



REVISTA DE
PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



REVISIÓN

Asma de control difícil: factores predisponentes y factores agravantes

M. García-Salmones Martín*, C. Melero Moreno^b, A. López Viña^c, C. Cisneros Serrano^e y J.J. Jareño Esteban^d, Grupo de Asma de Neumomadrid

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España.

^bServicio de Neumología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España.

^cServicio de Neumología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España.

^dServicio de Neumología, Hospital de la Princesa, Madrid, España.

^eServicio de Neumología, Hospital Central de la Defensa, Madrid, España.

PALABRAS CLAVE

Asma de control difícil;
Asma refractaria;
Asma resistente al tratamiento;
Asma resistente a glucocorticoides;
Asma corticodependiente;
Asma difícil;
Asma grave

Resumen

El concepto de asma de control difícil engloba a todos aquellos pacientes con asma insuficientemente o mal controlada, a pesar de seguir una estrategia terapéutica apropiada, una vez se ha comprobado el cumplimiento de esta, se han descartado otras enfermedades y controlados los factores agravantes de la enfermedad. Los factores que contribuyen a que el asma sea refractaria al tratamiento no son bien conocidos. Algunos estudios establecen asociaciones débiles entre determinadas alteraciones genéticas y varios factores ambientales. Se ha descrito que mutaciones del gen IL-4 y su receptor parecen tener relación con la pérdida de función pulmonar y con episodios de asma de riesgo vital. También se han relacionado con la gravedad del asma factores implicados en el remodelado de la vía aérea así como mutaciones de los receptores para los glucocorticoides y los β 2-adrenérgicos. Por otra parte se han asociado con la gravedad del asma diversos factores ambientales como la exposición continua a alérgenos, tabaquismo, intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e infecciones. Estudios multicéntricos como el estudio ENFUMOSA y el estudio TENOR nos han ayudado a comprender en parte esta enfermedad.

KEYWORDS

Difficult-to-control asthma;
Refractory asthma;

Difficult to control asthma: predisposing and aggravating factors

Abstract

The concept of difficult-to-control asthma covers all those patients with insufficiently or poorly controlled asthma who, in spite of having followed an appropriate therapeutic stra-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgsalmones@fhalarcon.es (M. García-Salmones Martín).

Treatment-resistant asthma;
Glucocorticoid-resistant asthma;
Cortico-dependent asthma;
Difficult asthma;
Severe asthma

tegy, and after having verified its compliance, other diseases have been ruled out and aggravating factors of the disease controlled. The factors that contribute to making asthma refractory to treatment are not well known. Some studies establish weak associations between certain genetic alterations and several environmental factors. It has been described that mutations of the IL-4 gene and its receptor seem to have a relationship with loss of pulmonary function and with life-threatening asthma episodes. They have also been related with the severity of the asthma factors involved in airway remodeling and mutations of glucocorticoids and beta 2-adrenergic receptors. On the other hand, different environmental factors such as continuing exposure to allergens, tobacco smoke, intolerance to NSAIDs and infections have been associated with the severity of asthma. Multicenter study such as the ENFUMOSA study and the TENOR study have partially helped us to understand this disease.

Definiciones

De acuerdo con la definición de la *Global Initiative for Asthma* (GINA), los pacientes que experimentan síntomas diarios, frecuentes exacerbaciones, frecuentes síntomas nocturnos, limitación de actividades físicas y limitación funcional (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] o PEF menor del 60% del predicho o variabilidad de ambos del 30%) antes del inicio del tratamiento deberían clasificarse como asma grave persistente^{1,2}. Una vez instaurado el tratamiento, se establece el grado de control según la respuesta al mismo: algunos pacientes permanecen asintomáticos mientras otros permanecen mal controlados. De este modo el diagnóstico de asma grave o asma severa refractaria se basa tanto en los datos clínicos como en la medicación diaria que el paciente precisa. Debe tenerse en cuenta que la respuesta al tratamiento puede ser lenta o, por el contrario, parecer responder inicialmente y presentar recaídas. Por ello se precisa un período de monitorización relativamente largo antes de etiquetar como asma grave, periodo durante el cual deben además investigarse otros posibles diagnósticos³.

Algunos autores han definido el asma grave, como asma refractaria, a aquella difícil de controlar a pesar de una reevaluación diagnóstica y de monitorización estrecha de más de 6 meses por un especialista en asma^{4,5}.

La Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio y Cirugía Torácica (SEPAR) adopta el término de asma de control difícil (ACD)⁶ y la define como asma insuficientemente (o mal) controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada al nivel de gravedad clínico. Este término aglutina variantes o fenotipos de la enfermedad tales como el asma muy grave, de riesgo vital, inestable, dependiente de corticoides o resistente a corticoides.

Se acepta que un 5% de los enfermos asmáticos padecen ACD⁷.

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 2009)⁸ establece que el diagnóstico final de ACD exige tres condicionantes previos: verificar que el tratamiento antiastmático es el adecuado y se cumple correctamente, descartar otras enfermedades que se asemejan al asma y asegurar el control de los factores agravantes de la enfermedad, para lo cual hay que evaluar otras causas habitualmente ajenas a la enfermedad que conllevan una escasa respuesta terapéutica (fig. 1).

La normativa SEPAR establece determinados criterios diagnósticos, y considera el diagnóstico de ACD cuando, una vez descartada una falsa ACD, se cumplen 2 criterios mayores, o bien, uno de estos con dos de los criterios menores. (tabla 1).

Se ha estimado que sólo un 55% de los enfermos con sospecha inicial de ACD confirman el diagnóstico⁹, una vez descartados otro tipo de problemas, que se han englobado bajo el término de falsa ACD, tales como factores agravantes no controlados, mala adhesión al tratamiento, o diagnóstico de asma incorrecto (tabla 2).

Factores agravantes

Como factores agravantes se han descrito tanto enfermedades coexistentes con el asma como factores intercurrentes que dificultan el control del asma. En realidad se trata de factores que condicionan una falsa ACD, y que deben descartarse antes de confirmar el diagnóstico (tabla 3).

Son factores que habitualmente vamos a encontrar asociados al asma mal controlada en la práctica clínica.

El paciente con asma puede presentar enfermedad obstructiva de la vía aérea superior, bronquiectasias, ansiedad-hiperventilación, hipertiroidismo, obesidad, nasosinupatía y/o reflujo gastroesofágico que al no ser evaluados y tratados condicionan una mala situación clínica.

El 75-80% de pacientes con asma presenta rinitis estacional o perenne, y el 7-15% tiene poliposis nasal. En dos estudios realizados en España se ha encontrado una prevalencia de rinitis en asmáticos del 71% y del 89,5%^{10,11}. Padecer rinitis agrava el asma y aumenta el consumo de recursos sanitarios¹². Se ha postulado que su adecuado tratamiento mejora los síntomas de asma¹³ sin embargo una revisión sistemática no confirmó que dicha mejora fuera estadísticamente significativa¹⁴.

La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico entre los asmáticos es muy variable en las series y oscila entre el 15 y el 72% según el procedimiento empleado para su diagnóstico (clínico, pHmetría, manometría esofágica)¹⁵. Los pacientes con asma y reflujo presentan un peor control del asma si bien no está claro que el tratamiento del reflujo mejore el asma.

Un estudio reciente con 412 pacientes con asma mal controlada sin síntomas de reflujo encuentra hasta un 40% de reflujo gastroesofágico mediante pHmetría. Sin embargo el tratamiento con esomeprazol no mejoró el control del asma en dichos pacientes¹⁶.

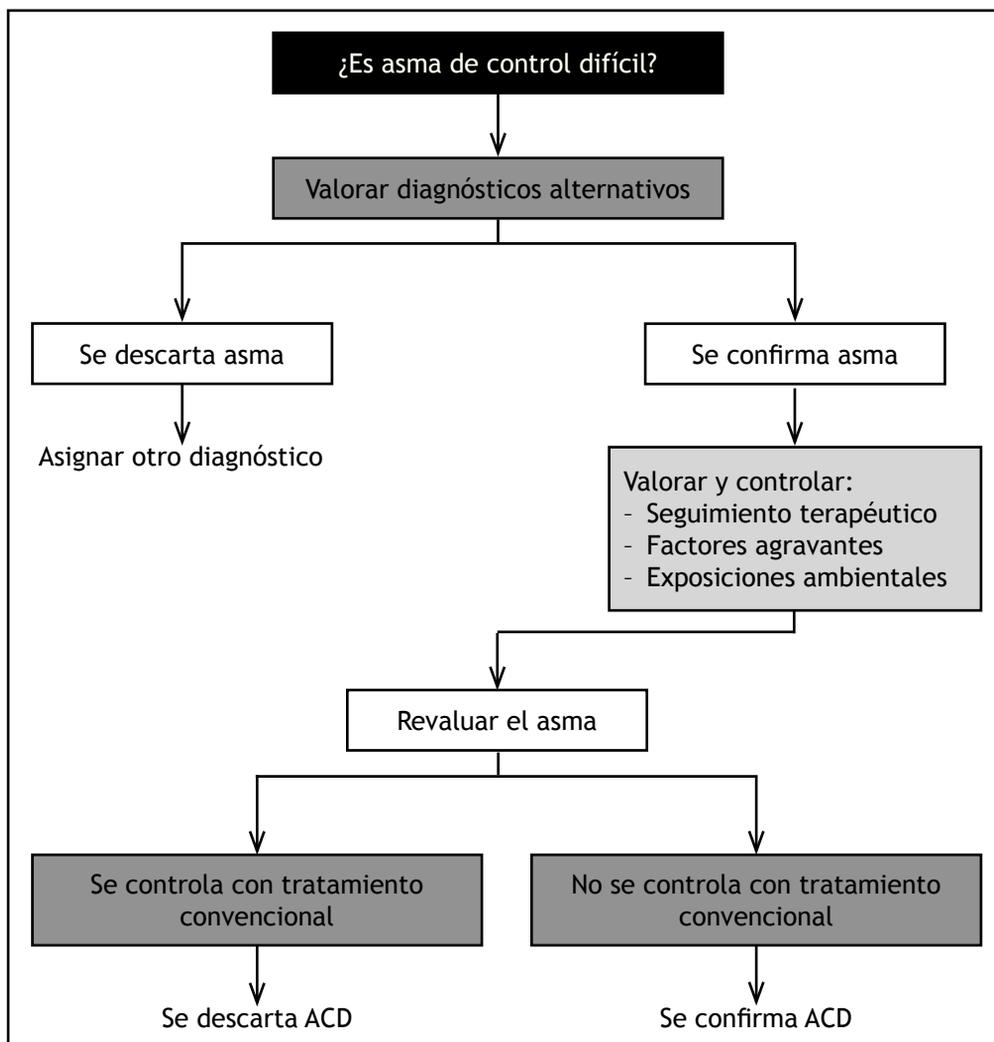


Figura 1 Algoritmo para el diagnóstico de asma de control difícil. GEMA 2009. ACD: asma de control difícil.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de asma de control difícil según la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio y Cirugía Torácica

Criterios mayores

- Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año.
- Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesonida (o equivalente) > 1.200 µg/día, o fluticasona > 880 µg/día, junto a otro fármaco antiastmático, habitualmente un β2-adrenérgico de acción prolongada

Criterios menores

- Necesidad diaria de un β2-adrenérgico (de acción corta) de rescate
- FEV1 < 80% del teórico, o variabilidad del FEM > 20%
- Una o más visitas a urgencias en el año previo
- Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo
- Episodio de asma de riesgo vital previo
- Rápido deterioro de la función pulmonar

FEM: flujo espiratorio máximo; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

En cuanto a los factores intercurrentes que dificultan el control de la enfermedad se destaca la exposición permanente a alérgenos, fundamentalmente mascotas, ácaros y hongos ambientales así como irritantes como consumo de tabaco, inhalación de cocaína y exposiciones ocupacionales. Debe además descartarse el consumo de fármacos desencadenantes de asma; en especial deben evitarse los bloqueadores beta, tanto por vía oral como tópica (conjuntival), ocasionalmente los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, y el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Estos últimos están contraindicados en pacientes que presentaron episodios previos de intolerancia y se recomienda evitarlos en los asmáticos adultos, puesto que entre el 4 y el 28% son susceptibles de presentar exacerbaciones en relación con estos fármacos, particularmente los afectados de poliposis nasal. Por último otros factores agravantes del asma son el estrés y la ansiedad y en algunos casos, el estado premenstrual. Se han descrito cambios relacionados con el ciclo menstrual en mujeres sanas que podrían verse amplificadas en las mujeres asmáticas y tener relación con episodios de obstrucción del flujo aéreo, con variaciones en el flujo aéreo y la difusión pulmonar que presentan un nivel pico durante la menstrua-

Tabla 2 Técnicas y actitudes diagnósticas recomendadas en el estudio del asma de control difícil. GEMA 2009

Confirmar el diagnóstico de asma

- Espirometría con prueba broncodilatadora
- Prueba de broncoconstricción (metacolina, histamina y otras)
- Variabilidad diaria del flujo espiratorio máximo

Confirmar el buen seguimiento terapéutico

- Ingreso hospitalario con tratamiento supervisado
- Nivel matutino de cortisol plasmático (pacientes en tratamiento con glucocorticoides orales)

Evaluación de otras enfermedades respiratorias

- Volúmenes pulmonares
- Tomografía computarizada de senos y vías respiratorias altas
- Óxido nítrico exhalado (FE_{NO})
- Broncoscopia
- Difusión alveolo-capilar
- Tomografía computarizada de alta resolución de tórax
- Laringoscopia
- Recuento de células inflamatorias en esputo

Evaluación de factores agravantes

- Evaluación alergológica con *prick test*/IgE
- Evaluación psiquiátrica
- pHmetría esofágica
- Evaluación de riesgo laboral respiratorio

Completar el diagnóstico con el fenotipo del asma de control difícil

IgE: inmunoglobulina E

Tabla 3 Enfermedades que se asocian frecuentemente al asma. GEMA 2009

Otras enfermedades

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Fibrosis quística y bronquiectasias
- Bronquiolitis
- Fallo ventricular izquierdo
- Enfisema buloso o por déficit de $\alpha 1$ antitripsina
- Obstrucción traqueal o de vías aéreas centrales
- Hiperventilación
- Enfermedad neuromuscular

Enfermedades relacionadas con el asma

- Rinosinusitis
- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Trastornos psiquiátricos
- Síndrome carcinoide
- Hipertiroidismo
- Reflujo gastroesofágico
- Disfunción de cuerdas vocales
- Síndrome de Churg-Strauss
- Neumonía eosinófila
- Síndrome de apnea obstructiva del sueño

ción para posteriormente disminuir hasta el nivel más bajo al inicio de la fase lútea¹⁷.

Etiología del asma de control difícil

Los factores etiológicos que contribuyen a la auténtica ACD no son bien conocidos. Se han establecido asociaciones por determinadas alteraciones genéticas y varios factores ambientales.

Factores genéticos

Es difícil implicar a un gen determinado ya que el asma es una enfermedad compleja que afecta a múltiples genes, sin embargo se han descrito las siguientes alteraciones:

- Mutaciones del gen IL-4 y su receptor¹⁴ parecen tener relación con la pérdida de función pulmonar y con episodios de asma de riesgo vital¹⁸.
- Factor de transformación del crecimiento- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) y la proteína quimiotáctica del monocito (MCP-1) am-

bos posibles promotores de reacciones fibróticas, se han relacionado con la gravedad del asma^{19,20}.

- Mutaciones de los receptores para $\beta 2$ -adrenérgicos²¹, particularmente aquellas en las que se sustituye la arginina en la posición 16, se han asociado con peor evolución clínica en estudios prospectivos. Este polimorfismo está presente aproximadamente en un 15% de la población blanca y en un 25% de la población afroamericana. Ya que hay evidencia documentada de abuso de agonistas β en grupos de nivel socioeconómico más bajo, la existencia de diferencias genéticamente determinadas en la respuesta a esta medicación podría conducir a un peor pronóstico en ciertos grupos étnicos en comparación con la población general.
- Mutaciones de los receptores de los glucocorticoides se han descrito en diversos tipos de asma que con frecuencia se comportan como ACD: el asma corticorresistente, el asma corticodependiente y el síndrome ASA (asma severa, poliposis nasosinusal e intolerancia a los AINE)^{22,23}.

La resistencia a tratamiento esteroideo afecta a uno de cada 1.000 a 10.000 pacientes asmáticos y se define por respuesta sobre el FEV1 menor del 15% y 200 ml tras un ciclo de 2 semanas de 40 mg/día (en 2 tomas) de prednisona o prednisolona. Si el paciente no responde, la dosis debe doblarse y monitorizarse durante 2 semanas más, ya que algunos pacientes con asma grave no cumplen los criterios de resistencia a esteroides, pero desarrollan una respuesta a dosis más altas que las esperadas.

Se han implicado diversas alteraciones en la resistencia a glucocorticoides.

Los monocitos y los linfocitos T aislados de estos pacientes tienen una respuesta disminuida a glucocorticoides *in*

vitro. En algunos de ellos existe una disminución en la afinidad del receptor glucocorticoideo (RG) por el glucocorticoide, y esta se puede reproducir incubando las células T con IL-2 e IL-4, lo que lleva a una inhibición funcional de los efectos del glucocorticoide²⁴. Existe además una disminución de los efectos inhibitorios de los glucocorticoides sobre la activación del factor AP-1 y la expresión de citocinas, probablemente secundaria a una activación aumentada de las vías del AP-1 y JNK²⁵. La mayor activación del AP-1 puede derivar en un secuestro del RG, lo que impide su interacción con otras proteínas y, por tanto, que se produzca resistencia a los glucocorticoides, lo cual sucede sólo en el lugar de la inflamación lo que explicaría por qué estos pacientes son resistentes a los efectos antiinflamatorios y no lo son a los efectos secundarios de los glucocorticoides.

Factores ambientales

En cuanto a los factores ambientales que se han asociado con la gravedad del asma se han descrito la exposición continua a alérgenos (fundamentalmente ácaros, alternaria y cucaracha), el tabaquismo, la intolerancia a los AINE y las infecciones por virus sincitial respiratorio, por clamidias y por micoplasma.

Por otra parte, hasta el 10% de los casos de ACD tienen problemas psiquiátricos mayores²⁶.

Patología

Los mecanismos patológicos que determinan el ADC no están aclarados en su totalidad.

Habitualmente se ha descrito el remodelado de la vía aérea con engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia del músculo liso e hiperplasia glandular, así como inflamación del bronquiolo terminal.

La inflamación es un hallazgo importante del asma grave; se han descrito diferentes fenotipos inflamatorios que pueden caracterizarse por la persistencia de infiltrado eosinofílico o neutrofílico, además se encuentran linfocitos T, mastocitos y macrófagos. En un estudio realizado con biopsias bronquiales y lavado broncoalveolar de pacientes con asma grave a pesar de tratamiento con altas dosis de esteroides, se propusieron dos patrones patológicos diferenciados en función de la presencia o ausencia de eosinófilos²⁷. El perfil de los pacientes con un número elevado de eosinófilos pulmonares se asociaba a un mayor engrosamiento de la membrana basal y al incremento de linfocitos CD3, CD4, CD8, macrófagos, mastocitos y TGF- α . Desde el punto de vista clínico, los enfermos con este patrón presentaban mayor número de episodios de fracaso respiratorio grave. Sin embargo, otro estudio aleatorizado, controlado y doble ciego cuestiona el fenotipo eosinofílico como fenómeno refractario, al constatar la normalización de los eosinófilos en el esputo tras el tratamiento con altas dosis de esteroides parenterales (triamcinolona)²⁸. El asma severa puede también asociarse con inflamación neutrofílica pero el papel de los neutrófilos permanece sin aclarar. El estudio ENFUMOSA (*European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma*)²⁹ encuentra que el asma severa se caracteriza por inflamación de predominio neutrofílico. Así, en todos los casos de asma grave se ha

identificado un incremento de neutrófilos, pero su significación patológica es controvertida.

La neutrofilia puede representar un continuo flujo de células debido a una estimulación antigénica continua o puede estar producida por las altas dosis de tratamiento esteroideo. Podría reflejar la acción del tratamiento esteroideo por inhibición de la apoptosis de estas células, y se desconoce si representan algún papel en la fisiopatología de la enfermedad. Varios mediadores ligados a los neutrófilos (leucotrienos LT B, IL-8, y factor de necrosis tumoral TNF- α están aumentados en el asma severa³⁰.

También se encuentra elevado el receptor del factor epidérmico de crecimiento (EGFR) en proporción a la severidad de la enfermedad, como marcador de daño epitelial. Su expresión se correlaciona con la IL-8, por lo que puede contribuir a la inflamación neutrofílica³¹.

Las formas no severas de asma se caracterizan por una inflamación mediada por T-helper (Th) 2, que dirigen el reclutamiento de células inflamatorias y sus mediadores. Sin embargo en el asma severa, además se observa una alteración en los elementos TH1, en los T reguladores, con una activación mixta de los Th1/Th2.

La persistencia de inflamación también puede deberse a deficiencias en el proceso endógeno homeostático que promueve la resolución de la inflamación. En ese sentido se ha detectado una menor biosíntesis de lipoxinas en el asma severa mediante muestras de lavado broncoalveolar y biopsias bronquiales, que detectan niveles disminuidos de lipoxina A4 y de sus receptores, que es un mediador derivado del ácido araquidónico que sirve como un agonista para resolución de la inflamación³².

Además los macrófagos alveolares de pacientes con asma severa muestran una disminución de la producción de otros mediadores potencialmente protectores como la prostaglandina PGE2 y el ácido 15-hidroxicicosatetraenoico (15-HETE)³³.

Epidemiología

Se estima que del 5 al 10% de los asmáticos sufren asma severa, lo que conlleva unos costes indirectos y directos muy elevados.

El estudio TENOR (*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*) demostró que los costes de estos pacientes eran más del doble que los de los pacientes controlados³⁴, y que el coste se incrementaba de forma directamente proporcional a la falta de control. En este estudio se encuentran además como factores de riesgo para la exacerbación e ingresos hospitalarios el sexo femenino, la edad más joven, la obesidad, no ser de raza blanca, FEV1 postbroncodilatador menor del 70% del teórico, historia de neumonía, diabetes, cataratas, intubación por asma previa y tres o más ciclos de esteroides en los 3 meses previos³⁵. Mediante un modelo de regresión logística establecen una puntuación de riesgo de 0 a 18 puntos que demostró ser altamente predictivo de hospitalización o visita a Urgencias en estos pacientes. Una puntuación de 0 a 4 representa un riesgo bajo, de 5-7 moderado y de 8 alto riesgo (tabla 4). Los mismos autores usaron el cuestionario *Asthma Therapy Assessment Questionnaire* (ATAQ), para examinar el nivel de control y mostraban que un cuestiona-

rio validado puede ayudar a identificar los pacientes que requieren intervención para prevenir futuras crisis.

Otro estudio epidemiológico, el estudio ENFUMOSA, mostraba que el sexo femenino, la obesidad y la falta de atopia se asociaban con mayor severidad de la enfermedad, mientras que no identificó factores de riesgo en la infancia³⁶.

Sin embargo el estudio TENOR mostraba un alto porcentaje de pruebas cutáneas positivas y niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE), que se asociaban con severidad de asma en los pacientes más jóvenes.

Se han identificado también comorbilidades asociadas con exacerbaciones frecuentes tales como trastornos psicológicos, sinusitis, reflujo gastroesofágico, infecciones por *Chlamydia*, apnea del sueño y enfermedad tiroidea³⁷.

El estudio *Severe Asthma Research Program of the National Heart, Lung and Blood Institute (SARP)* propone una definición funcional del asma grave y encuentra que son factores de riesgo independientes para esta forma de manifestación, un FEV1 disminuido, historia previa de neumonía y menor número de pruebas cutáneas positivas³⁸.

En cuanto a los factores de riesgo asociados con el desarrollo de una obstrucción fija de la vía aérea en datos procedentes del estudio TENOR se han detectado la edad, el sexo femenino, raza negra, historia de tabaquismo, intolerancia a la aspirina y asma de larga evolución, mientras que el ser de raza hispana, mayor nivel cultural, historia familiar de dermatitis atópica, la presencia de mascotas en el domicilio y la sensibilización al polvo son factores protectores³⁹. La ingesta de aspirina, asimismo, se ha asociado con ataques graves de asma y remodelado.

Otro estudio reciente mediante tomografía axial computarizada determina atrapamiento aéreo en los pacientes asmáticos e identifica un grupo de individuos de alto riesgo para enfermedad severa, que incluye a pacientes con historia de neumonía, inflamación neutrofílica y atopia⁴⁰.

Conclusión

Debe tenerse en cuenta que el asma severa es una condición heterogénea que engloba varios fenotipos entre los que se incluyen el asma ocupacional, el asma aguda, premenstrual, corticodependiente o resistente, e inducida por aspirina. Asimismo se ha propuesto otra clasificación en fenotipos clínicos según se caracterizase por frecuentes síntomas, exacerbaciones frecuentes u obstrucción fija de la vía aérea. Desde otro punto de vista se ha clasificado según patrones inflamatorios. En la actualidad permanecen sin identificar claramente fenotipos definidos basados en parámetros clínicos y fisiopatológicos así como factores de riesgo que sean útiles para elaborar unas guías específicas de tratamiento. Se necesitan claramente más estudios para poder comprender completamente los mecanismos del ACD.

Bibliografía

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA Executive Summary. *Eur Respir J*. 2008;31: 143-78.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32:545-54.

Tabla 4 Riesgo de exacerbaciones de asma severa. Estudio TENOR

Variables y puntos	puntos totales
Años de edad	3
0: ≥ 60	
1: 50-59	
2: 35-49	
3: 18-34	
Sexo	1
0: hombre	
1: mujer	
Raza	2
0: blanca	
2: no blanca	
BMI kg/m²	1
0: < 35	
1: ≥ 35	
Función pulmonar	2
0: post % pred FVC < 70	
2: post % pred FVC ≥ 70	
Historia previa de neumonía	1
0: no	
1: sí	
Diabetes	1
0: no	
1: sí	
Cataratas	1
0: no	
1: sí	
Intubación previa	1
0: no	
1: sí	
Ciclos de esteroides los últimos 3 meses	3
0: 0 ciclos	
1: 1 ciclo	
2: 2 ciclos	
3: ≥ 3 ciclos	
Bromuro de ipratropio	1
0: no	
1: sí	
Esteroides sistémicos	1
0: menos que días alternos	
1: al menos en días alternos	
Puntuación total máxima	18

- Chanez P, Godard P. Is difficult asthma still clinically meaningful? *Eur Respir J*. 2006;28:897-99.
- Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1337-48.
- Gaga M, Zervas E, Chanez P. Update on severe asthma: what we know and what we need. *Eur Respir Rev*. 2009;18:112:58-65.
- López Viña A, Agüero Balbín R, Aller Álvarez JL, Bazús González T, Cosío BG, de Diego Damiá A, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:513-23.
- Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998;12: 1209-18.
- Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 2009.

9. 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;22:478-83.
10. Castillo JA, Mullol J. Comorbilidad de rinitis y asma en España. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:593-9.
11. Navarro AM, Valero A, Julia B, Quirze S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending clinics: ONEAIR Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18:233-8.
12. Sazonov Kocevar V, Thomas J, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy.* 2005;60:338-42.
13. Bousquet J, Cauwenberge P, Khaltaev N, in collaboration with the World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S134-47.
14. Taramarcas P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003570.
15. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:34-9.
16. Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise R; American Lung Association Asthma Clinical Research centers IJG. *N Engl J Med.* 2009;360:1487-99.
17. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Wiedemann HP, et al. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:304-10.
18. Sandford AJ, Chagani T, Zhu S, Weir TD, Bai TR, Spinelli JJ, et al. Polymorphisms in the IL4, IL4 RA, and FCER1B genes and asthma severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:135-40.
19. Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, Barnes PJ. TGFbeta1 allele association with asthma severity. *Hum Genet.* 2001;109:623-7.
20. Szalai C, Kozma GT, Nagy A, Bojsszko A, Krikouszky D, Szabon T, et al. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:375-81.
21. Migita O, Noguchi E, Jian Z, Shibasaki M, Migita T, Ichikawa K, et al. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;134:150-7.
22. De Rijk RH, Schaaf M, De Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J Steroids Biochem Mol Biol.* 2002;81:103-22.
23. Roche N. Severe asthma and resistance to corticosteroids. *Med Hyg.* 2001;59:696-701.
24. Szeffler SJ, Leung DY. Glucocorticoid-resistant asthma: pathogenesis and clinical implications for management. *Eur Respir J.* 1997;10:1640-7.
25. Lane SJ, Adcock IM, Richards D, Hawrylowicz C, Barnes PJ, Lee TH. Corticosteroid-resistant bronchial asthma is associated with increased c-fos expression in monocytes and T lymphocytes. *J Clin Invest.* 1998;102:2156-64.
26. Wainwright NW, Surtees PG, Wareham NJ, Harrison BD. Psychosocial factors and incident asthma hospital admissions in the EPIC-Norfolk cohort study. *Allergy.* 2007;62:554-60.
27. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1001-8.
28. Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma. Effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:601-5.
29. ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of severe asthma) Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:470-7.
30. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest.* 2001;119:1329-36.
31. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax.* 2005;60:1012-8.
32. Planaguma A, Kazani S, Marigowda G, Haworth O, Mariani TJ, Israel E, et al. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:574-82.
33. Huynh ML, Malcolm KC, Kotaru C, Tilstra JA, Westcott JY, Fadok VA, et al. Defective apoptotic cell phagocytosis attenuates prostaglandin E2 and 15-hydroxyeicosatetraenoic acid in severe asthma alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:972-9.
34. 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.
35. Miller MK, Lee JH, Blanc PD, Pasta DJ, Gujrathi S, Barron H, et al. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2006;28:1145-55.
36. Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, et al. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:954-9.
37. Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J.* 2005;26:812-8.
38. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Amersdes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:405-13.
39. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest.* 2007;132:1882-9.
40. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative ct analysis. *Chest.* 2009;135:48-56.