

## Unidad 6B. La carga del asma grave

**Antonio Nieto García:** Unidad de Neumología y Alergología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

### INTRODUCCIÓN

A la hora de definir la carga del asma grave infantil (AGI) existen dos dificultades:

- Definir de qué hablamos cuando hablamos de AGI.
- Definir de qué hablamos cuando hablamos de “carga”.

Respecto al primer aspecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el asma grave como “una forma de asma no controlada que puede incrementar el riesgo de exacerbaciones graves frecuentes (o muerte) o reacciones adversas a la medicación o morbilidad crónica, incluyendo deterioro de la función pulmonar o reducción del crecimiento pulmonar en niños”.

Sin cuestionar que los aspectos recogidos en la definición detallan circunstancias indudablemente relacionadas con el AGI, no es menos cierto que otras cuestiones tales como el impacto sobre el rendimiento escolar, el impacto psicológico, el impacto sobre la socialización, el riesgo de *bullying* escolar, el impacto sobre la vida familiar, el coste económico, etc., son asimismo características cruciales que deben ser tenidas en cuenta a la hora de definir el AGI.

### DIAGNÓSTICO DEL AGI

Por otra parte, a la hora de realizar un diagnóstico diferencial del AGI, o mejor, del asma problemática grave infantil, se debe considerar:

- Si no se trata de un asma (diagnóstico erróneo).
- Si se trata de un asma más... (presencia de comorbilidades importantes).
- Si se trata de un asma de tratamiento difícil (asma que mejora si el manejo básico, incluyendo la adherencia al tratamiento, la exposición a alérgenos y otros factores ambientales, aspectos psicológicos, etc., es modificado apropiadamente).
- Si se trata de un asma grave resistente al tratamiento (asma que permanece incontrolado incluso tras la resolución de cualquier factor reversible y la optimización del manejo básico).

Una revisión publicada en Lancet en 2010 identifica varios fenotipos de AGI:

- ¿AGI auténtica u otro diagnóstico alternativo?
- AGI asociada a comorbilidades:
  - Reflujo gastroesofágico.
  - Rinosinusitis.
  - Obesidad.
  - Alergia alimentaria.
  - Disfunción de cuerdas vocales, etc.
- AGI:

- No tratada. En sentido estricto, esta no sería un asma grave, hasta que no se compruebe que con un tratamiento convencional el problema se controla adecuadamente.
- Difícil de tratar.
- Resistente al tratamiento.
- Parece razonable suponer que la carga inducida por estos tipos de asma sería mayor en el caso del asma resistente al tratamiento que la del asma difícil de tratar y esta, a su vez, mayor que la del asma no tratada.
- Otros fenotipos de AGI:
  - Niño con exacerbaciones graves: *brittle asthma* (la mayoría de los datos proceden de adultos):
    - Tipo 1: cambios caóticos en el pico flujo la mayoría de los días durante un periodo de tiempo  $\geq 3$  meses.
    - Tipo 2: ataque súbito y catastrófico después de un buen control aparente.
  - AGI con sensibilización a hongos.

En todo caso, el problema no sería tanto definir el AGI como disponer de marcadores que puedan alertar acerca de la posibilidad de que un paciente está afectado por un AGI.

En este sentido un reciente consenso entre las sociedades de alergia y neumología pediátricas, sugiere que podríamos estar frente a un AGI cuando un niño con asma:

- Ha requerido durante el último año dos o más ciclos de corticoides orales, tratamiento diario con corticoides inhalados a dosis medias (con otra medicación controladora) o altas (con o sin otra medicación controladora, como agonistas  $\beta 2$ -adrenérgicos de acción larga [LABA] o antileucotrienos) o utiliza  $> 2$  envases al año de broncodilatadores de acción corta.
- No responde a un tratamiento convencional optimizado, que realiza adecuadamente, o que alcanzan el control de la enfermedad con un tratamiento que produce demasiados efectos adversos.
- Su problema llega a poner en riesgo su vida o deteriora de forma importante su calidad de vida, tiene exacerbaciones puntuales pero graves, o ha requerido dos o más hospitalizaciones al año por asma, independientemente del nivel de tratamiento controlador.
- Consume recursos sanitarios de manera regular, frecuente y justificada.

Además:

- Para la monitorización del control del paciente con AGI no es suficiente con las preguntas clínicas de la anamnesis y se recomienda el uso de cuestionarios diseñados específicamente para población pediátrica.
- Para el diagnóstico y control del AGI es necesario tener en cuenta todas las herramientas clínicas disponibles y aplicables.
- A la hora de evaluar el grado de control en el paciente pediátrico con AGI hay que tener en cuenta los fármacos necesarios para alcanzar ese control, los efectos adversos asociados a la medicación, la reducción del número de exacerbaciones y la calidad de vida del paciente.
- La derivación al especialista del paciente con AGI debería basarse en unos criterios claros y consensuados entre los pediatras de Atención Primaria y el especialista pediátrico.

- El Pediatra de Atención Primaria debería derivar de forma preferente a los pacientes con AGI al especialista pediátrico, aunque la enfermedad esté bien controlada.

## PREVALENCIA DEL AGI

Por otra parte, con el fin de relativizar la carga del AGI, es necesario conocer la prevalencia este problema. En este sentido, el AGI no sobrepasa el 5% del total de niños con asma. Sin embargo, en el caso de España, algunos datos sugieren que la prevalencia de AGI estaría alrededor del 1% de todos los casos de asma infantil.

## GRAVEDAD Y CONTROL

Otra cuestión relevante a la hora de valorar la carga del AGI es que, en los últimos tiempos, el foco en el manejo de los niños con asma ha cambiado desde la gravedad al control. Sin embargo, ambos términos, aunque muy relacionados, no son equivalentes.

Por **gravedad** entendemos la dificultad para controlar el asma con tratamiento, mientras que por **control** entendemos hasta qué punto los síntomas de asma o hallazgos asociados son aliviados con el tratamiento. Así, un asma grave puede estar bien controlada, mientras que un asma no controlada no es necesariamente grave.

## CONCEPTO DE CARGA DEL AGI

Por su parte, el concepto de **carga** tampoco es uniforme, depende de los estudios que se analicen. Por ejemplo, un estudio le confiere un significado multifacético. Así, la carga del asma puede ser definida como:

- El deterioro fisiológico del niño (por ejemplo, su capacidad pulmonar).
- La frecuencia de los síntomas respiratorios.
- La frecuencia de las exacerbaciones.
- La extensión de la limitación funcional (por ejemplo, la limitación de sus actividades cotidianas).
- Indicadores en la calidad de vida.
- Una combinación de todos los anteriores

Mientras que otros estudios, cuando hablan de carga, se refieren de manera preferente o exclusiva a la calidad de vida relacionada con el asma.

Así pues, el concepto “carga” del AGI podría tener varias acepciones:

- Carga sobre la salud.
- Carga económica.
- Carga inducida por las comorbilidades.
- Carga familiar y psicosocial.

Adicionalmente, desde un punto de vista temporal, la carga del AGI debe ser analizada:

- En el momento presente.

- Posibles repercusiones futuras.

## Carga sobre la salud

Un estudio que define la carga del asma como el impacto sobre la calidad de vida, incluye 282 niños clasificados como:

- Niños escolares (entre 6 y 17 años de edad) con asma grave.
- Niños escolares (entre 6 y 17 años de edad) con asma leve-moderada.
- Niños preescolares (entre 1 y 5 años de edad) con sibilancias graves.
- Niños preescolares (entre 1 y 5 años de edad) con sibilancias leves-moderadas.

Tomando en consideración únicamente los niños escolares, como era de esperar, aquellos que tenían asma grave tenían una calidad de vida una significativamente peor en comparación con los niños con asma leve-moderada, tanto de forma global como en cada uno de los dominios individuales: síntomas, emociones, y actividad.

Cuando se analizaron los factores que se relacionaban con la afectación de la calidad de vida en niños escolares con asma grave, los gráficos de dispersión mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con la función pulmonar y una correlación negativa estadísticamente significativa con las exacerbaciones en el año precedente, así como correlaciones estadísticamente significativas positiva y negativa con el test de control del asma, y con el índice de masa corporal (IMC) respectivamente.

Por otra parte, un estudio determina los factores que pueden influir en la carga del asma. Este estudio establece que determinadas características demográficas y socioeconómicas (recursos distales) pueden predecir el acceso a los cuidados de salud (recursos proximales). Dicha disponibilidad influye en si, y con cuánta intensidad, la familia implementa las actividades relacionadas con el control del asma. Este proceso causal sería capaz de predecir el nivel de carga sobre la salud, así como la trayectoria de los cambios de dicha carga asociados con el asma.

Así por ejemplo, determinadas características personales y familiares (como la raza, la educación parental, la residencia en zonas metropolitanas...) pueden condicionar otros factores, como la disponibilidad o el tipo de seguro sanitario, la competencia lingüística en el idioma local, etc., todo lo cual puede influir de forma directa en una serie de actividades relacionadas con el control del asma (por ejemplo, visitas al médico, etc.), que finalmente redundarán en el nivel de carga sobre la salud inducida por el asma, así como en sus cambios temporales.

## Carga económica

Otro aspecto importante es la carga económica inducida por el AGI. A la hora de analizar los costes de una enfermedad, en este caso el AGI, es necesario tener en cuenta:

- Los **costes directos** (lo que se gasta por la enfermedad):

Médicos	No médicos
Visitas al médico/especialista	Asistencia social
Visitas enfermería	Alimentos

Medicamentos Hospitalizaciones Visitas ambulatorias Visitas a Urgencias Efectos secundarios del tratamiento Material sanitario Análisis Test diagnósticos Rehabilitación Medicina alternativa	Transporte, ambulancias Hospedaje Fisioterapia Cuidados domiciliarios Costes terrenos Ropa Edificios, equipamiento, etc.
--	--

- Los **costes indirectos** (lo que se deja de ganar por la enfermedad):
  - Pérdida del trabajo productivo.
  - Disminución del rendimiento laboral.
  - Pérdida de la capacidad productiva.
  - Pérdida de trabajo productivo por parte de familiares/amigos (este sería el capítulo más importante de los costes indirectos en el caso del AGI).
  - Pérdida de trabajo productivo por jubilaciones anticipadas o muerte prematura.
- Los **costes intangibles** (cuestiones a las que no se les puede atribuir un coste monetario, pero que resultan muy importantes para el paciente en términos de calidad de vida):
  - Pena.
  - Miedo.
  - Dolor.
  - Tristeza.
  - Angustia, etc.

Diversos estudios cuantifican la carga económica del asma en general y del asma grave en particular. Por ejemplo, un estudio prospectivo de un año publicado en 2002 establece que los costes directos e indirectos (en días de trabajo perdidos) en el asma grave del adulto en Francia alcanza cifras cercanas al 60% del coste total.

Obviamente los resultados de este estudio están condicionados por el país de referencia, por la población analizada, por la metodología utilizada etc.

En efecto existen diferencias en los costes por paciente con asma (en general) entre diferentes países de Europa.

Más recientemente, un estudio europeo establece que, a pesar de que el asma grave supone únicamente el 5% sobre el total de pacientes con asma en Europa, los costes inducidos alcanzarían el 27%.

Sin embargo, los costes inducidos por el asma difieren según la edad de los pacientes. Así, datos de la National Medical Expenditure Survey llevada a cabo en EE. UU. en 1987 muestran importantes diferencias en los costes por asma entre niños preescolares, escolares y adolescentes y adultos.

Así, mientras que en niños menores de 4 años tres cuartas partes del coste son debidas a hospitalizaciones, esto supone solo un tercio del coste por asma en escolares y adolescentes, y la mitad en adultos.

Por el contrario, el coste por medicamentos es solo del 6% en niños preescolares, mientras que en escolares y adolescentes este concepto es casi cuatro veces superior, y tres veces superior en adultos.

En todo caso, otra conclusión relevante a partir de esta revisión es que una quinta parte de los pacientes inducen cuatro quintas partes del gasto por asma en EE. UU.

Específicamente referido a la carga económica del asma infantil, el estudio The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR), un estudio prospectivo observacional de tres años de seguimiento en niños mayores de seis años analiza los costes anuales directos e indirectos basalmente y después de uno y dos años de seguimiento.

Se puede observar que niños muy mal controlados tienen más del doble del coste total que los niños parcialmente controlados y los bien controlados, y que casi la mitad de los gastos son costes indirectos (días de colegio/trabajo de cuidador perdidos), mientras que en los otros dos grupos los medicamentos suponen la mitad de los costes totales.

Después de un año de seguimiento, mientras que en los niños bien y parcialmente controlados los costes han disminuido, entre los pacientes con muy mal control el cambio fue irrelevante, particularmente por lo que respecta a los costes indirectos.

Después de 2 años, el problema incluso empeoró en los muy mal controlados, induciendo este grupo más gastos totales que los otros dos grupos juntos.

Otros estudios ratifican que el uso de recursos sanitarios aumenta significativamente en niños con asma mal controlada.

Así pues, el AGI es capaz de generar importantes costes tanto directos como indirectos. Por ello, a la hora de evaluar el impacto económico que tiene el AGI, es imprescindible conocer todos los aspectos que determinan dicho impacto, así como sus interacciones, es decir, cómo influyen unos aspectos sobre otros: por ejemplo, determinados tratamientos pueden ser nominalmente más caros que otros, pero si son capaces de reducir la carga por otros conceptos (hospitalizaciones, visitas al médico, días de colegio/trabajo perdidos, etc.) pueden resultar coste-efectivos.

¿Cómo se calcula el coste-efectividad? Ello habitualmente se realiza calculando el *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Costes tratamiento A} - \text{Costes tratamiento B}}{\text{Eficacia tratamiento A} - \text{Eficacia tratamiento B}} = \frac{\text{Diferencia total de costes}}{\text{Diferencia total de eficacia}}$$

Esto arroja un resultado (que es el cociente entre la diferencia de costes entre un tratamiento nuevo (A) y el antiguo (B) y la diferencia de eficacia de ambos), cuya rentabilidad debe ser evaluada apropiadamente.

Así pues, la evaluación del coste-efectividad analiza los costes de una intervención en relación con un resultado de salud predefinido. Naturalmente, lo que resulta crucial es el/los resultado/s de salud predefinido/s utilizado/s.

Porque uno de los problemas es que los nuevos tratamientos suelen resultar más caros que los tratamientos más antiguos, lo que puede hacer que, sumando todos los conceptos, el coste total

aumente. ¿Significa ello que estos nuevos tratamientos no son coste-efectivos? No necesariamente: en efecto, a la hora de valorar el coste efectividad de un tratamiento, el coste monetario, con ser importante, no debe ser el único coste que tener en cuenta.

Hemos mencionado unos costes intangibles, que hacen referencia a aspectos sin coste monetario cuantificable, pero que resultan cruciales en términos de calidad de vida.

Y es posible que la implementación de un nuevo tratamiento, aunque aumente los costes monetarios totales, resulte “rentable” porque mejore de forma muy relevante la calidad de vida (costes intangibles) de los pacientes afectados.

Por ello, a fin de valorar el impacto de los nuevos tratamientos sobre los costes intangibles habitualmente se utilizan los *quality-adjusted life years* (QALY) y los *disability-adjusted life years* (DALY), y se aplica el cálculo del llamado coste-utilidad, que es un subtipo de análisis de coste-efectividad en el que el resultado de salud evaluado son los QALY o los DALY.

Desde este punto de vista, el asma se socia con una elevada carga. En niños menores de 14 años esta carga es debida, no solo a la elevada prevalencia del asma, sino también a que, en este grupo de edad, el asma es considerada como una de las condiciones capaces de inducir más elevado número de años de vida ajustados por discapacidad (DALY).

El análisis del coste-utilidad es muy importante porque:

- Constituye una forma de expresar la efectividad de las intervenciones sanitarias analizando el impacto sobre la calidad de vida.
- Incorpora la perspectiva del paciente en la valoración de los resultados de las intervenciones sanitarias.
- Permite disponer de una medida común que haga homogéneos los resultados de morbimortalidad y se requiere sintetizar en un único indicador la cantidad y la calidad de salud.
- Permite realizar comparaciones con otras intervenciones/programas sanitarios.

En este contexto, la rentabilidad o no de un tratamiento varía entre los diferentes países, puesto que ello depende de lo que las autoridades sanitarias de cada país estén dispuestas a pagar de más por cada QALY/DALY ganado como consecuencia de la aplicación de un nuevo tratamiento.

En términos generales, la OMS considera que un tratamiento es **altamente costo-efectivo** cuando el ICER calculado como coste adicional por cada QALY/DALY ganado está por debajo del producto interior bruto *per capita* (PIB/c) de un determinado país, **coste-efectivo** cuando está por debajo de tres PIB/c y no costo-efectivo cuando está por encima de tres PIB/c.

Teniendo en cuenta que en España el PIB/c en 2016 fue de 24 100 €, un tratamiento que, para ganar un QALY/DALY en un niño con AGI, implicara un gasto adicional inferior a esta cifra resultaría altamente costo-efectivo, y coste-efectivo si estuviera por debajo de 72 300 €.

## Carga de las comorbilidades

La carga inducida por las comorbilidades del asma grave es también un factor que tener en cuenta. En efecto, el asma grave se asocia frecuentemente con comorbilidades cuya repercusión sobre el

asma debe ser analizada, así como la que dichas comorbilidades tienen sobre la propia asma. Estas comorbilidades deben ser tenidas en cuenta no solo desde el punto de vista económico, sino también en la medida en la que puedan afectar a la calidad de vida del paciente, utilizando cuestionarios específicos.

Pero también hay que tener en consideración las comorbilidades debidas a la iatrogenia inducida por el tratamiento utilizado en el asma grave, como los corticoides sistémicos (orales, intravenosos o intramusculares). Un estudio analiza esta cuestión; así, tomando como referencia los pacientes tomando dosis bajas de corticoides sistémicos (por debajo de 6 mg por día de prednisona-equivalente), aquellos recibiendo dosis altas (> 12 mg/día) tenían mayor riesgo de parecer complicaciones infecciosas, gastrointestinales, musculoesqueléticas, cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas, etc., pero también los pacientes recibiendo dosis medias (6-12 mg/día).

Y, dado que todas estas complicaciones tienen un impacto, no solo en términos económicos, sino también en términos de calidad de vida, su carga de ser tenida en cuenta ahora de evaluar a los pacientes con AGI.

## Carga sociofamiliar

Otro aspecto extraordinariamente relevante es la carga sociofamiliar que tiene el AGI. En efecto este problema puede repercutir de forma muy significativa la vida familiar y las relaciones sociales del niño afecto de AGI; y ello debe ser adecuadamente analizado, a fin de arbitrar los medios que prevengan o corrijan situaciones anómalas inducidas por esta enfermedad.

Un modelo de Booster *et al.* explica las relaciones familiares y psicosociales del AGI. Así, el clima emocional familiar, las relaciones parentales, la seguridad de las relaciones paterno-filiales, así como la reactividad conductual, pueden, de forma colectiva, constituir un factor de riesgo o, por el contrario, un factor protector respecto a la progresión de la gravedad del asma infantil.

Es necesario señalar, asimismo, que estas interrelaciones pueden tener no solo un efecto descendente, sino también ascendente, desde el momento que la gravedad del asma puede afectar retrógradamente las relaciones familiares y paterno-filiales.

Se han desarrollado algunas herramientas, como la escala Zarit, para valorar el nivel de sobrecarga de los padres y de los cuidadores de niños con asma. En este sentido, el nivel de control del asma constituye el factor predictor independiente más importante para evaluar la carga sociofamiliar del asma infantil.

## CARGA FUTURA

Pero, más allá de la carga que el AGI induce en el momento presente, es asimismo necesario considerar la carga futura que puede generar.

El estudio Melbourne es un estudio de seguimiento de una cohorte de niños que a los 7 años de edad fueron reclutados y clasificados como:

- Grupo de control (sin asma ni sibilancias).
- Niños con bronquitis sibilante leve (< 5 episodios de sibilancias asociadas a bronquitis o infecciones respiratorias).



- Niños con bronquitis sibilante ( $\geq 5$  episodios de sibilancias asociadas a bronquitis o infecciones respiratorias).
- Niños con asma (sibilancias no asociadas a infecciones respiratorias).
- Niños con asma grave.

Estos pacientes han sido seguidos hasta la edad de 50 años y, mientras que a los 50 años de edad la tasa de remisión del problema alcanzaba el 65% entre los pacientes con bronquitis sibilante y el 47% en los pacientes con asma (no grave), en el caso del asma grave apenas llegaba al 15%.

Pero, además, los pacientes con asma grave tienen un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la edad adulta, a pesar de la ausencia de historia de tabaquismo. Las anomalías fijas de la función pulmonar en el adulto ya se establecen en la infancia, y avanzan hacia valores progresivamente más bajos en la edad adulta.

Por consiguiente, estrategias preventivas secundarias y terciarias tendentes a reducir la gravedad del asma una vez ya se ha establecido deben ser tenidas en cuenta a fin de prevenir la carga futura del AGI.

## ESTRATEGIA PARA REDUCIR LA CARGA DEL AGI

La estrategia para seguir en los niños con AGI debe variar dependiendo de si se trata de un AGI de tratamiento difícil o si se trata de un AGI refractaria al tratamiento.

En el primer caso, lo procedente sería analizar y, en su caso, corregir potenciales factores contribuidores a la mala respuesta al tratamiento, como:

- Comorbilidades.
- Adherencia a la medicación y corrección de la técnica de administración.
- Exposición (activa o pasiva) a humo de tabaco.
- Exposición a alérgenos.
- Exposición a otros factores ambientales (contaminación).
- Factores psicosociales.

En el caso del AGI refractaria al tratamiento, se debe considerar la implementación de estrategias fuera de las recomendadas en las guías terapéuticas.

Pero, independientemente de lo anterior, de la optimización del tratamiento, así como su personalización, la puesta en marcha de unidades multidisciplinarias que aborden de manera específica el asma grave se ha mostrado una estrategia eficaz para disminuir la carga actual de este problema.

Así, un estudio de seguimiento en 346 pacientes adultos con asma grave durante 10 meses demostró que la atención en una unidad dedicada a la atención de este problema redujo significativamente las visitas en Atención Primaria y a Urgencias, así como las hospitalizaciones, la dosis de corticoides orales (prednisolona: 10 mg [8-20 mg] frente a 15 mg [10-20 mg],  $p = 0,003$  y la proporción de pacientes requiriendo ciclos de corticoides orales (77,4% frente a 90,8%,  $p = 0,01$ ). Adicionalmente, el manejo en una Unidad de Asma Grave tenía un impacto directo en todos los dominios relacionados con la calidad de vida del paciente y en los niveles de control del asma.

## PUNTOS CLAVE

- El término “carga” incluye diferentes aspectos relacionados con el AGI: carga sobre la salud, carga económica, carga inducida por las comorbilidades, carga familiar y psicosocial. Adicionalmente, la carga del AGI debe ser analizada tanto en el momento presente como en función de las posibles repercusiones futuras.
- La carga del AGI no se conoce bien debido a discrepancias en su significado.
- En términos económicos, a pesar de su baja prevalencia (< 5%), el asma grave supone casi un tercio de los costes.
- Existen diferencias en los costes dependiendo de la edad. Así en los niños pequeños con AGI, tres cuartas partes del gasto son debidas a hospitalizaciones, mientras que esto solo supone un tercio en niños mayores.
- Los niños con asma mal controlada inducen más del doble de gasto económico que aquellos con asma parcialmente o bien controlada.
- Estrategias orientadas a reducir la prevalencia del AGI deberían tener consecuencias positivas en la carga presente y futura inducida por este problema.
- Unidades dedicadas al asma grave podrían reducir la carga y futura del AGI.
- Se necesitan más estudios específicamente pediátricos analizando este asunto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. [Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:426-32.](#)
- Baydar N, Kieckhefer G, Joesch JM, Greek A, Kim H. Changes in the health burden of a national sample of children with asthma. [Soc Sci Med. 2010;70:321-8.](#)
- Booster GD, Oland AA, Bender BG. Psychosocial factors in severe pediatric asthma. [Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36:449-60.](#)
- Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. [Lancet. 2010;376:814-25.](#)
- Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. [Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011 Apr;11:115-21.](#)
- De Benedictis FM, Carloni I, Bush A. The dark side of the moon: severe therapy-resistant asthma in children. [Monaldi Arch Chest Dis. 2012;77:83-93.](#)
- European Lung White Book. Bruselas: European Respiratory Society and the European Lung Foundation; 2003.
- Fitzpatrick AM, Baena-Cagnani CE, Bacharier LB. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis. [Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012;12:193-201.](#)
- Fitzpatrick AM. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. [J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4:11-9; quiz 20-1.](#)

- Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, *et al.* The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. [Eur Respir J. 2015;46:1322-33.](#)
- Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, Mansur AH, Chaudhuri R, *et al.* Dedicated severe asthma services improve health-care use and quality of life. [Chest. 2015;148:870-6.](#)
- Gibson PG, McDonald VM. Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors. [Intern Med J. 2017;47:623-31.](#)
- Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. [Eur Respir J. 2002;19:61-7.](#)
- Guilbert TW, Garris C, Jhingran P, Bonafede M, Tomaszewski KJ, Bonus T, *et al.* Asthma that is not well-controlled is associated with increased healthcare utilization and decreased quality of life. [J Asthma. 2011;48:126-32.](#)
- Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melén E, *et al.* Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. [Eur Respir J. 2010;36:196-201.](#)
- Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, *et al.* Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. [J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1488-95.](#)
- Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. [Bull World Health Organ 2015;93:118-24.](#)
- Nordlund B, Melén E, Schultz ES, Grönlund H, Hedlin G, Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. [Respir Med. 2014;108:1234-7.](#)
- Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. [Asthma Res Pract. 2017;3:1.](#)
- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, *et al.* International consensus on (ICON) pediatric asthma. [Allergy. 2012;67:976-97.](#)
- Pedraza AM, Rodríguez-Martínez CE, Acuña R. Initial validation of a scale to measure the burden for parents/caregivers of children with asthma and factors associated with this burden in a population of asthmatic children. [Biomedica. 2013;33:361-9.](#)
- Plaza AM, Ibáñez MD, Sánchez-Solís M, Bosque-García M, Cabero MJ, Corzo JL, *et al.* Consensus-based approach for severe paediatric asthma in routine clinical practice. [An Pediatr \(Barc\). 2016;84:122.e1-122.e11.](#)
- SEAIC, Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Luzán; 2006.

- Smith DH, Malone DC, Lawson KA, Okamoto LJ, Battista C, Saunders WB. A national estimate of the economic costs of asthma. [Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:787-93.](#)
- Szefer SJ, Zeiger RS, Haselkorn T, Mink DR, Kamath TV, Fish JE, Chipps BE. Economic burden of impairment in children with severe or difficult-to-treat asthma. [Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;107:110-119.e1.](#)
- Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, *et al.* Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. [J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1572-8.e3.](#)
- Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. [Thorax. 2014;69:805-10.](#)