

Beneficios de la terapia biológica en asma grave: un registro multicéntrico chileno

PATRICIA FERNÁNDEZ V.¹, PAULINA TRUJILLO M.¹, MARÍA T. PARADA C.², MARÍA A. MARINOVIC M.³, CAROLINA DÍAZ G.⁴, PAOLA TOCHE P.⁵, BAIRD ZEGPI K.⁶, FRANCISCO OSSES V.^{1,7}, PAULETTE ANDINO S.¹, VALENTINA POBLETE F.¹, MAITE OYONARTE W.¹, ROSA MARÍA FEIJOO S.¹, MILJENKO LOLAS M.¹

Advantages of biological therapy in severe asthma: a multicenter Chilean registry

Introduction: Severe asthma is defined by the need for high-intensity treatments, or systemic corticosteroids (OCS) for at least 50% of the time in the last year. Biological therapy has been shown to reduce exacerbations, improve symptoms, and reduce OCS use. In some patients it would achieve remission of the disease. To date there are no publications regarding the Chilean experience with these drugs. Our objectives were: (1) To evaluate the response to one year of biological therapy in severe asthma compared to the previous year; (2) Provide national data on patients treated with biologic therapy, in terms of the rate of exacerbations and hospitalizations, the need for OCS, the impact on FEV₁ and symptoms control compared to the previous year. **Patients and Materials:** Chilean multicenter study. Demographic, clinical and therapeutic variables were recorded, in addition to exacerbations and hospitalizations. Pretreatment data were compared with results after one year of biologic administration. **Results:** 74 patients, of which 70.3% were women, with an average age of 53.27 ± 13.8 years. Predominant phenotype was eosinophilic-allergic (63.5%). After one year of treatment with biological agents, a significant reduction in annual exacerbations was observed from 3.14 per patient to 0.4 per patient. Annual hospitalizations were significantly reduced. OCS dependency decreased from 52.3% to 35.4% (p = 0.07). Pre-bronchodilator FEV₁ increased by a median of 370 ml (p < 0.01), and there was improvement in symptoms control through ACT, with an increase of 11 points (median after one year of therapy 20 points). **Conclusions:** This first Chilean multicenter report confirms the benefits of biological therapy demonstrated in foreign clinical studies, with a decrease in exacerbations and hospitalizations as well as an improvement in FEV₁ and symptoms control.

Keywords: Asthma, biological therapy, Biological products, bronchodilator agents

Resumen

Introducción: El asma grave se define por la necesidad de tratamientos de alta intensidad, o bien utilización de corticoides orales (CO) por al menos el 50% del tiempo en el último año. La terapia biológica ha demostrado disminuir las exacerbaciones, mejorar los síntomas y reducir el uso de CO, llegando incluso, en algunos pacientes a la remisión de la enfermedad. A la fecha no existen publica-

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés para este estudio.

Fuentes de financiación: Este estudio fue financiado por AstraZeneca, pero sólo en apoyo económico para soporte de redacción y revisión del manuscrito. El análisis e interpretación de resultados fue absolutamente independientes por parte de los autores, quienes no recibieron aporte económico.

¹ Instituto Nacional del Tórax, Chile.

² Clínica Universidad de los Andes, Chile.

³ Clínica Santa María, Chile.

⁴ Hospital Militar, Chile.

⁵ Clínica Meds, Chile.

⁶ Hospital Biprovincial Quillota Petorca, Chile.

⁷ Hospital Santiago Oriente, Chile.

ciones respecto a la experiencia chilena con estos fármacos. Nuestros objetivos fueron: (1) Evaluar la respuesta a un año de terapia biológica en asma grave en comparación al año previo; (2) Proporcionar datos nacionales de los pacientes tratados con terapia biológica, en términos de la tasa de exacerbaciones y hospitalizaciones, la necesidad de CO, el impacto en VEF₁ y control de síntomas en comparación con el año previo. **Pacientes y Método:** Estudio multicéntrico nacional. Se registraron las variables demográficas, clínicas y terapéuticas, además de las exacerbaciones y hospitalizaciones. Se compararon los datos previos al tratamiento con los resultados después de un año de administración de agentes biológicos. **Resultados:** 74 pacientes, de los cuales 70,3% fueron mujeres, con edad promedio 53,27 ± 13,8 años. Fenotipo predominante alérgico eosinofílico (63,5%). Al año de tratamiento con agentes biológicos, se observó reducción significativa de las exacerbaciones anuales de 3,14 por paciente a 0,4 por paciente. Las hospitalizaciones anuales se redujeron significativamente. La dependencia de CO disminuyó de un 52,3% a un 35,4% ($p = 0,07$). El VEF₁ pre-broncodilatador incrementó en una mediana de 370 ml ($p < 0,01$), y hubo mejoría en control de síntomas mediante ACT, con un incremento de 11 puntos (mediana al año de terapia 20 puntos). **Conclusiones:** Este primer reporte multicéntrico chileno confirma los beneficios de la terapia biológica demostrados en los estudios clínicos foráneos, con disminución de las exacerbaciones y hospitalizaciones en pacientes con asma grave, así como también una mejoría en VEF₁ y en el control de síntomas.

Palabras clave: Asma, terapia biológica, productos biológicos, agentes broncodilatadores.

Introducción

El asma es una enfermedad generalmente inflamatoria crónica de la vía aérea, que afecta cerca del 10% de la población mundial¹. En Latinoamérica se han reportado prevalencias variables, con tasas estimadas en población de 13 a 14 años entre 8,7% (México) hasta 30,8% (El Salvador)². En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud del año 2017, se autorreportó una tasa de prevalencia de asma en mayores de 15 años del 5,4%³.

Del total de pacientes asmáticos, se estima una prevalencia de asma grave entre 3 y 10%⁴. Se define asma grave, según el Consenso 2014 ATS/ERS, en función de la necesidad de emplear tratamientos de alta intensidad, como altas dosis de corticosteroides inhalados (CI) junto con un segundo controlador, generalmente un agonista beta-adrenérgico de larga duración (LABA); o cuando se han necesitado corticosteroides orales (CO) durante más del 50% del tiempo en el año anterior⁵. Además, se debe confirmar el diagnóstico y abordar las comorbilidades asociadas^{6,7}. Por lo tanto, el asma grave puede incluir a pacientes controlados o no controlados⁸. Las exacerbaciones y el mal control de los síntomas están asociados con una disminución de la calidad de vida y una mayor carga de enfermedad^{9,10}.

El asma se reconoce como un importante problema de salud que afecta a todas las edades y se asocia con la pérdida de productividad laboral y el ausentismo escolar, con una mortalidad en Chile que en el año 2017 era de 1,4 por 100.000 habitantes¹¹. No hay datos reportados de la prevalencia de asma grave en Latinoamérica.

En pacientes con asma grave no controlada (AGNC) las terapias biológicas han demostrado reducir las tasas de exacerbaciones, disminuir la dosis diaria de CO y mejorar la calidad de vida¹²⁻¹⁴. Asimismo, se ha sugerido que algunos pacientes podrían alcanzar la remisión de la enfermedad¹⁵.

En Chile, se disponen de cinco agentes biológicos para el tratamiento de AGNC: anticuerpos anti-IgE (omalizumab), anti-interleucina-5 (mepolizumab, reslizumab), antagonista del receptor alfa de IL-5 (benralizumab) y anti-receptor de IL-4/13 (dupilumab).

Estudios recientes en la vida real sugieren que el efecto de los productos biológicos es menor en pacientes con asma de larga evolución y en aquellos que reciben CO¹². Aunque el efecto de estos medicamentos ha sido demostrado en la vida real¹⁶⁻¹⁹, hasta la fecha no existen publicaciones sobre la experiencia chilena en adultos.

Los objetivos de nuestra investigación fueron: 1) Evaluar la respuesta a un año de terapia biológica en pacientes chilenos con AGNC en comparación con el año previo; 2) Proporcionar datos nacionales sobre los pacientes tratados con terapia biológica en términos de la tasa de exacerbaciones y hospitalizaciones, así como el uso de CO en comparación con el año previo.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio a nivel nacional en el que participaron seis centros de salud de Chile, tanto públicos como privados entre julio del año 2014 y agosto del año 2023. Se incluyeron pacientes

mayores de 18 años con diagnóstico de AGNC que iniciaron tratamiento con uno de los agentes biológicos aprobados en el país. Se registraron las variables demográficas (edad, sexo, centro de salud, localidad y región, condición laboral, sistema de seguridad social), clínicas (peso, talla, índice de masa corporal [IMC], tabaquismo, alergias, uso de fármacos, reflujo gastroesofágico [RGE], poliposis nasal, rinosinusitis), puntajes ACT (*Asthma Control Test*) y AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*), pruebas de función pulmonar, recuento de eosinófilos, valor de inmunoglobulina E (IgE) total, tratamiento indicado para el asma, y exacerbaciones por asma que requirieron hospitalización. Se registraron estos datos previos al inicio de terapia biológica, y se realizó seguimiento clínico, funcional y farmacológico hasta al menos 12 meses posterior a su inicio.

Análisis estadístico

Estudio de naturaleza descriptivo observacional. Las variables continuas se presentan con media y desviación estándar, o mediana y rangos, según el patrón de distribución. Se implementaron pruebas paramétricas o no paramétricas, según su distribución. Las variables categóricas se presentan en porcentajes y su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%); empleándose prueba de Chi cuadrado o Test de Fisher para evaluar significancia, según distribución. No se imputaron los valores faltantes y se excluyeron los valores extremos (*outliers*) detectados por la prueba de Grubbs. Para ACT se consideró diferencia mínima significativa la variación de al menos 3 puntos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo con el programa IBM SPSS® Statistics v20.0.0.

Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los participantes. El estudio fue aprobado por el comité de ética de cada uno de los centros participantes, de conformidad con la normativa nacional en materia de investigación clínica y en cumplimiento con la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se registraron 74 pacientes, con edad promedio $53,3 \pm 13,8$ años. Un 70,3% eran mujeres. El 89,2% recibía atención en la Región Metropolitana de Santiago, y el 50,7% eran trabajadores

activos dependientes o independientes. Un 60,1% no eran fumadores activos ni exfumadores. Fenotípicamente un 63,5% eran alérgicos eosinofílicos (Tabla 1). Todos los participantes estaban recibiendo terapia con CI/LABA, y un 52% del total eran corticodependientes. Los tratamientos basales para el Asma se resumen en la Figura 1. El agente biológico más prescrito fue el mepolizumab (53%), seguido de omalizumab (30%) y dupilumab (16%) (Figura 2).

El promedio de exacerbaciones de asma previo al inicio de la terapia biológica era de 3,14 eventos/año por paciente (IC 95%: 3,02-3,26), mientras que a los 12 meses de iniciada la terapia biológica el promedio fue de 0,40 eventos/año

Tabla 1. Características basales de los pacientes participantes del registro

Índice	Resultado
n	74
Sexo femenino, %	70,3
Edad (media \pm desviación estándar), años	53,27 \pm 13,8 años
Índice de masa corporal (mediana, rango), kg/m ²	27,5 (20,1 - 40,2)
Tabaquismo:	
Nunca han fumado, %	60,9
Exfumadores, %	32,8
Fumadores activos, %	4,7
Fumadores pasivos, %	1,6
Alergia:	
Ambiental, %	37,1
Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, %	21
Otros fármacos, %	9,7
Alimentos, %	1,6
No alérgico, %	30,6
Reflujo gastroesofágico, %	31,1
Poliposis nasal, %	51,6
Rinosinusitis, %	85,7
Corticodependencia, %	52,3
Fenotipos: *	
Alérgicos eosinofílicos, %	63,5
Eosinofílicos no alérgicos, %	34,1
Alérgicos sin eosinofilia, %	2,4
Eosinófilos (mediana, rango), células/ μ l	560 (0-2.900)
IgE total inicial (UI/ml)	174 (1,9-4.840)
Puntaje ACT (media \pm desviación estándar)	11,3 \pm 4,7
Puntaje AQLQ (mediana, rango)	2,45 (1,2-5,7)

*Datos disponibles para 42 pacientes.

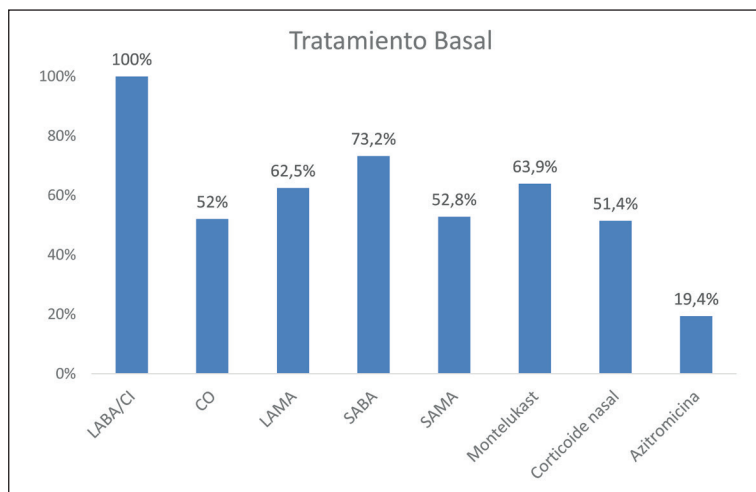


Figura 1. Tratamiento basal de los pacientes con asma ingresados al estudio (n = 74). Las abreviaturas usadas en el gráfico están especificadas en el texto.

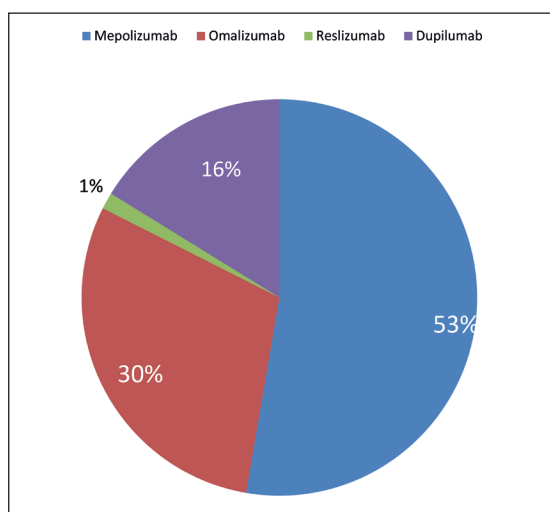


Figura 2. Distribución porcentual de los agentes biológicos prescritos en 74 pacientes con asma grave.

por paciente (IC 95%: 0,17-0,63), $p < 0,001$, lo que representó un descenso medio del 87,2% (Figura 3). Del mismo modo, la proporción de hospitalizaciones anuales se redujo de manera significativa (de $0,75 \pm 0,98$ a $0,14 \pm 0,35$ episodios por paciente; $p = 0,001$).

Por otro lado, la proporción inicial de pacientes corticodependientes era del 52,3%; después de un año de tratamiento con agentes biológicos, la tasa fue de 35,4% (IC 95%: 21% - 49%), diferencia que no alcanzó a ser estadísticamente significativa ($p = 0,07$) (Figura 4).

En relación con los parámetros espirométricos, el promedio del valor porcentual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁%) basal previo al uso de broncodilatadores (BD) era del 49,9% (IC95: 40% - 59%). Después de un año de tratamiento con agentes biológicos, el

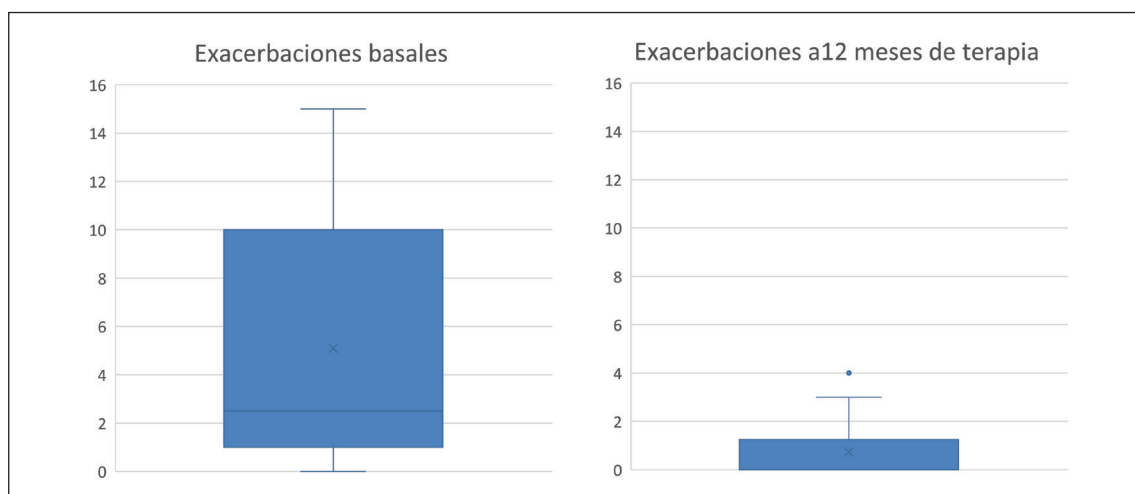


Figura 3. Reducción de la tasa anual de exacerbaciones luego de un año de tratamiento con agentes biológicos en 74 pacientes con asma grave. Exacerbaciones basales: 3,14 eventos (IC95%: 3,02-3,06); Exacerbaciones a los 12 meses de terapia biológica: 0,40 eventos (IC95%: 0,17-0,63); $p < 0,001$. Reducción media de exacerbaciones = 87,2%.

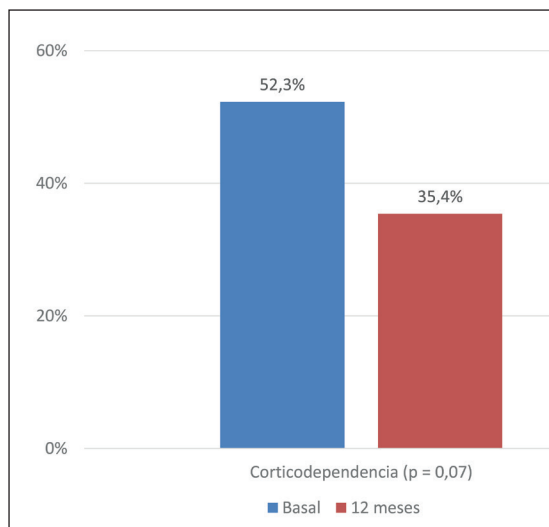


Figura 4. Porcentaje de corticodependientes en 74 pacientes con asma grave antes y después de 1 año de terapia biológica (Test de χ^2 , $p = 0,07$).

promedio del $VEF_1\%$ pre-BD se documentó en 75% (IC95: 66% - 84%), con un incremento de la mediana de 370 ml ($p < 0,01$) (Figura 5).

Respecto al control de síntomas, objetivado mediante ACT, se identificó un incremento desde una mediana de 9 puntos (rango intercuartil 7-15) hasta una mediana de 20 puntos (rango intercuartil 16-23) ($p < 0,01$) (Figura 6). El 87% de los pacientes mejoró su ACT en más de 3 puntos.

Discusión

En este estudio del mundo real, el inicio de un tratamiento biológico en asmáticos graves se asoció a reducción de exacerbaciones y hospitalizaciones, así como también una mejoría en calidad de vida y reducción de necesidad de corticoides orales.

Aunque existen diversos ensayos clínicos

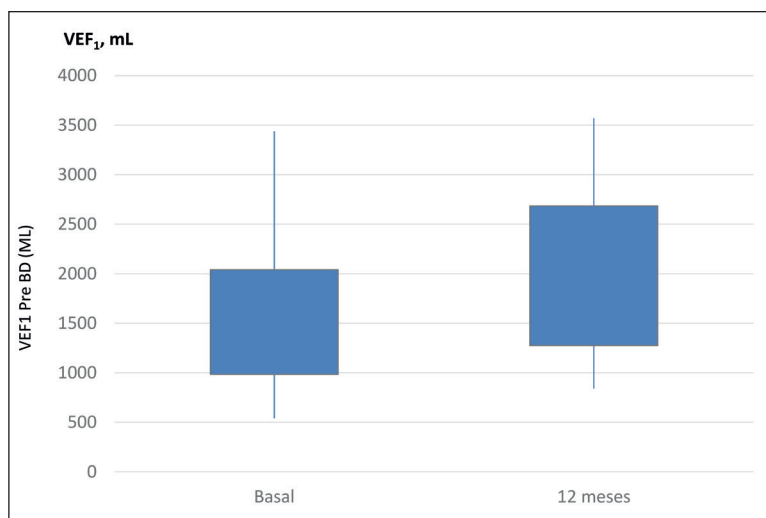


Figura 5. Aumento del volumen espiratorio forzado en el 1er segundo (VEF_1 en mL) después de 1 año de tratamiento con agentes biológicos en 45 pacientes con asma grave con datos disponibles. Mediana basal del VEF_1 : 1.330 ml (rango intercuartil: 985-2.039,5); mediana del VEF_1 a los 12 meses de tratamiento: 1.700 ml (1.275-2.684); $p < 0,01$. Aumento promedio del VEF_1 a los 12 meses de terapia biológica: 370 ml.

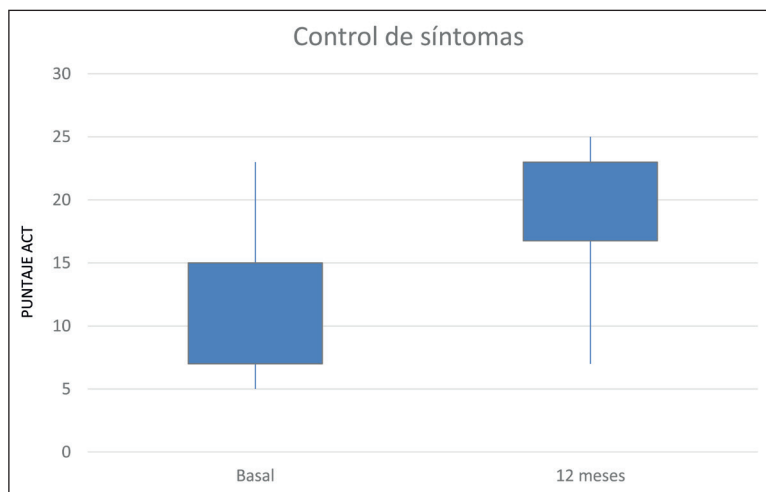


Figura 6. Mejoría del puntaje ACT (Asthma Control Test) luego de un año de tratamiento con agentes biológicos en 50 pacientes con asma grave con datos disponibles. Mediana basal del puntaje ACT: 9 (rango intercuartil: 7-15); mediana y rango ACT a los 12 meses: 20 (16-23); $p < 0,01$.

aleatorizados que han confirmado la eficacia y seguridad de la terapia biológica en el tratamiento del AGNC, estos estudios se caracterizan por realizarse en condiciones controladas y con criterios rigurosos de selección, por lo que no siempre sus resultados son aplicables a la práctica diaria. En este sentido, los estudios del mundo real pueden proporcionar información útil sobre la efectividad de estos fármacos en el abordaje del asma, incluso a largo plazo.

La *Global Initiative for Asthma* (GINA) hace hincapié en la identificación de los pacientes con asma grave que son refractarios a la terapia convencional con la asociación ICS/LABA en dosis adecuadas, considerándolos como posibles candidatos al uso de agentes biológicos⁷. El 100% de nuestros pacientes cumplían con esta estrategia de tratamiento antes de iniciar un agente biológico.

Estudios previos han demostrado que la terapia biológica en AGNC reduce las exacerbaciones, mejora el control del asma, la calidad de vida y la función pulmonar. Si bien la población descrita es reducida, se caracterizó por su naturaleza prospectiva y de alcance nacional, con enfoque en el mundo real, demostrando resultados y beneficios similares.

En el estudio multicéntrico *CHRONICLE* (n = 796) se incluyeron pacientes con asma grave en tratamiento por médicos especialistas. La mayor parte de los participantes eran mujeres, con un incremento del índice de masa corporal y con elevada prevalencia de comorbilidades, en coincidencia con nuestra población. En este registro, ante el incremento del uso de terapia biológica, se observó reducción o suspensión de CO²⁰, lo cual fue también detectado en otros estudios²¹. En nuestra experiencia se obtuvieron resultados similares; si bien la reducción de CO no fue estadísticamente significativa, se requiere un seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto de estos resultados. Con respecto al incremento del VEF₁ de nuestros pacientes, éste fue significativo al igual que en otros estudios publicados previamente¹⁷.

Nuestro análisis presenta distintas limitaciones. Una de ellas fue la disponibilidad reducida de las distintas terapias biológicas en el país: al inicio del registro sólo se disponía de omalizumab, posteriormente se incorporaron mepolizumab, reslizumab y dupilumab; benralizumab no fue incluido en este análisis debido a su reciente ingreso al mercado y que los pacientes no alcanzaron a completar 12 meses de seguimiento al finalizar el estudio. Otra limitación observada en algunos centros fue el acceso restringido para

tratamientos de alto costo como la terapia biológica, siendo necesaria la priorización acorde a su gravedad. Además, las distintas regiones estuvieron subrepresentadas en nuestro estudio, donde la Región Metropolitana concentró el 89% de los pacientes. Será menester ampliar el presente registro a otras regiones del país.

Destacamos diversas fortalezas, como el carácter prospectivo y de alcance nacional del estudio, así como el procesamiento y análisis centralizado de la información, lo que permite generar evidencia del mundo real en el ámbito local.

En conclusión, en este análisis de la práctica médica en Chile, el uso durante 12 meses de terapia biológica en pacientes con asma grave no controlada, se asoció con una reducción significativa de las exacerbaciones y hospitalizaciones, así como también una mejoría del VEF₁ y en el control de síntomas todo lo cual es concordante con lo descrito en la literatura.

Referencias bibliográficas

- 1.- THE GLOBAL ASTHMA REPORT 2022. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26(Supp 1):1-104. doi: 10.5588/ijtld.22.1010. PMID: 36303302.
- 2.- MALLOL J, SOLÉ D, BAEZA-BACAB M, AGUIRRE-CAMPOSANO V, SOTO-QUIROS M, BAENACAGNANI C & THE LATIN AMERICAN ISAAC GROUP. Regional Variation in Asthma Symptom Prevalence in Latin American Children. *Journal of Asthma* 2010;47(6):644-50.
- 3.- SANTOS FELIPE MORAES DOS, FERNÁNDEZ VP, CALVO GM, RODRÍGUEZ M. C, CAPUTO MILVA, SANDOVAL AN, et al. Prevalencia y tratamiento del asma en adultos: análisis descriptivo de la encuesta nacional de salud de Chile 2016-2017. *Rev. chil. enferm. respir.* 2023;39(3): 233-44.
- 4.- HEKKING PW, WENER RR, AMELINK M, ZWINDERMAN AH, BOUVY ML, BEL EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896-902. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- 5.- CHUNG KF, WENZEL SE, BROZEK JL, BUSH A, CASTRO M, STERK PJ, et al. (International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma). *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73.
- 6.- PLAZA V, ALOBID I, ALVAREZ C, BLANCO M, FERREIRA J, GARCÍA G, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(2):150-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.05.010
- 7.- PLAZA V, ALOBID I, ALVAREZ C, BLANCO M, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) versión 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bron-*

- coneumol. 2022;58(2):150-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2021.05.010. Epub 2021 May 26. PMID: 34167859
- 8.- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA). Globalstrategy for asthma management and prevention 2023. Disponible en: www.ginasthma.org. Acceso Octubre 2023
 - 9.- TAYLOR DR, BATEMAN ED, BOULET LP, BOUSHEY HA, BUSSE WW, CASALE TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-54.
 - 10.- BAVBEK S, MALHAN S, MUNGAN D, MISIRLIGIL Z, ERDINC M, GEMICIOGLU B, et al. Economic burden of severe asthma in Turkey: a cost of illness study from payer perspective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:128-37.
 - 11.- LOFTUS PA, WISE SK. Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015;5(1):S7-10.
 - 12.- FERNÁNDEZ VP, TRUJILLO MP, POBLETE FV, ARANCIBIA HF. Asma en Chile: Tendencia de la mortalidad 1992-2017. *Rev Chil Enferm Respir*. 2021;37:125-31.
 - 13.- AGACHE I, BELTRAN J, AKDIS C, AKDIS M, CANELO-AYBAR C, CANONICA GW, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologics in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023-42.
 - 14.- KIMURA Y, SUZUKAWA M, INOUE N, IMAI S, AKAZAWA M, MATSUI H. Real-world benefits of biologics for asthma: Exacerbation events and systemic corticosteroid use. *World Allergy Organ J* 2021;14:100600. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100600.
 - 15.- KAVANAGH JE, ANCONA G, ELSTAD M, GREEN L, FERNANDES M, THOMSON L, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a “super-responder” to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest*. 2020;158:491-500
 - 16.- MENZIES-GOW A, SZEFLER SJ, BUSSE WW. The Relationship of Asthma Biologics to Remission for Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1090-8
 - 17.- CHARLES D, SHANLEY J, TEMPLE S, RATTU A, KHALEVA E, ROBERTS G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(5):616-27.
 - 18.- NAGASE H, SUZUKAWA M, OISHI K, MATSUNAGA K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. enero de 2023;72(1):11-23.
 - 19.- MENZELLA F, BALLARIN A, SARTOR M, FLORIANI AF, CORSI L, DARTORA C, et al. Comparison between clinical trials and real-world evidence studies on biologics for severe asthma. *J Int Med Res*. 2022;50(11):3000605221133689. doi: 10.1177/03000605221133689.
 - 20.- ABBAS F, GEORAS S, CAI X, KHURANA S. Asthma biologics: Real-world effectiveness, impact of switching biologics, and predictors of response. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(6):655-60.e1.
 - 21.- AMBROSE CS, CHIPPS BE, MOORE WC, SOONG W, TREVOR J, LEDFORD DK, et al. The CHRONICLE Study of US Adults with Subspecialist-Treated Severe Asthma: Objectives, Design, and Initial Results. *Pragmat Obs Res*. 2020;11:77-90. doi: 10.2147/POR.S251120.
 - 22.- MOORE WC, PANETTIERI RA, TREVOR J, LEDFORD DK, LUGOGO N, SOONG W, et al. Biologic and maintenance systemic corticosteroid therapy among US subspecialist-treated patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2020;125(3):294-303.e1.

Correspondencia a:

Dra. Patricia Fernández Vásquez
 Instituto Nacional del Tórax
 J.M. Infante 717. Comuna de Providencia, Santiago,
 Chile.
 Email: pfernandez@cimerchile.cl