

RECIBIDO:
17 junio 2025
APROBADO:
25 julio 2025

Protocolo de registro de asma grave ALAT: registro REAL

ALAT Severe Asthma Registry Protocol: the REAL Registry

Ignacio Zabert¹, Ana Stok², María del Carmen Cano³, Felicia Montero-Arias⁴, Abraham Ali⁵, Gabriel García⁶

Ignacio Zabert
<https://orcid.org/0000-0002-8693-5901>
Ana Stok
<https://orcid.org/0000-0002-1810-9130>
María del Carmen Cano
<https://orcid.org/0000-0003-3954-1368>
Felicia Montero-Arias
<https://orcid.org/0000-0003-2909-6619>
Abraham Ali
<https://orcid.org/0000-0003-2153-0492>
Gabriel García
<https://orcid.org/0000-0002-4268-4960>

1. Centro de Enfermedades del Tórax, Neuquén, Argentina
2. Centro de Investigaciones en Patología Respiratoria, Tucumán, Argentina
3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de Mexico, Mexico
4. Hospital Clínica Bíblica, Centro de Investigación, San José, Costa Rica
5. Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, Colombia
6. Centro de Investigaciones Respiratorias de La Plata, La Plata, Argentina

AUTOR CORRESPONSAL:

Ignacio Zabert, izabert@gmail.com

Resumen

Introducción: El asma grave (AG) afecta a un 5-15% de pacientes con asma, un alto impacto clínico y económico. Existe heterogeneidad en su presentación y manejo, con información limitada en América Latina. El Registro Latinoamericano de Asma Grave (REAL) de la ALAT se diseñó para caracterizar esta población en la región.

Objetivo: Describir el protocolo sobre la historia natural y las características clínicas, funcionales, fenotípicas y terapéuticas de pacientes con AG en América Latina.

Metodología: Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en centros especializados de América Latina. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de AG según criterios ALAT/ERS/ATS, que firmen consentimiento informado. Se realizaron 3 visitas (basal, 6 y 12 meses) registrando variables demográficas, clínicas (control de síntomas con ACT, exacerbaciones, ciclos de esteroides sistémicos, hospitalizaciones), funcional (espirometría), biomarcadores (eosinófilos, IgE, prick test, FeNO si disponible), comorbilidades, tratamiento (incluyendo biológicos) y adherencia (TAI). Los datos son gestionados en REDCap, se realizará un análisis descriptivo y comparativo, y se explorarán factores pronósticos.

Consideraciones éticas: El protocolo requiere aprobación del Comité de Ética de cada centro participante. Se obtendrá consentimiento informado escrito. Se garantizará la confidencialidad de los datos.

Discusión/Resultados esperados: El Registro REAL generará información específica sobre el AG en Latinoamérica, permitirá identificar fenotipos prevalentes, evaluar patrones de tratamiento (determinar la respuesta en el subgrupo de pacientes tratados con biológicos) y resultados clínicos en la vida real. Esto contribuirá a optimizar el manejo, guiar estrategias de salud pública y fomentar la investigación adaptada a la región.

Palabras clave: asma grave; protocolo de estudio; registro; América Latina; fenotipos; ALAT.

Abstract

Introduction: Severe asthma (SA) affects 5-15% of asthmatic patients, carrying a high clinical and economic burden. Heterogeneity exists in its presentation and manage-

ment, with limited information in Latin America. The ALAT's Latin American Severe Asthma Registry (REAL) was designed to characterize this population in the region.

Primary objective: To describe the natural history and the clinical, functional, phenotypic, and therapeutic characteristics of patients with SA in Latin America.

Methods: Observational, prospective, multicenter study in specialized centers across Latin America. Patients ≥ 18 years old diagnosed with SA according to ALAT/ERS/ATS criteria, providing informed consent, were included. Three visits (baseline, 6, and 12 months) recorded demographic, clinical (symptom control via ACT, exacerbations, systemic corticosteroids, hospitalizations), functional (spirometry), biomarker (eosinophils, IgE, prick test, FeNO if available), comorbidity, treatment (including biologics), and adherence (TAI) variables. Data will be managed using REDCap. Descriptive and comparative analyses will be performed; prognostic factors will be explored using regression models.

Ethical Considerations: The protocol requires approval from each participating center's Ethics Committee. Written informed consent will be obtained. Data confidentiality will be ensured.

Discussion/Expected Outcomes: The REAL Registry will generate specific information on SA in Latin America, allowing the identification of prevalent phenotypes and the evaluation of real-world treatment patterns (to assess the response in the subgroup of patients treated with biologics) and clinical outcomes. This will contribute to optimizing management, guiding public health strategies and fostering research adapted to the region.

Key words: severe asthma; study protocol; registry; Latin America; phenotypes; ALAT.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea crónica de las vías respiratorias.¹ El asma grave (AG) representa el extremo más complejo del espectro, se estima que afecta 5-15% de la población de asmáticos; sin embargo, con elevada demanda de recursos sanitarios y causando alto impacto en calidad de vida de los pacientes.^{2,3} La definición AG se establece por tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados (CSI) más dos fármacos controladores como β_2 -adrenérgico (LABA) y antimuscarínicos de larga acción (LABA). El esquema de triple terapia tiene como objetivo controlar la enfermedad, prevenir exacerbaciones y evitar uso de corticoides sistémicos (CSS).⁴

La comprensión de la fisiopatología subyacente resulta un desafío ya que se caracteriza por patrones inflamatorios en la vía aérea (endotipos T2-alto y T2-bajo) con representación clínica (fenotipos).^{5,6} Reconocer estas características es crucial para optimizar estrategias terapéuticas, incluyendo tratamientos biológicos específicos.⁷

La historia natural del AG se asocia a mal control de síntomas, exacerbaciones frecuentes, visitas a emergencias y hospitalizaciones, deterioro de la calidad de vida y declinación de la función pulmonar.⁸⁻¹¹ La identificación y manejo de rasgos tratables, como comorbilidades a AG, son fundamentales para mejorar los resultados.¹²⁻¹⁵

Si bien existen registros internacionales de AG, ha aportado información valiosa que se nutre principalmente de datos de países desarrollados.^{6,8,15,16} La información específica sobre características clínica, fenotípicas, terapéuticas y evolución de los pacientes con AG en América Latina es escasa.^{8,17} La región presenta particularidades como una amplia variabilidad en prevalencia de asma (conocida "Paradoja Latina"), diferencias en el acceso diagnóstico y tratamiento.¹⁸⁻²⁰

Ante la necesidad de mejorar la situación de los pacientes con AG en Latinoamérica, el Departamento de ALAT propuso realizar el Registro de Asma Grave ALAT (Registro REAL).

Objetivo

El objetivo principal fue describir historia natural y características clínicas de pacientes con AG asistidos en centros especializados de América Latina; en **Tabla 1** se describen los objetivos del Registro REAL.

Tabla 1.
Descripción de objetivos del Registro REAL.

Objetivo principal
Describir historia natural y características clínicas de la población de pacientes con AG de Latinoamérica.
Objetivos secundarios
- Describir y caracterizar las subpoblaciones (fenotipos) de asma grave en vida real.
- Describir evolución clínica, registro de exacerbaciones y cambios de tratamiento a lo largo del tiempo.
- Describir factores asociados a exacerbaciones previas; evaluación de factores pronósticos de exacerbación.
- Describir tratamiento de la población con asma grave.
- Evaluación de efectividad de la población con asma grave y ajustada a fenotipos.
- Evaluación de biomarcadores disponibles y su asociación con evolución clínica, exacerbaciones y tratamiento.
- Descripción de acceso a medicación.
- Descripción de diferencias entre países respecto a diagnóstico, evaluación clínica y tratamiento.

Metodología

Diseño de estudio

El Registro REAL es un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en vida real de pacientes con AG atendidos en centros especializados de Neumología/Alergología de países de América Latina. Se establecieron tres visitas de seguimiento para cada paciente: visita basal (Visita 1), a los 6 meses (\pm 1 mes) (Visita 2) y a los 12 meses (\pm 1 mes) (Visita 3) desde la inclusión. La recolección de datos se realizará durante la consulta médica habitual y mediante revisión de la historia clínica. El flujo de recolección se detalla en la **Figura 1**. El estudio inició el reclutamiento del primer paciente en mayo de 2023, continúa en fase de reclutamiento y recolección de datos de visitas control.

Figura 1.
Flujograma de protocolo de registro REAL.



VISITA 1

- Datos demográficos y antecedentes clínicos, con énfasis en antecedentes personales y específicos de asma.
 - Historia de exacerbaciones previas, incluyendo:
 - Número de exacerbaciones en los últimos 12 meses.
 - Uso de corticosteroides sistémicos.
 - Internaciones previas y necesidad de cuidados intensivos.
 - Antecedentes de asistencia respiratoria mecánica (ARM).
 - Evaluación de comorbilidades asociadas al asma.
 - Evaluación del control del asma, mediante el Asthma Control Test (ACT).
 - Evaluación de la adherencia al tratamiento inhalado, mediante test específico de adherencia.
 - Examen físico completo, con registro de signos y síntomas, y clasificación según tablas de síntomas de GINA.
 - Espirometría basal y post-broncodilatadora (se acepta como válida una espirometría realizada hasta 3 meses previos al ingreso).
 - Estudios complementarios, incluyendo:
 - Eosinófilos en sangre periférica.
 - Inmunoglobulina E total y específica (RAST/Prick Test).
 - Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).
 - Esputo inducido (eosinófilos y neutrófilos).
 - Fenotipificación del asma: T2 alérgico, T2 eosinofílico o no T2.
 - Evaluación del uso de recursos sanitarios.
 - Evaluación del acceso a tratamiento inhalado y biológico, incluyendo:
 - Cobertura del tratamiento.
 - Tiempo transcurrido entre prescripción e inicio del tratamiento.
- Registro del tratamiento instaurado.

VISITAS 2 Y 3

1. Estado clínico actual, cambios en la gravedad del asma y evolución desde el ingreso.
2. Registro de exacerbaciones ocurridas durante el seguimiento.
3. Cuestionario de uso de recursos sanitarios.
4. Evaluación del control del asma, mediante ACT.
5. Evaluación de adherencia al tratamiento inhalado, mediante TAI.
6. Evaluación del uso de recursos sanitarios.
7. Evaluación del acceso a tratamiento.
8. Actualización del tratamiento recibido.

Población

Se incluyen pacientes ambulatorios que cumplen con los criterios descritos en la **Tabla 2**. El reclutamiento fue consecutivo, no aleatorizado, de aquellos pacientes que asisten a clínicas especializadas de los centros participantes.

Tabla 2.

Criterios de inclusión y exclusión en el Registro REAL

Criterios de inclusión
Diagnóstico confirmado de asma grave durante al menos un año.
Firma del consentimiento informado.
Criterios de exclusión
Incapacidad para leer o escribir.
Enfermedades pulmonares crónicas no relacionadas con el asma (EPOC, bronquiectasias, sarcoidosis, entre otras).
Comorbilidades graves que interfieran con la evaluación o participación en el estudio (p.e. enfermedades neurodegenerativas, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias), también cualquier trastorno médico/psicológico que imposibilite al paciente comprender la naturaleza, el alcance y las posibles consecuencias del estudio.
Historia de infestación parasitaria reciente dentro de los 6 meses previos o condiciones médicas que alteren los niveles de eosinófilos (síndromes hipereosinofílicos, síndrome de Churg-Strauss, esofagitis eosinofílica).

Centros participantes

Por el momento, participan centros de Argentina, Chile, Uruguay, Colombia, Panamá, Costa Rica, México, República Dominicana con experiencia demostrada en el diagnóstico y manejo de AG. Cada centro cuenta con un Investigador Principal responsable de la implementación del protocolo y la calidad de los datos.

Variables:

Las principales variables seleccionadas para ser registradas:

1. **Demográficas:** edad, género, cobertura social, condición tabáquica, condición laboral.
2. **Biométricas:** peso, talla, índice de masa corporal (IMC)
3. **Clínicas:** síntomas habituales, fecha de inicio de síntomas y diagnóstico de asma, nivel de control mediante Asthma Control Test (ACT, categorizado como Bien Controlado 25 puntos, Control parcial: 20-24 y Mal Control: 19)
4. **Función Pulmonar:** espirometría forzada pre y post-broncodilatador (CVF, VEF₁, relación VEF₁/CVF, FEF₂₅₋₇₅)
5. **Biomarcadores:** (según disponibilidad de cada centro).
 - Recuento de eosinófilos en sangre periférica (absoluto y relativo).
 - Nivel IgE total sérica.
 - Pruebas de sensibilización a alérgenos (prueba cutánea -Prick-Test o IgE específica RAST).
 - Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).
 - Recuento de eosinófilos en esputo inducido.
6. **Comorbilidades:** presencia, diagnóstico y tratamiento de comorbilidades relevantes (obesidad, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, reflujo gastro esofágico, disfunción de cuerdas vocales, síndrome apneas obstructiva de sueño, ansiedad/depresión).
7. **Exacerbaciones:** cantidad y gravedad de exacerbaciones en últimos 12 meses previo a visita basal y durante el seguimiento, incluyéndose uso de corticoides sistémicos, visitas a urgencias y hospitalizaciones.

8. Tratamiento de asma:
 - a. Tratamiento farmacológico controlador actual (tipo de CSI, LABA, LAMA; dosis), incluyendo corticoesteroides sistémicos crónicos (dosis y duración).
 - b. Terapia biológica (tipo, fecha de inicio, duración).
 - c. Otras terapias (p.e. macrólidos, LTRA, termoplástia bronquial).
 - d. Vacunación (antigripal, antineumocócica).
 - e. Acceso (cobertura de fármacos y biológicos, retardo en recibir terapia biológica).
9. Adherencia: evaluación por test de adherencia a inhaladores (TAI, categorizado Buena Adherencia: 50 puntos; Regular: 46-49 y Mala: 45).

Gestión de datos

Se desarrolló base de datos en plataforma RedCap (Research Electronic Data Capture, Universidad Vanderbilt, USA) donde se carga información de pacientes por personal entrenado de cada centro.²¹ La base de datos es propiedad del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), alojada en servidor propiedad de ALAT. REDCap (Research Electronic Data Capture) software de captura de datos electrónicos y se ajustó al flujo de trabajo.^{21,22}

El control de calidad de los datos se realiza con REDCap, el software permite monitorear la calidad e identifica datos faltantes o incompletos. El procesamiento, manejo y análisis de la base de datos se lleva a cabo exclusivamente con los datos validados (sin errores, ni faltantes o incompletos); los que no cumplan este criterio quedarán fuera del análisis.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen según distribución como media desvío estándar (DS) o media y rango intercuartil. El análisis comparativo entre grupos se ajusta según distribución y se aplica la prueba T-Student o Mann-Whitney, y en comparaciones múltiples con pruebas de varianza o no paramétricas.

En cambio, las variables cualitativas se describen según las frecuencias absolutas y relativas; en el análisis comparativo se aplica la prueba de χ^2 o de Fisher.

Para evaluar factores asociados a exacerbaciones u otros resultados de interés, se utilizarán modelos de regresión logística o de Cox de riesgos proporcionales, ajustado a confusores. Se aplicarán modelos multivariados para identificar predictores independientes.

El nivel de significancia estadística se establece como $p < 0,05$. Se utilizará el software estadístico STATA (Texas, USA).

Consideraciones éticas

El protocolo de Registro REAL fue sometido y aprobado en Comité de Ética de Investigación (CEI) o Junta de Revisión Institucional (JRI) en cada centro participante antes de iniciar con el reclutamiento de pacientes. Se archivó la documentación de la aprobación.

Se obtendrá el consentimiento informado (CI) por escrito de todos los participantes antes de su inclusión al registro, tras explicarles detalladamente los objetivos del estudio, los procedimientos, la participación voluntaria, la confidencialidad de los datos y el derecho a retirarse en cualquier momento sin alterar la atención médica.

Para garantizar la confidencialidad, los datos de los pacientes serán anonimizados en la base de datos central. A cada paciente se le asignará un código único. La información que permita identificar al paciente se almacenará de forma segura y separada, accesible solo por el personal autorizado del centro local, cumpliendo con las regulaciones de protección de datos aplicables.

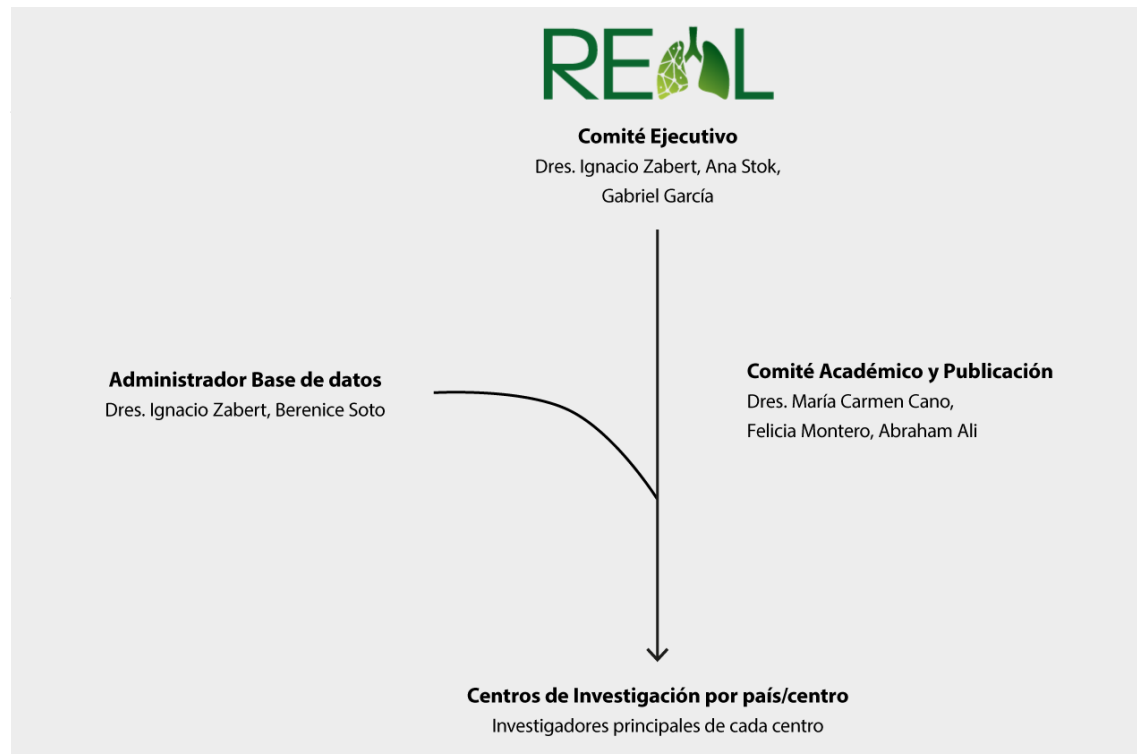
Los centros/investigadores participantes en el registro son los propietarios de la información de sus respectivos centros o sitios. La data consolidada, identificada como anónima, es propiedad del Departamento de Asma de la ALAT.

Los proyectos de investigación aprobados por el Comité Ejecutivo y control de publicaciones podrán publicarse con la aprobación de sus respectivos comités. Los investigadores que desa-

rollaron el proyecto de investigación se considerarán sus autores. Si dos o más centros presentaran un proyecto de investigación similar, el comité de publicaciones sugerirá un proyecto conjunto de investigación. El grupo del Registro REAL deberá mencionarse al final de los trabajos junto con sus autores, cada centro y los médicos participantes en el registro.

Figura 2.

Organización de Registro REAL



Discusión

El registro REAL representa una iniciativa fundamental para generar conocimiento sobre AG en centros de investigación de América Latina. Este registro permitirá obtener datos de la vida real sobre características demográficas, clínicas, funcionales y fenotípicas de pacientes latinoamericanos; a diferencia de la información extrapolada de otras regiones.^{8,16,23,24}

Se espera que la información generada facilite la identificación de fenotipos predominantes, de factores asociados a mal pronóstico y efectividad de las intervenciones terapéuticas.^{9,15} El tratamiento de asma suele ser un desafío para los pacientes en Latinoamérica, por lo cual se decidió evaluar el acceso a la terapia inhalada y/o biológica para abordar las lagunas de conocimiento sobre el asma grave en la región. Los hallazgos podrán orientar el desarrollo de guías clínicas, optimizar recursos sanitarios, promover estrategias de diagnóstico y manejo personalizado de AG en Latinoamérica. No obstante, los datos obtenidos en el registro REAL serán la plataforma de educación médica continua y desarrollo de futuros proyectos de investigación.

Dentro de las limitaciones inherentes a un registro de observaciones, puede presentar sesgos de selección (pacientes que asisten a centros especializados en AG) y variabilidad en la disponibilidad de pruebas diagnósticas entre los centros. Sin embargo, el diseño multicéntrico y prospectivo, junto a definiciones estandarizadas y un software robusto (REDCap) fortalecerán la validez interna y externa de los resultados.

En conclusión, el registro REAL hasta el momento superó los 400 sujetos reclutados, con el objetivo de cerrar brechas en el conocimiento y mejorar el abordaje del asma grave en América Latina, promoviendo un impacto positivo en la atención sanitaria y la calidad de vida de los pacientes.⁹

Financiamiento: el registro REAL es una iniciativa del Departamento de Asma de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Hasta el momento, el financiamiento fue realizado por ALAT, sin patrocinio de la industria farmacéutica.

Conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de intereses relacionados con el tema de esta publicación.

Declaración de cumplimiento ético: El protocolo de Registro REAL fue sometido y aprobado en Comité de Ética de Investigación (CEI) o Junta de Revisión Institucional (JRI) en cada centro participante antes de iniciar con el reclutamiento de pacientes.

Contribuciones de los autores: IZ, AS: redacción y edición; MCC, FMA, AA, GG: edición.

Los Editores en Jefe, Dres. Carlos Luna y Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

Referencias

1. Chung K, Wenzel S, Brozek J et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation, and Treatment of Severe Asthma. *Eur Resp J* 2013;1-112. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
2. García G, Bergna M, Vásquez JC et al. Severe asthma: adding new evidence - Latin American Thoracic Society. *ERJ Open Res* 2021;7:00318-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00318-2020>
3. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>
4. Zabert I, Stok A, Cano C et al. Clinical Practice Guideline of Severe Asthma, ALAT 2024. *Respirar* 2025;17:7-30. <https://doi.org/10.55720/respirar.17.1.1>
5. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Resp J* 2015;46:1308-21. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>
6. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest* 2021;160:814-30. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.013>
7. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Eng J Med* 2022;386:157-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>
8. Wang E, Wechsler ME, Tran TN et al. Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry. *Chest* 2020;157:790-804. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.053>
9. Caminati M, Senna G. Uncontrolled severe asthma: starting from the unmet needs. *Curr Med Res Opin* 2019;35:175-7. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1528218>
10. García G, Bergna M, Vásquez JC et al. Severe asthma: adding new evidence - Latin American Thoracic Society. *ERJ Open Res* 2021;7:00318-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00318-2020>
11. Peters SP, Ferguson G, Deniz Y, Reisner C. Uncontrolled asthma: a review of the prevalence, disease burden and options for treatment. *Respir Med* 2006;100:1139-51. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.03.031>
12. McDonald VM, Harrington J, Clark VL, Gibson PG. Multidisciplinary care in chronic airway diseases: the Newcastle model. *ERJ Open Res* 2022;8. <https://doi.org/10.1183/23120541.00215-2022>
13. McDonald VM, Gibson PG. Treatable Traits in Asthma and COPD. *Arch Bronconeumol* 2022;58:583-5. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.07.003>
14. Agustí A, Bel E, Thomas M et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410-9. <https://doi.org/10.1183/13993003.01359-2015>
15. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:332. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.014>
16. Riccardi E, Guida G, Garino S et al. Biologics in T2 Severe Asthma: Unveiling Different Effectiveness by Real-World Indirect Comparison. *J Clin Med* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/JCM13164750>
17. Maspero J, Pavie J, Torres-Duque CA et al. Toward a better understanding of severe asthma phenotypes in Latin America: results from the PREPARE study. *Curr Med Res Opin* 2023;39:627-38. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2174328>
18. Forno E, Gogna M, Cepeda A et al. Asthma in Latin America. *Thorax* 2015;70:898-905. <https://doi.org/10.1136/tho-raxjnl-2015-207199>
19. Rosser FJ, Forno E, Cooper PJ, Celedón JC. Asthma in Hispanics. An 8-year update. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1316-27. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201401-0186PP>
20. Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma* 2010;47:644-50. <https://doi.org/10.3109/02770901003686480>
21. Harris PA, Taylor R, Minor BL et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 2019;95:103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
22. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42:377-81. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
23. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: Insights from the TENOR study. *Chest* 2007;132:1882-9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0713>
24. Bourdin A, Brusselle G, Couillard S et al. Phenotyping of Severe Asthma in the Era of Broad-Acting Anti-Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:809-23. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.01.023>