

Asma bronquial en el anciano

Autoras

Maria Climent, Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España

Correspondencia

Maria Climent

Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia, España

Tel.: 626 52 96 77

E-mail: macligre@hotmail.com

Resumen

El asma tiene una elevada prevalencia en los mayores de 65 años. Además, estos pacientes presentan una alta morbimortalidad, una peor calidad de vida y un peor control, generando con todo ello un alto consumo de recursos sanitarios. Estas características son debidas posiblemente a que en el anciano la enfermedad es más difícil de diagnosticar, se asocia a múltiples comorbilidades y el manejo terapéutico es más complicado. En esta población nos encontramos con dos fenotipos diferentes: el asma que se inicia en la infancia y persiste en la edad adulta y el asma que se inicia en el adulto. Las características distintivas entre ambos grupos y su pronóstico no están perfectamente definidos. En esta revisión analizaremos las características del asma en el anciano para poder establecer un adecuado diagnóstico de la enfermedad lo más precozmente posible y facilitar el tratamiento más idóneo a cada paciente.

Introducción

La incidencia del asma en el anciano ha ido en ascenso en los últimos años debido a la longevidad de la población global. A pesar de la disminución de la mortalidad en la población asmática, los asmáticos ancianos continúan siendo un sector con una alta morbimortalidad.

La prevalencia del asma en el anciano no es fácil de conocer, a causa del infradiagnóstico de la enfermedad. Hay diversos estudios a nivel europeo y estadounidense que estimaron una prevalencia variable (entre el 4% y el 8%) en los mayores de 65 años^{1,2}.

Esta población es la que presenta mayor consumo de recursos sanitarios, con múltiples exacerbaciones que requieren visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, lo que condiciona peores pronóstico, calidad de vida y control de la enfermedad³. El coste sanitario, por lo tanto, es más elevado, hecho corroborado en diversos estudios, incluidos estudios nacionales como el Asma-Cost⁴.

En el diagnóstico del asma en el anciano tenemos que tener en cuenta que existen dos fenotipos diferentes: el asma que se inicia en la infancia y persiste en la edad adulta y el asma que se inicia en el adulto⁵⁻⁸. El asma que se inicia en la infancia y persiste en el adulto es el fenotipo más estudiado y del que disponemos de más evidencia, con un mejor manejo terapéutico. En cambio, el asma que se inicia ya en la edad adulta está más infradiagnosticado y en ocasiones es difícil de distinguir de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en aquellos pacientes fumadores o con enfermedades profesionales relacionadas con el trabajo que han estado desempeñando a lo largo de su vida laboral activa; por todo ello disponemos de menos estudios asociados a este fenotipo.

La importancia de la edad de inicio del asma

La edad de comienzo del asma es un factor pronóstico importante de la enfermedad. En el asma del anciano, la distinción entre el asma de la infancia y la que debuta en la edad adulta viene

determinada por identificar de forma clara la edad de inicio de la enfermedad, antes o después de los 40 años. Como hemos venido señalando, no está clara la diferencia entre estas dos formas de asma, aunque según los estudios realizados en esta población se presupone que se trata de dos fenotipos diferenciados, con distinta fisiopatología, y que requieren un manejo terapéutico y diagnóstico diferente⁹.

En los estudios previos realizados se ha comprobado que los pacientes que inician el asma después de los 40 años tienen una menor sensibilización alérgica y menos manifestaciones atópicas¹⁰. Por su parte, los asmáticos con inicio de la enfermedad antes de los 40 años presentan una mayor obstrucción irreversible al flujo aéreo con mayor hiperinsuflación, posiblemente debido al remodelamiento de las vías respiratorias y a la inflamación persistente que ocurre durante el transcurso de los años^{11,12}. No obstante, se desconocen otras características clínicas, funcionales y pronósticas distintivas entre ambos grupos. La mayoría de los estudios realizados en esta línea de investigación se ven limitados por su reducido tamaño muestral y, por lo tanto, no permiten extraer conclusiones definitivas^{13,14}.

Un estudio realizado recientemente⁸ tiene como objetivo entender cómo afecta la edad de inicio del asma en los aspectos clínicos y fisiológicos en la edad adulta. Este estudio incluye 452 pacientes mayores de 60 años divididos en dos grupos, según se haya producido el inicio del asma antes o después de los 40 años. Se compararon características funcionales, control de la enfermedad, calidad de vida y número de exacerbaciones. Los resultados determinaron que los pacientes que iniciaban el asma después de los 40 años tenían menor sensibilización alérgica.

Por su parte, los pacientes que iniciaban la enfermedad antes de los 40 años tenían una mayor obstrucción persistente de la vía aérea, posiblemente debido al remodelamiento de esta, o bien por la presencia de bronquiectasias o enfisema en algunos casos. Además, este grupo se asociaba a un mayor número de pacientes con historia de asma de riesgo vital con necesidad de intubación y con aumento de los trastornos depresivos. Sin embargo, a pesar de que existía un grupo con una peor función pulmonar, no se encontraron diferencias en cuanto a control y número de exacerbaciones entre ambos grupos de pacientes.

En otros estudios previos al descrito también se demostró que había una mayor obstrucción al flujo aéreo en los pacientes que iniciaban la enfermedad antes de los 40 años. No obstante, las diferencias entre los dos fenotipos en cuanto a sintomatología y control de la enfermedad son más dispares. Braman y Cassino^{14,15} no encontraron diferencias en el control entre ambos grupos. En cambio, en el estudio de Quadrelli¹⁶ sí que se demostró un peor control de la enfermedad en los pacientes que inician la enfermedad antes de los 40 años.

Hay estudios que encontraron diferencias en cuanto a la asociación con patología rinosinusal. El estudio SARP¹⁷ objetivó que los pacientes que iniciaban la enfermedad en edades tempranas se asociaban con características de asma grave y mayor patología sinusal, hecho que también se corroboró en el estudio GA2LEN¹⁸, que también asociaba este grupo poblacional con la presencia de rinosinusitis crónica.

Los mecanismos implicados en estos dos fenotipos se desconocen, aunque existe en la literatura una propuesta de posibles mecanismos implicados en ambos grupos (Tabla 1).

Tabla 1. Potenciales mecanismos implicados en los dos fenotipos¹⁹

	Asma > 65 años Edad de inicio antes de los 40 años	Asma > 65 años Edad de inicio posterior a los 40 años
Genética	Probable gen ambiental	Epigenéticos, incluyendo estrés oxidativo y telómeros acortados
Infección	Infecciones virales	Viral y bacteriana, superantígenos microbianos
Alergia	Probable	Improbable
Inflamación	Vía Th2, eosinofílica	Vía Th1 o Th2, neutrofílica y/o eosinofílica, inmunidad innata, Th17, proteasas
Ambiental	Alérgenos, guardería, escuela y lugar de trabajo	Lugar de trabajo, tipo de vivienda

En conclusión, se precisan más estudios que nos ayuden a comprender y diferenciar ambos fenotipos, para así poder ofrecer una mejor atención al paciente asmático mejorando el control de la enfermedad, la calidad de vida y el pronóstico.

Por este motivo, desde el Grupo Emergente de Asma (GEA) se ha iniciado un estudio multicéntrico con el objetivo de analizar las características del asma en una serie consecutiva de pacientes asmáticos mayores de 65 años. Los pacientes se dividirán

en dos grupos en función de la edad de inicio del asma: inicio de la enfermedad en edades tempranas (antes de los 40 años de edad) e inicio de la enfermedad en edades tardías (después de los 40 años). En todos ellos se analizará la función pulmonar, la inflamación bronquial, el control de la enfermedad, la calidad de vida, el número y gravedad de las exacerbaciones, la presencia de comorbilidades y el grado y tipo de incumplimiento terapéutico.

Características generales del asma en el anciano

SINTOMATOLOGÍA Y FORMA DE PRESENTACIÓN

La sintomatología no difiere de la de la población joven. Se presenta con disnea, tos, sibilancias y opresión torácica de predominio nocturno y con el esfuerzo. El problema principal es la falta de percepción de los síntomas por parte de los pacientes, que consideran dentro de la "normalidad" tener disnea debido a su edad, además de asociar otras patologías que pueden tener la misma sintomatología, como son la EPOC, la insuficiencia cardíaca congestiva o la obesidad, entre otras, por lo que el diagnóstico diferencial puede llegar a ser dificultoso en ocasiones.

Las dos enfermedades que se pueden confundir más frecuentemente con el asma son la EPOC y la insuficiencia cardíaca.

La EPOC se debe sospechar en aquellos pacientes que están o han estado expuestos al humo del tabaco y que presentan una obstrucción al flujo aéreo irreversible, datos que se pueden acompañar de otras pruebas respiratorias, como la difusión (DLCO), y de pruebas de imagen, como la tomografía axial computarizada (TAC), para valorar la existencia de enfisema.

La insuficiencia cardíaca también puede producir una sintomatología similar a la del asma, con sibilancias, disnea, síntomas nocturnos asociados a la ortopnea y disnea paroxística nocturna. Por esta razón, en los pacientes que además asocien factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía isquémica o arritmias, se debe hacer una evaluación cardiológica integral para descartar esta patología.

Según los estudios²⁰, el factor desencadenante más frecuente es el inicio de una infección del tracto respiratorio superior, aunque también puede estar provocada por exposición a irritantes o factores ambientales, o deberse a la toma de medicamentos como los AINES, betabloqueantes o IECAS, fármacos comúnmente utilizados por este tipo de pacientes que presentan diversas comorbilidades.

Por este motivo, es imprescindible realizar una historia clínica detallada, con los posibles factores precipitantes que puedan desencadenar o agravar el asma, realizando un adecuado diagnóstico diferencial y valorando las posibles comorbilidades asociadas que estén contribuyendo a un mal control de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Al igual que pasa con otros órganos, los pulmones envejecen, produciéndose una pérdida continua de sus funciones a medida que avanza la edad. Existen cambios tanto a nivel de la caja torácica como de la función pulmonar. La función pulmonar disminuye con el avance de la edad.

Espirometría y prueba broncodilatadora

Es la prueba inicial a realizar ante todo paciente con sospecha de asma y para evaluar la función pulmonar en aquellos ya diagnosticados^{21,22}. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y la FVC (capacidad vital forzada) disminuyen de forma progresiva con

el paso de los años. La tasa estimada de disminución del FEV₁ es de 25-30 ml/año a partir de los 35-40 años de edad, y se duplicará a 60 ml/año después de los 70 años²⁰. Este descenso se produce por el aumento de la rigidez de la caja torácica, el aumento del volumen residual, la reducción de los músculos respiratorios, la pérdida de la capacidad elástica pulmonar y el remodelamiento bronquial^{5,23}.

Las principales alteraciones funcionales del asma son la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial. El diagnóstico de asma se establece en base a tres pilares básicos: síntomas de sospecha de la enfermedad, demostración de forma objetiva de una obstrucción reversible y variable de los flujos espiratorios y, por último, comprobación de buena respuesta al tratamiento antiasmático.

La obstrucción al flujo aéreo se determina por una relación FEV₁/FVC por debajo del límite inferior de los valores de referencia, que arbitrariamente se sitúa en 0,7. Sin embargo, esta relación disminuye con la edad a causa de la disminución de la retracción elástica, por lo que este criterio puede originar una sobreestimación de la obstrucción en pacientes de edad avanzada¹². De ahí la importancia de correlacionar las pruebas funcionales con una clínica compatible y realizar otras pruebas diagnósticas.

La prueba de reversibilidad es positiva cuando se produce un aumento del FEV₁ postbroncodilatador del 12% y de 200 ml respecto al valor basal tras la inhalación de un agonista beta-adrenérgico de acción corta. No obstante, existe una peculiaridad en la población anciana, y es que hay una disminución del número de receptores beta-adrenérgicos en los músculos lisos de la vía respiratoria conforme avanza la edad, por lo que estos pacientes pueden tener una falta de respuesta broncodilatadora. Una de las alternativas cuando la prueba broncodilatadora sea negativa con un beta-adrenérgico es realizar el postbroncodilatador con anticolinérgicos de acción rápida, ya que, a diferencia de los receptores beta-adrenérgicos, los receptores anticolinérgicos permanecen estables con el paso de los años⁶.

Una prueba broncodilatadora con glucocorticoides para diagnosticar la enfermedad y poder diferenciar el asma de otras entidades es muy interesante en la práctica, especialmente en los ancianos. Como indican las guías de práctica clínica, la mejoría del FEV₁ tras dos semanas de tratamiento con glucocorticoides sistémicos también demuestra la reversibilidad al flujo aéreo y sería diagnóstica de asma.

La variabilidad medida por el pico de flujo espiratorio (PEF) puede ser útil en el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes más jóvenes con asma, pero la mala coordinación y la debilidad muscular en algunos pacientes de edad avanzada puede conducir a una lectura inexacta, por lo que en general no es un procedimiento recomendable en las personas mayores.

Prueba de provocación bronquial

Ante la sospecha de asma con una clínica compatible pero con pruebas funcionales normales y test broncodilatador negativo debemos realizar una prueba de provocación bronquial. No

existe una contraindicación para realizar esta prueba por la edad del paciente, pero este debe ser capaz de realizar maniobras espirométricas reproducibles.

La prueba de provocación bronquial con metacolina tiene una elevada sensibilidad pero una limitada especificidad, por lo que un resultado negativo descarta la enfermedad pero un resultado positivo no la confirma. Hay que tener en cuenta que la hiperrespuesta bronquial también está presente en otras enfermedades, como rinitis alérgica, EPOC, bronquiectasias, fibrosis quística o insuficiencia cardíaca. Además, el grado de hiperreactividad aumenta con la edad, sobre todo en aquellos asmáticos que además tienen otros factores asociados, como son el tabaquismo, la presencia de atopia y la obstrucción de las vías respiratorias¹¹. Por esta razón debemos ser cautelosos a la hora de interpretar los resultados de esta prueba en este tipo de pacientes.

Fracción exhalada de óxido nítrico (FENO)

El papel de la FENO en la población asmática anciana no está establecido. Al parecer, en los pacientes ancianos con asma en tratamiento con corticoides inhalados la FENO no está elevada, y se desestima su realización rutinaria en este grupo de pacientes^{6,24}.

Estudio inmunoalérgico

Varios estudios han demostrado que existe una disminución de los niveles de IgE total y específica²⁵⁻²⁷, lo que podría explicar la disminución de síntomas alérgicos en estos pacientes. También existe una disminución de la respuesta al *prick test* en esta población. No obstante, la relación entre la IgE total y la enfermedad alérgica persiste en los ancianos, de modo que los sujetos con mayores niveles de IgE tienen más probabilidades de tener rinitis alérgica o asma^{28,29}.

El estudio TENOR³⁰ analizaba la historia natural del asma grave en pacientes adultos en comparación con la de la población joven asmática, revelando como resultado que los pacientes de edad avanzada tenían menores niveles de IgE total, menor positividad de las pruebas cutáneas, menor atopia y menos rinitis alérgica que la población joven.

No obstante, el estudio alergológico también debe realizarse en los pacientes ancianos, de forma análoga a como se realiza en los asmáticos jóvenes.

INFLAMACIÓN BRONQUIAL

La disfunción del sistema inmunológico provocada por el envejecimiento se denomina *inmunosenescencia*³¹, y afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa.

El impacto clínico más importante es una mayor susceptibilidad a las infecciones, tanto virales como bacterianas, de las vías aéreas respiratorias. En asmáticos mayores y en niños las infecciones respiratorias virales están asociadas con un empeoramiento del control del asma.

Los estudios sugieren que el estrés antigénico sostenido durante toda la vida conduce a una disminución de las células T *naive* en el compartimento tímico y en la periferia, también relacio-

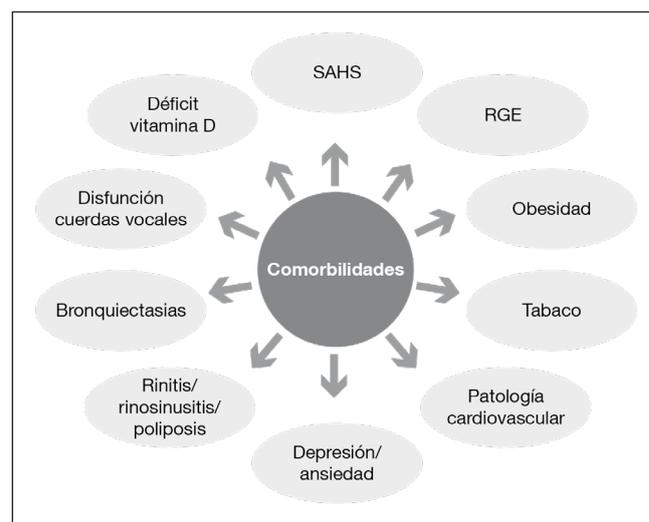
nada con la disminución en la generación de células *naive*, una disminución de las células T y de las funciones de las células B.

Existen estudios que trataron de analizar mediante lavado broncoalveolar y citología de esputo las características celulares en este tipo de pacientes. Concluyen que había un mayor porcentaje de neutrófilos y uno menor de macrófagos y un aumento de células T CD4+, neutrófilos, elastasa del neutrófilo, inmunoglobulinas y citocinas, tales como IL-6 e IL-8, así como un aumento en la liberación de anión superóxido y otros subproductos de la activación de neutrófilos¹¹.

Comorbilidades en el asma del anciano

Las diferentes comorbilidades presentes en el asma pueden afectar al control de la enfermedad (Figura 1). Estas comorbilidades pueden ser parte del proceso fisiopatológico de la enfermedad, cambiar el fenotipo del asma, actuar como factores de confusión en el diagnóstico o evaluación del control del asma y/o resultar de exposiciones ambientales específicas³²⁻³⁵.

Figura 1. Comorbilidades en el asma³⁴



En un estudio de Soriano³⁶ et al. se analizó la asociación entre el asma en mayores de 65 años y diversas patologías (en especial, enfermedades cardíacas y respiratorias), objetivando un mayor riesgo de incidencia de neumonía, infecciones respiratorias, infartos de miocardio y anginas de pecho.

En otros estudios se ha objetivado que el sobrepeso y la obesidad³⁷ se asocian a un peor control del asma y a peor calidad de vida, con una respuesta menor a los corticoides inhalados en comparación con los asmáticos que presentan un peso normal.

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño³⁸, que con frecuencia se asocia a los pacientes obesos, también implica un peor control de la enfermedad.

Un gran porcentaje de pacientes asmáticos presentan síntomas relacionados con el reflujo gastroesofágico (RGE). El RGE puede provocar broncoconstricción en la vía aérea por varios mecanismos, como la microaspiración crónica de ácidos gástricos a

las vías respiratorias. Havemann et al.³⁹ concluyeron que existía una asociación significativa entre el RGE y el asma.

La ansiedad y la depresión son otras comorbilidades que se asocian frecuentemente en los pacientes asmáticos, sobre todo en aquellos que presentan un asma grave persistente mal controlada. Los trastornos psicológicos, al igual que pueden desencadenar síntomas relacionados con el asma, pueden afectar a la adherencia al tratamiento, provocando un peor control de la enfermedad y un aumento de los recursos sanitarios.

Las influencias de estas condiciones en el asma son variables y muchas de ellas todavía son inciertas; sin embargo, pueden alterar las respuestas del asma a la terapia actual. Por este motivo, se precisa una evaluación sistemática y un tratamiento adecuado de estas comorbilidades asociadas al asma para que formen parte del manejo diagnóstico/terapéutico del paciente asmático.

Manejo terapéutico del asma del anciano

El manejo terapéutico en esta población tiene ciertas peculiaridades, pero en realidad no difiere del de la población joven. Los principales problemas que debemos tener presentes son:

1. Presencia de comorbilidades asociadas.
2. Polimedicación, con el consecuente riesgo de interacciones farmacológicas.
3. Toma de medicamentos por otras patologías que pueden provocar broncoconstricción, como son los AINES, los IECAS, betabloqueantes no selectivos, etc.
4. Dificultades en la adherencia y el manejo de los dispositivos de inhalación.

Se ha demostrado que la adhesión a la terapia inhalada puede estar influenciada por factores sociodemográficos, ya que tener una edad menor de 50 años y estar en situación laboral activa son factores de riesgo independientes para la falta de adherencia. En los pacientes mayores es más frecuente que la falta de adherencia sea inconsciente, por problemas de adiestramiento en el dispositivo de inhalación o malinterpretación de la posología prescrita.

En el mercado existen demasiados dispositivos de inhalación y no resulta sencillo, ni para el personal sanitario ni para los farmacéuticos, conocer el manejo adecuado de cada uno de ellos, por lo que es fácil comprender que especialmente los ancianos tengan dificultades. Además, en la población anciana pueden coexistir déficits cognitivos o físicos que dificulten la utilización de algún tipo de dispositivo. Por ello debemos individualizar el tratamiento, intentando prescribir el dispositivo que sea más idóneo según el estado y situación basal del enfermo, y por supuesto confirmar de forma periódica que este es capaz de utilizarlo de forma adecuada.

Los dispositivos de polvo seco precisan de un flujo inspiratorio mayor, lo que implica que algunos pacientes ancianos no pue-

dan alcanzarlo, especialmente si además tienen obstrucción al flujo aéreo.

Los inhaladores de cartucho presurizado tienen como principal inconveniente que precisan de una coordinación entre pulsación e inhalación, problema que se podría minimizar añadiendo una cámara espaciadora.

En cuanto a la prescripción del tratamiento de mantenimiento del asma, no existen diferencias con respecto al tratamiento de las personas más jóvenes, pero sí conviene tener presentes e intentar evitar los posibles efectos adversos de los medicamentos, pues los pacientes mayores tienen más riesgo de padecerlos. Son más sensibles a padecer los efectos adversos locales de los glucocorticoides inhalados (candidiasis oral, tos o disfonía) y de los glucocorticoides orales (cataratas, osteoporosis, diabetes, infecciones, etc.). También presentan menor sensibilidad a los broncodilatadores beta-adrenérgicos; por ello su empleo, en ocasiones excesivo, podría producirles taquicardias, aumento del intervalo QT en el electrocardiograma y alteraciones del potasio en sangre, de modo que hay que estar atentos a estos posibles efectos secundarios. En cuanto a los anticolinérgicos, debemos tener cuidado en pacientes con glaucoma o por si pudiera aparecer retención urinaria en varones. Mención especial merece la teofilina, cuyo uso se ha reducido considerablemente en la última década por cuestiones de seguridad, especialmente en los ancianos. El estrecho rango terapéutico, las enfermedades concomitantes que puedan alterar la cinética de teofilina y las interacciones con otros fármacos que afectan a su aclaramiento hacen que sea necesario monitorizar los niveles de teofilina en sangre. Una toxicidad por teofilina puede producir convulsiones y arritmias cardíacas, como la fibrilación auricular y taquicardias supraventriculares o ventriculares. Por último, recordamos que los biológicos no están contraindicados por motivos de edad y, en concreto, el omalizumab (fármaco que lleva más tiempo en el mercado y sobre el que se tiene más experiencia) se ha mostrado seguro y eficaz en la población anciana. Sin embargo, la inmunoterapia, en concreto el liofilizado oral estandarizado de ácaros de polvo doméstico, no está indicado, según su ficha técnica, en personas mayores de 65 años.

Bibliografía

1. Stupka E, DeShazo R. Asthma in seniors: Part 1. Evidence for underdiagnosis, undertreatment and increasing morbidity and mortality. *Am J Med.* 2009;122:6–11.
2. Oraka E, Kim HJ, King ME, Callahan DB. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters. *J Asthma.* 2012;49:593–9.
3. Bellia V, Pedone C, Catalano F, Zito A, Davi E, Palange S, et al. Asthma in the Elderly. Mortality Rate and Associated Risk Factors for Mortality. *Chest.* 2007;132:1175–82.
4. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del

- paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481–6.
5. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall SH. Advances in the diagnosis and management of Asthma in older adults. *Am J Med*. 2014;127:370–8.
 6. Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, et al.; Asthma in Elderly workshop participants. Asthma in the Elderly: Current Understanding and Future Research Needs--A Report of a National Institute on Aging (NIA) Workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3 Suppl):S4–24.
 7. Lindner K, Panaszek B, Machaj Z. [Asthma in the elderly]. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;8:350–4.
 8. Herscher ML, Wisnivesky JP, Busse PJ, Hanania NA, Sheng T, Wolf MS, et al. Characteristics and Outcomes of older adults with Long-standing versus Late-Onset Asthma. *J Asthma*. 2017;54:223–9.
 9. Siroux V, Garcia-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:393–9.
 10. Baptist AP, Ross JA, Clark NM. Older adults with asthma: does age of asthma onset make a difference? *J Asthma*. 2013;50:836–41.
 11. Battaglia S, Benfante A, Scichilone N. Asthma in the older adult: presentation, considerations and clinical management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:1297–308.
 12. Scichilone N, Pedone C, Battaglia S, Sorino C, Bellia V. Diagnosis and management of asthma in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014;25:336–42.
 13. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, Knudson RJ, Lebowitz MD. Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. *Chest*. 1991;100:935–42.
 14. Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM. Asthma in the elderly. A comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:336–40.
 15. Cassino C, Berger KI, Goldring RM, Norman RG, Kammerman S, Ciotoli C, et al. Duration of asthma and physiologic outcomes in elderly nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1423–8.
 16. Quadrelli SA, Roncoroni AJ. Is asthma in the elderly really different? *Respiration*. 1998;65:347–53.
 17. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315–23.
 18. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67:91–8.
 19. King MJ, Hanania NA. Asthma in the elderly: current knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:55–9.
 20. Yáñez A, Cho SH, Soriano JB, Rosenwasser LJ, Rodrigo GJ, Rabe KF, et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have yet to know. *World Allergy Organ J*. 2014;7:8.
 21. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Available from: www.ginasthma.org.
 22. Guía Española para el Manejo del Asma. En <http://www.gemasma.com>.
 23. Reed, CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:681–7.
 24. Columbo, M, Wong B, Panettieri RA Jr, Rohr AS. Asthma In The Elderly: The Role Of Exhaled Nitric Oxide Measurements. *Respir Med*. 2013;107:785–7.
 25. Hanneuse Y, Delespesse G, Hudson D, De Halleux F, Jacques JM. Influence of ageing on IgE-mediated reactions in allergic patients. *Clin Allergy*. 1978;8:165–74.
 26. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Burney P. The association of age, gender and smoking with total IgE and specific IgE. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:1083–91.
 27. Stoy PJ, Roitman-Johnson B, Walsh G, Gleich GJ, Mendell N, Yunis E, et al. Aging and serum immunoglobulin E levels, immediate skin tests, RAST. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68:421–6.
 28. Annema JT, Sparrow D, O'Connor GT, Rijcken B, Koëter GH, Postma DS, et al. Chronic respiratory symptoms and airway responsiveness to methacholine are associated with eosinophilia in older men: the Normative Aging Study. *Eur Respir J*. 1995;8:62–9.
 29. King MJ, Bukantz SC, Phillips S, Mohapatra SS, Tamulis T, Lockey RF. Serum total IgE and specific IgE to *Dermatophagoides pteronyssinus*, but not eosinophil cationic protein, are more likely to be elevated in elderly asthmatic patients. *Allergy Asthma Proc*. 2004;25:321–5.
 30. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, Zheng B, Deniz Y, Wenzel SE; TENOR Study Group. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:406–14.
 31. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. 2007;120:435–46.

32. Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:377–93.
33. Thomas M, Price D. Impact of comorbidities on asthma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4:731–42.
34. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J.* 2009;33:897–906.
35. Pérez de Llano LA, González FC, Añón OC, Perea MP, Caruncho MV, Villar AB; Proyecto Camaron (Control del Asma Mediante el Análisis Regular del Óxido Nítrico). [Relationship between comorbidity and asthma control]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:508–13.
36. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest.* 2005;128:2099–107.
37. Juel CT, Ulrik CS. Obesity and Asthma: Impact on Severity, Asthma Control, and Response to Therapy. *Respir Care.* 2013;58:867–73.
38. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea Risk With Asthma Control in Adults. *Chest.* 2010;138:543–50.
39. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007;56:1654–64.