

# Asma grave y de difícil control

**Autores:** Di Tullio Fernando, Pascua Josefina, Ernst Glenda, Bosio Martín, Salvado Alejandro

Servicio de Medicina Respiratoria del Hospital Británico

## Resumen

**Introducción:** El objetivo de este artículo es describir características, comorbilidades y fenotipos de pacientes con asma grave (AG) y asma de difícil control (ADC).

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo trasversal de pacientes evaluados en el Consultorio de Asma de Difícil Control en el Hospital Británico en el período de un año. Se registró la edad, género y datos antropométricos, edad de diagnóstico, VEF1 al comienzo del seguimiento y exacerbaciones previas. Se evaluó control de síntomas con cuestionarios de Asthma Control Test y Asthma Control Questionnaire. Se registraron comorbilidades y se evaluó el perfil inflamatorio de los pacientes según biomarcadores medidos en sangre y muestra de esputo inducido.

**Resultados:** 40 pacientes 20 ADC y 20 AG, no hubo diferencias significativas entre la edad, IMC, edad de comienzo de síntomas, control de los síntomas ni VEF1 al comienzo del seguimiento. En los pacientes con AG eran más frecuentes las crisis. Las comorbilidades más comúnmente halladas fueron la obesidad, SAHOS y enfermedad por reflujo gastroesofágico, los trastornos psiquiátricos fueron más frecuentes en AG. El fenotipo más frecuente hallado fue el TH2 alérgico.

**Discusiones y conclusión:** no resulta fácil la clasificación en ambos grupos y muchas veces se encuentran con características solapadas. Las comorbilidades son frecuentes en ambos grupos siendo la obesidad, el SAHOS y la enfermedad por reflujo las más frecuentes. Lograr identificar el fenotipo de asma para dirigir el tratamiento.

**Palabras claves:** Asma grave; Asma de difícil control; Comorbilidades

## Introducción

El asma se define como una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación y remodelación crónica de la vía aérea. Se manifiesta con sibilancias, disnea, opresión en el tórax y tos que varía con el tiempo y en intensidad, asociado a limitación al flujo aéreo espiratorio. La inflamación de las vías respiratorias se asocia a obstrucción e hiperrespuesta bronquial<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes con asma pueden ser tratados adecuadamente con la combinación de esteroides inhalados (ISC) y de broncodilatadores, usualmente agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada (LABA)<sup>2, 3</sup>. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en el cual el control adecuado de los síntomas es difícil pese al tratamiento instaurado. Según cuál sea el motivo por el que no pueda alcanzarse el control, las guías de manejo clínico definen a un subgrupo como asma difícil de tratar, no controlada o de difícil control (ADC) en el cual existen dificultades para alcanzar el control de los síntomas pese a dosis medias o altas de esteroides inhalados y un segundo controlador de mantenimiento. Esta falta de control podría deberse a la presencia de comorbilidades, factores exposicionales domésticos o laborales, por refractariedad de la enfermedad o simplemente por falta de adherencia al tratamiento o incorrecto uso de los dispositivos inhalados<sup>1</sup>. Dentro del ADC se encontrarían los pacientes con asma severa (AS) que son aquellos que no presentan control de la enfermedad pese al tratamiento máximo, correcta adherencia y manejo adecuando de comorbilidades<sup>1</sup>. Se estima que los pacientes con asma de difícil control corresponden aproximadamente el 17% de todos los pacientes asmáticos y el 3,7% son asmáticos graves representando el 60% de los costos en salud por asma<sup>1, 4</sup>.

En la práctica clínica es difícil poder hacer una diferenciación categórica entre pacientes con ADC y AS debido a que muchas de las comorbilidades y factores exposicionales que implicarían un deficiente control del asma son muy prevalentes en la población de asmáticos y en ocasiones, difíciles de resolver. Por lo que es frecuente que la división en ambos grupos esté dada únicamente por si se llega a alcanzar el control de los síntomas. El objetivo de este trabajo es describir características, comorbilidades y fenotipos de pacientes con ADC y AS.

## Materiales y Métodos

Estudio descriptivo transversal de pacientes evaluados en el Consultorio de Asma de Difícil Control en el Hospital Británico en el período comprendido entre julio del 2018 a julio de 2019. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años y aquellos que cumplían criterios de asma de difícil control y asma grave según las guías GINA 2019<sup>1</sup>. Se registró la edad, género y datos antropométricos. Se evaluó control de síntomas con cuestionarios de Asthma Control Test (ACT) y Asthma Control Questionnaire (ACQ) en la primera consulta. Se definió la exacerbación asmática como episodios caracterizados por empeoramiento de los síntomas respiratorios con aumento de disnea, tos, sibilancias u opresión torácica y caída progresiva en la función pulmonar y que hayan requerido alguna modificación en el tratamiento habitual; se definió exacerbación frecuente si tenían  $\geq 2$  al año y exacerbación grave si requirió internación<sup>1</sup>. Se registraron comorbilidades, las cuales incluyeron: obesidad, aquellos con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, tabaquismo activo, síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS) definido por la presencia de índice de apneas e hipopneas por hora (IAH)  $\geq 5$ , medidos por poligrafía respiratoria o polisomnografía en laboratorios de sueño<sup>5</sup> dada su elevada prevalencia en la población general y sus consecuencias clínicas. En 2001 la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR, enfermedad rinosinusal y pólipos nasales diagnosticados por estudios tomográficos o por el antecedente de cirugía. El diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se estableció por la presencia de síntomas y/o por estudio endoscópico digestivo que así lo demuestre y el antecedente de trastorno psiquiátrico se determinó por la evaluación del equipo de salud mental o por la presencia de un diagnóstico previo confirmado. Se evaluó el perfil inflamatorio de los pacientes según biomarcadores medidos en sangre y en pacientes con AG se tomó muestra de esputo inducido, definiendo inflamación tipo 2 si presentaban eosinofilia en sangre  $\geq 150$ /mm<sup>3</sup> y/o recuento de eosinófilos  $\geq 2\%$  en muestra de esputo<sup>1,4,6,7</sup>. Los pacientes que no cumplían estos criterios y si presentaban un recuento celular de más del 40% de neutrófilos en la muestra de esputo se los denominó neutrofílicos<sup>7</sup>. A su vez se consideró elevada una medición de IgE  $> 100$  UI/l en suero, hallazgo encontrado en paciente con asma alérgicos. Se tomó registro de la medicación utilizada en ambos grupos.

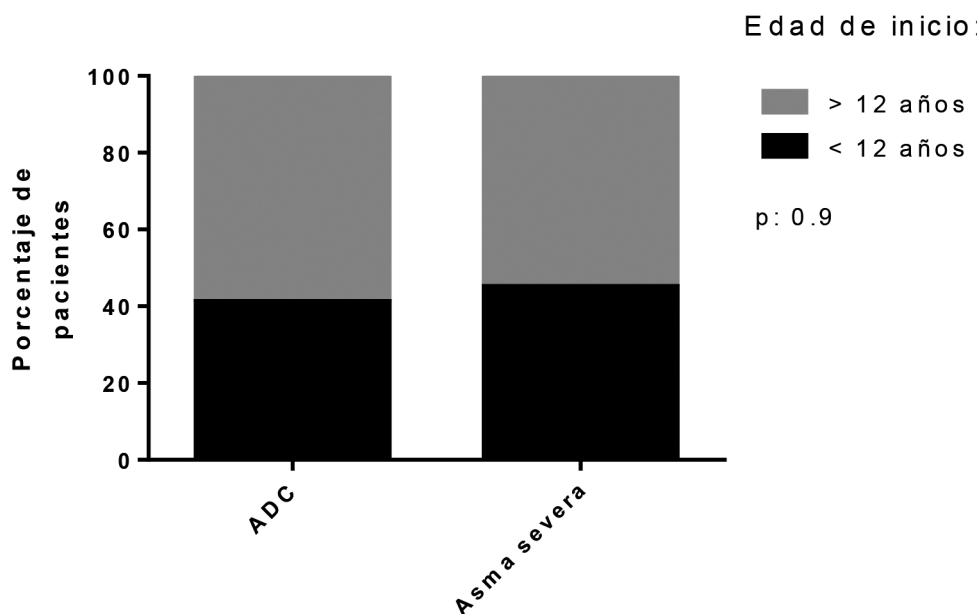
En el análisis estadístico, los resultados fueron presentados como porcentajes, para las variables numéricas los resultados fueron presentados como media o desvío estándar (SD) Se utilizó la prueba de Mann-Whitney o Chi cuadrado para comparar diferencias entre ambos grupos. Los resultados fueron analizados utilizando el Prism 8 software (Graph Pad, La Jolla, CA).

## Resultados

Se incluyeron 40 pacientes en el período de un año de los cuales 20 cumplían criterio de asma de difícil control (ADC) y 20 de asma grave (AG). La media de edad fue en pacientes con ADC de  $57 \pm 17,62$  y  $56 \pm 15,47$  años en AG, la media de IMC fue de  $31,43 \pm 7,47$  y  $30,23 \pm 5,92$  kg/m<sup>2</sup> respectivamente, sin diferencias significativas en ambas variables. Se discriminó la media edad de diagnóstico de asma en ambos grupos, la cual fue  $24$  años  $\pm 21$  para ADC y  $26 \pm 22$  para AG, el diagnóstico antes de los 12 años fue en el 40% de los ADC y del 45% en los pacientes con AG ( $p = 0,9$ ) (Gráfico 1). La media en el resultado, al inicio del seguimiento, del cuestionario ACT en ADC fue  $15,33 \pm 6,31$  y de  $13,41 \pm 4,38$  en AG ( $p = 0,35$ ) y los resultados en el ACQ fueron  $1,89 \pm 1,74$  y  $2,11 \pm 1,56$  respectivamente ( $p = 0,5$ )

sin diferencias significativas. En la evaluación funcional, la media del porcentaje del VEF<sub>1</sub> al inicio del seguimiento fue de  $57 \pm 13\%$  en ADC y  $50 \pm 13\%$  en AG ( $p=0,1$ ) (**Tabla 1**). El 70% de los AG tuvieron internaciones previas y el 60% los ADC, diferencia no significativa ( $p= 0,08$ ), (**Gráfico 2**). El 55% de los pacientes con AG tenían crisis frecuentes y en el grupo de ADC estas fueron el 20%, diferencia significativa ( $p= 0,02$ ) (**Gráfico 3**). En el 100% de los pacientes con AG se registraron comorbilidades, en los pacientes con ADC estas se registraron en el 85%, de los 3 pacientes que no tenían comorbilidades 2 tenían sobrepeso ( $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ ). Las comorbilidades más frecuentes registradas en AG fueron la obesidad, ERGE y SAHOS; en ADC las más frecuentes fueron ERGE, obesidad y SAHOS y los antecedentes de trastornos psiquiátricos fueron más frecuentes en pacientes con AG (**Tabla 2**).

En lo concerniente al estudio de biomarcadores el 82% de los pacientes evaluados en este estudio presentaban eosinofilia en sangre  $\geq 150/\text{mm}^3$ , 90% en pacientes con AG y 50% en ADC con una mediana de 639 (rango entre 34 a 1581) eosinófilos/ $\text{mm}^3$  en AG y 271 (rango entre 53 a 5300) eosinófilos/ $\text{mm}^3$  en ADC, diferencia no significativa. El 77% de los pacientes tenían IgE elevada, 72% AG y 50% en ADC con una mediana de 233 (rango entre 9 a 1494) UI/l en AG y de 478 (rango entre 5 y 2229) UI/l



**Gráfico 1.** El diagnóstico se realizó antes de los 12 años en el 40 % de los pacientes con ADC y en el 45% de los pacientes con AG.

**TABLA 1.** Características de pacientes con asma de difícil control y asma grave

|                             | ADC               | AG                | <i>p</i> |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Edad años/ SD               | $57 \pm 17,62$    | $56 \pm 15,47$    | 0,78     |
| Edad de diagnóstico años/SD | $24 \pm 21$       | $26 \pm 22$       | 0,90     |
| IMC $\text{kg/m}^2$ /SD     | $31,43 \pm 7,47$  | $30,23 \pm 5,92$  | 0,90     |
| ACT/SD                      | $15,33 \pm 6,31$  | $13,41 \pm 4,38$  | 0,35     |
| ACQ/SD                      | $1,89 \pm 1,74$   | $2,11 \pm 1,56$   | 0,56     |
| VEF1 inicial %/SD           | $57,31 \pm 13,04$ | $50,37 \pm 13,97$ | 0,10     |

IMC: índice de masa corporal, ACT: Asthma Control Test, ACQ: Asthma Control Questionnaire, ADC: asma de difícil control, AG: asma grave, SD: desvío estándar

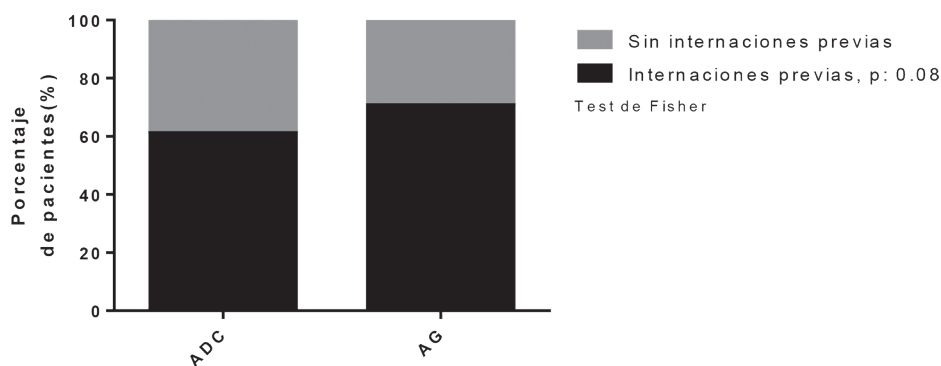


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes que tuvieron internaciones previas en ambos grupos.

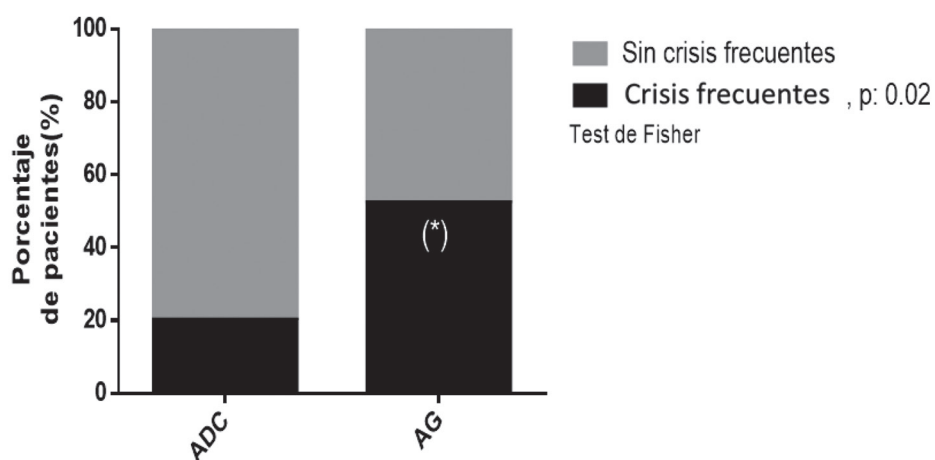


Gráfico 3. Porcentaje de pacientes con crisis frecuentes al inicio del seguimiento.

TABLA 2. Comorbilidades

| Comorbilidades   | ADC (n/%) | AG (n/%) | p     |
|------------------|-----------|----------|-------|
| Rinosinusitis    | 4/20      | 10/50    | 0,09  |
| Pólipos          | 2/10      | 6/30     | 0,20  |
| SAHOS            | 5/25      | 11/55    | 0,10  |
| Obesidad         | 7/35      | 13/65    | 0,11  |
| Enf Psiquiátrica | 2/10      | 8/40     | <0,05 |
| ERGE             | 5/25      | 12/60    | 0,05  |
| Tabaquismo       | 4/20      | 10/50    | 0,09  |

SAHOS: síndrome de apneas hipopneas obstructivas del sueño, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. ADC: asma de difícil control, AG: asma grave

en ADC, no significativo. En 19 pacientes con AG se realizó recuento celular diferencial en muestra de esputo de los cuales 1 fue eosinofílico, 2 neutrofílicos y el resto paucigranulocíticos. En 3 pacientes con AG se detectó IgE específica para *Aspergillus* de los cuales 2 cumplían criterios para asma grave sensibilizada a hongos<sup>8</sup>.

Con respecto al tratamiento las combinaciones más frecuentes utilizadas de corticoides inhaladas y broncodilatadores en los 40 pacientes fue budesonide/formoterol el cual se indicó en el 57% de los casos, seguido por fluticasona/salmeterol que se utilizó en el 30% y en los restantes se indicó fluticasona/vilanterol. De los AG, 9 de 20 recibieron tratamiento con biológicos, todos comenzaron con omalizumab, en 3 se rotó a mepolizumab por falta de respuesta y en un solo paciente se suspendió por buena respuesta clínica. Del grupo de ADC se le indicó omalizumab únicamente a un solo paciente.

## Discusión

El asma de difícil control supone el 17% aproximadamente de todos los pacientes asmáticos representando el mayor costo en salud dentro del espectro del asma. Las comorbilidades de estos pacientes contribuyen a que exista un pobre control de los síntomas, pero el impacto exacto de éstas sobre el control del asma no está del todo establecido<sup>9</sup>. En este trabajo hemos encontrado que las comorbilidades fueron frecuentes tanto en pacientes asmáticos graves como en asmáticos de difícil control y se encontraron con mayor frecuencia en el primer grupo aunque esta diferencia no fue significativa. La comorbilidad más frecuentemente encontrada en ambos grupos fue la obesidad, es posible que ésta sea un factor predisponente no sólo a un mal control del asma sino también a generar otras comorbilidades. Los pacientes asmáticos graves y obesos presentan mayor número de exacerbaciones, peor control de los síntomas, mayor uso de esteroides orales y alteraciones en las evaluaciones funcionales<sup>10</sup>. La prevalencia de obesidad en asmáticos severos es del 60%<sup>11</sup>. Los pacientes obesos corresponden a un fenotipo determinado y se asocian con mayor frecuencia a un perfil inflamatoria de tipo neutrofílico en la vía aérea y por lo tanto menor respuesta al tratamiento con esteroides<sup>12</sup>. También se ha establecido que esta falta de respuesta podría estar mediado por defecto en los receptores de los glucocorticoides y al aumento del estrés oxidativo<sup>13</sup>. La obesidad también es un factor de riesgo a desarrollar otras comorbilidades como SAHOS y ERGE<sup>10</sup>, las cuales fueron muy frecuentes en ambos grupos. Una reducción moderada del peso que implicaría el 5-10% del peso corporal se asocia a mejor control de los síntomas de asma<sup>14</sup>.

La ERGE es un factor de riesgo para exacerbación de asma y pobre control de los síntomas<sup>13,15</sup> chronic rhinosinusitis (CRS). Los pacientes asmáticos tienen más riesgo de desarrollar ERGE que la población general con una prevalencia del 17 al 74%<sup>13,16</sup>, a su vez los pacientes con ERGE tienen un riesgo mayor de presentar asma comparado con la población general<sup>17</sup>. El asma empeora en pacientes con reflujo ya sea por un efecto reflejo en la hiperreactividad de la vía aérea o por inflamación producida por aspiración<sup>18</sup>. También el reflujo puede desencadenar síntomas de disfunción de cuerdas vocales que pueden simular síntomas de asma<sup>13</sup>. Con respecto al tratamiento del reflujo en asmáticos se han encontrado resultados inconsistentes, algunos trabajos mostraron mejoría de los síntomas, calidad de vida y exacerbaciones relacionada al tratamiento de esta comorbilidad sin embargo otros no la han demostrado<sup>19</sup>. Los pacientes asintomáticos es poco probable que se beneficien con tratamiento con antiácidos<sup>13</sup>.

La combinación asma y SAHOS se asocian a peor control de los síntomas respiratorios, uso de broncodilatadores de acción corta de rescate, tasa de exacerbaciones y peor calidad de vida<sup>20</sup>. En el SAHOS pueden aumentar los síntomas de asma y el asma aumenta el riesgo de desarrollar SAHOS independientemente de la obesidad<sup>21</sup>. La rinosinusitis crónica, comorbilidad asociada al asma, aumenta el riesgo de padecer SAHOS<sup>22</sup>. Las apneas del sueño generan mayor inflamación de la vía aérea alta y se ha reportado neutrofilia bronquial y elevados niveles de IL-8 en pacientes con SAHOS no tratados en comparación con los SAHOS tratados<sup>23</sup>. En las apneas del sueño la proteína C reactiva, el FNT alfa y citoquinas involucradas en la inflamación sistémica están elevadas, independientemente del IMC y podrían jugar un rol determinado en la patogénesis del asma<sup>24</sup>. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en pacientes asmáticos mejora los síntomas de asma, reduce el uso de broncodilatadores, mejora el pico flujo espiratorio y calidad de vida<sup>25</sup>, y hasta se ha demostrado que en los primeros 7 días de tratamiento ya podría observarse beneficios<sup>26</sup>.

La ansiedad y la depresión son trastornos psiquiátricos más frecuentemente hallados en pacientes asmáticos que en la población general<sup>27</sup>. Estas afecciones se asocian a menor adherencia al tratamien-

to, dificultades en el seguimiento, distorsión de los síntomas. Los pacientes con insomnio, ansiedad y depresión tienen 2.4 veces más posibilidades de tener mal control de los síntomas respiratorios<sup>20</sup>. En el seguimiento del asma grave se recomienda la evaluación de psicólogos experimentados en el manejo de estos pacientes<sup>28</sup>.

El 75% de los pacientes asmáticos tienen síntomas de sinusitis crónica y la prevalencia de esta afección evaluada por tomografía llega hasta el 84% en pacientes asmáticos severos<sup>29</sup>. Existiría una correlación entre el grado de inflamación de las vías aéreas altas y los bronquios en pacientes con sinusitis crónica y asma grave<sup>30</sup>. Esta comorbilidad asociada al asma se manifiesta con mayor tos, expectoración y riesgo de exacerbaciones<sup>15</sup>. La presencia de rinosinusitis crónica asociado con pólipos nasales se observa típicamente en pacientes de con asma de comienzo tardío y pueden presentar alergia a la aspirina<sup>31</sup>.

El asma es una condición heterogénea. Las características observables (fenotipo) del asma, incluidas las características clínicas de la enfermedad y sus mecanismos subyacentes (endotipo) son complejos y representan una multitud de interacciones huesped-ambiente. La citología del esputo proporciona evidencia de eosinófilos, inflamación neutrofílica y compleja mixta, como así también pocas células inflamatorias en algunos pacientes (paucigranulocíticos)<sup>32</sup>. El endotipo T2 alto engloba al asma alérgico y el asma eosinofílica de comienzo tardío. El asma alérgica se caracteriza por ser de comienzo precoz, tener pruebas alérgicas positivas (cutáneas o en suero) con concordancia clínica, rinitis alérgica, IgE > de 100 IU mL y eosinofilia moderada (< 300  $\mu$ L). El asma eosinofílica, por su parte, se caracteriza por tener un comienzo tardío, pruebas alérgicas negativas; IgE baja, poliposis nasal y eosinofilia (300 eosinófilos/mm<sup>3</sup> en sangre o > 2% en esputo)<sup>33</sup>. El 70% de los pacientes con AG evaluados tenía más de 300 eosinófilos/mm<sup>3</sup>, y la mayoría eran alérgicos ya que el 74% tenían IgE elevada. La correcta fenotipificación del paciente ADC y sobre todo aquel con diagnóstico de AG permitiría una terapéutica dirigida.

## Conclusiones

Las características antropométricas, control de síntomas y VEF1 en pacientes con AG y ADC fueron similares. Durante el seguimiento las comorbilidades detectadas en ambos grupos fueron frecuentes en especial la obesidad, la ERGE y las apneas del sueño las cuales están interrelacionadas entre sí. Si bien estas fueron más frecuentes en el grupo de AG no hubo diferencias significativas en ambos grupos. Los antecedentes de enfermedades psiquiátricas fueron más frecuentes en el grupo AG. Se encontraron diferencias significativas en lo que respecta a exacerbaciones frecuentes que fueron mayores en pacientes con AG.

No resulta fácil la clasificación entre ambos grupos y la mayoría de estos pacientes presentan características solapadas. Las comorbilidades son frecuentes ambos grupos y muchas de ellas son difíciles de tratar o requieren de un tiempo prolongado en su resolución o control como lo es la obesidad, la enfermedad rinosinusal o el tabaquismo, sin embargo con el análisis de los biomarcadores y los antecedentes clínicos, el componente inflamatorio en muchos casos sigue siendo la principal diana en el tratamiento de estos pacientes. Por lo tanto en pacientes con asma de difícil control debe tratar de identificarse el fenotipo de la enfermedad porque aunque sus comorbilidades no estén resueltas, esto no debe limitar la progresión en el tratamiento del asma en especial si el control es inadecuado.

## Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. GINA 2019. Glob. Strateg. Asthma Manag. Prevencion (2019).
2. Carlstrom, L. & Castro, M. Severe asthma: What makes it so hard to manage? *Current Allergy and Asthma Reports* 2009; 9(5): 393-400.
3. Lemièrre C, Pierre E, Ron O, et al. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: Eosinophilic and noneosinophilic phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(5): 1033-9.
4. Israel, E. & Reddel, H. K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *New England Journal of Medicine.* 2017; 377(10): 965-76.

5. Nogueira F, Borsini E, Cambursano H, et al. Guías prácticas de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño. *Medicina*. 2013; 19: 59-90.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18: 716-25.
7. Moore WC, Annette TH, Xingnan L, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(6): 1557-63.
8. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11: 403-13.
9. Bisaccioni C, Vivolo M, Cajuela E, et al. Comorbidities in severe asthma: Frequency of rhinitis, nasal polyposis, gastroesophageal reflux disease, vocal cord dysfunction and bronchiectasis. *Clinics* 2009; 64(8): 769-73.
10. Gibeon D, Batuwita K, Osmond M, et al. Obesity-associated severe asthma represents a distinct clinical phenotype analysis of the british thoracic society difficult asthma registry patient cohort according to bmi. *Chest* 2013; 143(2): 406-14.
11. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(4): 1169-79.
12. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 2008; 178(7): 682-7.
13. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Comorbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* 2017; 22(4): 651-61.
14. Scott H, Gibson P, Garg M, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: A randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013; 43(1): 36-49.
15. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology* 2016; 21(8): 1384-90.
16. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: Long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):987-99.
17. Tsai MC, Lin HL, Lin CC, et al. Increased risk of concurrent asthma among patients with gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 22(10): 1169-73.
18. McCallister JW, Parsons JP, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: An update. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2011; 5(2): 143-50.
19. Gibson PG, Henry R, Coughlan JJ. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003; (2):CD001496.
20. Teodorescu M, Broytman O, Curran-Everett D, et al. Obstructive sleep apnea risk, asthma burden, and lower airway inflammation in adults in the severe asthma research program (SARP) II. *J Allergy Clin. Immunol Pract*. 2015; 3(4): 566-75.
21. Rogers L. Role of Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux in Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin of North Am* 2016; 36(3): 461-71.
22. Jiang RS, Liang KL, Hsin CH, Su MC. The impact of chronic rhinosinusitis on sleep-disordered breathing. *Rhinology*. 2016; 54(1): 75-9.
23. Devouassoux G, Lévy P, Rossini E, et al. Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(3): 597-603.
24. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan, N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004; 28(2): 87-91.
25. Lafond C, Sériès F, Lemièrre C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2007; 29(2): 307-11.
26. Busk M, Busk N, Puntteney P, et al. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma. *Eur Respir J*. 2013; 41(2): 317-22.
27. Lavoie KL, Bacon S, Silvana B, et al. What is worse for asthma control and quality of life: Depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006; 130(4): 1039-47.
28. McDonald VM, Vertigan AE, Gibson PG. How to set up a severe asthma service. *Respirology*. 2011; 16(6): 900-11.
29. Ten Brinke A, Grootendorst D, Schmidt J, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin. Immunol*. 2002;109(4):621-6.
30. Ten Brinke, A. Sterk, P. Masclee, A. et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2005;27(6):1324-5.
31. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2013; 68(10): 1219-32.
32. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Seminar: Asthma. *Lancet*. 2018; 391: 783-800.
33. López Viña A. Solapamiento en el asma grave T2: ¿hacia dónde se inclina la balanza? *Rev Patol Resp*. 2019; 22: 141-2.