ASMA EN ADULTOS MAYORES

Asthma in older adults

Anahí Yáñez[1], Carlos Bueno[2]

RESUMEN

El asma se ha considerado a menudo como una enfermedad cuyo inicio se produce en la infancia. Sin embargo, recientes estudios poblacionales han informado que el inicio del asma es común en las personas mayores.
La carga sanitaria, personal y económica del asma puede ser más significativa en los ancianos que en sus homólogos más jóvenes, particularmente en lo que se refiere a la mortalidad, la hospitalización, los costos médicos o la calidad de vida relacionada con la salud.
El asma en el Adulto Mayor (AAM) sigue siendo subdiagnosticada y subtratada.
El objetivo principal de esta Revisión es identificar las necesidades no satisfechas en los campos de investigación y práctica para AAM, así como encontrar nuevas direcciones de investigación, proponer nuevas estrategias terapéuticas y mejorar los resultados para el creciente número de personas mayores con asma.
El desafío de hoy es fomentar la investigación en AAM, utilizando el conocimiento existente para mejorar el diagnóstico, y los diagnósticos deferenciales, así como educar al paciente, desarrollar un enfoque terapéutico seguro y eficaz, controlar la enfermedad y, finalmente, proporcionar una mejor calidad de vida.

Palabras claves: edad, asma en adulto mayor, alergia, envejecimiento.

ABSTRACT

Asthma has often been considered as a childhood disease. However, recent population studies reported that asthma is common in the elderly
The burden of asthma may be more significant in the elderly than in their younger counterparts, particularly with regard to mortality, hospitalization, medical costs or health-related quality of life.Asthma in the Elderly (AIE) is still under-diagnosed and under-treated.
The primary aim of this review is to identify unmet needs in the fields of research and practice for AIE. This will enable us to find new research directions, propose new therapeutic strategies, and ultimately improve outcomes for elderly people with asthma.
The challenge today is to encourage new research in AIE, but to already use existing knowledge we have to make the diagnosis of AIE, educate the patient, develop a therapeutic approach to control the disease, and ultimately provide a better quality of life to our elderly patients

Keywords: age, asthma in the elderly, allergy, ageing.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(4):140-145

INTRODUCCIÓN

El asma se ha considerado a menudo como una enfermedad cuyo inicio se produce en la infancia. Sin embargo, recientes estudios poblacionales han informado de que el inicio del asma es común en las personas mayores, con prevalencias que van desde 4,5% a 12,7% en los 65 años y más[1-4]. Además, la carga sanitaria, personal y económica del asma puede ser más significativa en los ancianos que en sus homólogos más jóvenes, particularmente en lo que se refiere a la mortalidad, la hospitalización, los costos médicos o la calidad de vida relacionada con la salud [5,6]. Sin embargo, el asma en el adulto mayor (AAM) sigue siendo subdiagnosticada y subtratada[2,7,8].

1. *Centro de Investigaciones en Alergia y Enfermedades Respiratorias InAER. CABA, Rep. Argentina*
2. *Laboratorio de Virología, Departamento de Química Biológica, IQUIBICEN. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina*

Correspondencia: archivos@alergia.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 2/2017 | Aceptado: 5/2017

Nuestra comprensión de esta enfermedad "vieja pero nueva" sigue siendo incompleta, ya que tanto las encuestas sobre el asma como los ensayos clínicos han excluido con frecuencia a sujetos de edad avanzada[8]. Incluso los estudios epidemiológicos y de observación han sido escasos, lo que sería clave para proporcionar conclusiones en la comprensión de su historia natural y fisiopatología.
Por lo tanto, es una tarea importante reconocer nuestros desafíos actuales y establecer direcciones futuras[9]. El objetivo principal de este trabajo es identificar las necesidades no satisfechas en los campos de investigación y práctica para AAM. Una lista resumida se presenta en la **Tabla 1.** Esto nos permitirá encontrar nuevas direcciones de investigación, proponer nuevas estrategias terapéuticas y, en última instancia, mejorar los resultados para el creciente número de personas mayores con asma.

IMPACTO DEL ASMA EN EL ADULTO MAYOR

La determinación de la prevalencia exacta de AAM es poco conocida. Entre las barreras que dificultan su evaluación podemos mencionar:

1. El subdiagnóstico debido a la disminución de la percepción o la subnotificación de los síntomas por los pacientes[7],

TABLA 1. Lista sugerida de preguntas pendientes de respuestas clínicas sobre el asma en el adulto mayor.

Áreas	Tópicos	Preguntas pendientes
Diagnóstico	¿AAM es comúnmente diagnosticado como EPOC, resultando en el subdiagnóstico y el subtratamiento del asma?	¿Existen métodos para diferenciar mejor el AAM de la EPOC? ¿Se podrán desarrollar mejores métodos de diagnóstico y biomarcadores?
	La prevalencia de hiperreactividad bronquial aumenta con la edad.	¿Son valiosas las mediciones de hiperreactividad de las vías aérea en personas de edad avanzada?
	Determinar la carga de la enfermedad y la historia natural de AAM.	¿Cuál es la prevalencia, incidencia, mortalidad y morbilidad de AAM en diferentes regiones y contextos? ¿Son las cohortes de nacimiento actuales con interés en el asma y la alergia las que vale la pena estudiar más? ¿Cuáles son las opciones para agrupar datos?
Ciencia básica	Asociación entre AAM y las enfermedades de las vías respiratorias superiores.	Papel de las enfermedades de las vías respiratorias superiores en la patogénesis del asma.
	Asociación entre AAM e infección, obesidad, maduración inmune.	Clarificar el papel de la inmunosenescencia en la fisiopatología del asma.
Intervenciones farmacológicas	Falta de estudios sobre los efectos específicos de los medicamentos para el asma nuevos y antiguos en esta población.	Eficacia y seguridad de los medicamentos orales inhalatorios en asmáticos de edad avanzada. ¿Y sus combinaciones? ¿Cuáles son los efectos de las comorbilidades en la respuesta a diferentes tratamientos? Estudios de vida real en AAM del Grupo de Efectividad Respiratoria (REG) y otras iniciativas
Intervenciones no farmacológicas	Eficacia, seguridad y eficacia del entrenamiento físico y ventilación no invasivo	¿Tiene el entrenamiento de larga duración eficacia? ¿Es seguro en todos los pacientes de edad avanzada? Rehabilitación en pacientes complejos

AAM: *asma del adulto mayor.*

2. La utilización subóptima de la espirometría, determinación del flujo pico y otras pruebas de diagnóstico,
3. Clasificación errónea del asma como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y viceversa,
4. Fracaso en el reconocimiento del asma en sujetos con comorbilidades tales como insuficiencia cardíaca congestiva o EPOC,
5. La exclusión de sujetos de edad avanzada de estudios basados en la población de asma.

A pesar de estos desafíos, la evidencia actual sugiere consistentemente que el asma es común entre los sujetos de edad avanzada. En las dos encuestas a nivel nacional en los Estados Unidos, las estimaciones de la prevalencia del asma actual (definida como el asma diagnosticado por el médico en sujetos con enfermedad activa) en los adultos mayores de 65 años fue del 3,6% para el período comprendido entre 1988 y 1994[10] y del 5,9% entre 1980 y 2004[11]. Se considera que la incidencia a 5 años de nuevos casos de asma en sujetos mayores de 65 años es de aproximadamente 1 de cada 1.000[12].

EL ENVEJECIMIENTO DEL PULMÓN: EL PAPEL DEL PROCESO ALÉRGICO, INFLAMATORIO E INFECCIOSO

A diferencia de los niños y adultos jóvenes, el papel de la atopia y el asma en los sujetos mayores no está aún bien estudiado. Cuando se examina la prevalencia de IgE específica a alérgenos, las poblaciones más jóvenes, incluidos los sujetos con y sin asma, tienden a tener una mayor prevalencia de sensibilización a IgE específica a alérgenos que la observada en grupos de edad avanzada[14]. Sin embargo, la prevalencia de pacientes asmáticos de mayor edad que son atópicos no está claramente establecida. Durante muchos años, el asma en pacientes de más edad se ha caracterizado como no atópico o "intrínseco"[15]. En las últimas dos décadas, ha habido algunos informes que investigan pacientes con asma de mayores de edad, que han demostrado que la atopia (definida como sensibilización a IgE al menos a un antígeno) no es infrecuente en este grupo. El porcentaje reportado de pacientes mayores con asma atópica *versus* no atópica puede depender de las características de la población estudiada[16,17]. Sin embargo, se observó una mayor tasa de sensibilización a los alérgenos en los pacientes de edad avanzada con asma en comparación con de los controles sin asma[16]. Por lo tanto, una importante pregunta sin respuesta es ¿cuál es el papel de la exposición al alérgeno en pacientes mayores sensibilizados con asma en la patogénesis y la gravedad de la enfermedad? Un estudio reciente no mostró asociación de estado atópico y control deficiente del asma, concluyendo que otros factores podrían desempeñar un papel en la severidad del asma en los adultos mayores y concluyó que tiene que ser investigado más a fondo[18]. Además, está bien establecido que el sistema inmune disminuye con la edad, y los pacientes adultos mayores con asma son más propensos a la infección de las vías aéreas que los sujetos más jó-

venes. Por otra parte, los estudios que exploran la asociación entre asma e infección se han dirigido principalmente a pacientes pediátricos.

En el futuro, los estudios clínicos y experimentales deberían centrarse en sujetos de edad avanzada con el fin de aclarar el papel de la inmunosenescencia en la fisiopatología del asma. En este sentido, se propone que el envejecimiento durante el curso de la vida es un riesgo acumulativo para el desarrollo de asma grave, y podría explicar la mayor incidencia de asma grave en las personas mayores.

El complejo proceso de inmunosenescencia –envejecimiento del sistema inmunológico– afecta al sistema inmune tanto innato como adaptativo.

El impacto clínico es probablemente el resultado de la pérdida de diversidad en el receptor de células T y el repertorio de células B receptoras, por causa de la acumulación de células disfuncionales y disminución de la producción tímica y de la médula ósea. Inmunosenescencia en el sistema inmune innato parece reflejar una desregulación, en lugar de una función deteriorada; los cambios en la inmunosenescencia de las células inmunes incluyen cambios en todas las líneas celulares, específicamente en células T. El hecho de que el envejecimiento de las células T fallan y tienen una función reducida es motivo de preocupación por tres razones. La primera es la inadecuada respuesta a la vacunación cuando las personas mayores son vacunadas recibir neumovax y otros tipos de neumonía algunos dirigidos a bacterias y otros dirigidos a virus en el desarrollo de una inmunidad

La respuesta es crítica en los compartimentos de células CD4, CD8 y células B. En adición, la falta de vigilancia relacionada con el compartimiento de células T mediante la ayuda de células NK y células T CD8 también debe ser puesta en consideración[9].

Los Linfocitos T son disfuncionales, con caída de CD4 y aumento de CD8 sin coestimulación por fallas en CD28 - CD80 / CD86. Por otra parte existe un marcador de senectud del sistema inmunológico, indicado por el aumento del título de IgG anti-CMV sin función de protección. Las respuestas a las vacunas en adultos mayores son pobres con excepción en la realizada con el virus del herpes zoster/varicela, que presenta una robusta respuesta.

Por lo tanto, la investigación de los factores de riesgo prevenibles relacionados con la edad es crucial[19].

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN CLÍNICA: SUPERPOSICIÓN ENTRE EPOC Y ASMA

La función pulmonar disminuye con la edad debido al aumento de la rigidez de la pared torácica, la reducción de la función muscular respiratoria y un aumento en el volumen residual por la pérdida de elasticidad. La disminución de la elasticidad de la vía aérea se considera que es el principal factor que contribuye al aumento de la obstrucción fija del flujo aéreo. El resultado es una disminución en la relación FEV1/CVF, tal que las personas mayores sanas podrían "normalmente" mostrar características de los volúmenes pulmonares sugestivas de EPOC. Por lo tanto, el diagnóstico de AAM es un reto, y comúnmente es diagnosticado como EPOC, lo que resulta en un subdiagnóstico y el subtratamiento de asma[20].

La obstrucción al flujo de aire significativa, irreversible y relacionada con el tabaquismo en adultos mayores suele ser debida a EPOC, mientras que la remodelación o bronquiectasia con fibrosis segmentaria es más característica de los adultos mayores con asma. Los pacientes con EPOC suelen tener mayor volumen pulmonar (atrapamiento de aire), disminución de la capacidad de difusión y cambios enfisematosos en imágenes tomográficas de alta resolución (a menudo ausentes en radiografías de tórax). Cuando estos hallazgos están presentes, los pacientes con disnea persistente y FEV1 reducido son más propensos a tener EPOC que AAM [21].

Las principales características clínicas distintivas entre los dos tipos de enfermedades de las vías respiratorias son: la historia personal o familiar de atopia y/o asma con síntomas que comienzan en la infancia es más característica de pacientes con asma, mientras que la historia de fumar cigarrillos y la aparición de los síntomas en los adultos es más probable en la EPOC; el aumento de los biomarcadores incluyendo la fracción óxido nítrico exhalado, el aumento de eosinófilos periféricos y de esputo, y de la IgE total y específica del suero que es predictivo de asma. Sin embargo, las excepciones a estas reglas no son nada inusual[21].

Se ha sugerido que, en general, la prevalencia de hiperreactividad de las vías respiratorias aumenta con la edad, y existe una correlación positiva entre la edad y la hiperreactividad de las vías respiratorias en sujetos mayores de 65 años[22,23]. La importancia clínica de estas observaciones subraya que la población de edad avanzada puede estar particularmente en riesgo de desarrollar un cierre persistente de las vías respiratorias. La pregunta importante es, por lo tanto, si las mediciones de la hiperreactividad de las vías respiratorias son valiosas en individuos de edad avanzada, en quienes la percepción de los síntomas puede ser atenuada. Scichilone et al. han propuesto que la evaluación de hiperreactividad de las vías aéreas en los ancianos debe considerarse una herramienta adicional en el diagnóstico de los sujetos que pertenecen al grupo de riesgo[22].

El AAM también puede tener fenotipos específicos. Parece que la edad de inicio y, por tanto, la duración del asma pueden ser importantes para diferenciar al menos dos de estos fenotipos: asma de inicio tardío (LOA), con inicio después de la mediana edad, y asma de larga duración (LSA), con inicio en la infancia o en la adultez temprana. Aunque la atopia se asocia comúnmente con am-

bos fenotipos, las alergias y la obesidad se asocian comúnmente con LSA, con menos probabilidades de estar asociado con LOA[21].

La mitad de los pacientes adultos mayores con asma se caracterizan por presentar enfisema[24]. El fenotipo de este síndrome de superposición de asma-enfisema incluye fumadores con asma y no fumadores con LSA que progresan a EPOC. Se necesitan más estudios de la relación potencial de inicio de asma y el estado de fumar cuando se analiza el fenotipo de superposición de asma-enfisema[24].

MANEJO DEL ASMA: INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS Y NO FARMACOLÓGICAS

En teoría, el manejo del asma en los ancianos debe seguir las mismas reglas que para los pacientes más jóvenes. Los principales objetivos son lograr el control del asma y prevenir las exacerbaciones. Además, los pacientes con AAM pueden ser más sensibles a los efectos secundarios de los medicamentos[21,25]. Como las condiciones comórbidas son comunes en esta población, concentrar pacientes polimedicados es frecuente, con lo que aumenta el riesgo de interacciones medicamentosas. El tratamiento es a menudo subóptimo, debido a la subestimación del control/gravedad del asma por el clínico y/o el paciente. Múltiples factores relacionados con el paciente conducen a un control subóptimo de la enfermedad, incluyendo el malentendido del asma como una enfermedad y el régimen de tratamiento, la mala adherencia a las recomendaciones de tratamiento, problemas de memoria y desafíos socioeconómicos[21,25,26]. Como se ya mencionó, lamentablemente la mayoría de los ensayos de asma llevados a cabo hasta la fecha han excluido a adultos mayores de 65 años, por lo que se dispone de pruebas reducidas sobre la eficacia y la seguridad de los fármacos respiratorios. Por lo tanto, la mayoría de los datos provienen de estudios observacionales.

Las tasas de exacerbación aguda en los adultos mayores parecen ser comparables al asma de adultos más jóvenes, reportado como 21,6% en estudios recientes de cohorte de asma de ancianos[25]. Sin embargo, los factores relacionados con las exacerbaciones pueden tener más de un factor desencadenante, teniendo en cuenta que tienen más comorbilidades y disminución de las capacidades socioeconómicas, cognitivas o físicas[27,28]. Por lo tanto, la gestión de asma en adultos mayores o ancianos debe incluir más atención para la depresión, la adherencia al tratamiento, o la educación en técnica inhalación[25-29]. La depresión está fuertemente asociada con un bajo control del asma y la calidad de vida, con una alta prevalencia de depresión en pacientes adultos con asma persistente[30].

El envejecimiento se asocia con aumento de peso y un estilo de vida sedentario. El ejercicio regular y la pérdida de peso en pacientes obesos con asma deben ser recomendados, promoviendo así un estilo de vida más saludable que mejore la calidad de vida de los asmáticos[31]. Otras enfermedades comórbidas, en particular la rinitis, deben ser reconocidas y tratadas[32,33]. Si la rinitis se asocia con poliposis nasal e intolerancia a la aspirina, se deben evitar los agentes antiinflamatorios no esteroideos, ya que pueden causar una broncoconstricción grave[34]. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) también debe considerarse una causa potencial de empeoramiento de los síntomas del asma, aunque sus efectos son bastante variables entre los pacientes[32].

Los medicamentos frecuentemente prescritos para afecciones cardiovasculares como los β-bloqueantes, incluso en forma de colirios para el glaucoma, pueden inducir la broncoconstricción y su uso debe ser revisado y evitado en los asmáticos, cuando estos medicamentos pueden empeorar el control del asma[35].

Aunque hay una falta de estudios sobre los efectos específicos de los actuales medicamentos para el asma en esta población, se recomienda que el tratamiento debe centrarse en el control de la inflamación de las vías respiratorias[21,25,27]. Los corticosteroides inhalatorios son el pilar del tratamiento del asma y, aparte del riesgo de neumonía, no tenemos razones para pensar que su perfil de eficacia/seguridad debe ser diferente en la población de edad avanzada, riesgo de neumonía y candidiasis oral incluidos. Sin embargo, ha habido informes de subutilización de este tipo de tratamiento en los ancianos[36-38]. En cuanto a los antagonistas de los leucotrienos, aunque tenemos pocos datos sobre sus efectos en el paciente asmático de edad avanzada, tienen un excelente perfil de seguridad y pueden ser considerados como una segunda opción antiinflamatoria después de los corticoides inhalatorios, o como terapia complementaria[39,40]. En esta población, sin embargo, cada tratamiento debe ser considerado como un ensayo terapéutico de n=1, y sus efectos bien documentados. La primera opción como terapia de alivio agudo sigue siendo un agonista β-adrenérgico inhalatorio de acción rápida. Sin embargo, es aún más importante en los pacientes ancianos minimizar su uso ya que estos agentes pueden inducir efectos secundarios molestos como temblor, taquicardia o arritmias[41]. Los anticolinérgicos como el tiotropio son bien tolerados, pero se necesitan más estudios para determinar su papel en el asma de las personas mayores[42].

Por último, pero no menos importante, la provisión de una educación adecuada sobre el asma es particularmente importante en los ancianos debido a los tratamientos a menudo complejos, las comorbilidades tales como la memoria reducida y la disminución de las funciones cognitivas. La mala adherencia al tratamiento, así como el uso inapropiado del inhalador o la depresión, son predictores independientes para la exacerbación del asma en adultos mayores[43,44].

La rehabilitación pulmonar se recomienda sobre todo para los pacientes con EPOC, pero algunos pacientes asmáticos, especialmente cuando sufren de "síndrome de superposición de asma-EPOC", también pueden beneficiarse potencialmente de estos programas. Los programas de rehabilitación pulmonar son importantes tanto en el asma como en la EPOC, y tales programas pueden promover la actividad física activa en este grupo; estudios previos han sugerido que esto podría mejorar el control del asma[45,46].

CONCLUSIONES

El AAM es un problema de salud poco reconocido en los ancianos, que conduce a deterioros de la función pulmonar, y la calidad de la salud y la vida. Hasta la fecha ha sido poco estudiado, subdiagnosticado y subtratado. La evidencia sugiere que el asma en los adultos mayores es fenotípicamente diferente al de los pacientes jóvenes. El diagnóstico de AAM en poblaciones mayores se basa en los mismos hallazgos clínicos y pruebas de diagnóstico utilizadas en poblaciones más jóvenes, pero la interpretación de los datos clínicos es más difícil. La posibilidad de múltiples causas de síntomas o disfunción física es más probable en los ancianos. La respuesta a los fármacos también puede ser menos fácilmente interpretable. Hay varias razones por las que un médico debe esforzarse para hacer un diagnóstico específico del asma en este grupo etario. El solo hecho de proporcionarle al paciente un diagnóstico específico puede ser tranquilizador para él. Además, el avance de la comprensión de la epidemiología, la historia natural, la fisiopatología y el tratamiento requiere una entidad de enfermedad definible. Si el umbral para los criterios diagnósticos se establece en un nivel alto de sensibilidad, de especificidad o un alto nivel de precisión dependerá totalmente de los costos y beneficios de un diagnóstico incorrecto frente a una falta de diagnóstico.

Por otra parte, se necesita más investigación para definir claramente el diagnóstico de asma o de EPOC en los ancianos; ello es importante para el pronóstico o las decisiones de tratamiento. Asimismo, se debe trabajar en mejorar métodos de diagnóstico específicos, por ejemplo biomarcadores, y herramientas para ayudar a diferenciar el asma de otras causas de enfermedad obstructiva de la vía aérea en esta población. A medida que los médicos comienzan a comprender los cambios en la fisiología pulmonar que se producen con el envejecimiento, nos resultará más fácil evaluar al paciente de mayor edad que presenta obstrucción de las vías aéreas inferiores. Además, para seguir mejorando la gestión de estos pacientes, una estrategia basada en la medicina personalizada puede ofrecer métodos de diagnóstico y acciones terapéuticas potencialmente más eficaces.

El desafío de hoy es fomentar la investigación en asma en el adulto mayor, utilizando el conocimiento existente para mejorar el diagnóstico, y los diagnósticos diferenciales, así como educar al paciente, desarrollar un enfoque terapéutico seguro y eficaz, controlar la enfermedad y, finalmente, proporcionar una mejor calidad de vida a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim YK, Kim SH, Tak YJ, Jee YK, Lee BJ, Park HW, et al. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. Clin Exp Allergy 2002;32:1706-12.
2. Parameswaran K, Hildreth AJ, Chadha D, Keaney NP, Taylor IK, Bansal SK. Asthma in the elderly: underperceived, underdiagnosed and undertreated; a community survey. Respir Med 1998;92:573-7.
3. Soriano JB, Kiri VA, Maier WC, Strachan D. Increasing prevalence of asthma in UK primary care during the 1990s. Int J Tuberc Lung Dis 2003;7:415-21.
4. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, Scalia MR, Akinbami LJ. National surveillance for asthma–United States, 1980–2004: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2007.
5. Bellia V, Pedone C, Catalano F, Zito A, Davì E, Palange S, et al. Asthma in the elderly, mortality rate and associated risk factors for mortality. Chest 2007;132:1175-82.
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:S4-S24.
7. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. Chest 1999;116:603-13.
8. Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, Wollan PC, Silverstein MD. Incidence and outcomes of asthma in the elderly. A population-based study in Rochester, Minnesota. Chest 1997;111:303-10.
9. 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(1):8.
10. Arif A, Delclos G, Lee E, Tortolero SR, Whitehead LW. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among U.S. adults: an analysis of the NHANES III data. Eur Respir J 2003;21:827-33.
11. Moorman J, Rudd R, Johnson C, King M, Minor P, Bailey C, Scalia MR, AkinbamiLJ: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National surveillance for asthma- United States 1980–2004. MMWR Surveill Summ 2007;56:1-54.
12. Bauer BA, Reed CE, Yunginger JW, Wollan PC, Silverstein MD. Incidence andoutcomes of asthma in the elderly: a population-based study in Rochester, Minnesota. Chest 1997, 111:303-10.

13. 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(11):1083-91.
14. Barbee RA, Kaltenborn W, Lebowitz MD, Burrows B. Longitudinal Changes in Allergen Skin- Test Reactivity in A Community Population-Sample. J Allergy Clin Immunol 1987;79(1):16-24.
15. Reed CE. The natural history of asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;118(3):543-8.
16. King MJ, Bukantz SC, Phillips S, Mohapatra SS, Tamulis T, Lockey RF. Serumtotal IgE and specific IgE to Dermatophagoides pteronyssinus, but not eosinophil cationic protein, are morelikely to be elevated in elderly asthmatic patients. Allergy Asthma Proc 2004; 25(5):321-5.
17. Huss K, Naumann PL, Mason PJ, Nanda JP, Huss RW, Smith CM, Hamilton RG. Asthma severity, atopic status, allergen exposure, and quality of life in elderly persons. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86(5):524-30.
18. Kawamatawong T, Siripongpun S, Rerkpattanapipat T. Role of eosinophilic inflammation and atopy in elderly asthmatic patients. Asia Pac Allergy 2016;6(3):181-6.
19. Zein JG, Dweik RA, Comhair SA, Bleecker ER, Moore WC, Peters SP, Busse WW, Jarjour NN, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Fitzpatrick A, Israel E, Teague WG, Wenzel SE, Love TE, Gaston BM, Erzurum SC. Severe Asthma Research Program. Asthma Is More Severe in Older Adults.. PLoS One 2015;10(7):e0133490.
20. Global Initiative for Asthma (GINA) and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) ttp://ginasthma.org/asthma-copd-and-asthma-copd-overlap-syndrome-acos/
21. Reed C. Asthma in the elderly: Diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 2010, 126:681-7.
22. Scichilone N, Messina M, Battaglia F, Catalano Fand Bellia V. Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications. Eur Respir J 2005, 25:364-75.
23. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, Novelli L, Cricelli C, Rogliani P. Asthma and comorbid medical illness. Eur Respir J 2011; 38:42-9.
24. Sano H, Iwanaga T, Nishiyama O, Sano A Higashimoto Y, Tomita K, Tohda Y. Characteristics of phenotypes of elderly patients with asthma. Allergol Int 2016;65(2):204-9.
25. Barua P, O'Mahony MS. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: new insights. Drugs Aging 2005; 22:1029-59.
26. 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.
27. Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, Danielsson J, Haanpää J, Kankaanranta T, Kankaanranta H. Comorbidities and elevated IL-6 associate with negative outcome in adult-onset asthma Eur Respir J 2016 ERJ-02198-2015.
28. Jones SC, Iverson D, Burns P, Evers U, Caputi P, Morgan S. Asthma and ageing: an end user's perspective–the perception and problems with the management of asthma in the elderly. Clin Exp Allergy 2011, 41:471-81.
29. Nejjari C, Tessier JF, Barberger-Gateau P, Jacqmin H, Dartigues JF, Salamon R. Functional status of elderly people treated for asthma-related symptoms: a population based case-control study. Eur Respir J 1994;7(6):1077-83.
30. Choi GS, Shin YS, Kim JH, Choi SY, Lee SK, Nam YH, Lee YM, Park HS. Premier Researchers Aiming New Era in Asthma and Allergic Disease (PRANA) Study Group. Prevalence and risk factors for depression in Korean adult patients with asthma: is there a difference between elderly and non-elderly patients? J Korean Med Sci. 2014, 29(12):1626-31
31. Gomieiro LT, Nascimento A, Tanno LK, Agondi R, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Respiratory exercise program for elderly individuals with asthma. Clinics (Sao Paulo) 2011, 66:1163-9.
32. Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013;13:78-86.
33. Boulet LP, Boulay ME: Asthma-related comorbidities. Expert Rev Respir Med 2011;5:377-93.
34. Velazquez JR, Teran LM: Aspirin-intolerant asthma: a comprehensive review of biomarkers and pathophysiology. Clin Rev Allergy Immunol 2013, 45:75–86.
35. Dunn TL, Gerber MJ, Shen AS, Fernandez E, Iseman MD, Cherniack RM: Theeffect of topical ophthalmic instillation of timolol and betaxolol on lung function in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1986, 133:264–268.
36. Walsh LJ, Wong CA, Oborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001, 56:279–284.
37. O'Byrne PM1, Pedersen S, Carlsson LG, Radner F, Thorén A, Peterson S, Ernst P, Suissa S. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids.Am J Respir Crit Care Med. 2011 183(5):589-95.
38. Kennedy WA, Laurier C, Gautrin D, Ghezzo H, Paré M, Malo JL, Contandriopoulos AP. Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids. J Clin Epidemiol. 2000 53(7):696-701
39. Korenblat PE, Kemp JP, Scherger JE, Minkwitz MC, Mezzanotte W. Effect of age on response to zafirlukast in patients with asthma in the Accolate Clinical Experience and Pharmacoepidemiology Trial (ACCEPT). Ann Allergy Asthma Immunol 2000, 84:217-25.
40. Creticos P, Knobil K, Edwards LD, Rickard KA, Dorinsky P: Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patients over 50 years of age. Ann Allergy Asthma Immunol 2002, 88:401-9.
41. Gupta P, O'Mahony MS: Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. Drugs Aging 2008, 25:415-43.
42. Guyer AC, Long AA: Long-acting anticholinergics in the treatment of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2013, 13:392-8.
43. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. Respir Med 2008, 102:593-604.
44. Allen SC, Jain M, Ragab S, Malik N. Acquisition and short-term retention of inhaler techniques require intact executive function in elderly subjects. Age Ageing 2003, 32:299-302.
45. Emtner M, Hedin A, Stalenheim G. Asthmatic patients' views of a comprehensive asthma rehabilitation programme: a three-year follow-up. Physiother Res Int 1998, 3:175-93.
46. Emtner M, Finne M, Stalenheim G. A 3-year follow-up of asthmatic patients participating in a 10-week rehabilitation program with emphasis on physical training. Arch Phys Med Rehabil. 1998, 79:539-44.