

# Tratamiento del asma con distintas dosis de corticoides/agonistas $\beta$ -2 adrenérgicos de larga acción inhalados

Dr. Juan Fraj Lázaro.  
Servicio de Alergología.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

## Introducción

El asma se caracteriza por la presencia de inflamación crónica en las vías respiratorias, obstrucción variable al flujo aéreo, hiperreactividad bronquial y síntomas recurrentes y variables. El control sintomático del síndrome asma puede suponer un desafío para el médico, especialmente en casos de asma persistente moderado/grave, precisándose, a lo largo del tiempo, ajustes individualizados del tratamiento de acuerdo con los escalones terapéuticos sugeridos por las guías clínicas (1). De ahí que las medidas dirigidas a evaluar la respuesta terapéutica y la progresión de la enfermedad sean decisivas en el manejo adecuado del síndrome, debiendo estar estrechamente vinculadas a los conceptos gravedad, control y respuesta al tratamiento. Ambos, gravedad y control del asma pueden evaluarse en función de dos dominios: deterioro actual y riesgo futuro (1).

La evaluación inicial del deterioro clínico en un paciente asmático ha de basarse en la estimación de la frecuencia e intensidad de los síntomas, en el número de despertares nocturnos, en la necesidad de agonistas  $\beta$ -2 adrenérgicos de acción corta (SABA), en el número de días laborales o escolares perdidos y en la puntuación de cuestionarios de calidad de vida/control del asma. Para intentar cuantificar el nivel de deterioro del asma disponemos, actualmente, de cuestionarios validados, utilizados de rutina en muchas consultas monográficas de asma, tales como el *Asthma Control Test* (2) (ACT), el *Childhood Asthma Control Test* (3) y el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) (4). Como complemento fundamental, el estudio del funcionalismo pulmonar, mediante la espirometría forzada, ayuda a clasificar la gravedad y el control del asma (5).

El objetivo del tratamiento es mantener el control, a largo plazo, con la menor cantidad de medicación posible. Dado que el potencial de respuesta al tratamiento puede llegar a ser muy variable de un paciente a otro, las revisiones periódicas resultan esenciales para ver si se cumplen los objetivos terapéuticos marcados. Es, en estas revisiones, en las que hay que determinar si los objetivos del tratamiento se están

cumpliendo y decidir si la dosis, número de fármacos y/o frecuencia de su administración deben aumentarse, si es necesario, o reducirse, si es factible, enlazando, todo ello, con el título de este capítulo.

## Elección del escalón inicial de tratamiento

La elección del tratamiento inicial debería basarse en el nivel de gravedad del asma (Figura 1). Los pacientes con asma intermitente leve se sitúan en el escalón 1 de nuestra Guía GEMA. El tratamiento con SABA a demanda (salbutamol, terbutalina) es suficiente para mantener el control. En el caso de utilizar SABA más de dos veces por semana, pero no a diario, deberíamos incrementar el nivel de gravedad del asma en un escalón y clasificarlo como asma persistente leve (escalón 2). Igualmente, aquellos pacientes que presenten síntomas diurnos con una frecuencia superior a 2 veces por semana, síntomas nocturnos más de 2 días al mes o 1 exacerbación (o ninguna) al año, deberían encuadrarse en el escalón 2 (asma persistente leve). En estos casos es necesario añadir corticoides inhalados a dosis bajas.

**Figura 1.- Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.**  
GEMA 4.1. *Guía Española para el Manejo del Asma*. www.gemasma.com. 2016.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO							
← Bajar Escalones terapéuticos Subir* →							
Escalón 1   Escalón 2   Escalón 3   Escalón 4   Escalón 5   Escalón 6							
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO	De elección		GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o ARLT o teofilina
	Otras opciones		ARLT	GCI a dosis medias	GCI a dosis medias + ARLT	Si mal control añadir: - Tiotropio y/o - ARLT y/o - Teofilina	Si persiste mal control considerar: - Termaplasta y/o - Triamcinolona IM o - Glucocorticoides VO
	A demanda	SABA		SABA o GCI a dosis bajas + formoterol			
Educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades							
Considerar inmunoterapia con alérgenos							
*tras confirmar la correcta adhesión terapéutica y empleo del inhalador/ies							
ARLT: Antagonista de los receptores de los leucotrienos; GCI: Glucocorticoide inhalado, LABA: Agonista $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta.							

Independientemente del escalón inicial de tratamiento elegido, el paciente debe ser evaluado periódicamente para comprobar si el control del asma es satisfactorio. Si el paciente está mal controlado o parcialmente controlado, es obligado subir un escalón terapéutico. Por el contrario, si con el tratamiento inicial hemos logrado un buen control deberíamos considerar descender al escalón terapéutico inmediatamente inferior.

### Estrategias en el manejo de los distintos escalones terapéuticos

El concepto de ascenso (*step-up*) y descenso (*step-down*) al escalón terapéutico inmediatamente superior e inferior, respectivamente, en el tratamiento del asma, podría ser considerado en tres situaciones contextuales diferentes (Figura 2). Primero, ante la ausencia de control sintomático durante largos periodos de tiempo (3 semanas o más), se hace necesario incrementar las dosis de los fármacos anti-asmáticos subiendo uno o dos escalones terapéuticos, tal y como recomiendan las guías clínicas (GEMA y GINA). A esta estrategia la llamamos “subida (*step up*) de escalón terapéutico a largo plazo”. Esta intensificación del tratamiento se continuará durante 3-6 meses, momento en el que se evaluará la capacidad y consistencia del nuevo escalón terapéutico elegido para mantener el control adecuado del asma. En una segunda estrategia, ante una pérdida transitoria del control (días), debida a una infección vírica de las vías respiratorias superiores (6) o a la exposición temporal a una fuente alérgica (p.e. epitelios de animales, ácaros, etc.) (7), se debería intensificar el tratamiento antiasmático. Habitualmente, la estrategia a seguir consistirá en incrementar el uso de los SABA y de las dosis de corticoides inhalados (manteniendo la dosis del agonista  $\beta$ -2 adrenérgico de acción prolongada -LABA-) con la intención de prevenir una exacerbación más grave que requiera corticoides orales. Normalmente, este *step-up* terapéutico se prolonga durante 3-10 días hasta que se alcanza un control satisfacto-

Figura 2. Tres estrategias para el tratamiento escalonado del asma (explicación en el texto)

Subida de escalón terapéutico a largo plazo	Subida de escalón terapéutico a corto plazo	Subida intermitente de escalón terapéutico
Intensificación del tratamiento para el asma no controlada (4-6 meses)	Intensificación del tratamiento por pérdida breve del control (días)	Intensificación del tratamiento en función de la variabilidad diaria de los síntomas
Pérdida constante del control	Breve pérdida de control (exposición pasajera a alérgenos, infecciones víricas respiratorias altas)	Síntomas leves
Descenso de escalón terapéutico una vez se haya alcanzado el control (4-6 meses)	Descenso de escalón terapéutico una vez alcanzado el control (7-10 días)	Uso intermitente de los inhaladores

rio del asma, momento en el cual se vuelve a descender al escalón terapéutico previo (*step down*). Para las intenciones de este capítulo, podríamos llamar a esta estrategia “subida (*step up*) de escalón terapéutico a corto plazo”. Finalmente, el tratamiento de los síntomas relacionados con un estado de variabilidad clínico-funcional excesiva del asma, dentro del mismo día o de un día para otro, pasa, necesariamente, por el uso de corticoides inhalados, a dosis variables, asociados con un SABA o, directamente, recurrir al uso de terapias combinadas (corticoides inhalados + LABA). Se considera a esta estrategia específica como de “subida (*step up*) intermitente de escalón terapéutico”. Este abordaje se ha utilizado tanto en tratamientos *step up* (utilizando LABA y SABA) (8) como *step down*, (utilizando SABA) (9).

### **Subida y bajada de escalones terapéuticos del asma en función de la puntuación del Asthma Control Test (ACT)**

En el estudio GOAL (*Gaining Optimal Asthma control*) (10) se alcanzó el control del asma, en la mayoría de los participantes en el estudio, con los fármacos antiastmáticos disponibles actualmente. Sin embargo, muchos de los asmáticos, en todo el mundo, continúan experimentando síntomas molestos que limitan sus actividades diarias (11). De ahí la necesidad de utilizar métodos de trabajo simples, con amplia aplicación en la práctica clínica diaria, dirigidos a intentar reducir la morbilidad asociada con el asma. Una posible explicación del pobre control del asma alcanzado en algunos pacientes puede venir de la errónea valoración sintomática y la subjetividad mostradas por algunos profesionales sanitarios.

El *Asthma Control Test* o Test del Control del Asma (ACT) es una forma sencilla, objetiva y precisa de medir el control del asma (12). Se puntúan, de 1 a 5, cinco cuestiones: 1) el efecto del asma sobre las actividades diarias del paciente, 2) la dificultad para respirar, 3) la frecuencia en el uso de SABA, 4) los despertares nocturnos y 5) la valoración subjetiva, por el propio paciente, del control del asma. Las puntuaciones pueden variar de 5 (mínima puntuación) a 25 (máxima puntuación). Una puntuación  $\geq 20$  representa un asma bien controlada. Una puntuación entre 16 y 19 implica un asma parcialmente controlada, mientras que una puntuación  $\leq 15$  denota un asma mal controlada. Por lo tanto, creemos que es posible llevar a cabo un plan terapéutico de subida y bajada de las dosis de corticoides inhalados ó corticoides inhalados/LABA, en función de las puntuaciones conseguidas en el cuestionario ACT. Una pauta de ajuste al alza del tratamiento/subida de escalón terapéutico, basado en la guía GEMA, debe ser utilizada cuando la puntuación del ACT es  $\leq 19$ . Por ejemplo, a un paciente asmático que se está tratando, únicamente, con un SABA, se le debe añadir un corticoide inhalado a dosis bajas (p.e. 200-400  $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesónida o equivalente). Si ese paciente estuviera, ya, inhalando corticoides, entonces se le debería agregar un LABA (13). Lógicamente, en la siguiente revisión, varios meses después del *step up*, debe puntuarse, de nuevo, el ACT. La eficacia clínica de esta estrategia

ya fue demostrada, recientemente, en el trabajo de Holt et al (14). En él fueron reclutados 93 pacientes asmáticos con un ACT basal, todos ellos,  $\leq 19$ . Tras una subida de escalón terapéutico, según la *British Thoracic Society Guidelines* (15), 70 de 93 participantes (75 %) alcanzaron, tres meses después, una puntuación  $> 19$  (= buen control), siendo el incremento medio de la puntuación del ACT de 6 ( $p < 0.001$ ), con independencia del tipo de corticoide inhalado utilizado basalmente (Tabla 1). Por lo tanto, el simple ajuste al alza del tratamiento antiasmático, únicamente en función de la puntuación del ACT, puede asociarse con una significativa mejoría en el control del asma en un porcentaje importante de pacientes.

**Tabla 1. Control del asma basalmente y 3 meses después del *step up***  
(Holt S et al. *Respirology* 2015)

Variable	Media (DE)
ACT basal	14.8 (2.5)
ACT después del <i>step-up</i>	20.8 (2.7)
Cambio en el ACT desde la basal	6 (3.5)
Participantes con ACT $> 19$ después del <i>step-up</i>	70 (75 %)

Esta estrategia, basada en el manejo rutinario del ACT en la consulta diaria refleja, notablemente, lo que sucede en la vida real, resultando un método práctico y fiable en el seguimiento periódico del paciente asmático, incluso en Atención Primaria. Además, no supone ningún coste económico añadido a la consulta y apenas consume tiempo ya que el cuestionario ACT puede ser contestado en unos pocos minutos. En conclusión, el ajuste al alza del tratamiento/subida de escalón terapéutico, en base a la puntuación del ACT, posibilita al médico y al enfermo reconocer, objetivamente, el asma mal controlada e incrementar la intensidad del tratamiento de acuerdo con las guías clínicas, obteniendo, consecuentemente, mejorías significativas en el control del síndrome.

## Opciones del tratamiento inhalado

La elección de inhaladores con partículas extrafinas de corticoides inhalados convencionales (tamaño medio de la partícula, 1-3  $\mu\text{m}$ ) puede mejorar el control del asma al alcanzar mejor las vías respiratorias más distales y pequeñas, lográndose un mejor depósito del fármaco. Esto ya ha sido demostrado en la práctica clínica (16). A este respecto, se ha confirmado que las vías respiratorias más finas ( $< 2$  mm de diámetro) contribuyen, decisivamente, a la expresión clínica y a la gravedad del asma (17). A partir de la 8ª generación bronquial pueden considerarse vías respiratorias finas, contribuyendo al 98-99 % del volumen pulmonar total, frente al restante 1-2 % que corresponde a las vías respiratorias más gruesas (18).

Cada vez existen más pruebas que demuestran la relación existente entre la inflamación de las pequeñas vías respiratorias con los síntomas, la gravedad de la enfermedad y la hiperreactividad bronquial (19). Por lo tanto, la distribución y el tamaño de las partículas deberían ser elementos a considerar si queremos tratar la inflamación de las vías respiratorias más finas (20). La disponibilidad de diferentes dispositivos con partículas ultrafinas, permiten un mayor depósito del fármaco en la periferia del pulmón y, consecuentemente, aportan un beneficio clínico adicional. No obstante, sería interesante disponer de herramientas clínicas para monitorizar y valorar la enfermedad de la pequeña vía respiratoria y su respuesta al tratamiento puesto que la espirometría convencional refleja, principalmente, el estado de las vías respiratorias más grandes.

### **Uso de dosis altas de Dipropionato de Beclometasona (BDP), en terapia combinada, para el tratamiento del asma**

La nueva formulación de alta potencia de dipropionato de beclometasona/fumaraato de formoterol (BDP/FOR), 200/6 µg, se ha desarrollado con la intención de ajustar, al alza (*step up*), el tratamiento con el corticoide inhalado sin incrementar la dosis del LABA, en pacientes no controlados adecuadamente con dosis más bajas del tratamiento combinado (BDP/FOR 100/6 µg). Dos ensayos clínicos (21) han comparado la eficacia y seguridad de BDP/FOR 200/6 µg con otra combinación fija, a dosis altas, y con BDP en monoterapia. En ambos estudios se demuestra que BDP/FOR 200/6 µg mejora la función pulmonar y aporta efectos beneficiosos sobre los síntomas, el consumo de broncodilatadores de rescate (SABA) y el control del asma, con un buen perfil de seguridad, en todo comparable a la combinación propionato de fluticasona/salmeterol a dosis altas (FP/SAL 500/50 µg). Por lo tanto, BDP/FOR 200/6 µg puede ser considerado como un tratamiento alternativo y seguro en pacientes con asma no controlado con corticoides inhalados a altas dosis o con dosis medias de una combinación de corticoides inhalados/LABA.

**Estudio CT01.** Diseñado como un estudio aleatorizado, doble ciego, de eficacia y seguridad, con 3 brazos de tratamiento (BDP/FOR 200/6 µg, en partículas ultrafinas, 400/12 µg cada 12 horas; BDP en partículas no ultrafinas, 1.000 µg cada 12 horas, y FP/SAL 500/50 µg, en polvo seco (DPI), 500/50 µg cada 12 horas). Las variables principales de eficacia clínica a analizar fueron el cambio del FEV<sub>1</sub> (volumen espirado forzado en el primer segundo) desde la visita basal hasta la visita final (FEV<sub>1</sub> matutino predosis), y del control del asma (cambios desde la basal hasta el final del tratamiento en el porcentaje de días completos sin síntomas de asma). El estudio, que duró 24 semanas, incluyó 721 pacientes con asma persistente grave, no controlados con su tratamiento habitual (GINA 2015) (22).

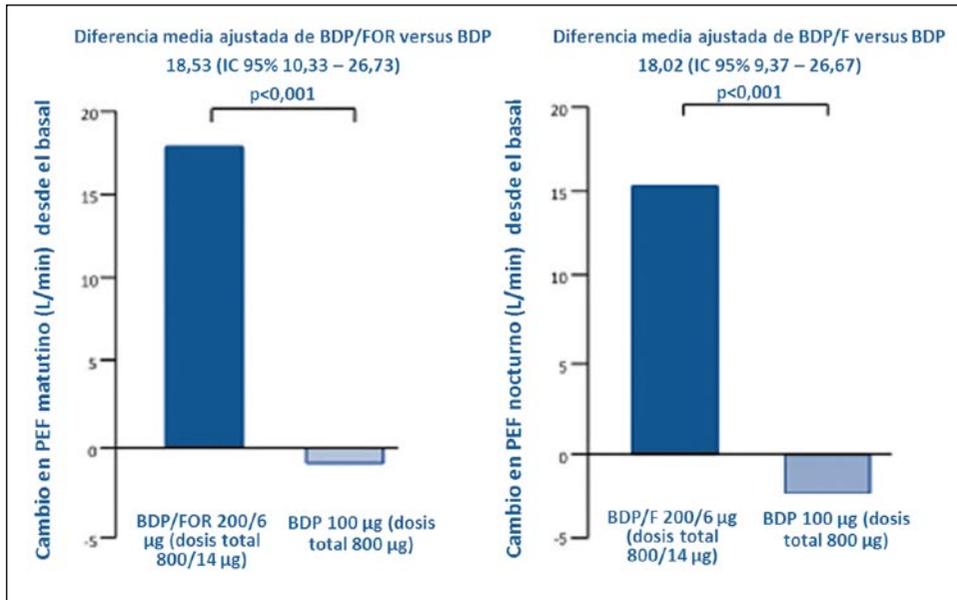
El cambio medio desde la basal al final del tratamiento en el FEV<sub>1</sub> predosis fue de 0,20, 0,16 y 0,22 L en los grupos BDP/FOR, BDP y FP/SAL, respectivamente. No hubo ninguna diferencia significativa entre las dos combinaciones de corticoides inhalados/LABA a altas dosis. La diferencia entre BDP/FOR y BDP en monoterapia fue favorable al primero pero no alcanzó ninguna diferencia estadísticamente significativa. En relación al cambio desde el basal del *peak-flow*, se observaron diferencias significativamente superiores entre BDP/FOR y BDP todo a lo largo del período del estudio, con una diferencia media a favor BDP/FOR de 21,34 L/min ( $p=0,001$ ) en el *peak-flow* matutino, y de 23,44 L/min ( $p=0,001$ ) en el *peak-flow* nocturno.

Al final del tratamiento, el porcentaje de días completos sin síntomas se incrementó en un 25 %, 22 % y 27 % en cada uno de los grupos BDP/FOR, BDP y FP/SAL, respectivamente. Tampoco se observó ninguna diferencia significativa entre tratamientos. El porcentaje de pacientes que comunicaron algún tipo de acontecimiento adverso durante la duración del estudio fue similar en los tres brazos de tratamiento (37,2 % con BDP/FOR, 38,1 % con BDP y 37,2 % con FP/SAL), así como el porcentaje de pacientes que hubieron experimentado algún tipo de reacción adversa farmacológica durante el mismo periodo (8,8 % con BDP/FOR, 7,8 % con BDP y 8,3 % con FP/SAL). Sin embargo, se comunicó una mayor incidencia de candidiasis oral en el grupo de BDP en monoterapia (cinco casos contra un caso en cada uno de los grupos tratados con corticoides inhalados/LABA).

Los pacientes tratados con BDP 2.000  $\mu$ g/día mostraron, al final del estudio, concentraciones séricas matutinas de cortisol significativamente menores que los tratados con BDP/FOR y FP/SAL ( $p < 0,001$  y  $p = 0,007$ , respectivamente). No se observó ninguna diferencia significativa entre BDP/FOR y FP/SAL.

**Estudio FORCE.** Diseñado como un estudio fase III, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulado, con dos brazos de tratamiento, en el cual, a 378 pacientes con asma persistente, inadecuadamente controlada con dosis altas de corticoides inhalados o con dosis medias de la combinación corticoides inhalados/LABA, se les administró, aleatoriamente, BDP en partículas extrafinas, 800  $\mu$ g/día, o BDP/FOR en partículas extrafinas, 800/24  $\mu$ g/día, durante 12 semanas. La variable principal de valoración de la eficacia clínica fue el cambio en los valores del *peak-flow* matutino predosis desde la basal hasta el final del periodo de tratamiento. Después de las 12 semanas de tratamiento aumentó el *peak-flow* matutino en el grupo tratado con BDP/FOR mientras que se produjo una discreta disminución en el grupo BDP (18 L/min y - 1L/min, respectivamente), lo cual resultó estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). De manera similar, se observaron diferencias significativas a favor de BDP/FOR en el *peak-flow* nocturno (Figura 3). El tratamiento con BDP/FOR obtuvo como resultado una reducción significativa del uso de medicación de rescate, así como una mejoría significativa de los días sin uso de medicación de rescate, los días sin síntomas y el control del asma (Figura 4).

**Figura 3. Cambios desde el basal en el *peak-flow* (PEF) matinal y nocturno, estudio FORCE**  
(Corradi M et al. *Ther Adv Respir Dis*, 2016)



**Figura 4. Mejoría de los parámetros relativos al control del asma observada con BDP/FOR, estudio FORCE** (Corradi M et al. *Ther Adv Respir Dis*, 2016)

	Basal media (DE)	Conjunto del periodo de tratamiento media (DE)	Cambio respecto al valor basal	Valor de <i>p</i> frente a la situación basal
Uso de medicación de rescate (inhalaciones/día)	2.67 [2.72]	1.39 [1.60]	-48%	< 0.001
Días sin medicación de rescate	32.95 [37.36]	54.46 [39.74]	+65%	< 0.001
Porcentaje de días sin síntomas de asma	5.18 [16.08]	15.31 [27.97]	3 veces más	< 0.001
Porcentaje de días con asma controlada	4.64 [14.93]	14.98 [27.62]	3 veces más	< 0.001
Puntuación de ACQ	2.12 [0.63]	1.49 [0.74]	-0,69 puntos [DMCI = 0,5 puntos]	< 0.001

ACQ, cuestionario del control del asma; BDP/Form, dipropionato de beclometasona/lumarato de formoterol; DMCI, diferencia mínima clínicamente importante; DE, desviación estándar.

El número de reacciones adversas a los fármacos fue bajo en ambos grupos de tratamiento, con una incidencia ligeramente inferior, aunque no significativa, en el grupo BDP/FOR que en grupo BDP.

En conclusión, la aparición de una nueva formulación de BDP/FOR 200/6 µg, en partículas ultrafinas, más potente, tiene como objetivo subir un escalón más en el tratamiento (*step-up*) de aquellos pacientes no controlados adecuadamente, sin incrementar la dosis de LABA. Ambos ensayos clínicos han demostrado que BDP/FOR,

200/6  $\mu$ g, mejora la función pulmonar y el control del asma en pacientes no controlados previamente, de forma comparable al de otros tipos de terapias combinadas existentes en el mercado (FP/SAL 500/50  $\mu$ g), con el mismo buen perfil de seguridad. Por lo tanto, BDP/FOR, en dosis de 200/6  $\mu$ g, podría ser considerado como un tratamiento eficaz y seguro en pacientes con asma no controlada con altas dosis de corticoides inhalados o dosis medias de la combinación corticoides inhalados/LABA (subida de escalón terapéutico ó *step up* de las guías clínicas).

## Bibliografía

1. GEMA 4.1. Guía Española para el Manejo del Asma. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com). 2016.
2. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M et al. Development of the Asthma Control Test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:59–65.
3. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:817–25.
4. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14:902–7.
5. Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Kuntz KM et al. Forced expiratory volume in 1 second percentage improves the classification of severity among children with asthma. *Pediatrics* 2006;118:347–55.
6. Panitch HB. The relationship between early respiratory viral infections and subsequent wheezing and asthma. *Clin Pediatr (Phila)* 2007; 46:392-400.
7. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N et al. Animal danders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23:469-81.
8. Kew KM, Karner C, Mindus SM et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 16;(12):CD009019.
9. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007; 356:2040-52.
10. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–44.
11. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK et al. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21:1-7.
12. Hasegawa T, Koya T, Sakagami T et al. The Asthma Control Test, Japanese version (ACT-J) as a predictor of Global Initiative for Asthma (GINA) guideline-defined asthma control: analysis of a questionnaire-based survey. *Allergol Int* 2013; 62:323-30.
13. Holt S, Sheahan D, Mackey B et al. Use of Asthma Control Test (ACT) affects New Zealand primary care doctors' perception of asthma control. *N Z Med J* 2011; 124:99-101.
14. Holt S, Patel M, Montgomery B et al. Cohort study of a simple "Step up" regimen with the Asthma Control Test. *Respirology* 2015; 20:504-6.
15. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008; 63: iv1.
16. van den Berge M, ten Hacken NH, van der Wiel E et al. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy* 2013; 68:16-26.

17. van den Berge M, ten Hacken NH, Cohen J et al. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest* 2011; 139:412-23.
18. Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 2012; 44:146-56.
19. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21:55-67.
20. Johnson JR, Hamid Q. Appraising the small airways in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18:23-8.
21. Corradi M, Spinola M, Petruzzelli S et al. High-dose beclometasone dipropionate/formoterol fumarate in fixed-dose combination for the treatment of asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 23:1-11.
22. Reddel HK, Bateman ED, Becker A et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015;46:622-39.