

## ASMA GRAVE

CLAUDIO D. GONZÁLEZ

*Unidad de Neumotisiología, Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** Los objetivos fueron describir la frecuencia de asma grave (AG), definida según criterios de la Organización Mundial de la Salud y analizar diferencias en las características clínicas del grupo con AG frente a pacientes con asma no grave (ANG); secundariamente, investigar el nivel de control alcanzado en ellos con un tratamiento regular. Entre el 01-01-2005 y el 31-12-2014 se analizaron las historias clínicas de 471 pacientes con asma bronquial atendidos en la Ciudad de Buenos Aires. La frecuencia de AG entre ellos fue del 40.1% (189/471), más elevada en pacientes del sector público de la salud (47.7%, 108/226 vs. 33%, 81/245,  $p = 0.001$ ). Los pacientes con AG tenían más edad que aquellos con ANG ( $51.3 \pm 17.4$  vs.  $42.6 \pm 17.1$  años,  $p = 0.000$ ), un tiempo de evolución más largo (mediana de 30 vs. 20 años,  $p = 0.000$ ), menores niveles de escolaridad (secundaria o superior: 41.7% vs. 58.1%,  $p = 0.000$ ), menor frecuencia de rinitis (47% vs. 60.6%,  $p = 0.004$ ), niveles más graves de obstrucción (VEF%  $50.2 \pm 13.7$  vs.  $77.7 \pm 12.4$ ,  $p = 0.000$ ), mayores antecedentes de asma casi fatal (11.1% vs. 2.8%,  $p = 0.000$ ), valores más altos de IgE sérica (mediana 410 vs. 279 UI/l,  $p = 0.01$ ), mayores requerimiento de esteroides (68.7% vs. 50.7%,  $p = 0.000$ ) e internaciones (37.5% vs. 15.9%,  $p = 0.000$ ). Un 30.6% de pacientes con AG (58/189) completaron un seguimiento de 12 meses, alcanzando el nivel de asma controlada 13 (22.5%) de ellos. El porcentaje de AG hallada resulta considerable. Se recomienda la realización de estudios multicéntricos que investiguen los niveles de control que podrían alcanzar los pacientes con AG con acceso garantizado a un tratamiento adecuado.

**Palabras clave:** asma, gravedad, control, comorbilidades

**Abstract** *Severe asthma.* The objectives of this work were to investigate the frequency of severe asthma (SA) according to WHO definition and to compare SA patients' characteristics with those of non-severe asthma (NSA); secondly, to investigate the level of control reached throughout a period of regular treatment. Between 1-1-2005 and 12-31-2014, 471 medical records from patients with bronchial asthma assisted in Buenos Aires City were analyzed. SA frequency was 40.1% (189/471), being significantly higher among patients from the public health system (47.7%, 108/226 vs. 33%, 81/245,  $p = 0.001$ ). SA patients were older than NSA ones ( $51.3 \pm 17.4$  vs.  $42.6 \pm 17.1$  years,  $p = 0.000$ ), presented longer time since onset of the disease (median 30 vs. 20 years,  $p = 0.000$ ), lower educational levels (secondary level or higher 41.7% vs. 58.1%,  $p = 0.000$ ), lower frequency of rhinitis (47% vs. 60.6%,  $p = 0.004$ ), more severe levels of airway obstruction (FEV%  $50.2 \pm 13.7$  vs.  $77.7 \pm 12.4$ ,  $p = 0.000$ ), more frequent antecedents of Near Fatal Asthma (11.1% vs. 2.8%,  $p = 0.000$ ), higher levels of serum IgE (median of 410 vs. 279 UI/l,  $p = 0.01$ ) and higher demand of systemic steroids requirements and hospitalizations (68.7% vs. 50.7%,  $p = 0.000$  and 37.5% vs. 15.9%,  $p = 0.000$ , respectively). A 30.6% of SA patients (58/189) reached a follow-up period of 12 months, 13 (22.5%) of whom reached the controlled asthma level. The frequency of SA found seems to be considerable. Multicenter studies to investigate the levels of control reached by SA patients with access to proper treatment are recommended.

**Key words:** asthma, severity, control, comorbidities

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que unas 235 millones de personas en el mundo sufren de asma bronquial, y en el 2025 la cifra podría elevarse a 100 millones más<sup>1,2</sup>. En lo relativo a mortalidad, unas 255 000 personas fallecen por esta causa cada año, 80% de las cuales proviene de países de bajos o medio-bajos

ingresos<sup>1</sup>. En las últimas tres décadas, la mortalidad por asma en países desarrollados se redujo un 63%<sup>3</sup>.

En la Argentina, se estima una prevalencia de asma bronquial en adultos del 5.5% con una tasa de letalidad del 5.8%<sup>2</sup>. La tasa de mortalidad por esta causa del año 2013 ha registrado, respecto del año 1980, un descenso del 78.7%, aunque existen importantes desigualdades según la jurisdicción considerada<sup>4</sup>.

La definición de asma grave (AG) genera controversias en diferentes países, instituciones y organizaciones que responden a distintas realidades sociales, económicas y culturales. Un primer concepto de AG fue aportado por la Iniciativa Global para el Asma (GINA) en 1995 y

Recibido: 13-VII-2015

Aceptado: 23-XII-2015

**Dirección postal:** Dr. Claudio D. González, Gándara 3132, 1431 Buenos Aires, Argentina.

e-mail: claudiogonzalez.57@hotmail.com

reafirmado en ediciones posteriores hasta el año 2008. La gravedad se vinculó con la condición intrínseca inherente a la enfermedad y a la respuesta terapéutica, por lo que podrían considerarse graves a pacientes aún sin tratamiento. Posteriormente, la misma iniciativa GINA definió niveles de control en asma controlada, parcialmente controlada y asma no controlada<sup>5-7</sup>. El concepto de gravedad se observó en el documento emitido por el Programa Nacional de Prevención y Educación en Asma 3 (NAEEP-3) de EE.UU. y la definición ampliada de la OMS que incluyó "Asma Grave Sin Tratamiento"<sup>8-9</sup>. El programa de EE.UU. sugirió además que, siguiendo lo postulado por Cockcroft y col., el objetivo de alcanzar el control del asma se lograra con el mínimo de medicación posible<sup>8,10</sup>.

Un segundo concepto, surgido de los documentos GINA a partir del año 2008, vinculó la gravedad a los niveles de control, es decir a la cantidad de medicación necesaria para alcanzar un control adecuado<sup>11-13</sup>. Esta definición resulta restringida ya que, si bien incluye como AG a las condiciones clínicas "Asma Resistente al Tratamiento" y "Asma Difícil de Tratar", sostiene el criterio de excluir de esa definición clínica a los pacientes con "Asma Grave Sin Tratamiento". En la actualidad, esta es la postura adoptada por sociedades internacionales como la *European Respiratory Society (ERS)*, la *American Thoracic Society (ATS)* y la *British Thoracic Society (BTS)*<sup>4-17</sup>. No se encontraron estudios de AG en población argentina que investigaran esta condición haciendo uso de la definición de la OMS. Los objetivos fueron describir el porcentaje de AG, definida según criterios de la OMS, en pacientes con asma bronquial y analizar diferencias en las características clínicas del grupo con AG frente a pacientes con asma no grave. Secundariamente, se buscó describir el seguimiento realizado y los niveles de control alcanzados en pacientes con AG.

## Materiales y métodos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes de 16 años o más con diagnóstico de asma bronquial que hubieran sido atendidos en consulta externa por un único profesional, el autor del trabajo, entre el 1-1-2005 y el 31-12-2014, en el hospital general de agudos José M. Ramos Mejía de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en dos consultorios de práctica privada. Se excluyeron los que padecían asma relacionada con el trabajo, formas secundarias de hiperreactividad bronquial o asociaciones mórbidas (hiperreactividad postviral, insuficiencia cardíaca, bronquiectasias o secundaria a tuberculosis, síndrome de Churg Strauss, EPOC, síndrome de Loëffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica u otras).

Se utilizaron las definiciones de asma bronquial de GINA 2002-2006<sup>5-7</sup>. Para la definición de AG se utilizó la recomendada por la OMS<sup>9</sup>. Los parámetros clínicos y funcionales utilizados para considerar un caso como de asma grave fueron adoptados de la clasificación de gravedad de la iniciativa GINA<sup>5-7</sup>. Dichos parámetros incluían: persistencia de síntomas diarios y nocturnos, limitación franca en las actividades cotidianas, signos de obstrucción grave del flujo aéreo expresadas en espirometría por VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado al pri-

mer segundo) o por FEP (flujo espiratorio pico) menor o igual al 60% del teórico, variabilidad diaria de esos valores igual o mayor al 30% y presencia de exacerbaciones frecuentes. Los niveles de control de asma considerados fueron tomados del documento GINA 2006<sup>7</sup>. A los efectos de determinar los niveles de control alcanzados por estos pacientes con una terapia regular y completa, se consideró como requisito haber cumplido un período de seguimiento de al menos un año. En aquellos pacientes que no reunieran alguno/s de estos dos criterios, uso de medicación apropiada y seguimiento efectivo por ese lapso, el nivel de control no fue analizado. En los pacientes con asma no grave no se analizaron los niveles de control alcanzados.

Para definir asma casi fatal (ACF) se adoptaron los criterios de la Sociedad Española de Neumonología y se tuvo en cuenta una experiencia argentina publicada sobre el tema<sup>18,19</sup>.

Se consideró respuesta broncodilatadora significativa al cambio inducido de al menos 12% o 200 ml en el VEF<sub>1</sub> después de la administración de 200 µg de salbutamol<sup>6</sup>. Se definieron, rinitis según los criterios de la guía *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)* y sinusitis por hallazgos clínicos y radiológicos<sup>20</sup>; se consideró reflujo gastroesofágico positivo solo a aquellos casos con manifestaciones clínicas; obesidad fue definida como el índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>. Medicinas complementarias-alternativas (MCA) se definieron de acuerdo a OMS<sup>21</sup>.

Se consignaron la procedencia del paciente del ámbito de salud (público o privado), edad, sexo, nivel de escolaridad alcanzado (secundario completo alcanzado o no alcanzado), antecedente familiar de asma y presencia de comorbilidades: rinitis, sinusitis, poliposis, reflujo gastroesofágico sintomático, alergia alimentaria o medicamentosa, tabaquismo, obesidad y otras asociaciones mórbidas (alcoholismo, adicciones a drogas ilícitas, diabetes, hipotiroidismo y psicopatías).

Se registraron el tiempo de evolución de la enfermedad (en años), inicio temprano o tardío del padecimiento (antes o después de los 40 años de edad), empleo de β<sub>2</sub> agonistas de larga duración más esteroides inhalados (LABA-ICUs), uso de esteroides sistémicos como terapia de mantenimiento, utilización o no por parte del paciente de alguna MCA durante al menos un mes, VEF<sub>1</sub> expresado como porcentaje del teórico, respuesta a β<sub>2</sub> agonistas, dosaje de Ig E sérica expresada en UI/l, antecedentes de asma casi fatal, requerimiento de esteroides sistémicos, antecedente de internaciones y nivel de gravedad.

Se consignó el tiempo de seguimiento (en meses desde la primera consulta) y los niveles de control en pacientes con AG (asma controlada, asma parcialmente controlada y asma no controlada).

Los datos fueron presentados como media ± desvío estándar o mediana y rango para variables numéricas y en forma de porcentajes para variables categóricas. Para la comparación de proporciones en dos o más grupos se utilizó la prueba de χ<sup>2</sup>. En la comparación de variables numéricas en dos grupos se utilizó prueba t de Student para muestras independientes o prueba de Mann-Whitney, según la distribución. En todos los casos se consideró significativa una p < 0.05. Los cálculos se realizaron con el *software Statistics Stata 9.2 (Stata Corp., Texas 77845 USA)*.

## Resultados

Se analizaron los datos de 471 pacientes con asma bronquial. Pertenecían al sistema público de salud 226 (48%) y 245 (52%) provenían del sistema privado. El 72.2% (n = 340) presentaba alguna comorbilidad. El

40.1% (n = 189) cumplían criterios de AG. La frecuencia de AG fue del 47.7% (108/226) en los que provenían del sistema público de salud y 33% (81/245) del sistema privado (p = 0.001). En la Fig. 1 se ilustra la clasificación de pacientes según criterios de gravedad y control. De los 189 pacientes con AG, 58 (30.6%) habían completado un año de control con uso regular de la medicación. En la Tabla 1 se presenta la comparación entre el grupo de pacientes con AG con el grupo de ANG. Los pacientes con AG tenían mayor edad, mayor tiempo de evolución del padecimiento, menores niveles de instrucción, obstrucción al flujo aéreo más intensa y mayor uso de recursos de salud (medicación e internaciones).

## Discusión

En el presente trabajo el porcentaje encontrado de AG fue de 40.1%, el que resulta mayor a lo reportado por otros autores que, utilizando definiciones restringidas, informan frecuencias del 10%, la mitad de la cual estaría incluida en la condición clínica "Asma Difícil de Tratar"<sup>22, 23</sup>. Creemos que una definición clínica ampliada como

la que propone la OMS cubriría a un mayor número de casos y sería más apropiada al contexto socioeconómico de la Argentina. Cuando se utiliza una definición más amplia, que apoyada en parámetros clínicos y funcionales expresan la condición intrínseca de gravedad de la enfermedad, trabajos internacionales encuentran valores similares a nuestra experiencia. El estudio de cohortes en EE.UU. denominado *The epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens* (TENOR), sobre 4756 pacientes adultos informó un 51.2% de AG<sup>24</sup>.

El impacto del AG sobre la calidad de vida y los sistemas de salud ha sido señalado tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados<sup>25, 27</sup>. En países en vías de desarrollo, el concepto de adherencia suele estar asociado con condiciones de inequidad social y pobreza, con mayor requerimiento de internaciones, tasas de mortalidad elevadas y mayores cargas para el sistema de salud<sup>1, 2, 9, 14, 15, 17, 26-28</sup>. En Brasil, Araujo y col. describieron baja adherencia al tratamiento en pacientes con AG (68%), aunque la medicación era entregada en forma gratuita<sup>26</sup>. En nuestra experiencia, solo un 30% de los pacientes diagnosticados inicialmente como graves completó un seguimiento de 12 meses.

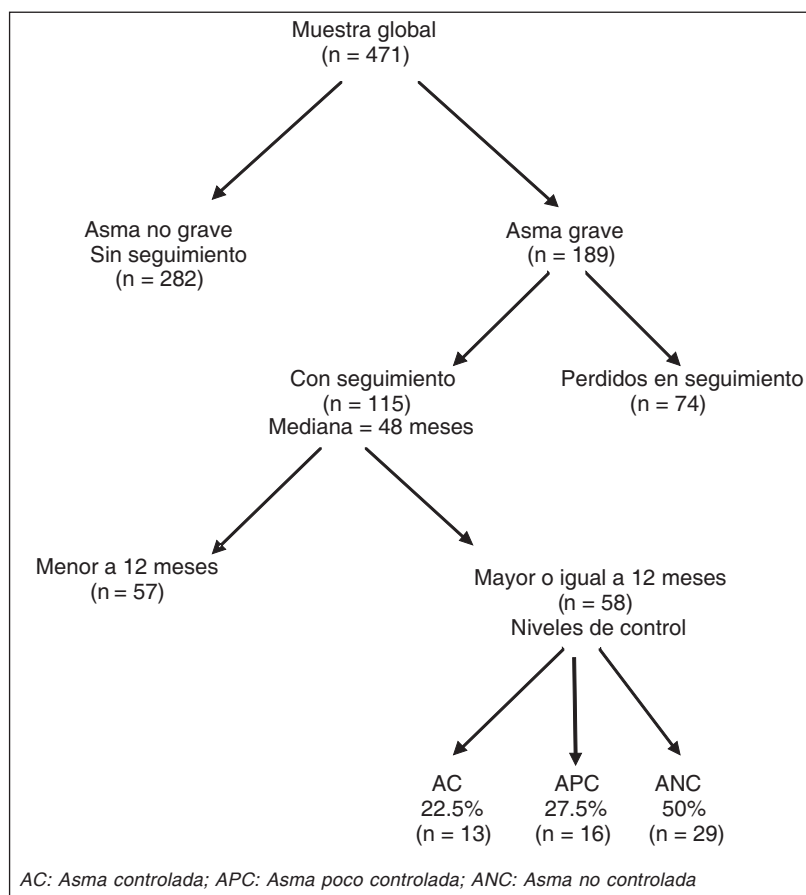


Fig.1.– Clasificación de pacientes según gravedad y adherencia al seguimiento en el grupo AG.

TABLA 1.– Descripción de las características de pacientes con asma grave (AG) frente a aquellos con asma no grave (ANG)

Variables	AG	ANG	p
	N (%)	N (%)	
	N total = 189	N total = 282	
Edad	51.3±17.4	42.6±17.1	0.000
Sexo femenino	116 (61.3)	193 (62.5)	0.15
Escolaridad SC o superior	79 (41.7)	164 (58.1)	0.000
Tiempo de evolución (años) #	30 (1-80)	20 (1-70)	0.000
Inicio temprano	162 (85.8)	246 (87.2)	0.63
Antecedentes familiares	52 (27.5)	77 (27.3)	0.71
Comorbilidades	132 (69.8)	208 (73.7)	0.35
Rinitis	89 (47.0)	171 (60.6)	0.004
Sinusitis	46 (24.3)	70 (24.8)	0.90
Poliposis	15 (7.9)	26 (9.2)	0.42
Reflujo gastroesofágico	31(16.4)	39 (13.8)	0.44
Alergia	44 (23.2)	47 (16.6)	0.07
Tabaquismo	9 (4.7)	17 (6.0)	0.55
Obesidad	14 (7.4)	14 (4.9)	0.27
Otras comorbilidades	14 (7.2)	17 (6.7)	0.69
VEF1 (% teórico)	50.2±13.7	77.7±12.4	0.000
Respuesta a β2 agonistas	107 (56.6)	90 (31.9)	0.000
Dosaje de IgE sérica UI/l*#	410 (32-5200)	279 (10-4000)	0.01
ACF	21 (11.1)	8 (2.8)	0.000
Uso de esteroides sistémicos	130 (68.7)	143 (50.7)	0.000
Internaciones	71 (37.5)	45 (15.9)	0.000
Uso de LABA-ICUs	176 (93.1)	107 (37.9)	0.000
Uso de esteroides orales	5 (2.6)	0 (0.0)	0.02
Empleo de MCA <sup>°</sup>	78 (41.2)	99 (35.0)	0.13

\*Dosaje de IgE en n = 48 pacientes con AG y n = 97 con ANG; #Valor expresado como mediana y rango; °Medicinas complementarias-alternativas; SC: secundaria; LABA-ICUs: β2 agonistas de larga duración más esteroides inhalados.

La baja adherencia al tratamiento podría relacionarse con el nivel de control. En la presente serie, con una mediana de seguimiento de 48 meses, el 22.5% de pacientes con AG alcanzaron el nivel de asma controlada. En Brasil, Bisaccioni y col. observaron un 5.4% de casos que alcanzaron el nivel de asma controlada<sup>27</sup>. En Bélgica, el registro nacional de AG de ese país, utilizando la herramienta Cuestionario de Control de Asma de Juniper (*Juniper Asthma Control Questionnaire*, ACQ), informó que un 8% de los pacientes presentaron una puntuación correspondiente a asma controlada<sup>25</sup>.

Las características de la población también podrían relacionarse con la frecuencia de AG observada y el bajo nivel de control alcanzado. El grupo con AG provenía más frecuentemente del sistema público de salud, tenía mayor edad, bajos niveles de escolaridad y tiempo de evolución más prolongados frente al grupo con ANG. La relación

entre menores niveles de escolaridad y mayor gravedad del padecimiento también fue observada en experiencias de Europa y Brasil, vinculándose dichos hallazgos a condiciones ambientales desfavorables<sup>25-28</sup>.

Las comorbilidades que pueden agravar el curso del asma son la rinitis, la poliposis nasal, la intolerancia a antiinflamatorios no esteroides (AINE) y el reflujo gastroesofágico, además de los factores de exposición, que por lo general se relacionan con situaciones laborales o condiciones de vivienda inadecuadas<sup>5-7, 9, 11, 26-28</sup>. En este trabajo hemos hallado diferentes frecuencias en comorbilidades con respecto a otras experiencias, hallazgo que podría explicarse tanto por las características particulares de esta población como por la metodología diagnóstica utilizada, ya que por el carácter retrospectivo del estudio no se disponía de resultados de pH-metría, videoendoscopia alta o laringoscopia en todos los pacientes<sup>27-28</sup>. La

proporción de casos con obesidad fue menor a la de registros internacionales<sup>23,24,29-31</sup>. Dado el escaso número de casos con esta comorbilidad no pudo ser analizada su relación con la gravedad ni con los niveles de control que fueron informados en otras experiencias<sup>23,25,29-31</sup>.

La coexistencia de tabaquismo y asma fue similar a lo reportado en registros nacionales como el de EE.UU. (4.3%), Bélgica (12%), o el del Reino Unido (5.8% de fumadores activos)<sup>24,25,31</sup>.

En relación al patrón fenotípico de presentación del AG, se observó un inicio temprano de la enfermedad en personas de más edad, con menores niveles de instrucción y valores de IgE elevados frente a aquellos con ANG. A diferencia de estudios internacionales multicéntricos, no hallamos diferencias por sexo en el AG y, dada la imposibilidad de realizar estudios complementarios de diagnóstico más complejos, no fue posible clasificar a nuestros pacientes en los patrones fenotípicos de inflamación eosinofílica o neutrofílica<sup>24,25,31,32</sup>.

No resultó infrecuente que quienes padecían AG recurrieran al uso de alguna medicina complementaria-alternativa para mitigar su padecimiento, observación ya informada en experiencias internacionales y en la única realizada en la Argentina sobre el uso de dichos recursos en asma bronquial<sup>33-37</sup>. Esta situación sugiere la necesidad de contar con programas de educación que faciliten el acceso a herramientas que permitan adoptar una conducta positiva sustentable frente a la enfermedad. Esto es, información útil sobre el padecimiento, el reconocimiento precoz de síntomas de alarma y la adopción de pautas de automanejo, puntos vastamente reconocidos por su importancia en guías, consensos y publicaciones internacionales sobre el particular<sup>1,2,5-9,12-17,23-28</sup>.

Entre las debilidades de este trabajo deben mencionarse, en primer lugar, las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, que no controlan la calidad de las mediciones y presentan datos faltantes. Por ejemplo, no se disponía de datos suficientes para identificar con mayor precisión fenotipos ya descritos en AG. En segundo lugar, el número de sujetos que cumplieron el período de seguimiento propuesto fue menor a lo esperado, lo que impidió analizar con mayor precisión el nivel de control que alcanzaban con tratamiento regular quienes presentaban inicialmente AG y evaluar cuántos se mantenían en la condición de gravedad después de un período de tratamiento. Como principal fortaleza del trabajo debe considerarse el logro de obtener información sobre 189 pacientes con diagnóstico de AG, teniendo en cuenta que el registro de Bélgica con nueve centros participantes reporta 350 casos, cuatro centros del Reino Unido incluyeron 382 casos y el estudio ENFUMOSA en nueve centros de Europa, 163 sujetos<sup>25,31,32</sup>.

En síntesis, se encontró un porcentaje elevado de AG en sujetos con asma bronquial en nuestro medio. Hubo dificultades para alcanzar un seguimiento prolongado

que permitiera evaluar los cambios en los niveles de gravedad y control iniciales alcanzados con tratamiento adecuado. Por lo expuesto, se sugiere la realización de estudios prospectivos, multicéntricos y nacionales que permitan evaluar a largo plazo la frecuencia e impacto del AG en la Argentina.

**Agradecimientos:** A la Dra. Marina Khoury por su asesoramiento estadístico en la realización de este trabajo.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades Respiratorias Crónicas. Asma. En: <http://www.who.int/respiratory/asthma/es/>; consultado el 8/1/2015.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global burden of asthma. En: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenSummary\\_1.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenSummary_1.pdf); consultado el 8/1/2015.
3. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group. A call for closer surveillance. *Chest* 2009; 135: 1045-9.
4. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS)- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni (INER). Mortalidad por asma en el grupo de 5 a 39 años en la Republica Argentina. En: [http://www.msar.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2015-02\\_Boletin-Actualizacion-ASMA-2013.pdf](http://www.msar.gov.ar/ent/images/stories/vigilancia/pdf/2015-02_Boletin-Actualizacion-ASMA-2013.pdf); consultado el 22/1/2015.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) updated 2002. Global strategy for asthma management and prevention. En: <http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINAWr02.pdf>; consultado el 22/1/2015.
6. Global Initiative for Asthma (GINA) updated 2005. Global strategy for asthma management and prevention. En: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINAWorkshop05Clean\\_1.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINAWorkshop05Clean_1.pdf); consultado el 22/1/2015.
7. Global Initiative for Asthma (GINA) updated 2006 global strategy for asthma management and prevention. En: [http://www.who.int/respiratory/asthma/GINA\\_WR\\_2006\\_copyright%5B1%5D.pdf](http://www.who.int/respiratory/asthma/GINA_WR_2006_copyright%5B1%5D.pdf); consultado el 29/1/2015.
8. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. En: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>; consultado el 29/1/2015.
9. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz A, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization consultation on severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926-38.
10. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1016-8.
11. Bateman E, Hurd S, Barnes P, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31: 143-78.
12. Taylor D, Bateman E, Boulet L, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir Dis* 2008; 32: 545-54.
13. Reddel H, Taylor D, Bateman E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations. Standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.

14. Global Initiative for Asthma (GINA) updated 2012. Global strategy for asthma management and prevention. En: [http://www.ginasthma.org/documents/5/documents\\_variants/37](http://www.ginasthma.org/documents/5/documents_variants/37); consultado el 29/01/2015.
15. Global Initiative for Asthma (GINA) updated 2014. Global strategy for asthma management and prevention. En: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_2014\\_Aug12.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Aug12.pdf) [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org); consultado el 5/2/2015.
16. Chung K, Wenzel S, Brozek J, et al. Task Force Report ERS/ATS guidelines on severe asthma. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
17. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. October 2014. En: <http://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/asthma-guideline>; consultado el 5/3/2015.
18. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Nannini LJ. Asma casi fatal: ¿entidad clínica o manejo inadecuado? *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 24-33.
19. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991; 324: 285-8.
20. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; ARIA workshop group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-333.
21. Organización Mundial de la Salud. Estrategias de la OMS sobre Medicina Tradicional 2002-2005. En: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_EDM\\_TRM\\_2002.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1.pdf); consultado el 5/3/2014.
22. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209-18.
23. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341-51.
24. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, et al. TENOR Study Group. Design and baseline. Characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 32-9.
25. Schleif F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014; 108: 1723-32.
26. Araujo A, Ferraz E, Borges M, Terra Filho J, Vianna E. Investigation of factors associated with Difficult-to-Control Asthma. *J Bras Pneumol* 2007; 33: 495-501.
27. Bisaccioni C, Aun M, Cajuela E, Kalil J, Agondi R, Giavina-Bianchi P. Comorbidities in severe asthma: frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics* 2009; 64: 769-73.
28. Franco R, Nascimento H, Cruz A, et al. The economic impact of severe asthma to low-income families. *Allergy* 2009; 64: 478-83.
29. Barros L, Souza-Machado A, Correa L, et al. Obesity and poor asthma control in patients with severe asthma. *J Asthma* 2011; 48: 171-6.
30. Beuther D. Recent insight into obesity and asthma. *Curr Op Pulm Med* 2010; 16: 64-70.
31. Heaney L, Brightling G, Menzies-Gow A, Stevenson M, Niven R. Refractory asthma in the UK: cross-sectional findings from a UK multicentre registry. *Thorax* 2010; 65: 687-94.
32. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-7.
33. Schafer T. Epidemiology of complementary alternative medicine for asthma and allergy in Europe and Germany. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 5-10.
34. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MD. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis: data from a population-based survey. *Chest* 2001; 120: 1461-7.
35. Slader CA, Redell HK, Jenkins CR, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Complementary and alternative medicine use in asthma: who is using what? *Respirology* 2006; 11: 373-87.
36. Ernst E. Complementary therapies for asthma. What patients use. *J Asthma* 1998; 95: 367-71.
37. González C, Barth M, Precerutti J, et al. Asma bronquial y Medicinas Complementarias-Alternativas. *RAMR* 2014; 14: 242-8.

-----

XIII

Es el mejor de los buenos  
 quien sabe que en esta vida  
 todo es cuestión de medida:  
 un poco más, algo menos...

Antonio Machado (1875-1939)

Poesía. Campos de Castilla (1907-1917). CXXXVI Proverbios y cantares. Buenos Aires: Losada, 1979. Decimosexta edición, p 162