



Artículo especial

## Normativa sobre asma grave no controlada



Carolina Cisneros Serrano<sup>a,\*</sup>, Carlos Melero Moreno<sup>b</sup>, Carlos Almonacid Sánchez<sup>c</sup>, Miguel Perpiñá Tordera<sup>d</sup>, César Picado Valles<sup>e</sup>, Eva Martínez Moragón<sup>f</sup>, Luis Pérez de Llano<sup>g</sup>, José Gregorio Soto Campos<sup>h</sup>, Isabel Urrutia Landa<sup>i</sup> y Gloria García Hernández<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, España

<sup>i</sup> UGC Neumología y Alergia, Hospital de Jerez, Cádiz, España

<sup>j</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de septiembre de 2014

Aceptado el 6 de diciembre de 2014

On-line el 10 de febrero de 2015

#### Palabras clave:

Asma grave  
Asma no controlada  
Fenotipado del asma  
Tratamiento del asma

#### Keywords:

Severe asthma  
Uncontrolled asthma  
Asthma phenotype  
Asthma treatment

### R E S U M E N

Desde la publicación, hace ya 9 años, de la última normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre asma de control difícil (ACD), se han producido avances en los conocimientos de la enfermedad asmática, que hacen necesario realizar una puesta al día de los datos disponibles e incorporarlos tras su análisis en el nivel de evidencia y recomendación más adecuado. Recientemente han aparecido documentos de consenso y guías de práctica clínica (GPC) que abordan este problema. En esta normativa se hará mención explícita a lo que la previa guía de ACD definía como «verdadera asma de control difícil»; es decir, al asma que tras haber verificado su diagnóstico, realizado un abordaje sistematizado para descartar factores ajenos a la propia enfermedad que conducen a un mal control de la misma («falsa asma de control difícil»), y realizar una estrategia de tratamiento adecuado (escalones 5 y 6 de la Guía española para el manejo del asma [GEMA]), no se consigue alcanzar el control: «asma grave no controlada» (AGNC). En esta línea la normativa propone una revisión de la definición, un intento de clasificación de las diferentes manifestaciones de este tipo de asma, una propuesta del abordaje diagnóstico por pasos y un tratamiento dirigido según fenotipo, conjuntamente con un apartado específico sobre este arquetipo de asma en la infancia, con el objetivo de que pueda servir de ayuda a los profesionales sanitarios y repercutir en el cuidado de estos pacientes.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma

#### A B S T R A C T

Since the publication, 9 years ago, of the latest SEPAR (Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery) Guidelines on Difficult-to-Control Asthma (DCA), much progress has been made in the understanding of asthmatic disease. These new data need to be reviewed, analyzed and incorporated into the guidelines according to their level of evidence and recommendation. Recently, consensus documents and clinical practice guidelines (CPG) addressing this issue have been published. In these guidelines, specific mention will be made of what the previous DCA guidelines defined as «true difficult-to-control asthma». This is asthma that remains uncontrolled after diagnosis and a systematic evaluation to rule out factors unrelated to the disease itself that lead to poor control («false difficult-to-control asthma»), and despite

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Carol9199@yahoo.es](mailto:Carol9199@yahoo.es) (C. Cisneros Serrano).

an appropriate treatment strategy (Spanish Guidelines for the Management of Asthma [GEMA] steps 5 and 6): severe uncontrolled asthma. In this respect, the guidelines propose a revised definition, an attempt to classify the various manifestations of this type of asthma, a proposal for a stepwise diagnostic procedure, and phenotype-targeted treatment. A specific section has also been included on DCA in childhood, aimed at assisting healthcare professionals to improve the care of these patients.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El asma constituye un problema de trascendencia global, especialmente el asma grave no controlada (AGNC), principal responsable de su enorme impacto socioeconómico. Por este motivo, es imprescindible que todos los profesionales que atienden a estos enfermos sean conscientes de esta realidad y dispongan de las herramientas oportunas que proporcionen la mejor actuación ante este problema.

El primer obstáculo lo constituye la terminología exacta para denominar a este tipo de pacientes, pues no existe un acuerdo unánime.

«Asma difícil de tratar» se utiliza para referirse a los pacientes con dificultad para alcanzar el control, como consecuencia de una pobre adherencia, técnica inhalatoria inadecuada, exposición alérgica o a desencadenantes y comorbilidades asociadas. El término «asma refractaria o resistente al tratamiento» hace referencia a los sujetos que tras haber confirmado un diagnóstico de asma, identificadas y tratadas las comorbilidades, requieren de un tratamiento con altas dosis de corticosteroides inhalados (CSI) más un segundo fármaco controlador (agonista  $\beta_2$  de acción larga [LABA] y/o corticosteroides sistémicos [CSS]) para prevenir una pérdida del control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar de este, mientras que AGNC incluye pacientes con *asma refractaria* y aquellos en los que la respuesta al tratamiento de las comorbilidades es incompleta<sup>1</sup>.

## Metodología

El método utilizado para el desarrollo de esta normativa ha seguido las recomendaciones SEPAR para su elaboración. Todas las citas utilizadas por los diferentes autores, expertos en asma grave, se han registrado en una base de datos EndNote y catalogado según los niveles de evidencia de acuerdo a las *Grading of Recommendations (GRADE)*<sup>2</sup>.

Los trabajos elegidos para la elaboración de esta normativa, tras una búsqueda sistemática, han identificado pocos ensayos aleatorizados controlados que carezcan de un bajo nivel de sesgos, que proporcionarían un efecto directo del nivel de evidencia consistente. La mayoría de las recomendaciones que se sugieren están basadas en evidencias indirectas, proporcionadas por estudios realizados sobre asma persistente moderada y, en un escaso número, por trabajos dirigidos a pacientes con asma grave, lo que aporta niveles de evidencia y recomendaciones imprecisos, si bien todos los trabajos han sido evaluados con la sistemática GRADE para su clasificación.

La calidad de la evidencia ha sido categorizada como: alta, moderada, baja y muy baja, basada en las diferentes consideraciones para la existencia de sesgos directos, y dirección, consistencia y orientación de las estimaciones (fig. 1).

## Definición

Este documento se adhiere a la definición aportada por el consenso ATS/ERS<sup>1</sup>, que define el asma grave como: «aquella asma que

requiere tratamiento con altas dosis de CSI, más una segunda medicación controladora y/o el uso de CSS para prevenir la pérdida de control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar del uso de este tratamiento» (evidencia D-R2). En la [tabla 1](#) se define qué es asma grave mal controlada.

## Epidemiología

Los datos disponibles sobre la epidemiología del asma grave son dispares, especialmente en adultos, al carecer de estudios bien diseñados que hayan utilizado una definición homogénea. La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central)<sup>3</sup>, estimándose que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad<sup>3</sup>. En nuestro país, en un estudio realizado en 2011, la prevalencia del asma grave con mal control según criterio médico fue de un 3,9% del total de asmáticos<sup>4</sup> (evidencia C). Además, este pequeño porcentaje es el responsable de un elevado consumo de recursos comparado con el resto de pacientes asmáticos<sup>5</sup> (evidencia D-R2).

## Genética

El asma es un síndrome complejo consecuencia de la interacción de numerosos genes y exposiciones ambientales. Existen pocos estudios relacionados con el asma grave que permitan determinar con precisión qué genes son los responsables para que un individuo sea susceptible de expresar una forma grave de la enfermedad. En la actualidad los estudios del genoma completo (*genome wide association approaches* [GWAS]) analizan cientos de miles de polimorfismos repartidos por todo el genoma en busca de variantes que estén asociadas a la susceptibilidad de desarrollar un asma grave<sup>6</sup> (evidencia C-R2). Mutaciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en el receptor alfa de la interleucina 4 (IL4R $\alpha$ ) se asocian con una peor función pulmonar, niveles más altos de inmunoglobulina E (IgE), exacerbaciones graves del asma e inflamación tisular<sup>7</sup> (evidencia C-R2). La variación en el receptor de la IL-6 (IL6R) se relaciona con fenotipos de asma grave y una función pulmonar más baja<sup>8</sup> (evidencia C-R2). Otras mutaciones genéticas descritas en conexión con el asma grave se corresponden con alteraciones en los genes implicados en el factor de necrosis tumoral (TNF), y alteraciones múltiples en los SNP localizadas en las regiones RAD50-IL13 del cromosoma 5q31.1 y de la región HLA-DR/DQ del cromosoma 6p21.3 respectivamente<sup>9</sup> (evidencia C-R2).

## Fenotipos en asma grave

Los clínicos han identificado subtipos o perfiles de pacientes con asma, con marcadas diferencias entre sí, constatando que el asma es un *síndrome* todavía mal categorizado.

Se han realizado diversos estudios que han fusionado variables clínicas objetivas, para intentar agrupar a los pacientes según *fenotipos* clínicos, o en relación con las bases fisiopatológicas (*endotipos*)<sup>10</sup> que, en el caso del AGNC, tendrá consecuencias terapéuticas (evidencia D-R2).

Calidad de la evidencia		Definición e interpretación de los grados de evidencia	
Alta		A	Hay una confianza alta en que el estimador del efecto se encuentre muy cercano al efecto real.
Moderada		B	Hay una confianza moderada en el estimador del efecto: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real pero hay la posibilidad que existan diferencias substanciales.
Baja		C	La confianza en el estimador del efecto es baja: el estimador del efecto puede ser substancialmente diferente al efecto real.
Muy baja		D	Hay una confianza muy baja en el estimador del efecto: es muy probable que el estimador del efecto sea substancialmente diferente al efecto real.

Evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño de los estudios			
Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	Disminuir sí	Aumentar sí
Ensayos clínicos aleatorizados	Alta	Limitaciones en el diseño o la ejecución Importantes (-1) Muy importantes (-2)	Fuerza de asociación Fuerte (+1) Muy fuerte (+2)
		Inconsistencia importante (-1) Muy importante (-2)	Gradiente dosis respuesta Presente (+1)
Estudios observacionales	Baja	Incertidumbre en que la evidencia sea directa Importante (-1) Muy importante (-2)	Consideración de los posibles factores de confusión que habrían reducido el efecto (+1) Sugeriría un efecto espurio si no hay efecto (+1)
		Imprecisión Importante (-1) Muy importante (-2)	
		Sesgo de publicación Importante (-1) Muy importante (-2)	

Implicaciones de una recomendación fuerte (R1)	
Para los pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la intervención y únicamente una pequeña parte no lo estarían.
Para los clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.
Para los gestores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.
Implicaciones de una recomendación débil (R2)	
Para los pacientes	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no.
Para los clínicos	Se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Para los gestores	Existe necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés

**Figura 1.** Evaluación y calidad de la evidencia e implicación de las recomendaciones según GRADE.

Estos trabajos comparten el uso de diversas técnicas estadísticas multivariadas y, particularmente, los análisis de grupos (*clusters*)<sup>11-13</sup> (evidencia C-R2). De su lectura global cabe concluir la existencia de al menos 4 fenotipos/endotipos en el asma grave razonablemente bien definidos, atendiendo a la historia natural, patobiología, peculiaridades clínicas y respuesta terapéutica.

#### Asma alérgica grave

Este grupo supone un 40-50% de todos los casos de asma grave. Comienza en la infancia, tiene una clara base atópica y parece ser el resultado de la progresión de un asma alérgica leve-moderada, aunque algunos pacientes presenten ya una forma grave desde su inicio. Dentro de este *cluster* los más graves son aquellos que presentan un

número mayor de pruebas cutáneas positivas o valores más altos de IgE en sangre, los que refieren una historia familiar de asma y una duración más prologada de la enfermedad. Sin embargo, no en todos los pacientes hay un predominio de eosinófilos; de hecho, las formas más graves del fenotipo (considerando función pulmonar, frecuencia e intensidad de los síntomas y el uso de recursos sanitarios) se acompañan de eosinofilia y neutrofilia en el esputo<sup>14</sup> (evidencia C-R2).

Desde el punto de vista patobiológico *el asma alérgica grave* viene orquestada por la activación de las células T *helper* tipo 2 (Th2), la producción de citocinas específicas, IL 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en las células B hacia la producción de IgE; si bien hay que señalar que no todas las asmas atópicas tienen un componente Th2 muy activo (endotipo Th2 «alto»). Se ha comprobado que la periostina y la fracción exhalada del óxido nítrico (FeNO)

**Tabla 1**  
Definición de asma grave para pacientes mayores de 6 años

El consenso ATS/ERS define el asma grave como el asma que requiere tratamiento por las guías en la práctica clínica en escalones 4 a 5 de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), es decir altas dosis de corticosteroides inhalados y un beta agonista de larga duración, o un modificador de los leucotrienos, o el uso de teofilina durante el año previo, o el uso de corticosteroides sistémicos durante al menos la mitad del año previo o de mayor duración para prevenir la pérdida del control de la enfermedad o que permanece sin control a pesar de este tratamiento

El consenso define el asma mal controlada como al menos uno de los siguientes puntos:

- Pobre control de los síntomas: medida mediante escalas que valoran el control de la enfermedad como el ACT y ACQ. Considerándose un mal control cuando  $ACQ > 1,5$  o  $ACT \leq 19$  o criterios de mal control de acuerdo a las guías de la práctica clínica como la GINA/*National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP)
- Exacerbaciones graves frecuentes: 2 o más exacerbaciones que requieran el uso de corticosteroides sistémicos durante más de 3 días cada una durante el año previo
- Exacerbaciones que requieran: al menos una hospitalización, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica no invasiva durante el año previo
- Limitación al flujo aéreo: después del uso de un tratamiento broncodilatador adecuado se mantiene un  $FEV_1$  menor del 80% del predicho con un cociente  $FEV_1/FVC$  por debajo del límite inferior de la normalidad (siempre y cuando el mejor  $FEV_1$  sea superior al 80%)

Asma controlada que empeora al reducir altas dosis de corticoides inhalados o sistémicos o nuevas terapias biológicas

Corticoide inhalado	Dosis umbral en $\mu g$ considerada como alta	
	Edad de 6-12 años	Edad mayor de 12 años
Beclometasona dipropionato	$\geq 800$ (DPI or CFC MDI) $\geq 320$ (HFA MDI)	$\geq 2.000$ (DPI or CFC MDI) $\geq 1.000$ (HFA MDI)
Budesonida	$\geq 800$ (MDI or DPI)	$\geq 1.600$ (MDI or DPI)
Ciclesonida	$\geq 160$ (HFA MDI)	$\geq 320$ (HFA MDI)
Fluticasona dipropionato	$\geq 500$ (HFA MDI or DPI)	$\geq 1.000$ (HFA MDI or DPI)
Mometasona furoato	$\geq 500$ (DPI)	$\geq 1.000$ (DPI)
Triamcinolona acetona	$\geq 1.200$	$\geq 2.000$

ACQ: *Asthma Control Questionnaire*; ACT: *Asthma Control Test*; CFC: clorofluorocarbonos; DPI: inhalador de polvo seco;  $FEV_1$ : volumen de flujo espirado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada; GINA: *Global Initiative for Asthma*; HFA: hidrofluoroalcanos; MDI: inhalador de dosis medida NAEPP: *National Asthma Education and Prevention Program*; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Modificado de ATS/ERS<sup>1</sup>.

son buenos biomarcadores de esta variante Th2 «alto»<sup>15</sup> (evidencia C-R2).

#### *Asma eosinofílica grave de comienzo tardío*

Se considera que algo más del 25% de los casos de asma grave pertenecen a este fenotipo, caracterizado por la persistencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo inducido, a pesar de un tratamiento con dosis elevadas de CSI o CSS. La cifra de eosinófilos y los niveles de cisteinil-leucotrienos están más elevados que en el asma alérgica grave. De manera general, la enfermedad se manifiesta después de los 20 años, y puede estar precedida de síntomas de rinosinusitis crónica y poliposis nasal. Un subgrupo de estos pacientes desarrolla adicionalmente intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), designado con el término «enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina» (EREA). La clínica es florida desde el principio, el grado de obstrucción de la vía aérea es notable y las exacerbaciones frecuentes. Además, aunque son menos atópicos que aquellos en los que la enfermedad aparece en etapas más tempranas de la vida, y tienen pocos antecedentes familiares de asma, los niveles de IgE y las determinaciones de FeNO pueden encontrarse igualmente elevados. En su patogenia están implicadas alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico (disminución en la producción de prostaglandina E2 y aumento en la síntesis de cisteinil-leucotrienos), asociados a inflamación aparentemente relacionada con la activación Th2<sup>15</sup>.

#### *Asma no atópica grave del adulto asociada con obesidad*

Constituido mayoritariamente por mujeres, con un índice de masa corporal elevado y clínica profusa. Comienza en la quinta década de la vida o incluso después. No siempre se detecta eosinofilia en el esputo; presenta exacerbaciones frecuentes, muestra una función pulmonar moderadamente conservada. No se conocen bien sus bases genéticas o su etiopatogenia, ni el papel que

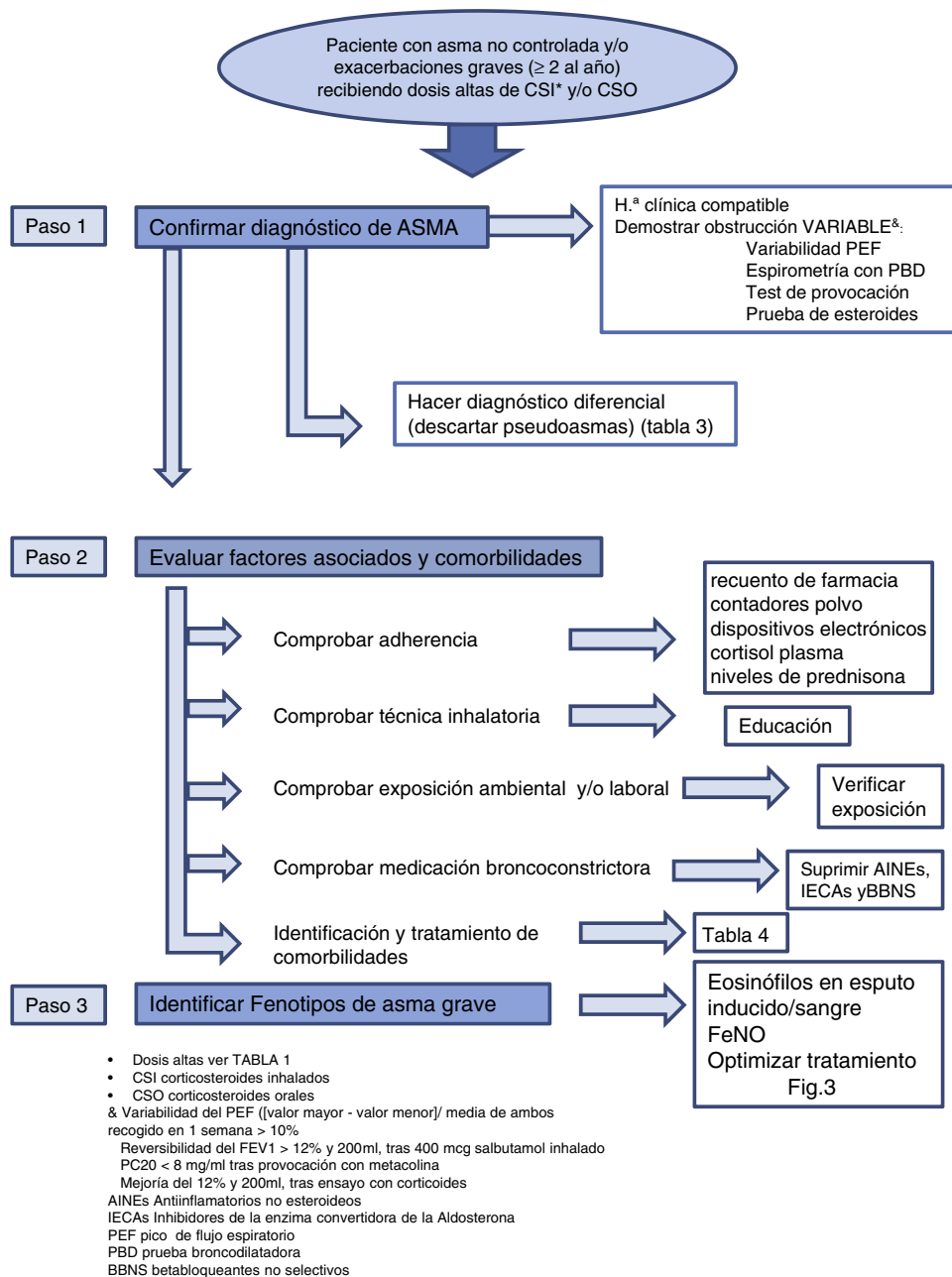
desempeñan los factores hormonales, aunque con frecuencia se describe su comienzo tras la menopausia natural o quirúrgica. De cualquier modo, la relación asma-obesidad plantea numerosos interrogantes y los mecanismos propuestos son múltiples: factores inmunoinflamatorios, determinantes mecánicos, disminución de la eficacia de los corticosteroides (CS), déficit de vitamina D y coexistencia adicional de otras comorbilidades, como el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño<sup>16</sup> (evidencia D-R2).

#### *Asma neutrofílica de inicio en la edad adulta*

No se conoce bien su historia natural. Se ha observado un incremento en el lavado broncoalveolar de la metaloproteinasa de la matriz MMP-9, así como antecedente de tabaquismo y limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) con importante atrapamiento. Los CS aportan poco al control de la enfermedad. El predominio de los neutrófilos en las vías aéreas podría ser debido a modificaciones en la expresión de genes relacionados con su activación y movilidad, a la coexistencia de otras enfermedades (bronquiolitis obliterante), o que sea el resultado de la inflamación residual que queda en la vía aérea tras el uso continuado de CS, los cuales inhiben la apoptosis del neutrófilo<sup>15</sup>.

#### **Aproximación diagnóstica al paciente con asma grave no controlada**

El diagnóstico de AGNC precisa llevar a cabo una evaluación sistematizada por pasos que asegure no dejar a un lado aspectos relevantes. De acuerdo con la anterior normativa SEPAR<sup>17</sup> (evidencia D-R2) y las recomendaciones de los actuales consensos<sup>1,18,19</sup> (evidencia D-R2), esta valoración debería ser realizada en unidades acreditadas o de referencia, por profesionales con experiencia clínica contrastada en el manejo de este tipo de pacientes, mediante visitas de seguimiento durante un tiempo no inferior a 6 meses (fig. 2).



**Figura 2.** Algoritmo de evaluación del paciente con asma grave no controlada.

### Paso 1: determinar si el paciente tiene asma

No se debe asumir el diagnóstico aportado por el paciente y realizado en el pasado por otros facultativos sin que se proporcionen las pruebas objetivas necesarias que lo confirmen. Diferentes estudios avalan esta situación, en los que se demuestra que en casi un tercio de los pacientes con un diagnóstico previo de asma, tras una nueva evaluación sistemática, el diagnóstico resulta erróneo<sup>20</sup> (evidencia D-R2).

### Historia clínica y pruebas que confirmen asma

Es conveniente un abordaje nuevo y realizar una adecuada historia clínica indagando sobre la aparición de los primeros síntomas, su variabilidad en el tiempo y su relación con desencadenantes específicos, que conduzcan hacia la sospecha de asma o de otra enfermedad confusora. Se debe intentar confirmar la existencia de una obstrucción variable al flujo aéreo, mediante las

pruebas de función pulmonar (PFP) habituales, según criterios recientemente revisados en la actualización de la GINA<sup>21</sup> (evidencia D-R2<sup>GPC</sup>).

### Diagnóstico diferencial

Realizar un correcto diagnóstico diferencial (DD) con otras enfermedades que puedan simular asma y no lo sean, también denominadas «pseudoasmas o falsas asmas». Los procesos que pueden simular un asma se muestran en la [tabla 2](#).

Las «falsas asmas» suelen ser diagnosticadas meses o incluso años después del inicio de sus manifestaciones clínicas. Este retraso en el diagnóstico suele comportar el uso excesivo de medicación antiasmática (incluidos los CSS), que causan efectos secundarios importantes (osteoporosis, glaucoma, obesidad, hipertensión). Además, es frecuente que en estos casos el paciente acuda reiteradamente al servicio de urgencias y reciba tratamiento con combinaciones de fármacos antiasmáticos a dosis elevadas, a pesar



**Tabla 2**  
Diagnóstico diferencial de asma en adultos y niños

Adultos	Niños
<b>Enfermedades de las vías aéreas superiores</b>	<b>Enfermedades de las vías aéreas superiores</b>
<i>Causas orgánicas</i>	<i>Hipertrofia adenoamigdal</i>
Tumores traqueales	<i>Laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, membrana laríngea</i>
Anomalías congénitas de las vías aéreas	<i>Disfunción de cuerdas vocales</i>
Anomalías congénitas vasculares	<b>Obstrucción de las grandes vías aéreas</b>
Traqueobroncomalacia	<i>Traqueomalacia, broncomalacia</i>
Policondritis recidivante idiopática	<i>Estenosis traqueal o bronquial</i>
Amiloidosis traqueal	<i>Cuerpo extraño</i>
Estenosis de vías aéreas asociadas a EII	<i>Anillos vasculares</i>
Bocio endotorácico	<i>Adenopatías, tumores</i>
Mediastinitis fibrosantes crónicas	<b>Enfermedad supurativa pulmonar</b>
Causas funcionales	<i>Fibrosis quística</i>
Disfunción de cuerdas vocales	<i>Bronquiectasias</i>
<b>Ocasionados por enfermedades de las vías aéreas inferiores</b>	<i>Discinesia ciliar primaria</i>
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>	<i>Bronquitis bacteriana persistente</i>
<i>Bronquiolitis obliterantes</i>	<i>Inmunodeficiencias</i>
<b>Disneas funcionales o psicógenas</b>	<b>Síndromes aspirativos</b>
<b>Enfermedades de otros órganos</b>	<i>Reflujo gastroesofágico</i>
<i>Insuficiencia cardíaca izquierda</i>	<i>Incoordinación de la deglución</i>
	<i>Fístula traqueoesofágica</i>
	<i>Hendidura laríngea</i>
	<b>Miscelánea</b>
	<i>Displasia broncopulmonar</i>
	<i>Bronquiolitis obliterante</i>
	<i>Edema pulmonar</i>
	<i>Tos psicógena</i>

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

de que se perciba que el tratamiento es ineficaz para controlar la enfermedad<sup>18</sup>.

En la **tabla 3** se muestran las pruebas diagnósticas a realizar en el DD.

**Enfermedades de las vías aéreas superiores.** En este grupo hay que diferenciar las que tienen un origen orgánico y las funcionales.

**Causas orgánicas.** El síntoma que debe alertar sobre la localización de la obstrucción en las vías aéreas superiores es la presencia de estridor. La morfología de las asas de flujo volumen puede mostrar alteraciones (aplanamiento). Ante su sospecha en un paciente con asma que no responde al tratamiento, está justificado recurrir a la exploración radiológica mediante la tomografía computarizada (TAC), en inspiración y espiración profunda, que permita calibrar el grado de malacia de la tráquea y los grandes bronquios, o la exploración mediante fibrobroncoscopia.

**Causas funcionales.** En algunas personas, por razones desconocidas, las cuerdas vocales permanecen parcialmente cerradas durante la inspiración, lo que ocasiona una sensación disneica en forma de asfíxia aguda, que suele ir asociada a un estridor. La disfunción de cuerdas vocales puede presentarse sin desencadenante evidente, o por estímulos diversos, entre ellos el ejercicio físico, observándose con frecuencia en atletas<sup>22</sup> (evidencia D-R2). Se puede observar en niños y adultos, y afecta con más frecuencia a mujeres y personas que puntúan alto en los cuestionarios de ansiedad. A pesar de la aparente gravedad de algunos episodios, es excepcional que ocasionen pérdida de conciencia y suelen ceder espontáneamente en minutos en la gran mayoría de los casos. Representan hasta en un 50% de los enfermos remitidos a una consulta especializada en ACD<sup>23</sup> (evidencia C-R2). Idealmente, la confirmación diagnóstica se realiza observando el mal funcionamiento de las cuerdas, coincidiendo con uno de los episodios mediante laringoscopia o videolaringoscopia, lo que no siempre es posible, por lo que se ha propuesto recurrir a la inducción

**Tabla 3**  
Diagnóstico diferencial en asma grave no controlada en adultos. Seudoasmas y pruebas diagnósticas

Enfermedad orgánica vía superior	Espirometría con asa inspiratoria
Obstrucción bronquial	TAC en inspiración/espiración vía superior
	Fibrobroncoscopia
Disfunción de cuerdas vocales	Laringoscopia durante la crisis o tras provocación con metacolina o tras ergometría
	TACAR de tórax
	Pletismografía y difusión
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema)	TACAR de tórax en inspiración/espiración
Bronquiolitis obliterante	Pletismografía/atrapamiento aéreo
	Biopsia transbronquial/pulmonar
Disneas funcionales	Cuestionario de hiperventilación (de Nijmegen)
	Valoración psicológica
Insuficiencia cardíaca izquierda	TACAR de tórax
	EKG/ecocardiograma
Bronquiectasias	TACAR de tórax
Fibrosis quística	Test del sudor
ABPA	IgE total y específica a <i>Aspergillus/precipitinas</i>
Síndrome de Churg-Strauss	ANCAp/biopsia de órgano(s) afectado(s)
Eosinofilia pulmonares	Fibrobroncoscopia (LBA)

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; ANCAp: anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos; EKG: electrocardiograma; IgE: inmunoglobulina E; LBA: lavado broncoalveolar; TAC: tomografía axial computarizada. TACAR: TAC de alta resolución.

mediante la inhalación de metacolina. Cuando la disfunción se produce con el ejercicio se puede llegar a reproducir en el laboratorio mediante una prueba de esfuerzo<sup>22</sup>.

Estos pacientes a menudo son sometidos a intubación endotraqueal innecesaria; al comprobar que una vez colocado el tubo no existe resistencia a la ventilación, el paciente puede ser extubado a los pocos minutos y su recuperación es rápida.

**Enfermedades de las vías aéreas inferiores.** La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un proceso que cursa con exacerbaciones que simulan un asma persistente con componente obstructivo parcialmente reversible. Un paciente asmático fumador puede desarrollar de forma simultánea EPOC (síndrome de solapamiento ASMA-EPOC: ACOS)<sup>21</sup>. La historia clínica, los estudios radiológicos y las PFP pueden ayudar a diferenciar lo que es asma y lo que es EPOC. En estos casos, una TAC permite detectar lesiones propias de enfisema que están ausentes en el asma. Las PFP pueden mostrar reversibilidad marcada, asociado a otros hallazgos más propios de una EPOC/enfisema, como pueden ser el atrapamiento aéreo o la disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). También se puede realizar una prueba de CS<sup>18</sup>.

La afectación de las vías aéreas inferiores por otras enfermedades, como la bronquiolitis obliterante, se deben sospechar en pacientes con un patrón en mosaico en la TAC o signos compatibles con hiperinsuflación en las PFP. La confirmación diagnóstica en estos casos obliga a considerar la realización de una biopsia pulmonar.

**Disnea funcional.** La disnea es una sensación subjetiva de dificultad respiratoria que el paciente puede describir de forma variada (dificultad para inspirar, dificultad para espirar, opresión torácica). Cuando la disnea no está asociada a ninguna enfermedad orgánica se conoce como disnea funcional<sup>24</sup> (evidencia C-R2).

La disnea funcional puede ser muy variable en su intensidad, desde una sensación de dificultad moderada para llenar los pulmones hasta una crisis intensa de hiperventilación. La disnea suspirosa se detecta en un 10-20% de la población general, aunque en el asma puede llegar a afectar al 30-40% de los pacientes, sin que se sepa el motivo de esta diferencia. Es más frecuente en mujeres, en especial en aquellas que puntúan alto en los cuestionarios de ansiedad<sup>24</sup>. Cuando se asocia al asma ocasiona una valoración equivocada de su gravedad, lo que origina un sobretreatmento. Para diferenciar si el síntoma (disnea) es debido al asma o se trata de un trastorno funcional, es recomendable recoger información objetiva del grado de afectación de la función pulmonar y realizar mediciones del flujo pico espiratorio que ayuden a correlacionar síntomas y cambios en la función pulmonar. La disnea funcional y la disfunción de cuerdas vocales pueden darse asociadas en algunos pacientes.

**Enfermedades de otros órganos.** La insuficiencia cardíaca izquierda puede ocasionar un aparente empeoramiento de un asma. El inicio de una fibrilación auricular o la ligera descompensación de una cardiopatía hipertensiva o coronaria puede transformar un asma bronquial bien controlado en una asma rebelde al tratamiento. En estos casos el control de la arritmia o de la insuficiencia cardíaca logran dar de nuevo estabilidad al asma.

**Paso 2: identificar factores que contribuyen a un mal control y evaluar enfermedades asociadas**

#### Comprobar adherencia

Numerosos estudios confirman que las tasas de incumplimiento terapéutico o pobre adherencia al tratamiento son mayores de lo esperado. Hasta un 46% de los pacientes con asma no cumple adecuadamente con el tratamiento prescrito<sup>25</sup> (evidencia C-R2).

La medida de la adhesión terapéutica es una tarea compleja en toda enfermedad crónica siempre, y quizás todavía más cuando se trata de evaluar la adherencia a la medicación inhalada. En la práctica se utiliza el juicio clínico, la respuesta terapéutica o cuestionarios validados, si bien es conocido que todos estos métodos sobrevaloran el grado de adhesión terapéutica. Se ha propuesto el uso de la FENO como medida para evaluar la cumplimentación, dada la buena respuesta de este marcador a los corticoides inhalados. Así mismo, se han descrito diversos procedimientos para su medición (fig. 2).

#### Comprobar técnica inhalatoria

Los errores en la técnica de inhalación son un hecho mucho más frecuente de lo que se podría pensar. En un reciente estudio<sup>26</sup> (evidencia D-R2) se comprobó que se cometían errores críticos en un 12% con *metered dose inhaler* (MDI), 35% con Diskus® y HandiHaler® y 44% con Turbuhaler®. La mala utilización de los inhaladores se asoció a un incremento de las hospitalizaciones, visitas a urgencias, ciclos de CSS y antibióticos y a una peor puntuación en el cuestionario de control de asma (ACT).

En esta línea GEMA recomienda el uso de los MDI con cámara para mejorar la distribución y la cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial<sup>27</sup> (evidencia D-R2<sup>GPC</sup>).

La comprobación de la técnica inhalatoria y su adiestramiento es un paso obligado en la educación de los pacientes con asma. La elección del dispositivo de inhalación debe tener en cuenta varios aspectos (preferencias del paciente, pico de flujo inspiratorio, resistencia del dispositivo y aparición de efectos adversos locales).

#### Comprobar exposición ambiental y/o laboral

Aunque no existe un consenso establecido que ayude a identificar la exposición a desencadenantes ambientales, es conocido que en los pacientes con asma grave pueden desempeñar un papel importante, sin olvidar la actuación que pueden tener los agentes

**Tabla 4**  
Evaluación y tratamiento de comorbilidades

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Enfermedad rinosinusal	Rinoendoscopia TAC de senos paranasales	Antileucotrienos Corticoides intranasales Lavados nasales con salino Cirugía endoscópica nasal
Reflujo gastroesofágico	pH-metría/manometría esofágica Ensayo terapéutico con IBP	Consejos higiénico-dietéticos IBP Intervención quirúrgica
Obesidad	IMC	Pérdida de peso Cirugía bariátrica
SAHS	Polisomnografía	CPAP Pérdida de peso si procede
Psicopatología	Evaluación por psicólogo/psiquiatra	Psicoterapia
Disnea funcional	Cuestionarios específicos (cuestionario de Nijmegen)	Tratamiento específico Psicoterapia Reeducación respiratoria
Disfunción de cuerdas vocales	Laringoscopia en la crisis o provocación con: metacolina/ejercicio	Rehabilitación logofoniatría

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal; SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño; TAC: tomografía computarizada.

de exposición laboral (se han identificado más de 200), sobre todo en el asma de comienzo en la edad adulta. Se debe aconsejar la evitación a alérgenos desencadenantes probados, aunque no se dispone de evidencia suficiente<sup>21</sup>.

#### Comprobar medicación broncoconstrictora

En algunos pacientes la falta de control del asma puede ser debida a la toma de medicamentos (AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], bloqueadores beta no selectivos) que pueden favorecer la persistencia de sintomatología asmática<sup>18</sup>.

#### Valorar la presencia de comorbilidades

En el asma existen condiciones o enfermedades que aparecen asociadas en mayor medida que en la población general (tabla 4). Si bien la relación entre estas y el asma no se conoce con exactitud, es un hecho que contribuyen a un inadecuado control de la misma, por lo que resulta necesaria su identificación.

A pesar de que el impacto de los diferentes tratamientos de las comorbilidades no se encuentra bien establecido, cuando estas se hallan presentes se recomienda su tratamiento para mejorarlas en lo posible<sup>1</sup>.

#### Paso 3: identificar fenotipos de asma grave

Aunque no existe aún una definición aceptada sobre lo que se ha dado a conocer como fenotipos en asma, sí parece haber consenso en cuanto a determinados perfiles clínicos de pacientes con características fisiopatológicas diferenciadas que les hacen responder mejor a determinados medicamentos. El realizar una aproximación a dichos «fenotipos» puede ser de ayuda para optimizar el tratamiento. Para ello, pueden ayudar algunas características clínicas (edad de comienzo, obesidad, intolerancia a AINE) así como la medición de eosinófilos en esputo inducido y sangre, la determinación de la FENO y los prick-test (fig. 2).

## Tratamiento de asma grave no controlada

Hasta la fecha pocos ensayos clínicos han sido diseñados específicamente para valorar la eficacia de los diferentes tratamientos en la población con AGNC, si bien en la actualidad la identificación de nuevas dianas terapéuticas ha conducido al diseño de estudios con alguna evidencia científica de eficacia, aunque de corto seguimiento, en este tipo de pacientes.

### Insensibilidad a los corticosteroides

Aunque los CS son muy efectivos en el control de la inflamación en el asma, existe todo un espectro de respuesta a los mismos entre los asmáticos, y un pequeño porcentaje de pacientes no responde aunque se empleen dosis elevadas de los mismos. La resistencia total a los CS es un hecho poco frecuente; es más común entre los asmáticos graves que exista una resistencia parcial o «insensibilidad», lo que hace necesario emplear dosis elevadas de estos, con las que no se consigue un control completo. Algunos pacientes sí mejoran notablemente con el uso de CSS, pero cuando estos se retiran el asma empeora (asma dependiente de los corticoides o *corticodependiente*). En un estudio con 102 niños con AGNC solo el 11% no respondió a una dosis de triamcinolona intramuscular (IM), lo que significa que el 89% mostraba algún grado de respuesta a los CS<sup>28</sup> (evidencia D-R2). Por ello, el reciente consenso ATS/ERS<sup>1</sup> adopta el término de insensibilidad en lugar de resistencia a los CS, nomenclatura a la que se adhiere esta normativa.

Desde el punto de vista clínico el asma insensible a los CS se define por un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) menor del 75% del valor de referencia, y una respuesta menor del 15% y 200 ml tras la administración de un ciclo de 40 mg/día de prednisona o prednisolona durante 2 semanas<sup>29</sup> (evidencia D-R2). Estos pacientes tienen una respuesta de cortisol plasmático y de supresión adrenal normal al cortisol exógeno, por lo que sufren los efectos secundarios de estos. Los factores que contribuyen a que el asma sea insensible a los CS no son bien conocidos. Algunos estudios establecen asociaciones débiles entre determinadas alteraciones genéticas y factores ambientales (exposición continua a alérgenos, tabaquismo, intolerancia a AINE, niveles bajos de vitamina D e infecciones víricas por Chlamydia o Mycoplasma), sin que se puedan considerar determinantes de riesgo claramente establecidos. El factor ambiental más importante que contribuye al componente de insensibilidad a los CS es la exposición al humo del tabaco, que puede actuar por diversos mecanismos: alterando el patrón inflamatorio (incremento de neutrófilos y linfocitos CD8 y descenso en el número de eosinófilos), deteriorando la función mucociliar, favoreciendo el depósito excesivo de moco en la vía aérea, o mediante el estrés oxidativo inducido por el tabaco que inactiva las histonas de acetilasa, deteriorando la traslocación nuclear y reduciendo el número de receptores corticoideos y su afinidad<sup>30</sup> (evidencia D-R2).

Los CS actúan a distintos niveles, pero su mayor efecto antiinflamatorio se produce mediante la inhibición de la transcripción genética de numerosos genes que codifican proteínas proinflamatorias (citoquinas, quimiocinas, moléculas de adhesión) y mediante el aumento de la transcripción de mediadores antiinflamatorios. Realizan sus acciones a través de su unión a un receptor intracitoplasmático específico con 2 isoformas moleculares ( $\alpha$  y  $\beta$ ), siendo el  $\beta$  incapaz de unirse a la hormona y, por tanto, inactiva<sup>31</sup> (evidencia D-R2). La insensibilidad a los CS no puede explicarse por alteraciones farmacocinéticas o de malabsorción, y probablemente se produce por mecanismos heterogéneos<sup>32</sup> (evidencia C-R2) (tabla 5).

**Tabla 5**

Mecanismos de resistencia a los glucocorticoides en el asma grave

Reducción del número de receptores de GC
Aumento de la expresión del receptor GC $\beta$
Citoquinas que inducen la supresión de la actividad de los GC
Alteración de la afinidad del receptor GC
Deterioro de la traslocación nuclear del receptor GC
Reducción de la acetilación de histonas y activación aumentada de la vía <i>activated protein-1</i> (AP-1) y del factor nuclear $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)
Predominio de la inflamación neutrofílica

GC: glucocorticoides.

Tomada de Reddy y Little<sup>32</sup>.

### Corticosteroides inhalados

Existe una marcada variabilidad individual en la respuesta a los CSI<sup>11</sup> (evidencia C-R2). Sin embargo, se ha constatado alguna evidencia de que en los pacientes con AGNC puede haber una respuesta a dosis más altas de las recomendadas habitualmente<sup>33</sup> (evidencia A-R1). Aunque algunos estudios avalan la mayor eficacia terapéutica de los CSI de partícula fina (relacionada con su efecto en vías aéreas periféricas) no hay evidencias de su superioridad en AGNC<sup>34</sup> (evidencia C-R2).

Dentro de los nuevos corticoides la ciclesonida tiene menos efectos locales y sistémicos debido a que el profármaco es activado en el parénquima pulmonar a su forma activa<sup>35</sup> (evidencia B-R2). Los nuevos esteroides denominados disociados (mapracorat), que intentan separar los mecanismos antiinflamatorios de los efectos secundarios están actualmente en desarrollo<sup>36</sup> (evidencia D-R2).

### Corticosteroides sistémicos

No está bien definido el momento óptimo para iniciar tratamiento de mantenimiento con CSS, ni existe evidencia de que un tratamiento continuo con dosis bajas de CSS sea más eficaz que ciclos de CSS para disminuir el número de exacerbaciones. La administración intramuscular de triamcinolona (Trigón® depot 40 mg) en asmáticos con insensibilidad a corticoides mejora el control, reduce los eosinófilos en el esputo, aumenta el FEV1 y previene las exacerbaciones. Las razones para su eficacia pueden incluir el refuerzo de la adherencia o la mayor potencia de la triamcinolona comparada con otros corticoides de uso clínico<sup>37</sup> (evidencia C-R2).

### Agonistas $\beta$ 2 adrenérgicos de acción larga

La adición de un LABA a un CSI ha demostrado ser más eficaz que doblar la dosis de CSI o añadir un antileucotrieno, aunque pueda existir una marcada variabilidad en la respuesta que precisa ser monitorizada<sup>38</sup> (evidencia A-R1). El formoterol como agonista completo posee una mayor eficacia intrínseca y causa mayor número de efectos adversos<sup>39</sup> (evidencia D-R2). Los más frecuentes son la taquicardia y la hipopotasemia, que pueden ser más pronunciados en individuos homocigóticos para arginina en la posición 16 del  $\beta$ 2-AR.

### Anticolinérgicos de acción prolongada

Estudios recientes han demostrado que los anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) pueden tener utilidad en los pacientes asmáticos graves que cursan con LCFA<sup>40</sup> (evidencia B-R2); en casos de ACOS, en asma grave con perfil inflamatorio no eosinofílico<sup>41</sup> (evidencia D-R2) y en asmáticos con la variante ArgGly en el codón 16 del receptor  $\beta$ 2<sup>42</sup> (evidencia B-R2). Existe la tendencia de un uso cada vez mayor de LAMA como tratamiento en el asma bronquial



y alguna GPC los posiciona en los escalones más altos de gravedad cuando no se consigue el control.

### Vitamina D

Los niveles de 25-hidroxivitamina D < 30 ng/ml se relacionan con la gravedad del asma, un aumento del riesgo de exacerbaciones y una baja función pulmonar, además de estar implicados en el mecanismo de insensibilidad a los esteroides. Sin embargo, no existen resultados definitivos para recomendar la administración de esta vitamina<sup>43</sup> (evidencia D-R2).

### Macrólidos

El tratamiento con macrólidos en asma grave durante 3 o más semanas no está asociado a una mejoría significativa del FEV1, aunque sí del PEF matutino, de los síntomas, la hiperrespuesta bronquial y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)<sup>44</sup> (evidencia D-R2). No existe suficiente evidencia en referencia al uso generalizado para disminuir el número de exacerbaciones, si bien algunos estudios recomiendan su utilización en el fenotipo de asma grave neutrofílico<sup>45</sup> (evidencia B-R2).

### Antileucotrienos

Los pacientes con EREA por lo general presentan una producción basal excesiva de leucotrienos, motivo por el cual parecen ser los candidatos ideales al tratamiento con antileucotrienos<sup>46</sup> (evidencia C-R2); algunos estudios recientes registran que montelukast puede ser útil, de manera general, en pacientes asmáticos graves, a la vista de los hallazgos objetivados en el atrapamiento aéreo y alteraciones radiológicas encontradas en la TAC, por lo que puede ensayarse como terapia adicional en estos pacientes<sup>47</sup> (evidencia C-R2).

### Omalizumab

La terapia anti-IgE ha demostrado su eficacia clínica en marcadores de la respuesta inflamatoria, frecuencia de exacerbaciones, visitas a servicios de urgencias, gravedad de síntomas, uso de CSI y CVRS. Omalizumab está indicado para mejorar el control del asma cuando se administra como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes (mayores de 6 años) con asma alérgica persistente grave no controlada que presentan sensibilización a alérgenos perennes, con función pulmonar reducida, así como exacerbaciones graves documentadas, a pesar de utilizar tratamiento adecuado a su nivel de gravedad<sup>48</sup> (evidencia B-R2). Se han publicado datos de pacientes no atópicos tratados, lo que puede abrir en el futuro una nueva vía de indicación en este grupo de pacientes<sup>49</sup> (evidencia D-R2).

### Termoplastia

Aunque los primeros estudios clínicos realizados en pacientes asmáticos clasificados como moderados y graves no han mostrado resultados del todo favorables debido a los acontecimientos adversos y a la ausencia de efectos sobre la hiperrespuesta bronquial<sup>50</sup> (evidencia B-R2), queda por definir qué subgrupo de pacientes pueden beneficiarse de esta técnica. Un reciente estudio, tras 5 años de seguimiento, demuestra un beneficio mantenido sobre el control de la enfermedad (reducción del número de exacerbaciones graves y visitas a urgencias) y la seguridad del procedimiento<sup>51</sup> (evidencia B-R2). Actualmente se recomienda solo en centros con experiencia y en el contexto de investigación<sup>1,52</sup> (evidencia D-R2)<sup>53</sup> (evidencia B-R2).

### Teofilina e inhibidores de fosfodiesterasa-4

Aunque no existen ensayos controlados con teofilina en asma grave, esta de forma aislada posee una acción antiinflamatoria relativamente débil, administrada a dosis bajas, que es capaz de potenciar notablemente la acción de los corticoides sobre la expresión genética de la inflamación<sup>54</sup> (evidencia D-R2).

Por otro lado, existen datos de la utilidad de los nuevos inhibidores de fosfodiesterasa 4 (roflumilast) en asmáticos<sup>55</sup> (evidencia B-R2) y la actualización de la guía Gesepoc de 2014 sigue posicionando a estos fármacos como terapia añadida en pacientes con ACOS que no controlan sus síntomas<sup>56</sup> (evidencia D-R2<sup>GPC</sup>).

### Otras terapias

Existen estudios que han constatado el perfil desfavorable de riesgo/beneficio tanto para el etanercept como para el metotrexato y la ciclosporina.

En pacientes con asma eosinofílica se ha ensayado recientemente un Ac monoclonal anti-IL5, el mepolizumab, observándose mejorías significativas en CVRS, exacerbaciones y síntomas<sup>57</sup> (evidencia A-R1)<sup>58</sup> (evidencia B-R2) y descenso de CSS<sup>59</sup> (evidencia B-R2). Estudios realizados con reslizumab y benralizumab (antirreceptor de IL-5) abren nuevas perspectivas<sup>60</sup> (evidencia B-R2).

Otra vía de activación inmunitaria implicada en el asma, en la que existen moléculas en fase de desarrollo, es la de la IL-13 (tralokinumab y lebrikizumab con efecto anti-IL-13) y dupilumab<sup>61</sup> (evidencia B-R2) que actúa contra la subunidad alfa del receptor de IL-4, que es una diana compartida por la IL-4 y la IL-13. En el caso de lebrikizumab el efecto positivo fue mayor en pacientes con niveles elevados de pretratamiento de periostina circulante<sup>62</sup> (evidencia B-R2). Se ha ensayado una versión muteína de la IL-4 (pitakinra), que funciona como un antagonista al inhibir la unión de la IL-4 y de la IL-13 al complejo compartido IL-4Rα/IL-13Rα1<sup>63</sup> (evidencia B-R2). Daclizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 frente a la cadena IL-2R-α de linfocitos T activados (evidencia CD25), ha demostrado su utilidad en asmáticos moderados-graves no controlados con CSI<sup>64</sup> (evidencia B-R2).

Actualmente se encuentran en investigación moléculas que actúan sobre el receptor de IL-17 (brodalumab) y la IL-17 propiamente dicha (secukinumab) en asma neutrofílica, debido a que la IL-17 induce la expresión de IL-8, principal factor atrayente de neutrófilos, pero los resultados hasta el momento no son satisfactorios<sup>65</sup> (evidencia B-R2).

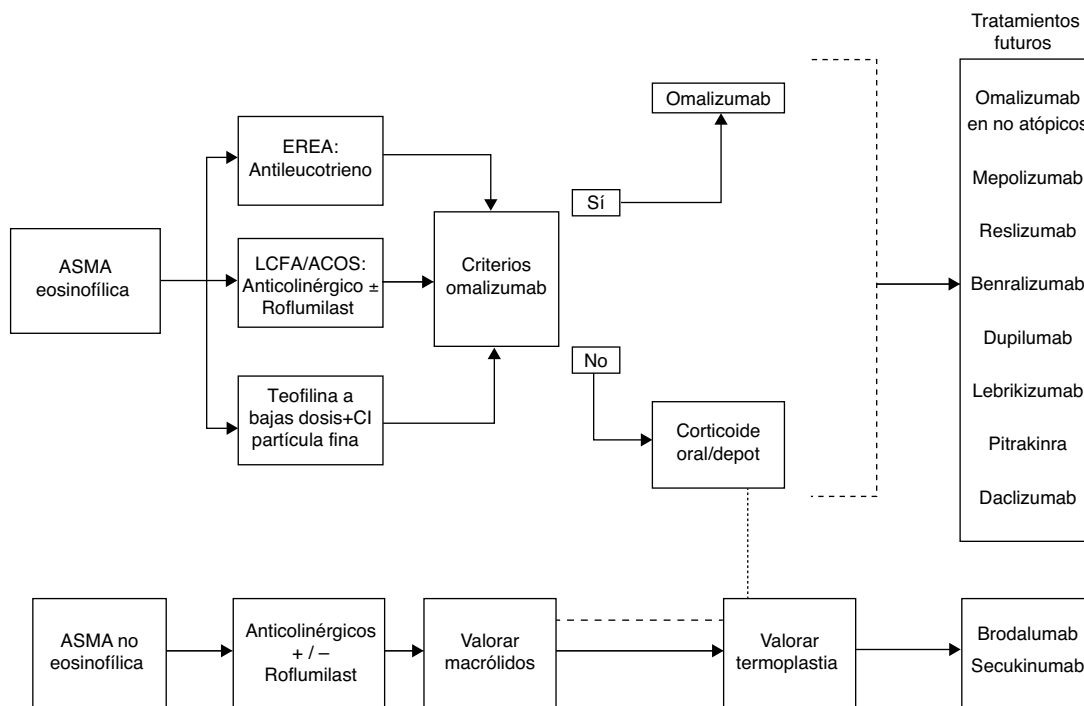
### Tratamiento según fenotipo

Identificar el fenotipo inflamatorio predice la respuesta al tratamiento y, en este sentido, existen suficientes datos de que la presencia de inflamación eosinofílica tiene un alto valor predictivo de respuesta a los CSI en pacientes con enfermedad de la vía aérea, independientemente del diagnóstico. Existe evidencia para ajustar el tratamiento en los pacientes con AGNC guiado por esputo inducido (en centros con experiencia), si bien no se ha podido demostrar en el caso del FeNO<sup>66</sup> (evidencia A-R1).

Existe un grupo de pacientes con eosinofilia refractaria en los que la triamcinolona puede ser una alternativa<sup>28</sup>, y su efecto podría potenciarse con teofilina a dosis bajas<sup>54</sup>. Disponemos de opciones terapéuticas como el omalizumab, y en un futuro próximo mepolizumab, reslizumab, lebrikizumab o dupilumab para este perfil de pacientes.

En el caso del asma neutrofílica, y en pacientes seleccionados, se puede probar tratamiento con macrólidos<sup>44</sup>.

El tiotropio constituye también una alternativa en pacientes con LCFA<sup>41</sup>. Finalmente, la termoplastia podría ser una alternativa en pacientes bien seleccionados y en centros experimentados (fig. 3).



**Figura 3.** Propuesta de tratamiento en AGNC según fenotipo.

ACOS: síndrome de solapamiento asma/EPOC; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; LCFA: limitación crónica al flujo aéreo.

### Asma grave no controlada en la infancia

La prevalencia de niños con AGNC no supera el 5% de todos los niños asmáticos. Sin embargo, su atención consume el doble de recursos directos (medicación, visitas a urgencias, hospitalizaciones) e indirectos (faltas escolares, días de trabajo perdidos por los padres, etc.) que los empleados en el resto<sup>67</sup> (evidencia B-R1).

Dado que no existen estudios suficientes de seguimiento, no se ha podido establecer una relación clara entre los fenotipos de asma en el niño y en el adulto, aunque sí parece que la severidad del asma en la infancia continúa en la edad adulta, siendo pocos los que logran controlar la enfermedad<sup>5</sup>.

La mayoría de los niños remitidos al especialista por AGNC podrían corresponder a alguno de estos grupos, que pueden coexistir a la vez, o en diferentes edades, en el mismo paciente:

1. Asma que persiste la mayoría de los días, durante al menos 3 meses, a pesar del tratamiento con CSI a altas dosis, además de otros controladores, como LABA, montelukast y, menos frecuentemente, teofilina oral a dosis bajas o CSS en pauta larga.
2. Exacerbaciones graves recurrentes que han requerido al menos un ingreso en UCI o 2 ingresos hospitalarios, o más de 2 cursos de CSS en el último año, pese a recibir un tratamiento de fondo adecuado para el asma.
3. LCFA por reducción anatómica del calibre de la vía aérea que ha sucedido, bien antes del nacimiento (tabaquismo materno, hipertensión o diabetes gestacional) o de forma posnatal (infecciones virales, aspiración por reflujo) y que se detectaría porque, tras la administración de una dosis de triamcinolona IM o 2 semanas de CSS orales, no se observa mejoría de la función respiratoria ( $FEV1 < -1,96$  del *Z score*), aunque existen dudas sobre la elección y dosis del corticoide a emplear<sup>68</sup> (evidencia D-R2).

Al igual que sucede en el adulto, ante un niño que aparentemente presenta AGNC se deben realizar una serie de consideraciones:

#### ¿El diagnóstico de asma es correcto?

Se considerarán otras posibilidades diagnósticas, realizándose pruebas complementarias según el grado de sospecha (tabla 2).

#### ¿El tratamiento prescrito y su cumplimiento son adecuados?

Cuando se revisan las técnicas de inhalación y el cumplimiento terapéutico se descarta el diagnóstico de AGNC en el 75% de los niños<sup>69</sup> (evidencia D-R2).

#### ¿Existen factores ambientales que lo agraven?

Tanto la exposición reiterada a neumoalérgenos, a los que el niño esté sensibilizado, como la exposición al humo de tabaco o la contaminación atmosférica contribuyen al mal control del asma, al aumentar la reactividad bronquial y disminuir la respuesta a los CS. La combinación de estos factores con una infección viral respiratoria puede desencadenar, con más facilidad, exacerbaciones asmáticas graves.

#### ¿Coexisten otras enfermedades?

La rinosinusitis, la obesidad, el RGE y los factores psicosociales empeoran el asma, aunque su grado de influencia y sus mecanismos de acción son controvertidos. La alergia alimentaria se comportaría más como un marcador de gravedad, mientras que los síndromes de disfunción de la respiración pueden coexistir y contribuir a tratar de forma exagerada al paciente si no son identificados correctamente.

Después de haber analizado los factores reseñados anteriormente se intentará determinar si el paciente presenta un AGNC sensible a corticoides (el más frecuente en pediatría), o si es insensible a los mismos (aunque presente un patrón de inflamación eosinofílica en la vía aérea), o tenga un patrón neutrofílico o mixto, o se trate de una LCFA.

**Tabla 6**  
Evaluación del asma grave no controlada en el niño

	Visita 1	Visita 2 (a las 2 semanas)	Visita 3 (a las 2 semanas)
Cuestionario ACT	✓	✓	✓
Espirometría y test de broncodilatación	✓	✓	✓
Esputo inducido	✓	✓	✓
FeNO	✓	✓	✓
Broncoscopia		✓	
LBA y biopsia endobronquial		✓	
Administración de triamcinolona IM		✓	

ACT: test de control de asma; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IM: intramuscular; LBA: lavado broncoalveolar.

**Tabla 7**  
Respuesta positiva tras la administración de triamcinolona en niños

Respuesta clínica: puntuación en el cuestionario ACT	Puntuación > 20-25 puntos o aumento ≥ 5 puntos
Pruebas de función respiratoria	FEV1 normal o aumento > 15%
Esputo inducido	Test de broncodilatación negativo
FeNO	Normalización del recuento de eosinófilos < 24 ppb

ACT: test de control de asma; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Para ello se programarán una serie de visitas que incluirán diferentes pruebas que se detallan en la [tabla 6](#). En la primera visita se podría realizar de nuevo pruebas alérgicas para determinar si el paciente se ha sensibilizado a otros neuroalérgicos y analizar la cotinina en saliva para detectar su exposición tabáquica<sup>70</sup> (evidencia D-R2<sup>GPC</sup>).

Para verificar la respuesta a corticoides, y dado que en los niños no existe acuerdo sobre la dosis, duración y ruta de administración óptimas, se sugiere emplear triamcinolona, 40-80 mg en una dosis IM, según edad y peso<sup>71</sup> (evidencia D-R2). A las 2 semanas se verifica si la respuesta ha sido favorable ([tabla 7](#)). Se considerarían respondedores a los que mejoran en 3 de los apartados, no respondedores a los que no mejoran en ninguno y respondedores parciales a los que lo hacen en uno o 2 puntos, siendo ésta la situación más habitual<sup>37</sup>.

Los que responden a los CS pueden beneficiarse del tratamiento con omalizumab, aprobado para niños a partir de los 6 años, cuya seguridad y eficacia han sido contrastadas<sup>48</sup>. Además, se continuaría con el resto del tratamiento, incluido CSS, hasta controlar los síntomas.

Los niños no respondedores, que muestran una inflamación neutrófila persistente de la vía aérea, pueden beneficiarse de un tratamiento con macrólidos, aunque no hay suficiente evidencia. Se ha sugerido utilizar azitromicina, como en la fibrosis quística (250 mg/día en < 40 kg y 500 mg/día > 40 kg) 3 veces en semana durante 6 meses y reevaluar su eficacia<sup>72</sup> (evidencia A-R1). También se podría ensayar el tratamiento con teofilina oral a dosis bajas, con el propósito de alcanzar concentraciones en sangre de 5-10 mg/l.

### Conflicto de intereses

Carolina Cisneros Serrano declara haber recibido honorarios por ponencias o por la participación en *advisory boards* de Astra-Zeneca, GSK, Boheringer, Novartis, Takeda, ViforPharma y Chiesi. El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: Grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:605-14.
- Rabe KF, Adachi M, Lai K, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:40-7.
- Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466-71.
- Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE. TENOR Study Group. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy*. 2007;62:126-33.
- Akhabir L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. *Respirology*. 2011;16:396-406.
- Wenzel SE, Balzar S, Ampleford E, Hawkins GA, Busse WW, Calhoun WJ, et al. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:570-6.
- Hawkins GA, Robinson MB, Hastie AT, Li X, Li H, Moore WC, et al. The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:510-5.
- Li X, Howard TD, Zheng SL, Haselkorn T, Peters SP, Meyers DA, et al. Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:328-35.
- Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67:835-46.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling C, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-34.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315-23.
- Siroux V, Basagaña X, Boudier A, Pin I, García Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J*. 2011;38:310-7.
- Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, Li H, Peters SP, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1028-36.
- Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: Current definitions. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:710-5.
- Sutherland ER. Linking obesity and asthma. *Ann NY Acad Sci*. 2014;1311:31-41.
- López-Viña A, Agüero-Babín R, Aller-Álvarez JL, Bazús-González T, García-Cosío FB, de Diego-Damiá A, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:513-23.
- Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: An international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax*. 2011;66:910-7.
- Barranco P, Pérez-Francés C, Quirce S, Gómez-Torrijos E, Cárdenas R, Sánchez-García S, et al. Consensus document on the diagnosis of severe uncontrolled asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:460-75.
- Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, Asthma and Allergy Research Group of the National Heart and Lung Institute. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;20:478-83.
- Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014 [consultado 28 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.
- Al-Alwan A, Kaminsky D. Vocal cord dysfunction in athletes: Clinical presentation and review of the literature. *Phys Sportsmed*. 2012;40:22-7.
- Low K, Lau KK, Holmes P, Crossett H, Vallance W, Phyland D, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:50-6.
- Martínez-Rivera C, Vennera MC, Cañete C, Bardagí S, Picado C. Psychological profile of patients with bronchial asthma and functional dyspnea: A comparison with a non-asthmatic population and impact on the disease. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:73-8.
- Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Wells K, Wang M, Chowdhry VK, et al. Patients with asthma who do not fill their inhaled corticosteroids: A study of primary nonadherence. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1153-9.
- Melani AS, Bonavia M, Cilenti V. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105:930-8.
- Guía española para el manejo del asma (GEMA) [consultado 28 Jul 2014]. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
- Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsatsali L, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*. 2009;34:1052-9.
- Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:125-40.

30. Thomson NC. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004;24:822-33.
31. Cosio BG, Torrego A, Adcock MI. Mecanismos moleculares de los glucocorticoides. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:34-41.
32. Reddy D, Little FF. Glucocorticoid-resistant asthma: More than meets the eye. *J Asthma.* 2013;50:1036-44.
33. Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD003534, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003534.pub3>.
34. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy.* 2010;65:897-902.
35. Bateman ED, Cheung D, Lapa e Silva J, Göhring UM, Schäfer M, Engelstätter R. Randomized comparison of ciclesonide 160 and microg/day in severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:489-98.
36. Bosscher K, Haegeman G, Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:497-504.
37. Ogirala RG, Aldrich TK, Prezant DJ, Sinnett MJ, Eden JB, Williams MH Jr. High-dose intramuscular triamcinolone in severe, chronic, life-threatening asthma. *N Engl J Med.* 1991;324:585-9.
38. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinis H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD005533, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005533.pub2>.
39. Hanania NA, Burton FD, Bond RA. Clinical implications of the intrinsic efficacy of beta-adrenoceptor drugs in asthma: Full, partial and inverse agonism. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:1-5.
40. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1198-207.
41. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J.* 2008;31:1379-82.
42. Park HW, Yang MS, Parck CS, Kim TB, Moon HB, Min KU, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy.* 2009;64:778-83.
43. Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguín F, Aujla SJ, Celedón JC. Vitamin D and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:124-32.
44. Wong EH, Porter JD, Edwards MR, Johnston SL. The role of macrolides in asthma: Current evidence and future directions. *Lancet Respir Med.* 2014;2:657-70.
45. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azythromicin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZI-SAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68:322-9.
46. Park JS, Jang AS, Park SW, Lee YM, Uh ST, Kim YH, et al. Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2:48-54.
47. Jin-Ming G, Feng C, Min P, Yi M, Bin W. Montelukast improves air trapping, not airway remodeling, in patients with moderate-to-severe asthma: A pilot study. *Chin Med J.* 2013;126:2229-34.
48. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003559, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003559.pub4>.
49. Pérez de Llano L, Vennera MC, Alvarez FJ, Medina JF, Borderias L, Pellicer C, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: Results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma.* 2013;50:296-301.
50. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, de Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. A multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Med Respir Crit Care Med.* 2010;181:116-24.
51. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:1295-302.
52. Iyer VN, Lim KG. Bronchial thermoplasty: Reappraising the evidence (or lack thereof). *Chest.* 2014;146:17-21.
53. Torrego A, Solà I, Munoz AM, Roqué I, Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009910, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009910.pub2>.
54. Barnes PJ. Theophylline new perspectives for and old drug. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:813-8.
55. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, Hofbauer P, Magyar P, Schmid-Wirlitsch C, et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:679-86.
56. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Antonio Quintano J, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol.* 2014;50 Suppl 1:1-16.
57. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Plos One.* 2013;8:e59872, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0059872>. Epub 2013 Mar 27.
58. Ortega HC, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1198-207.
59. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1189-97.
60. Castro M, Mathur S, Hargrave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1125-32.
61. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368:2455-66.
62. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med.* 2011;365:1088-98.
63. Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4/alpha antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:788-96.
64. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al. Daclizumab Asthma Study Group. Daclizumab improve asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: A randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1002-8.
65. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng JY, Lin J, et al. Randomized, double-blind placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1294-302.
66. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 2012;67:199-208.
67. Szefer SJ, Zeiger RS, Haselkorn T, Mink DR, Kamath TV, Fish JE, et al. Economic burden of impairment in children with severe or difficult to treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:110-9.
68. Lex C, Payne DNR, Zacharasiewicz A, Li AM, Nicholson AG, Wilson NM, et al. Is a two-week trial of oral prednisolone predictive of target lung function in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:521-7.
69. Walia M, Paul L, Satyavani A, Lodha R, Kalaivani M, Kabra SK. Assessment of inhalation technique and determinants of incorrect performance among children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:1082-7.
70. Navarro Merino M, Martín AA, Asensio de la Cruz O, García García ML, Liñán Cortes S, Villa Asensi JR. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:548-67.
71. Bush A, Sanglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet.* 2010;376:814-25.
72. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD002203, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002203.pub4>.