

Asma en Chile: Tendencia de la mortalidad 1992-2017[^]

PATRICIA FERNÁNDEZ V.***, PAULINA TRUJILLO M.*,
VALENTINA POBLETE F.* y FRANCISCO ARANCIBIA H.*

Asthma in Chile: Mortality trend 1992-2017

Objetivos: Asthma, a public health problem, has variable global mortality rates. In Chile, there are no studies to report on the national situation. This study analyzes the mortality trend in Chilean adults over a period of 26 years. **Methods:** Using data from the Department of Health Statistics and Information and the National Institute of Statistics, asthma mortality rates 1992-2017 were calculated in people ≥ 15 years-old. To avoid the impact of age changes, adjusted mortality rates were calculated using a direct adjustment method using the 2017 population as a reference. Joinpoint was used to calculate the slope of adjusted rates, and Excel STATA version 13 was used for data analysis. **Results:** Over the 26-year period, there were 5,749 asthma-related deaths, with an average of 221 events per year. Age-adjusted mortality rates decreased significantly from 3.26 in 1992 to 1.4 per 100,000 inhabitants in 2017, with an average annual decline of -3.3%. The highest proportion of deaths occurred in people 65 years of age or older, accounting for 79% of cases in 1992 and 88% of cases in 2017. **Conclusions:** In Chile trends in asthma mortality rates age-adjusted show a significant decrease in the 26 years covered by this study, a decrease that is less pronounced in the last 15 years.

Key words: Asthma; mortality rates; data analysis; age distribution; Chile.

Resumen

Objetivos: El asma, un problema de salud pública, tiene tasas de mortalidad global variables. En Chile, no existen estudios que informen respecto a la situación nacional. Analizamos la tendencia de mortalidad en adultos chilenos durante un período de 26 años. **Métodos:** Utilizando datos del Departamento de Estadísticas e Información de Salud y el Instituto Nacional de Estadísticas se calcularon las tasas de mortalidad por asma 1992-2017 en personas ≥ 15 años de edad. Para evitar el impacto de los cambios por edad, las tasas de mortalidad ajustadas se calcularon mediante un método de ajuste directo utilizando la población de 2017 como referencia. Se usó Joinpoint para calcular la pendiente de las tasas ajustadas y para análisis de datos se utilizó Excel STATA versión 13. **Resultados:** Durante el período de 26 años, hubo 5.749 muertes relacionadas con el asma, con un promedio de 221 eventos / año. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad disminuyeron significativamente de 3,26 en 1992 a 1,4 por 100.000 habitantes en 2017, con un promedio de disminución anual de -3,3%. La mayor proporción de defunciones se produjo en personas de 65 años o más, representando 79% de los casos en 1992 y 88% de los casos en 2017. **Conclusiones:** las tendencias de las tasas de mortalidad por asma en Chile, ajustadas por edad, muestran una disminución significativa en los 26 años que abarca este estudio, disminución que es menos acentuada en los últimos 15 años.

Palabras clave: Asma; tasas de mortalidad; análisis de datos; distribución etaria; Chile.

[^]Financiamiento: Estudio realizado dentro de un Proyecto financiado por subsidio irrestricto de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (GSK, Novartis, AstraZeneca).

* Instituto Nacional del Tórax.

** Universidad Finis Terrae.

Introducción

En adultos, el asma bronquial es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente que afecta el sistema respiratorio. Se estima que en el mundo afecta más de 350 millones de personas según GINA 2020¹. La prevalencia global varía entre los diferentes países entre 1 y 22%. En Chile, existen escasos datos respecto a la prevalencia de asma². El Estudio Internacional de Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC)³ se observó una prevalencia de sibilancias y síntomas relacionados con el asma entre 6,8 y 11,7% en los niños de 13 a 14 años. Basado en este y otros estudios⁴, se ha estimado que la prevalencia de asma en Chile en niños y adolescentes es alrededor de 15%. Sin embargo, no existen datos de prevalencia ni mortalidad en la población adulta.

Respecto al comportamiento de la enfermedad en los últimos años, se registra un aumento de la prevalencia y la mortalidad según el reporte de *Global Burden of Disease: GBD 2015*. Se ha informado un aumento de 12% en la prevalencia global entre 1990 y 2015. Además, en 2015, se informaron 383.000 muertes por asma, con un dramático aumento de 26,7% de la mortalidad en comparación al año 1990⁵.

Desde 2001 en Chile se han reforzado las medidas de Salud Pública en Medicina Respiratoria, desarrollando un plan de control del asma con amplia cobertura a nivel nacional, con especial énfasis en la Atención Primaria de Salud. Es así, como la enfermedad se incluyó a las Garantías explícitas de salud (GES), asegurando que quienes padezcan esta enfermedad tengan acceso a medicamentos inhalados con corticosteroides y broncodilatadores de acción prolongada⁶. Ya es conocido el rol de los corticoides inhalados en el control de la enfermedad y en la disminución de la mortalidad^{7,8}.

Entonces, es posible plantear la hipótesis que estas estrategias pueden haber tenido un efecto positivo en la mortalidad por asma en Chile. Sin embargo, no hay información actualizada disponible sobre las tasas de mortalidad por asma en adultos que lo confirmen. Por otra parte, existen numerosos factores que pueden estar influyendo en el control y mal pronóstico de la enfermedad como la obesidad, el tabaquismo, la contaminación ambiental e intradomiciliaria, el nivel educacional y socio-económico, la exposición a alérgenos, entre otros, que no son fáciles de cuantificar^{4,9}.

Para conocer el comportamiento de la mortalidad en nuestro país, diseñamos este estudio para analizar las tendencias de mortalidad por asma

del año 1992 al año 2017 en adultos ≥ 15 años en Chile.

Material y Métodos

Realizamos un estudio epidemiológico retrospectivo analizando la mortalidad por asma del período de 26 años desde el 1° de enero de 1992 al 31 de diciembre del año 2017.

El número de fallecimientos por el diagnóstico de asma se obtuvo de los datos publicados por el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) con los códigos CIE-10: J45 y J46.

La tasa de mortalidad bruta por asma a nivel nacional y regional se obtuvo utilizando el número total de muertes por asma publicados por el Departamento de Estadísticas e Información e Información de Salud (DEIS) en personas ≥ 15 años de edad, y la población total correspondiente, según el Instituto Nacional de Estadística (INE). A partir de estos datos se calculó la tasa bruta (o cruda) de mortalidad por 100.000 habitantes, al igual que se analizó dicha mortalidad por sexo y grupos etarios.

Para comparar los datos entre los años sin el impacto de los cambios en la pirámide de edad observada en Chile desde 1992, las tasas de mortalidad por asma ajustadas por edad se calcularon por método directo para los años estudiados usando la población del año 2017 como referencia. Para determinar la pendiente de las tasas ajustadas, se utilizó el análisis de regresión de *Joinpoint*, que es una técnica estadística no lineal cuyo propósito es identificar los cambios en la tendencia¹⁰.

El análisis de los datos se realizó en Excel, STATA versión 13, SPSS versión 26 y *Joinpoint Regression Program* versión 4.8.0.1.

Resultados

Se registró un total de 5.749 muertes por asma en personas de 15 años o más en el período de 26 años comprendido entre 1992 y 2017, con un promedio de 221 muertes anuales. Si bien en todos los grupos etarios hubo muertes por asma, la mayor mortalidad se observa en personas de 60 años o más, lo que representó el 79% de los casos en 1992 y el 88% en 2017. El número de muertes en mujeres fue superior a la de los hombres en todos los grupos etarios, correspondiendo al 60% de los casos.

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad disminuyeron significativamente de 3,26 en 1992

a 1,4 por 100.000 habitantes en 2017, con un promedio de disminución anual de -3,3% (Figura 1).

Al comparar las tasas crudas de mortalidad por asma y ajustadas por edad según sexo y grupo de edad (Figura 2), encontramos que las tasas de mortalidad por asma ajustadas por edad disminuyeron significativamente en el total de pacientes de 15 años o más, con una tendencia más acentuada entre 1992-2002 (Cambio Porcentual Anual [CPA] = -6,1; Intervalo de Confianza de 95% (IC95%): -8,3; -3,8) y fue más baja (CPA = -1,3; IC95%: -2,6; 0,0) en el período posterior. El cambio porcentual anual promedio (AAPC) y el cambio porcentual anual (CPA) se muestran en la Tabla 1.

Para los hombres, la tendencia fue a disminuir hasta 2005 (CPA = -6,9; IC95%: -8,4; -5,3) manteniéndose sin variaciones estadísticamente significativas en los años posteriores (CPA = -1,8; IC95%: -3,7; 0,1); en cambio, en las mujeres se observó una menor disminución que en los hombres, pero mantenida durante todo el período (CPA = -2,1; IC95%: -2,9; -1,3).

En el grupo de 15-39 años las tasas se mantuvieron sin variaciones estadísticamente significativas durante los 26 años del estudio (CPA: 0,5; IC95%: -1,4; 2,4). Para el grupo de 40-59 años, las tasas disminuyeron significativamente (CPA: -4,2; IC95%: -5,4; -2,9), sin embargo para el grupo de 60 años o más, las tasas presentaron

una significativa disminución solamente entre el período de 1992 a 2002 (CPA = -6,1; IC95%: -8,6; -3,6).

La mayor proporción de defunciones se produjo en personas de 65 años o más, representando 79% de los casos en 1992 y 88% de los casos en 2017, seguidas de individuos en el grupo de 40 a 64 años (16% en 1992 y 8% en 2017) y en aquellos dentro del rango de edad de 15 a 39 años (5% en 1992 y 4% en 2017).

Discusión

Los principales resultados de este estudio indican que en promedio en Chile mueren cada año 221 pacientes mayores de 15 años por asma bronquial. La mortalidad por asma en Chile fue mayor en mujeres y en personas de 65 años o más.

Desde el año 1992 al 2002 se observa una disminución de la mortalidad por asma ajustadas por edad en mayores de 15 años, pero luego, en el período posterior hasta el 2017, los cambios porcentuales anuales fueron menores.

La OMS ha identificado que en 2005, ocurrieron 225.000 muertes en todo el mundo debidas al asma, y en base a la tendencia actual, ha estimado que en un escenario optimista, aumentarán a 392.000 para el año 2030¹¹.

En los Estados Unidos, desde 1999, luego de

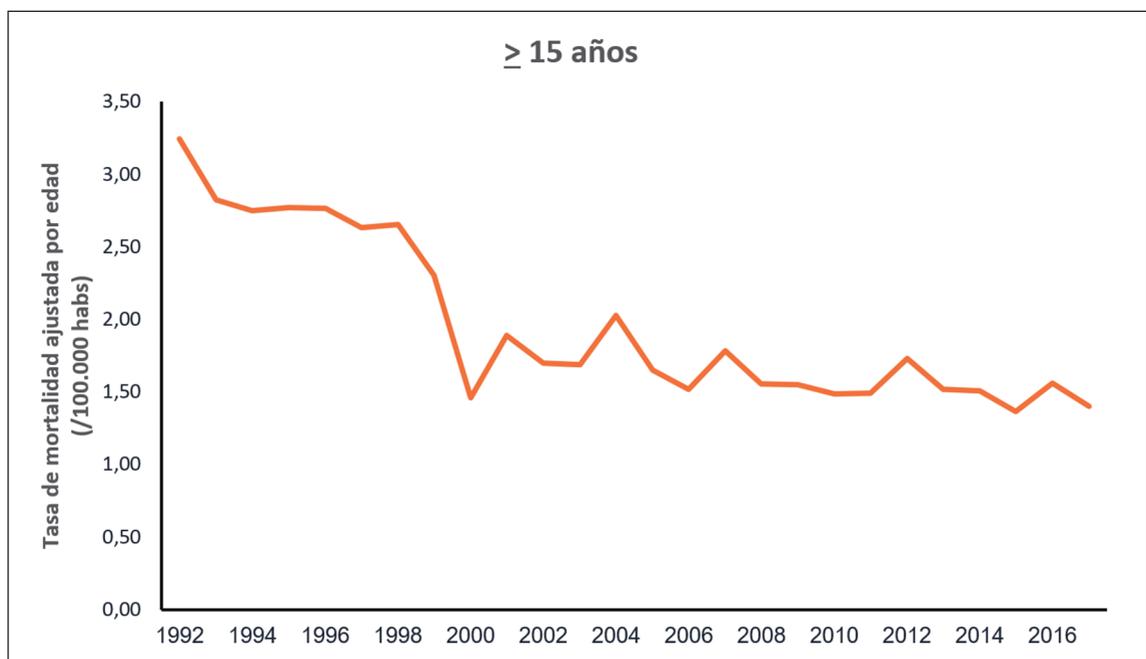


Figura 1. Tasa de mortalidad por asma bronquial ajustada por edad en la población ≥ 15 años de edad. Chile 1992-2017. Las cifras de la abscisa corresponden a cada año con su respectiva tasa de mortalidad ajustada por edad.

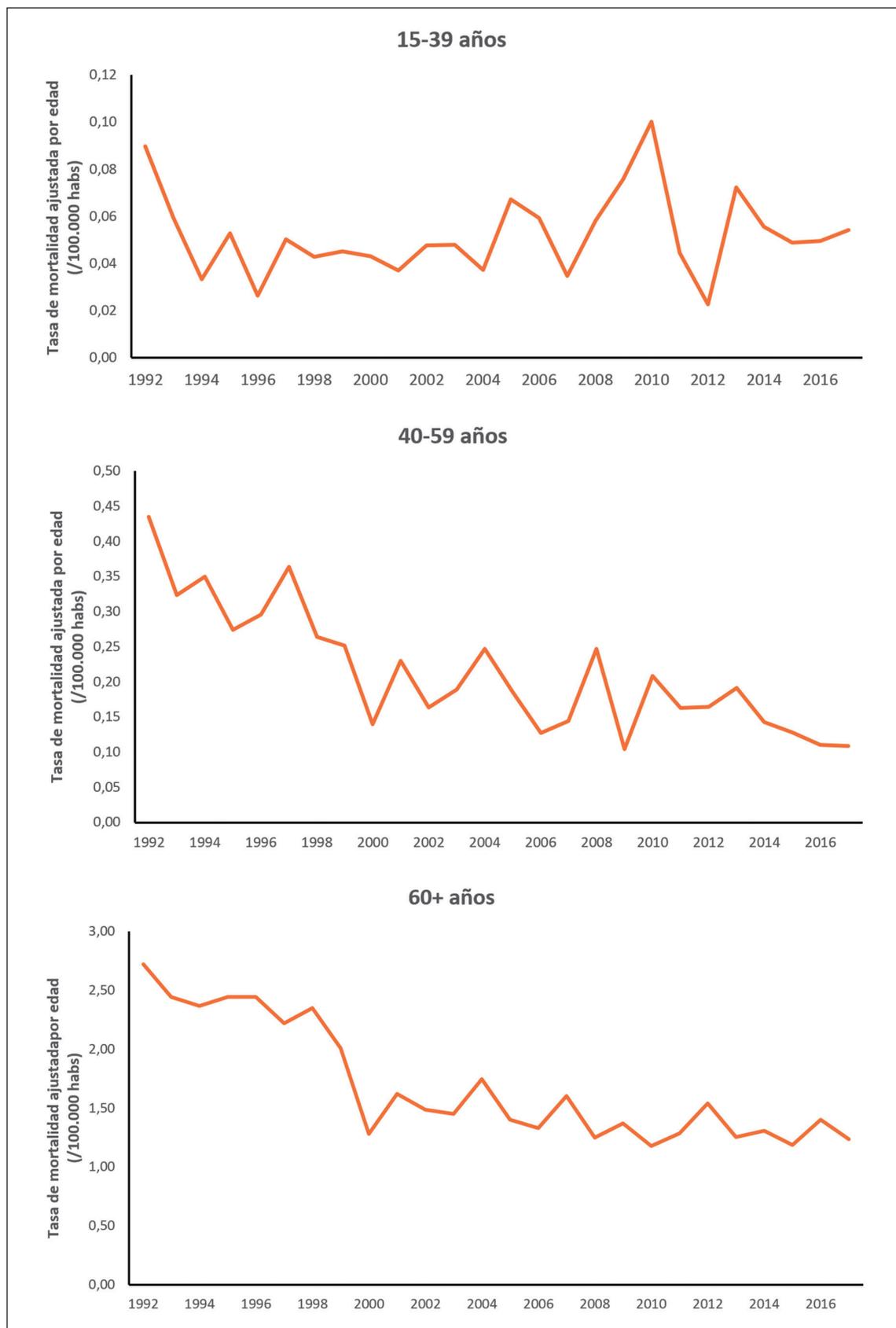


Figura 2. Tasa de mortalidad por asma bronquial crudas o brutas y ajustadas por edad según sexo y grupo de edad.

Tabla 1. Análisis de mortalidad por asma, *Joinpoint*, con el cambio porcentual anual (CPA), el cambio porcentual anual promedio (CPAP) y el intervalo de confianza (IC) del 95%o por grupo de edad y sexo

Grupo edad	Tend1	CPA	IC	Tend 2	CPA	IC	PACP	IC
15+a								
Total	1992-2002	-6,1*	(-8,3; -3,8)	2002-2017	-1,3*	(-2,6; 0,0)	-3,3*	(-4,4; -2,1)
Hombre	1992-2005	-6,9*	(-8,4; -5,3)	2005-2017	-1,8	(-3,7; 0,1)	-4,5*	(-5,6; -3,3)
Mujer	1992-2017	-2,1*	(-2,9; -1,3)	N/A	N/A	N/A	-2,1*	(-2,9; -1,3)
15-39a								
Total	1992-2017	0,5	(-1,4; 2,4)	N/A	N/A	N/A	0,5	(-1,4; 2,4)
Hombre	1992-2017	-0,6	(-3,4; 2,4)	N/A	N/A	N/A	-0,6	(-3,4; 2,4)
Mujer	1992-2017	1,7	(-1,0; 4,5)	N/A	N/A	N/A	1,7	(-1,0; 4,5)
40-59a								
Total	1992-2017	-4,2*	(-5,4; -2,9)	N/A	N/A	N/A	-4,2*	(-5,4; -2,9)
Hombre	1992-2017	-4,6*	(-6,4; -2,8)	N/A	N/A	N/A	-4,6*	(-6,4; -2,8)
Mujer	1992-2017	-3,8*	(-5,3; -2,2)	N/A	N/A	N/A	-3,8*	(-5,3; -2,2)
60+a								
Total	1992-2002	-6,1*	(-8,6; -3,6)	2002-2017	-1,3	(-2,7; 0,1)	-3,3*	(-4,5; -2,0)
Hombre	1992-2005	-7,0*	(-8,9; -5,2)	2005-2017	-1,9	(-4,1; 0,3)	-4,6*	(-5,9; -3,3)
Mujer	1992-2017	-2,0*	(-2,8; -1,1)	N/A	N/A	N/A	-2,0*	(-2,8; -1,1)

*CPA y CPAP son significativamente diferentes de cero con alfa = 0,05; a: representa la edad en años.

un aumento inicial en la mortalidad por asma¹², ha habido una reducción persistente en las tasas de 2,1 en 1999 a 1,2 por 100.000 habitantes en 2015 (- 43%, $p < 0,001$). Cuando se evaluó por rango de edad, en mayores de 15 años, se observó que la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes disminuyó en todos los grupos: entre 15 a 44 años, la caída fue de 0,72 a 0,61 (15%, $p = 0,025$), en el grupo de 45 a 64 años disminuyó de 1,97 a 1,30 (34%, $p < 0,001$) y en los mayores de 65 años el cambio fue de 7,0 a 3,2 (54%, $p < 0,001$)¹³.

En el último año del período de estudio, la tasa de mortalidad observada en Chile fue ligeramente mayor que en los Estados Unidos y en Brasil^{13,14}, y fue menor que en otros países de América Latina como en Puerto Rico¹⁵, Cuba¹⁶, Uruguay¹⁷ y Argentina¹⁸.

Los adultos de 65 años y mayores tenían tasas de mortalidad más altas que los individuos más jóvenes. En los ancianos, se ha considerado que el asma es una enfermedad más grave y difícil de tratar^{19,20}. Además, en estos pacientes, también se ha asociado con el uso de dosis más altas de corticosteroides y agonistas beta-2 adrenérgicos en comparación con los pacientes menores de 45 años²¹, siendo en este grupo etario la tasa de mortalidad por asma más alta en comparación con otros grupos de edad, incluso después de ajustar otras comorbilidades^{14,22,23}.

La mayor tasa de mortalidad por asma en mujeres que se encontró en nuestro estudio es consistente con hallazgos descritos en la literatura. Estas tasas podrían incluso aumentar hasta duplicar las tasas observadas en hombres². Esta mayor tasa de mortalidad puede atribuirse a una mayor prevalencia de la enfermedad o a un mayor nivel de gravedad de la enfermedad en las mujeres. El hecho de que la prevalencia del asma es más alta en mujeres adultas se conoce desde hace mucho tiempo, especialmente en el caso de los tipos de asma más graves²⁵⁻²⁸. Recientemente, se ha descrito un efecto protector de la testosterona en los hombres. Este efecto limita la expansión y proliferación de las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) que juegan un papel clave en la respuesta inflamatoria tipo 2²⁹⁻³¹. Este hecho explicaría la mayor prevalencia de asma en las mujeres. También se ha informado que el asma en mujeres adultas es más grave que en hombres de la misma edad²⁶. En Australia, en una cohorte de mujeres de entre 73 y 78 años, el asma se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (razón de riesgo = 1,31), y las mujeres con asma tenían un riesgo de muerte 17% mayor que las mujeres sin asma³².

Los niveles de educación del paciente y su acceso a los sistemas de salud han mejorado la calidad de vida de los pacientes con asma en Chile. En nuestro país, desde 2010, el desarrollo

de nuevas terapias para el asma y la implementación de leyes que garantizan a los pacientes con asma el acceso al tratamiento con corticosteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada han hecho posible que los pacientes con asma leve y moderada tengan acceso a opciones de control de enfermedades⁶. Sin embargo, en el caso de pacientes con asma grave, es necesario garantizar el acceso a medicamentos específicos, incluidas las terapias biológicas avanzadas, para administrar opciones de tratamiento personalizadas y precisas, con el objetivo de reducir la tasa de mortalidad de esta enfermedad.

Dentro de las limitaciones que podemos identificar en este estudio, mencionamos que es su diseño retrospectivo, los datos fueron recolectados de los certificados de defunción que pueden sobrestimar o subestimar el diagnóstico, no conocemos si los pacientes tenían el diagnóstico previo o se diagnosticó con clínica sugerente. La causa exacta de la muerte, el proceso para recopilar estos datos se ha utilizado de manera constante en nuestro país durante más de 30 años.

En conclusión, las tendencias de las tasas de mortalidad por asma en Chile, ajustadas por edad, muestran una disminución significativa en los 26 años de estudio, disminución que es menos acentuada en los últimos 15 años.

Agradecimientos

Agradecemos a Vicente Plaza, MD y Julio Ramirez, MD por sus críticas al revisar este manuscrito y a Felipe Moraes por realizar el análisis estadístico.

Declaración de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con respecto a este estudio.

Bibliografía

- 1.- GLOBAL INITIATIVE OF ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION, 2020. Disponible en: www.ginasthma.org.
- 2.- OCAMPO J, GAVIRIA R, SÁNCHEZ J. Prevalencia del asma en América Latina. Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios. *Rev Alerg Mex.* 2017; 64 (2): 188-97
- 3.- MALLOL JV, CORTEZ EQ, AMARALES LO, SÁNCHEZ ID, CALVO MG, SOTO SL, et al. Prevalencia del asma en escolares chilenos: estudio descriptivo de 24.470 niños. *ISAAC-Chile. Rev Med Chile* 2000; 128 (3): 279-85. doi: 10.4067/S0034-98872000000300005.
- 4.- FORNO E, GOGNA M, CEPEDA A, YAÑEZ A, SOLÉ D, COOPER P, et al. Asthma in Latin America. *Thorax.* 2015; 70: 898-905.
- 5.- GBD 2015 CHRONIC RESPIRATORY DISEASE COLLABORATORS. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Resp Med.* 2017; 5 (9): 691-706. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- 6.- SEPÚLVEDA R, MANCILLA P, ASTUDILLO P, PEÑA C, DOLORES M, RIVAS F, et al. Ministerio de Salud. Guía Clínica Asma Bronquial en Adultos. Santiago, Chile; 2013 [consultada 16.09. 2019] Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/12/Asma-Bronquial-Adultos.pdf.
- 7.- SUISSA S, ERNST P, BENAYOUN S, BALTZAN M, CAI B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med.* 2000; 343: 332-6.
- 8.- O'BYRNE P, FABBRI LM, PAVORD ID, PAPI A, PETRUZZELLI S, LANGE P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J.* 2019; 54: 1900491 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00491-2019>].
- 9.- NEFFEN H, BAENA-CAGNANI CE, MALKA S, SOLE D, SEPULVEDA R, CARABALLO L, et al. Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1997; 7 (4): 249-53.
- 10.- KIM HJ, FAY MP, FEUER EJ, MIDTHUNE DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 19. 2000; 335-51.
- 11.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Projections of mortality and burden of the disease 2004–2030. [Consultada: 16.09.2019] Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global/burden_disease/Dth6_2030_opt.xls.
- 12.- BUIST AS. Asthma mortality: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84: 275-83.
- 13.- PENNINGTON E, YAQOUB ZJ, AL-KINDI SG, ZEIN J. Trends in asthma mortality in the United States: 1999 to 2015. *Amer J Respir Crit Care Med.* 2019; 199 (12): 1575-7. doi: 10.1164/rccm.201810-1844LE.
- 14.- BRITO T, LUIZ RR, LAPA E SILVA JR, DA SILVA CAMPOS H. Asthma mortality in Brazil, 1980-2012: a regional perspective. *J Bras Pneumol.* 2018; 44 (5): 354-60. doi: 10.1590/s1806-37562017000000235.
- 15.- BARTOLOMEI-DÍAZ JA, AMILL-ROSARIO A, CLAUDIO L, HERNÁNDEZ W. Asthma mortality in Puerto Rico: 1980-2007. *J Asthma.* 2011; 48 (2): 202-9. doi: 10.3109/02770903.2010.528498.
- 16.- SUÁREZ-MEDINA R, VENERO-FERNÁNDEZ SJ, BRITTON J, FOGARTY AW. Population-based

- weight loss and gain do not explain trends in asthma mortality in Cuba: a prospective study from 1964 to 2014. *Respir Med.* 2016; 118: 4-6. doi: 10.1016/j.rmed.2016.07.003.
- 17.- BALUGA JC, SUETA A, CENI M. Asthma mortality in Uruguay, 1984-1998. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87 (2): 124-8. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62205-3.
 - 18.- NEFFEN H, BAENA-CAGNANI C, PASSALACQUA G, CANONICA GW, ROCCO D. Asthma mortality, inhaled steroids, and changing asthma therapy in Argentina (1990-1999). *Respir Med.* 2006; 100 (8): 1431-5. doi: 10.1016/j.rmed.2005.11.004.
 - 19.- 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 (4): 1175-82. doi: 10.1378/chest.06-2824.
 - 20.- BOULET LP. Is asthma control really more difficult to achieve in the elderly patient? *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 165 (3): 149-51. doi: 10.1159/000368966.
 - 21.- ZEIN JG, DWEIK RA, COMHAIR SA, BLEECKER ER, MOORE WC, PETERS SP, et al. Severe Asthma Research Program. Asthma is more severe in older adults. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0133490. doi: 10.1371/journal.pone.0133490.
 - 22.- ZEIN JG, UDEH BL, TEAGUE WG, KOROUKIAN SM, SCHLITZ NK, BLEECKER ER, et al. Severe Asthma Research Program. Impact of age and sex on outcomes and hospital cost of acute asthma in the United States, 2011-2012. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0157301. doi: 10.1371/journal.pone.0157301.
 - 23.- SÁNCHEZ-BAHÍLLO MM, GARCÍA-MARCOS L, PÉREZ-FERNÁNDEZ V, MARTÍNEZ-TORRESCAE, SÁNCHEZ-SOLÍS M. Evolución de la mortalidad por asma en España, 1960-2005. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45: 123-8.
 - 24.- MELGERT BN, RAY A, HYLKEMA MN, TIMENS W, POSTMA DS. Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007; 7 (2): 143-50.
 - 25.- SCHATZ M, CAMARGO CA, JR. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (6): 553-8. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61533-5.
 - 26.- KYNKYK JA, MASTRONARDE JG, MCCALLISTER JW. Asthma, the sex difference. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17 (1): 6-11. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283410038.
 - 27.- FUSEINI H, NEWCOMB DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17 (3): 19. doi: 10.1007/s11882-017-0686-1.
 - 28.- THE ENFUMOSA CROSS-SECTIONAL EUROPEAN MULTICENTRE STUDY OF THE CLINICAL PHENOTYPE OF CHRONIC SEVERE ASTHMA. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22 (3): 470-7. doi: 10.1183/09031936.03.00261903.
 - 29.- LAFFONT S, BLANQUART E, SAVIGNAC M, CÉNAC C, LAVERNY G, METZGER D, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med.* 2017; 214 (6): 1581-92. doi: 10.1084/jem.20161807.
 - 30.- CEPHUS JY, STIER MT, FUSEINI H, YUNG JA, TOKI S, BLOODWORTH MH, et al. Testosterone attenuates group 2 innate lymphoid cell-mediated airway inflammation. *Cell Rep.* 2017; 21 (9): 2487-99. doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.110.
 - 31.- ZEIN JG, ERZURUM SC. Asthma is Different in Women. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15 (6): 28. doi: 10.1007/s11882-015-0528-y.
 - 32.- EFTEKHARI P, FORDER PM, MAJEED T, BYLES JE. Impact of asthma on mortality in older women: an Australian cohort study of 10,413 women. *Respir Med.* 2016; 119: 102-8. doi: 10.1016/j.rmed.2016.08.026.

Correspondencia a:
 Dra. Patricia Fernández Vásquez.
 Instituto Nacional del Tórax.
 José M. Infante 717.Comuna de Providencia.
 Santiago, Chile.
 Email: pafeva99@hotmail.com