticas inmediata y tardía. En estos estudios se observó que omalizumab indujo la reducción de eosinófilos en el esputo inducido, así como una disminución de las células que expresan receptores de alta afinidad para IgE, eosinófilos y mastocitos en la submucosa<sup>214</sup>.

Desde un punto de vista clínico, omalizumab ha demostrado ser eficaz en niños y adultos con asma moderada a severa que recibían ICS, mejorando significativamente el registro de síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida medida con cuestionarios validados<sup>215, 216, 217, 218, 219</sup>. La administración de omalizumab a largo plazo ha demostrado que posee un alto perfil de tolerabilidad y seguridad<sup>220</sup>.

Uno de los aspectos más destacados del empleo de omalizumab es la significativa disminución de las exacerbaciones asmáticas en pacientes con asma severa persistente, con una significativa disminución de la necesidad de medicación de rescate<sup>221</sup>. La disminución de las exacerbaciones se ha evidenciado aún en las fases de reducción de las dosis de esteroides hasta más del 50%<sup>222</sup>.

GINA ha redefinido la clasificación de severidad no sólo considerando los síntomas y la función pulmonar aisladamente sino también teniendo en cuenta a medicación recibida<sup>10</sup>. Pese a la incorporación de la combinación de ICS + LABA, un grupo mayor al 20% de pacientes no logran tener un adecuado control de síntomas<sup>223</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se utilizó omalizumab en pacientes con asma persistente severa con exacerbaciones importantes en el último año e inadecuadamente controlada con esta combinación de ICS + LABA (utilizando dosis de ICS > 1000 mcg)<sup>224</sup>. Los pacientes que recibieron omalizumab tuvieron una significativa disminución de las exacerbaciones con reducción de visitas a salas de guardia por asma y mejoría de la calidad de vida.

Los pacientes con rinitis concomitante al asma suelen experimentar un asma más severa, toda vez que refieren peores desenlaces de los síntomas asmáticos<sup>225</sup>. En un grupo seleccionado de pacientes con asma y rinitis persistente se pudo encontrar que omalizumab mejoró los síntomas de rinitis

y, adicionalmente, se evidenció una reducción de los síntomas asmáticos y de las visitas no programadas<sup>226</sup>.

Un análisis de la suma de 7 estudios que incluyeron 4.308 pacientes con asma severa persistente (2.511 fueron tratados con omalizumab) demostró una significativa reducción en el número de visitas a salas de emergencias, hospitalizaciones, y visitas no programadas<sup>227</sup> en los pacientes que recibían omalizumab.

Todas estas evidencias han permitido establecer que omalizumab es altamente eficaz como medicación adicional en pacientes con asma severa persistente no controlada a pesar de recibir dosis altas de ICS solos o en combinación con LABA. Omalizumab ha sido aprobado para su uso clínico en Estados Unidos, Europa, Argentina, Chile y Brasil, entre otros países, para el manejo de los pacientes con asma alérgica persistente severa refractaria a la medicación habitual y asoma como una opción eficaz, segura y bien tolerada para el tratamiento de estos pacientes. Omalizumab puede ser administrado solamente a pacientes cuya IgE sérica se encuentre entre 30 y 700 UI/ml y un peso entre 30 y 150 Kg, de acuerdo a una tabla preestablecida.

#### Otras drogas

Por otra parte, la colchicina<sup>228</sup>, la cloroquina<sup>229</sup>, la dapsona<sup>230</sup> y las inmunoglobulinas intravenosas<sup>231</sup> también han sido utilizadas para el tratamiento del asma severa, con resultados poco significativos y que no recomiendan su uso como alternativa terapéutica en el ADC.

Recientemente se han publicado estudios auspiciosos, pero aún sin suficientes pacientes, con cromoglicato nebulizado<sup>232</sup> y anticuerpos bloqueantes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>233</sup>.

<sup>234, 235, 236</sup>

### Manejo farmacológico del asma lábil.

#### Un capítulo aparte

El asma lábil, en sus dos variantes conocidas como tipo I y tipo II, requiere un apartado específico para su manejo.

En el **Asma Lábil de tipo I** se ha introducido la *terbutalina en infusión subcutánea continua*, forma farmacéutica inexistente en nuestro país. Este tratamiento debe incorporarse sólo y cuando

el agregado de broncodilatadores de larga duración ha demostrado ser ineficaz en el control de la enfermedad, persistiendo la variabilidad del PEF diario y las exacerbaciones frecuentes. La infusión continua de terbutalina por vía subcutánea, en dosis de 3 a 12 mg/día, ha demostrado ser eficaz en un 50% de los pacientes y algo eficaz en un 25%<sup>237</sup>. La complicación habitual de este tratamiento es la formación de nódulos inflamatorios, que en algunos casos suelen abscedarse. Con el tiempo, los pacientes pueden abandonar esta modalidad terapéutica<sup>238</sup>.

En el **Asma Lábil de tipo II**, caracterizada por episodios de inicio brusco o súbito, la administración de *adrenalina en dispositivos auto-inyectables* puede ser esencial para salvar la vida de estos pacientes<sup>239</sup>.

### Bibliografía

1. J.T. Li et al: Attaining optimal asthma control: A practice J. Allergy Clin Immunol 2005 116: S3-S11.
2. T. Haahtela: The disease management approach to controlling asthma. Respir Med 2002; 96: S1-S8.
3. G. García et al: Difficult asthma. Allergy 2003; 58: 114-21.
4. M.R. Partridge: Written asthma action plans. Thorax 2004; 59: 87-8.
5. B.K. Rubin: What does it mean when a patient says: "My asthma medication is not working?". Chest 2004; 126: 972-81.
6. O. Asensio de la Cruz: Estrategias diagnósticas en el asma de difícil control. An Pediatr (Barc) 2005; 62 (Supl 1): 41-6.
7. B.D.W. Harrison: Difficult asthma in adults: Recognition and approaches to management. Intern Med J 2005; 35: 543-7.
8. D.S. Robinson: Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. Eur Respir J 2003; 22: 478-83.
9. ATS. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2341-2351.
10. ERJ 1999; 13: 1198.
11. H. Kankaanranta et al: Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: A comprehensive review. Respir Research 2004; 5:17, 1-25.
12. G.P. Currie et al: Long-Acting Bronchodilator or Leukotriene Modifier as Add-on Therapy to Inhaled Corticosteroids in Persistent Asthma?. Chest 2005; 128: 2954-2962.
13. RG Stirling, KF Cheng: Severe asthma: Definition and mechanisms. Allergy 2001 56: 825-40.
14. R Chaudhuri et al: Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1308-11.
15. E.H.Bel: Smoking: A neglected cause of glucocorticoid resistance in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1265-6.
16. N.C. Thomson & M Spears: The influence of smoking on the treatment response in patients with asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 57-63.
17. M Zureik et al: Sensitization to airborne moulds and severity of asthma: Cross sectional study from European Community respiratory health survey. BMJ 2002; 325: 1-7.

18. R.W. Atkinson & D.P. Strachan: Role of outdoor allergens in asthma exacerbations: Epidemiological evidence. *Thorax* 2004; 59: 277-8.
19. J.L. Malo: Asthma may be more severe if it is work related. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 406-7.
20. N Le Moual et al: Asthma severity and exposure to occupational asthmagens. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 440-5.
21. J.C. Slaughter et al: Effects of ambient air pollution on symptom severity and medication use in children with asthma. *Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 91: 346-53.
22. W.C. Tan: Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 11: 21-25.
23. D.I. Hahn et al: Evidence of Chlamydia Pneumoniae infection in steroid dependent asthma. *Ann Allergy Clin Immunol* 1998; 80: 45-9.
24. L.C. Von Hertzen: Role of persistent infection in the control and severity of asthma: Focus on Chlamydia Pneumoniae. *Eur Respir J* 2002; 19: 546-56.
25. P.N.R. Dekhuijzen & K Artan: Beta-blockers and asthma: A safe combination? *Primary Care Respir J* 2005; 14: 229-30.
26. K Mascia et al: Aspirin sensitivity and severity of asthma. Evidence of irreversible airway obstruction in patients with severe and difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 970-5.
27. H Lunde et al: Dyspnoea, asthma and bronchospasm in relationship to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1994; 308: 18-21.
28. A ten Brinke et al: Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-8.
29. J.L. Leggett et al: Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma. Relationship to asthma outcome. *Chest* 2005; 127: 1227-31.
30. M.A. Tosca et al: Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 71-8.
31. A ten Brinke et al: Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 621-6.
32. F Virant: Sinusitis and asthma: Associated airway diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 277-81.
33. V Sazonov Kozevar et al: Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005; 60: 338-42.
34. G.V. Vitalpur et al: Allergic rhinitis and asthma severity among children using the emergency department for acute asthma care. *Allergy Clin Immunol Int- J World Allergy Org* 2004; 16: 15-9.
35. A.S. Canaan et al: Correlation between nasal symptoms and asthma severity in atopic and non-atopic asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 341-7.
36. R.P. Byrd et al: Difficult to manage asthma. *Postgraduate Med* 2000; 108: 37-52.
37. V Maurya et al: Sensitization to Aspergillus antigens and occurrence of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005; 127: 1252-9.
38. I Tillie-Leblond & A-B Tonel: Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Allergy* 2005; 60: 1004-13.
39. E Marchand et al: Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: How do they influence each other? *Eur Respir J* 2003; 22: 8-13.
40. D.P. D´Cruz et al: Difficult asthma or Churg-Strauss Syndrome? *BMJ* 1999; 318: 475-6.
41. L.M. Osman: Psychological factors in asthma control and attack risk. *Thorax* 2002; 57: 190-1.
42. J Kolbe et al: Case-control study of severe life-threatening asthma (SLTA) in adults: Psychological factors. *Thorax* 2002 57: 317-22.
43. D.J. Eckert et al: Blunted perception of dyspnoea and near fatal asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 197-9.
44. C.C.M. Johannes et al: Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1134-41.
45. L.G. Heaney et al: Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: Relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005; 99: 1152-9.
46. M.C. Zacharisen & J.N. Fink: Hyperthyroidism complicating asthma treatment. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 75-7.
47. M Yigla et al: Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003; 40: 865-71.
48. P. Saint-Pierre et al: Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006; 61: 79-84.
49. J. G. Ayres: Brittle asthma. *Paediatr Respir Reviews* 2004; 5: 40-5.
50. Normativa SEPAR. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(9): 513-23.
51. ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur Respir J* 1999; 1198-1208.
52. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209-18.
53. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341-51.
54. Stirling RG, Chung KF. Severe asthma: definition and mechanisms. *Allergy* 2001; 56: 825-40.
55. Wenzel S. Severe Asthma in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 149-60.
56. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel S. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1033-42.
57. Neffen H, Fritscher C, Cuevas Schacht F et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 17(3): 191-7.
58. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA). The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
59. Rodrigo C; Nannini LJ.; Fatal Or Near-Fatal Asthma: ¿Clinical Entity Or Incorrect Management? *Archivos De Bronconeumología*, 2004, 40: 24-33.
60. Global Initiative for Asthma Management and Prevention (GINA). NIH Publication 02-3659. Updated 2004. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
61. Hoskins G, Smith B, Thomson C et al. The cost implication of an asthma attack. *Ped Asthma Allergy Immunol* 1998; 12: 193-8.
62. Action against asthma. A strategic plan for the department of health and human services. Washington DC Department of Health and Human Services 2000. <http://aspe.hhs.gov/sp/asthma>.
63. Price J (Chair), Partridge M (Chief Medical Adviser). Media Asthma Centre UK. [www.asthma.org.uk](http://www.asthma.org.uk)



64. Godard P, Chanez P, Siraudin L et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19: 61-67.
65. Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q et al. Asthma related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries. *Respir Med* 2006; 100: 140-147.
66. Sarafino EP, Goldfedder J. Genetic factors in the presence, severity, and triggers of asthma. *Arch Dis Child* 1995; 73: 112-116.
67. Clarke JR, Jenkins MA, Hopper JL et al. Evidence for genetic association between asthma, atopy and bronchial hyperresponsiveness: a study of 8- to 18-yr-old twins. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2188-93.
68. Patiño CM, Martínez FD. Interactions between genes and environment in the development of asthma. *Allergy* 2001; 56: 279-286.
69. Foster F, Metcalfe DD et al. Human dendritic cell 1 and dendritic cell 2 subsets express FcεRI: correlation with serum IgE and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1132-8.
70. Maurer D, Ebner C et al. The high affinity IgE receptor mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 154: 285-90.
71. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA). The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470.
72. Fregonese L, Patel A, van Schadewijk A, Santos MA, Dolhnikoff M, Sterk PJ, et al. Expression of the high-affinity IgE receptor is increased in fatal asthma (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A297.
73. Neukirch C, Henry C, Leynaert B et al. Is sensititation to Alternaria alternate a risk factor for severe asthma? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 709-11.
74. ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, Swinderman AH, Rabe KF, Bel E. Persistent airflow limitation in adult-onset non-atopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 449-454.
75. Kraft M, Cassell GH, Hensen JE, et al. Detection of Mycoplasma Pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1001.
76. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AAM, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-818.
77. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in Patients with Severe Asthma Is Associated with Increased Health Care Utilization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1093-1096.
78. Crisci CD. Genética del asma. *Arch Arg Alerg Inmunol Clin* 1995; 27: 194-201.
79. S, Howard TD, et al. Major genes regulating total serum immunoglobulin E levels in families with asthma. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1163-1173.
80. Postma DS, Meyers DA, Jongepier H, Howard TD, Koppelman GH, Bleecker ER. Genomewide Screen for Pulmonary Function in 200 Families Ascertained for Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 446-452.
81. Collaborative Study of the Genetics of Asthma (CSGA). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations. *Nat Genet* 1997; 15: 389-397.
82. Rosa-Rosa L, Zimmermann N, Bernstein JA, Rothenberg ME, Khurana Hershey GK. The R576 IL-4 receptor alpha allele correlates with asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1008-1014.
83. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, Koppelman GH, Zheng SL, Meyers DA, Bleecker ER, Postma DS. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 757-760.
84. Zang Y, Leaves NI, Andersson GG et al. Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. *Nat Genet* 2003; 34: 181-186.
85. Pulley LJ, Newton R, Adcock IM, Barnes PJ. TGF-β1 allele association with asthma severity. *Hum Genet*. 2001 Dec; 109 (6): 623-7.
86. Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, Weir TD, Bai TR, Spinelli JJ, Fitzgerald JM, Behbehani NA, Tan WC, Pare PD. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 135-40.
87. Morahan G, Huang D, Wu M, Holt BJ, White GP, Kendall GE, Sly PD, Holt PG. Association of IL-12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet*. 2002; 360 (9331): 455-9. Erratum in: *Lancet* 2002; 360 (9348): 1892.
88. Weiss ST, Lake SL, Silverman ES, Silverman EK, Richter B, Drazen JM, Tantisira KG. Asthma Steroid Pharmacogenetics A Study Strategy to Identify Replicated Treatment Responses. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 364-367.
89. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364: 1505-1512.
90. Silverman E, In KH, Yandava C, Drazen JM. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase pathway in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 164-170.
91. Sakaguchi S. Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 531-562.
92. Grunig G, Warnock M, Wakil A, Venkayya R, Brombacher F, Rennick D, Sheppard D, Mohrs M, Donaldson D, Locksley R, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998; 282: 2261-2263.
93. Ying S, Durham S, Corrigan C, Hamid Q, Kay A. Phenotype of cells expressing mRNA for TH2-type (interleukin 4 and interleukin 5) and TH1-type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 477-487.
94. Hogan S, Mould A, Kikutani H, Ramsay A, Foster P. Aeroallergen induced eosinophilic inflammation, lung damage, and airways hyperreactivity in mice can occur independently of IL-4 and allergen-specific immunoglobulins. *J Clin Invest* 1999; 99: 1329-1339.
95. Holtzman M, Sampath D, Castro M, Look D, Jayaraman S. The one two of T helper cells: does interferon-gamma

- knock out the Th2 hypothesis for asthma? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 316-318.
96. Holtzman M, Holtzman MJ, Morton JD, Shornick LP, Tyner JW, O'Sullivan MP, Antao A, LoM, Castro M, Walter MJ. Immunity, inflammation, and remodelling in the airway epithelial barrier: the epithelial-viral-allergic (epi-vir-all) paradigm. *Physiol Rev* 2002; 82: 19-46.
  97. O'Sullivan S, Cormican L, Faul JL, Ichinohe S, Johnston SL, Burke CM, Poulter LW. Activated, cytotoxic CD8+ T lymphocytes contribute to the pathology of asthma death. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 560-564.
  98. Castro M, Bloch SR, Jenkerson MV, DeMartino S, Hamilos DL, Cochran RB, Liang Zhang XE, Wang H, Bradley JP, Schechtman KB, Holtzman MJ. Asthma exacerbations after glucocorticoid withdrawal reflects T cell recruitment to the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 842-849.
  99. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, Boyle MJ, Hensley MJ, Jones PD, Whitehead BF, Gibson PG. Interleukin-10 Gene Expression in Acute Virus-induced Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2005; 172: 433-439.
  100. Lamb JP, James A, Carroll N, Siena L, Elliot J, Vignola AM {dagger}. Reduced apoptosis of memory T-cells in the inner airway wall of mild and severe asthma *Eur Respir J* 2005; 26: 265-270.
  101. Balzar S, Wei Chu H, Strand M, Wenzel S. Relationship of Small Airway. Chymase-Positive Mast Cells and Lung Function in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 431-439.
  102. Vignola AM, Riccobono L, Mirabella A, et al. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlated with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1945-1950.
  103. Simpson JL, Scott RJ, Boyle MJ, Gibson PG. Differential Proteolytic Enzyme Activity in Eosinophilic and Neutrophilic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 559-565.
  104. Uribe Echevarría EM, Maldonado C, Feliposs de Arab DE, Coreano C, Uribe Echevarría A, Aoki A. Fenotipos de inflamación en el asma bronquial. *Rev Arg Med Respir* 2005; 1: 34-40.
  105. James AL, Elliot JG, Abramson MJ, Walters EH. Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 429-434.
  106. Chakir J, Shannon J, Molet S, et al. Airway remodelling associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF- $\beta$ , IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1293-1298.
  107. Holgate ST, Lackie PM, Howarth PH. Activation of epithelial mesenchymal trophic unit in the pathogenesis of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 253-258.
  108. Wilson, S. J., A. Wallin, T. Sandström, S. T. Holgate. The expression of NF- $\kappa$ B and associated adhesion molecules in mild asthmatics and normal controls. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998 101: S149.
  109. Vignola AM, Chiappara G, Siena L, et al. Proliferation and activation of bronchial epithelial cells in corticosteroid dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 738-746.
  110. Hamilton LM, Puddicombe SM, Dearman RJ, et al. Altered protein tyrosine phosphorylation in asthmatic bronchial epithelium. *Eur Respir J* 2005; 25: 978-985.
  111. Puddicombe SM, Torres-Lozano C, Richter A, et al. Increased expression of p21waf cyclin-dependent kinase inhibitor in asthmatic bronchial epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28: 61-68.
  112. Comhair SAA, Ricci KS, Arroliga M, Lara AR, Dweik RA, Song W, Hazen SL, Bleecker ER, Busse WW, Chung KF, Gaston B, Hastie A, Hew M, Jarjour N, Moore W, Peters S, Teague WG, Wenzel SE, Erzurum SC for the Severe Asthma Research Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Correlation of Systemic Superoxide Dismutase Deficiency to Airflow Obstruction in Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 306-313.
  113. Schünemann HJ, Grant BJB, Freudenheim JL, et al. The relation of serum levels of antioxidant vitamins C and E, retinol and carotenoids with pulmonary function in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1246-1255.
  114. Misso NLA, Brooks-Wildhaber J, Ray S, Vally H, Thompson PJ. Plasma concentrations of dietary and nondietary antioxidants are low in severe asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 257-264.
  115. 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; 167:1360-1368.
  116. Hirst SR. Airway smooth muscle as a target for asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 54-59.
  117. Roth M, Johnson PRA, Borger P, Bihl M P, Rüdiger JJ, King GG, Ge Q, Hostettler K, Burgess JK, Black JL, Tamm M. Dysfunctional Interaction of C/EBP $\alpha$  and the Glucocorticoid Receptor in Asthmatic Bronchial Smooth-Muscle Cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 560-74.
  118. Woolcock AJ. Corticosteroid-resistant asthma. Definitions. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S45 $\pm$ S48.
  119. Leung DY, Martin RJ, Szeffler SJ, et al. Dysregulation of interleukin 4, interleukin 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995; 181: 33-40.
  120. Leung DY, Hamid Q, Vottero A, Szeffler SJ, Surs W, Minshall E, Chrousos GP, Klemm DJ. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med* 1997; 186: 1567-1574.
  121. 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* 2004; 170: 601-605.
  122. Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15: 1110-2.
  123. Ito K, Ito M, Mark Elliott W, Cosio B, Caramori G, Kon OM, Barczyk A, Hayashi S, Adcock I M, Hogg J C, Barnes P J. Decreased Histone Deacetylase Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1967-76.
  124. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, Stewart DY, Schmidt S, Chanmugam A, Hill P, Rand CS. Corticosteroid Use after Hospital Discharge among High-risk Adults with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1281-1285.
  125. Hatton MQF, Allen MB, Vathenen S, Feely MP, Cooke NJ. Compliance with oral corticosteroids during steroid trials in chronic airways obstruction. *Thorax* 1996; 51: 323-324.

126. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, and Chu HW. 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 (3): 1001-8.
127. Wenzel S. Severe Asthma in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 149-160.
128. in 't Veen JCCM, Beekman AJ, Bel EH, Sterk PJ. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1902-1906.
129. Lutchen KR, Jensen A, Atileh H, Kaczka DW, Israel E, Suki B, Ingenito EP. Airway constriction pattern is a central component of asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 207-215.
130. Gelb AR, Zamel N. Unsuspected pseudophysiologic emphysema in chronic persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1778-1782.
131. Gelb A F, Schein A, Nussbaum E, et al. Risk Factors for Near-Fatal Asthma. *Chest* 2004; 126: 1138-1146.
132. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002; 121: 329-333.
133. Nannini LJ Jr. Observations about fatal and near fatal asthma. *International Review of Asthma*. 2002; 3: 64-69.
134. Martínez-Moragón E, Perpiñá M, Belloch A, de Diego A, Martínez-Francés ME. Percepción de la disnea durante la broncoconstricción aguda en los pacientes con asma. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 67-73.
135. Barreiro E, Gea J, Sanjua's C, et al. Dyspnoea at rest and at the end of different exercises in patients with near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 219-225.
136. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in chronic asthma. *Br J Disd Chest* 1977; 71: 73-86.
137. Thomson, NC, Chaudhuri, R & Livingston E: Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004; 24: 822-33.
138. Rome, LA, Lippman ML, Dalsey WC: Prevalence of Cocaine Use and Its Impact on Asthma Exacerbation in an Urban Population. *Chest*. 2000; 117: 1324-1329.
139. GINA 2002-4.
140. Eisner, M.D., Katz PP, Lactao G et al: Impact of depressive symptoms in adult asthma outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 566-74.
141. Morgan, WJ, Crain EF, Gruchalla RS et al: Results of a homebased environmental intervention in urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1068-80.
142. British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the Management of Asthma. 2005.
143. Tosca, MA, Cosentino C, Pallestrini E et al: Improvement of clinical and immunopathological parameters in asthmatic childrens treated for concomitant Rinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 71-8.
144. Bender, B & Rand C: Medication non-adherence and asthma treatment cost. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 191-5.
145. Malo, J L: Asthma may be more severe if it is work-related (Editorial) *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 406-7.
146. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2004: <http://www.ginasthma.com>.
147. Adelroth E, Rosenhall L, Glennow C. High dose inhaled budesonide in the treatment of severe steroid-dependent asthma. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 19-28.
148. Broder I, Tarlo SM, Davies GM, Thomas P, Leznof A, Sturgess J, Bauml R, Mintz S, Corey PN. Safety and efficacy of long-term treatment with inhaled beclomethasone dipropionate in steroid-dependent asthma. *Can Med Assoc J* 1987; 136: 129-135.
149. Crowe M, Gay AL, Keelan P. Prednisolone sparing effect of high dose budesonide aerosol in the management of chronic systemic steroid dependent asthmatics. *Ir Med J* 1986; 79: 39-41.
150. Dietemann-Molard A, Tenabene A, Kapps M, Pauli G. Efficacité au long cours d'une corticothérapie en aérosol fortement dosè dans le traitement de l'asthme sèvère. *Rev Pneumol Clin* 1988; 44: 269-272.
151. Laursen LC, Taudorf E, Weeke B. High-dose inhaled budesonide in treatment of severe steroid-dependent asthma. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 19-28.
152. Lacronique J, Renon D, Georges D, Henry-Amar M, Marsac J. High-dose beclomethasone: oral steroid-sparing effect in severe asthmatic patients. *Eur Respir J* 1991; 4: 807-812.
153. Smith MJ, Hudson M. High-dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. *Lancet* 1983; 1: 265-269.
154. Nelson H, for the Pulmicort Turbuhaler Study Group. Steroid sparing effect of pulmicort (budesonide) turbuhaler in patients with chronic oral steroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (suppl): A213.
155. Greening AP, Northfield M, Ind PW, Shaw G. Added salmeterol versus higher - dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid *Lancet* 1994; 344: 219-224.
156. Woolcock A, Lundback B, Ringdal OLN, Jacques LA. Comparison of the effect of addition of salmeterol with doubling the inhaled steroid dose in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (suppl): A280.
157. Barnes PJ. Corticosteroids. In: O'Byrne P, Thomson NC. *Manual of asthma management*. London, W.B. Saunders, 1995: 219-253.
158. Woolcock AJ. Steroid resistant asthma: what is the clinical definition?. *Eur Respir J* 1993; 6: 743-747.
159. Colice, GL, Stampone P, Leung DYM et al: Oral corticosteroids in poorly controlled asthma. (letter to the Editor) 10.1016/j.jaci.2004.07.065
160. Sterk, ME: Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 116-23
161. Mullarkey MF, Blumenstein BA, Andrade WP, Bailey GA, Olason I, Wetzell CE. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1988; 318: 603-607.
162. Suarez CR, Pickett WC, Bell DH, McClintock DK, Oronsky AL, Kerwar SS. Effect of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B4 and complement C5a. *J Rheumatol*. 1987; 14: 9-11.
163. Cronstein BN. Molecular mechanism of methotrexate action in inflammation. *Inflammation* 1992; 16: 411-423.
164. Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420.
165. Vrugt B, Wilson S, Bron A, Shute J, Holgate ST, Djukanovic R. Low-dose methotrexate treatment in severe glucocor-

- teroid -dependent asthma:effect on mucosal inflammation and in vitro sensitivity to glucocorticoids of mitogen-induced T-cell proliferation, *Eur Respir J* 2000; 15: 478-485.
166. Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF, Geddes DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990; 21: 137-140.
  167. Erzurum SC, Leff JA, Cochran JE, Ackerson LM, szefler SJ, Martin RJ, et al. Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1991; 114: 353-360.
  168. Dyer PD, Vaughan TR, Weber RW. Methotrexate in treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1991; 88: 208-212.
  169. Trigg CJ, Davies RJ. Comparison of methotrexate 30 mg per week with placebo in chronic steroid-dependent asthma: a 12 week double-blind, cross-over study. *Respir Med*. 1993; 87: 211-216.
  170. Taylor DR, Flannery EM, Herbison GP. Methotrexate in the management of severe steroid-dependent asthma. *N Z Med J*. 1993; 22: 409-411.
  171. Stewart GE, Diaz JD, Lockey RF, Seleznick MJ, Trudeau WL, Ledford DK. Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 482-489.
  172. Coffey MJ, Sanders G, Eschenbacher WL, Tsien A, Ramesh S, Weber RW, et al. The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. *Chest* 1994; 105: 117-121.
  173. Kanzow G, Nowak D, Magnussen H. Short term effect of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. *Lung* 1995; 173: 223-231.
  174. Ogirala RG, Sturm TM, Aldrich TK, Meller FF, Pacia EB, Keane AM, et al. Single, high-dose intramuscular triamcinolone acetonide versus weekly oral methotrexate in the life-threatening asthma: a double-blind study. *AJRCCM* 1995; 152: 1461-1466.
  175. Hedman J, Seideman P, Albertioni F, Stenius-Aarniala B. Controlled trial of methotrexate in patients with severe chronic asthma. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 49: 347-349.
  176. Comet, R, Domingo C, M Larrosa et al: Benefits of low weekly doses of methotrexate in steroid-dependent asthmatic patients. A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Respir Med* 2006; 100: 411-419.
  177. Marin MG, Low dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997; 112: 29-33.
  178. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 118; 92: 1059-1065.
  179. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Oxford: Update Software.
  180. Kuitert LM, Harrison AC, et al. Pneumocystis Carinii pneumonia as a complication of methotrexate treatment of asthma. *Thorax* 1991; 46: 936-937.
  181. Vallegrand H, Cossart C, Milosevic D et al. Fatal pneumocystis pneumonia in asthmatic patients treated with methotrexate. *Lancet* 1992; 339: 1551.
  182. Tsai JJ, Shin JF, Chen CH, Wang SR. Methotrexate pneumonitis in bronchial asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1993; 100: 287-290.
  183. Marone G, Columbo M, Galeone D, et al, Modulation of the release of histamine and arachidonic acid metabolites from human basophils and mast cells by auranofin. *Agents Actions* 1986; 18: 100-2.
  184. Ledford DK, et al, Treatment of steroid - resistant asthma *Immunol Allergy. Clin. Noth. Am.* 1996; 16: 777-96.
  185. Muranaka M, Miyamoto T, Shida T, et al, Gold salt in the treatment of bronchial asthma - a double blind - study. *Ann Allergy* 1978; 40: 132-7.
  186. Klaustermeyer WB, Noritake DN, Kwong FK. Chrysotherapy in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 67: 350-6.
  187. Bernstein DI, Bernstein IL, Bodenheimer SS, Pietrusko RG. An open study of auranofin in the treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 6-16.
  188. Nierop G, Gitzel WP, Bel EH, et al, Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992; 47: 349-354.
  189. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM et al. Gold as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma (Cochrane Review)- *The Cochrane Library*, Issue 4, Chichester, UK; John Wiley & Sons, Ltd. 2003.
  190. Hodges NG, Brewis RAL, Howell JBL. An evaluation of azathioprine in severe chronic asthma. *Thorax* 1971; 26: 734-739.
  191. Dean T, Dewey A, Bara A, Lasserson TJ, Walters EH. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma. *The Cochrane Database of systematic Reviews* 2003, issue 4.
  192. Dean T, Dewey A, Bara A et al. Azathioprine as an oral corticosteroid sparing agent for asthma (Cochrane Review)- *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
  193. Kahan BD. et al, Cyclosporin. *N Engl J Med* 1989; 32: 1725-1738.
  194. Cirillo R, Triggiani M, Siri L, et al. Cyclosporin A rapidly inhibits mediator release from human basophils presumably by interacting with cyclosporin. *J Immunol* 1990; 144: 389-397.
  195. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of Cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339: 324-328.
  196. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, et al, Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporine. *Eur Respir J* 1995; 8 (7): 1091-1099.
  197. Lock SH, Kay AB, Barnes NC, Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporine A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *AJRCCM* 1996; 153 (2): 509-514.
  198. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM et al. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma (Cochrane Review)- *The Cochrane Library*, Issue 1, Chichester, UK; John Wiley & Sons, Ltd. 2004.
  199. Rohatagi S, Calic F, Harding N, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of inhaled cyclosporin A (AD1628) after single and repeated administration in healthy male and female subjects and asthmatic patients *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1211-1226.
  200. Black PN: Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur Respir J* 1997; 10: 971-972.
  201. Rosenberg SM, Gerhard H, Grunstein MM: Use of TAO without methylprednisolone in the treatment of severe asthma. *Chest* 1991, 100: 849-850.

202. Szeffler SJ, Rose JQ, Ellis EF, et al Troleandomycin: effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 367-9.
203. Szeffler SJ, Brenner M, Jusko WJ, et al, Dose and time-related effect of troleandomycin on methylprednisolone elimination. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 166-171.
204. Alvarez J, Szeffler SJ, Gelfand EW, et al, Troleandomycin therapy modifies the T-lymphocyte response to glucocorticoids in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 85: 195.
205. Shimane T, Asano K, Mizutani T, Suzaki H: Inhibitory action of roxithromycin on tumour necrosis factor-alpha production from mast cells in vitro. *In vivo* 1999, 13: 503-506.
206. Hatipoglu U, Rubinstein I, et al, Low dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clin Mol Allergy*. 2004; 2: 4.
207. Sato E, Nelson DK, Koyama S, Hoyt JC, Robbins RA: Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 45: 401-406.
208. Spector S, Katz M, Far R. Troleandomycin, effectiveness in steroid dependent asthma and bronchitis. *J Allergy Immunol*. 1974; 54: 367-369.
209. Kamada AK, Hill MR, Ikle DN, Brenner AM, Szeffler SJ. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 873-882.
210. Nelson HS, Hamilos DL, Corsello PR, Levesque NV, Buchmeier AD, Bucher BL. A double-blind study of troleandomycin and methylprednisolone in asthmatic subject who require daily corticosteroid. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 398-404.
211. Siracusa A, Brugnami G, Fiordi T, et al. Troleandomycin in the treatment of difficult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 677-82.
212. Evans DJ, Cullinan P, Gieddes DM, Walters EH, Jones PW. Troleandomycin as an corticosteroid sparing agent in stable asthma (Cochrane Review) - The Cochrane Library, Issue I. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
213. Beck LA, Marcotte DV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab induced reductions in mast-cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 527-30.
214. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 583-93.
215. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
216. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001 Aug; 18 (2): 254-61.
217. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: E36.
218. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 278-84.
219. H. Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, Champain K, Fox H, Thirlwell J. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002 Nov 20(5): 1088-94.
220. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 91; 182-8.
221. J Bousquet, S Wenzel, S Holgate, W Lumry, P Freeman, H Fox Predicting Response to Omalizumab, an Anti-IgE Antibody, in Patients With Allergic Asthma. *Chest* 2004; 125: 1378-1386.
222. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3): CD003559.
223. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE; GOAL Investigators Group Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 836-44.
224. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedegcock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
225. ARIA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001.
226. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedegcock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709-17.
227. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedegcock S, Blogg M, Cioppa GD. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-8.
228. Dewey A, Dean T, Bara A et al. Colchicina como agente economizador de corticosteroides orales para el asma. *Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software. Fecha de la última enmienda más reciente: 10 de abril de 2003.
229. Dean T, Dewey A, Bara A et al. Cloroquina como agente economizador de esteroides para el asma. *Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software. Fecha de la última enmienda más reciente: 24 de julio de 2003.
230. Dewey A, Bara A, Dean T, et al. Dapsone as an oral corticosteroid sparing agent for asthma (Cochrane Review) - The Cochrane Library, Issue 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
231. Jones A, Fay J, Evans D, et al. Intravenous immunoglobulin as an oral corticosteroid sparing agent for chronic

- asthma (Protocol for a Cochrane Review) - The Cochrane Library, Issue 1, Chichester, UK; John Wiley & Sons, Ltd. 2004.
232. Sano Y, Adachi M, Kiuchi, T et al: Effects of nebulized sodium cromoglycate on adult patients with severe refractory asthma. *Respir Med* 2006; 100: 420-33.
233. Berry MA, Hargadon B, M Shelley et al: Evidence of a role of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 697-708.
234. Erzurum, SC: Inhibition of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  for refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 754-8.
235. Cazzola M & Polosa R: Anti-TNF- $\alpha$  and Th1 cytokine-directed therapies for the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 43-50.
236. Rouhani, FN, Meitin CA, Kaler M et al: Effect of tumor necrosis factor antagonism on allergen-mediated asthma-tic airway inflammation. *Respir Med* 2005; 99: 1175-820.
237. O'Driscoll, BRC et al: Long term treatment of severe asthma with subcutaneous terbutaline. *Br J Dis Chest* 1998; 82: 360-67.
238. Ayres, JG et al: Brittle asthma. *Paediatric Respir Rev* 2004. 5: 40-4.
239. Ayres, JG et al: Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315-21.