

Análisis de costo-utilidad de los esteroides inhalados disponibles en Colombia para el manejo de pacientes pediátricos con asma persistente

Cost-utility analysis of available inhaled corticosteroids in Colombia for the treatment of paediatric patients with persistent asthma

Primer puesto Trabajo de Investigación Original XIII Congreso Colombiano de Neumología y IV Congreso de Cirugía de Tórax, Bogotá 8 a 11 de octubre de 2009

Carlos E. Rodríguez Martínez, MD., MSc.⁽¹⁾; Mónica P. Sossa Briceño, MD., MSc.⁽²⁾

RESUMEN

Introducción: el asma tiene un considerable impacto económico en los pacientes, los sistemas de salud y la sociedad en general, en especial cuando no se logra controlar adecuadamente. La elección entre los distintos esteroides inhalados, medicamentos considerados como el tratamiento controlador de primera elección para el tratamiento del asma, puede tener un alto impacto en los costos derivados de la enfermedad, por lo que los tomadores de decisiones no sólo necesitan escoger el esteroide que tenga la mayor efectividad clínica, sino que también necesitan considerar sus consecuencias económicas.

Objetivo: estimar las razones incrementales de costo-utilidad (RICU) de tres esteroides inhalados utilizados para el tratamiento de pacientes pediátricos asmáticos, comparados con la beclometasona, que es el único esteroide inhalado incluido en el Plan Obligatorio de Salud de Colombia.

Diseño: modelo económico sanitario (MES) de costo-utilidad tipo modelo de Markov, estructurado sobre un análisis de decisiones (árbol de decisiones).

Materiales y métodos: los datos de efectividad se obtuvieron de una revisión sistemática de la literatura. Los datos de costos se obtuvieron de las tarifas de atención y de adquisición de medicamentos para Empresas Promotoras de Salud. Los participantes fueron una cohorte simulada de 1.000 pacientes menores de 18 años, con asma persistente, tratados durante 12 meses. La perspectiva utilizada fue la del asegurador. El desenlace principal fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se verificó la robustez del modelo mediante análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Resultados: mientras que la estrategia beclometasona es la menos costosa (costo promedio por paciente durante los 12 meses: \$314.036), la estrategia fluticasona es la más efectiva (0,9325 años de vida ajustados por calidad, en promedio por paciente, durante los 12 meses). Las estrategias ciclesonida y budesonida están dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última. Al comparar la estrategia fluticasona con la beclometasona, se calculó una RICU promedio de \$58'672.561 por AVAC adicional.

Conclusiones: si la máxima voluntad de pago de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000 anuales por paciente por AVAC adicional, la fluticasona sería la estrategia terapéutica más costo-efectiva, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia más costo-efectiva.

Palabras clave: asma, pediatría, terapéutica, costo-efectividad.

(1) Neumólogo Pediatra. Magíster en Epidemiología Clínica. Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento (candidato). Clínica Infantil Colsubsidio. Universidad del Rosario. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

(2) Médico Internista epidemiólogo. Magíster en Bioestadística. Clínica Colsánitas. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Carlos E. Rodríguez Martínez, Clínica Infantil Colsubsidio, Calle 67 No. 10-67, Fax: (57-1) 2544200. Bogotá, Colombia. E-mail: carlos_rodriguez2671@yahoo.com

Recibido: octubre 13 de 2009. Aceptado: octubre 16 de 2009.

ABSTRACT

Introduction: Bronchial asthma causes a considerable economic burden for patients, health systems, and society in general, especially when adequate control of the disease is not achieved. The choice between different inhaled steroids, medicines regarded as the first choice controller therapy for the treatment of asthma, can have a high impact on the costs of the disease, so that the decision makers not only need to choose the steroids that have the greatest clinical effectiveness, but also need to consider their economic consequences.

Objective: To estimate the incremental cost-utility ratio of 3 inhaled steroids used for the treatment of pediatric asthmatics patients compared with beclomethasone, which is the only inhaled steroid included in the Plan Obligatorio de Salud (Compulsory Health Insurance Plan) of Colombia.

Design: A decision-analysis and cost-utility Markov-type model.

Methods: Effectiveness parameters were obtained from a systematic review of the literature. Cost data were obtained from the hospital charges and from drug acquisition costs of Empresas Promotoras de Salud (Medical Insurance Companies). The participants were a simulated cohort of patients under 18 years old with persistent asthma treated for 12 months, calculating the costs from a third-party payer perspective. The main outcome was the variable «quality-adjusted life-years» (QALY). To determine strength of results a sensitivity analysis was undertaken, with modified cost and effectiveness.

Results: While the beclomethasone strategy is the least expensive (average cost per patient for 12 months: \$314.036), the fluticasone strategy is the most effective (0,9325 quality adjusted life years on average per patient for 12 months). The ciclesonide and budesonide strategies are dominated by the fluticasone strategy, because they are more costly and less effective than the latter. When comparing the fluticasone strategy with beclomethasone, the mean incremental cost-utility ratio calculated was \$58'672.561 per QALY.

Conclusions: If decision-makers are willing to pay more than \$62'500.000 annually per patient per additional QALY, fluticasone would be the most cost-effective strategy, otherwise beclomethasone would be the most cost-effective strategy.

Key words: asthma, pediatrics, therapeutics, cost-effectiveness.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(3): 111-135.

INTRODUCCIÓN

El asma es la enfermedad crónica más frecuente de la niñez, con una prevalencia de punto estimada en Colombia alrededor de 10% (1,2), considerándose un problema de salud pública en nuestro país. Los esteroides inhalados se consideran, en la actualidad, el tratamiento controlador de primera elección para el tratamiento del asma persistente de cualquier grado de severidad (3). Estos medicamentos han demostrado mejorar la función pulmonar, disminuir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, la necesidad de medicamentos broncodilatadores y la hiperactividad bronquial (3). Los esteroides inhalados disponibles en la actualidad en Colombia son: beclometasona, budesonida, fluticasona y ciclesonida. A pesar de la disponibilidad en la actualidad de estos medicamentos controladores altamente efectivos, muchos pacientes asmáticos no alcanzan aún los objetivos terapéuticos debido a un inadecuado manejo de la enfermedad (4). Una importante proporción de hospitalizaciones y consultas al servicio de urgencias por crisis de asma son debidas a un pobre control de la enfermedad, debido a subdiagnóstico, inadecuado tratamiento y mala adherencia terapéutica (4-6).

Los tomadores de decisiones (médicos, formuladores de políticas, empresas promotoras de salud (EPS) y otros aseguradores), no sólo necesitan escoger terapias que sean clínicamente efectivas, sino que también necesitan considerar sus consecuencias económicas. El asma es una enfermedad que tiene un considerable impacto económico en los pacientes, los sistemas de salud y la sociedad en general (7). Del total de costos producidos por la enfermedad, se ha calculado que aproximadamente 60% es ocasionado por costos médicos directos (8), derivados estos principalmente del tratamiento farmacológico y del excesivo uso de los servicios de salud debido al pobre control de la enfermedad (9). Como resultado de la alta prevalencia del asma y los altos costos asociados con su inadecuado manejo, la elección entre los distintos tratamientos disponibles puede tener un alto impacto en los costos derivados de la enfermedad (10). Para conocer datos de efectividad clínica entre dos o más alternativas, en relación con sus consecuencias económicas, es necesario contar con datos de evaluaciones económicas completas, entre las cuales los análisis de costo-efectividad y de costo-utilidad son unos de los más utilizados (11).

Aunque en la literatura se han reportado varios estudios de costo-efectividad en asma (10, 12-17) hasta donde conocemos este tipo de estudios no se ha realizado en pacientes pediátricos con costos derivados de nuestro sistema de salud. Adicionalmente, en la mayoría de estos estudios, al realizar la evaluación económica, no se tomó en cuenta la naturaleza crónica-episódica del asma bronquial, en la cual de manera recurrente se alternan períodos libres de síntomas con períodos con síntomas respiratorios y/o con exacerbaciones agudas de la enfermedad y el hecho de que, en el mundo real, la efectividad clínica de los tratamientos para el asma puede verse comprometida debido a una baja adherencia terapéutica (18).

El objetivo del presente estudio fue estimar las razones incrementales de costo-utilidad (RICU) de tres esteroides inhalados no incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia que se pueden utilizar en el manejo farmacológico de pacientes pediátricos asmáticos colombianos: budesonida (Bcort®), fluticasona (Flixotide®) y ciclesonida (Alvesco®), cuando se les compara con el dipropionato de beclometasona (Beclivent®, Becloforte®, Bronconox®, Ciplematazon® y genéricos) que es el único esteroide inhalado incluido en el POS.

MÉTODOS

Diseño: modelo económico sanitario (MES) de costo-utilidad tipo modelo de Markov, estructurado sobre un análisis de decisiones (árbol de decisiones).

Estructura del modelo de Markov: se desarrolló un modelo económico sanitario (MES) estructurado sobre un análisis de decisiones (árbol de decisiones), para representar las diferentes alternativas de manejo enfrentadas y las consecuencias asociadas con cada una de éstas. Debido a la naturaleza crónica-episódica que caracteriza al asma bronquial, se utilizó el MES denominado modelo de Markov. En este modelo se asume que los pacientes se encuentran siempre en uno de un estado finito de estados de salud (denominados estados de Markov), los cuales deben ser exhaustivos y mutuamente excluyentes. Los acontecimientos se modelizan como pasos o transiciones de unos estados a otros, que se producen en períodos uniformes de tiempo (que se denominan ciclos de Markov), y con unas probabilidades de transición que dependen del estado en el que se encuentre el paciente en cada momento (19,20). En el modelo desarrollado para el presente estudio se asumió que los pacientes podían pasar desde y hacia cualquiera de los estados, es decir, se desarrolló un modelo con estados de Markov de tipo no absorbente. Además, debido a que es conocido que en las primeras sema-

nas de tratamiento se presenta un incremento progresivo del grado de efectividad de la terapia controladora (21) y que la adherencia terapéutica disminuye a medida que pasa el tiempo (18), se desarrolló un modelo de Markov tipo procesos de Markov, en el cual las probabilidades de transición varían con el tiempo (19).

En el modelo desarrollado en el estudio, se definieron tres estados de Markov, con base en las implicaciones económicas que pueden tener cada uno de ellos: «sin síntomas», «con síntomas, sin crisis», y «crisis asmática».

- **Sin síntomas:** el asma persistente no controlada produce sintomatología de forma recurrente y variable, consistente en tos, sibilancias, sensación de opresión torácica y disnea, desencadenados principalmente durante la noche, la actividad física y ciertos factores ambientales. Esto condiciona el uso frecuente de medicamentos denominados aliviadores, tales como los beta-2 agonistas de acción corta, dentro de los cuales el salbutamol, administrado mediante inhalador de dosis medida (IDM), es el más ampliamente utilizado. Los diferentes medicamentos controladores han demostrado, en grado variable, entre otros efectos, disminución en la frecuencia y severidad de esta sintomatología, disminuyendo, por lo tanto, el uso de medicamentos aliviadores.

El estado denominado «sin síntomas» se definió como los momentos de la enfermedad en que los pacientes no tienen síntomas respiratorios y, por lo tanto, no usan medicamentos aliviadores (salbutamol).

- **Con síntomas, sin crisis:** el asma persistente no controlada, además de producir la sintomatología mencionada en el apartado anterior, puede producir exacerbaciones agudas del grado de obstrucción bronquial o crisis asmáticas. Con el uso de las diferentes terapias controladoras los pacientes pueden aún persistir con un grado variable de síntomas respiratorios, pero no presentar estas exacerbaciones o crisis asmáticas. Estos pacientes, además de requerir el uso de medicamentos aliviadores, generalmente requieren un número mayor de consultas médicas, programadas o no programadas, que los pacientes «sin síntomas».

El estado denominado «con síntomas, sin crisis», se definió como los momentos de la enfermedad en que los pacientes presentan sintomatología respiratoria, sin llegar a presentar crisis asmáticas, y requieren, por lo tanto, uso frecuente de medicamentos aliviadores, y consultas médicas, programadas o no programadas, más frecuentes que los pacientes en el estado «sin síntomas».

- **Crisis asmática:** como se mencionó en el apartado anterior, el asma persistente no controlada además de producir la sintomatología respiratoria mencionada, puede producir exacerbaciones agudas del grado de obstrucción bronquial o crisis asmáticas. Estas crisis asmáticas pueden conllevar a un uso aún mayor de medicamentos aliviadores que en los pacientes «con síntomas, sin crisis», al uso de esteroides orales durante períodos variables de tiempo (lo más frecuente es el uso del esteroide oral prednisona durante cinco días), a un número mayor de consultas médicas no programadas que los pacientes «sin síntomas» y que los pacientes «con síntomas, sin crisis», a estancia en los servicios de urgencias y a hospitalizaciones durante períodos variables de tiempo, mientras se logra revertir la obstrucción bronquial. Estos últimos dos eventos tienen una elevada importancia, no sólo desde el punto de vista económico, sino también en la calidad de vida, tanto de los pacientes como de sus cuidadores. Los diferentes medicamentos controladores han demostrado, en grado variable, entre otros efectos, disminución en la frecuencia y severidad de estas crisis asmáticas, disminuyendo, por lo tanto, el uso de medicamentos aliviadores, la necesidad de la administración de esteroides orales, el número de consultas médicas no programadas, el uso de los servicios de urgencias y la necesidad de hospitalización.

El estado denominado «crisis asmática», se definió como los momentos de la enfermedad en que los pacientes presentan exacerbaciones agudas o crisis de asma, y requieren por lo tanto consultas médicas no programadas, uso frecuente de medicamentos aliviadores, uso de esteroides orales, estancia en el servicio de urgencias y hospitalizaciones.

La duración de los ciclos es una consideración importante en los modelos de Markov. La duración de estos ciclos de Markov debe representar, de una manera realista, los períodos de tiempo en los cuales pueden ocurrir cambios importantes en el estado de salud de los pacientes que padecen la enfermedad en cuestión. Aunque para muchas enfermedades crónicas es común y apropiado utilizar ciclos de un año o un mes de duración, debido a la naturaleza crónica-episódica que caracteriza al asma bronquial, pueden ocurrir cambios importantes en el estado de salud de los pacientes en períodos de tiempo más cortos. Por este motivo, y en concordancia con el tiempo utilizado en un estudio realizado con pacientes asmáticos adultos (12), en el presente modelo se definieron ciclos de Markov de una semana de duración. Se consideró que ciclos de mayor duración podrían complicar el análisis, pues en un ciclo podría ocurrir más de un evento importante desde el punto de vista clínico y económico, y ciclos de menor duración podrían no ser apropiados, pues las crisis asmáticas pueden durar varios días en resolverse.

El desenlace principal del estudio fue la variable denominada “años de vida ajustados por calidad” (AVAC).

Otro parámetro clínico que se incluyó en el modelo fue la adherencia de los pacientes a la terapia controladora. Es conocido que esta terapia controladora en asma es susceptible de baja adherencia debido, entre otras razones, a su larga duración, al uso de múltiples medicamentos, a los mitos que existen respecto a los esteroides y al uso prolongado de inhaladores y a los períodos asintomáticos con los que de manera típica cursa la enfermedad (18). Esta baja adherencia desde la perspectiva económica tiene un elevado impacto, debido a que aumenta la probabilidad de que se presenten exacerbaciones de la enfermedad y aumenta la necesidad del uso de los servicios de salud, lo que produce un importante impacto financiero en el sistema (10). Debido a que la baja adherencia terapéutica puede ocasionar una disminución en la efectividad terapéutica, se realizó un ajuste de la efectividad de cada uno de los tratamientos por su respectiva tasa de adherencia. Debido a que la relación entre adherencia y efectividad no ha sido claramente cuantificada en la literatura, para realizar este ajuste se utilizó una fórmula matemática derivada de la percepción de un grupo de expertos (tres neumólogos y dos alergistas), en relación con la efectividad de los tratamientos para el asma a diferentes grados de adherencia terapéutica (Tabla 1) (10). En esta fórmula se asume que la efectividad terapéutica se reduce siguiendo una curva exponencial cuando la adherencia disminuye hasta 30%, después de lo cual disminuye en forma lineal (10). Las consecuencias de esta disminución en la adherencia y en la efectividad terapéutica se incluyeron de forma implícita en el modelo. Es decir, la adherencia no se incluyó en el modelo como un parámetro adicional, sino que se estimó el grado de adherencia para cada uno de los medicamentos incluidos en el modelo y se utilizó la mencionada fórmula matemática para realizar el ajuste entre adherencia y efectividad terapéutica. Además, debido a que la disminución en la adherencia terapéutica tiene repercusiones, no sólo en la efectividad terapéutica sino también en el costo

Tabla 1. Relación entre efectividad y adherencia terapéutica.

<p>† Efectividad = TA*</p> <p>‡ Efectividad = 1 - exp (-5 x (TA - 0,2287))</p>
--

* TA: Tasa de adherencia; † Cuando la tasa de adherencia es ≤ 30%; ‡ Cuando la tasa de adherencia es > 30%.

de los medicamentos, estos se redujeron proporcionalmente de acuerdo con las tasas de adherencia estimadas. La efectividad y los costos de los medicamentos ajustados por las tasas de adherencia se incorporaron posteriormente en el modelo.

Debido a la incertidumbre en los costos que implica el tratamiento de los efectos adversos de los diferentes medicamentos incluidos en el modelo y al hecho de que el tratamiento de los efectos adversos para cualquiera de estos medicamentos es responsable de sólo una pequeña parte de los costos totales del tratamiento del asma (<1% de los costos totales del tratamiento del asma) (26), no se incluyeron los costos asociados con el tratamiento de los efectos adversos en el presente modelo de costo-efectividad.

La representación gráfica como árbol de decisiones del modelo utilizado en el estudio, se presenta sólo para la beclometasona. Esta estructura es la misma para todos los demás esteroides inhalados incluidos en el modelo (Figura 1). La representación gráfica, como diagrama de influencias del modelo de Markov, utilizado en el estudio se presenta en la figura 2.

El árbol de decisiones se generó empleando el programa TreeAge Pro versión 2008® (TreeAge Software, Inc).

Intervenciones: administración de uno de los siguientes esteroides en inhalador de dosis medida (IDM): dipropionato de beclometasona, budesonida, fluticasona y ciclesonida.

Horizonte de tiempo: 12 meses.

Perspectiva: tercer pagador que en Colombia es, en la mayoría de los casos, una Empresa Promotora de Salud (EPS) o una Administradora de Régimen Subsidiado (ARS).

Población: se definieron aspectos de la población para establecer los criterios de selección de los artículos relevantes, en la búsqueda de la literatura necesaria para calcular las probabilidades transicionales del modelo, y para efectos de describir el grupo de pacientes en quienes se podrán aplicar los modelos económicos desarrollados y a quienes aplican las razones de costo-efectividad y costo-utilidad calculadas.

Con el objeto de identificar estudios potencialmente relevantes para el estudio, se condujeron búsquedas en las bases de datos electrónicas MEDLINE (julio de 1966 hasta marzo de 2008), EMBASE (1974 hasta marzo de 2008), el Registro Cochrane de Experimentos Clínicos (CENTRAL) - Issue 2/2008, y LILACS (1982 hasta marzo de 2008). La búsqueda electrónica en

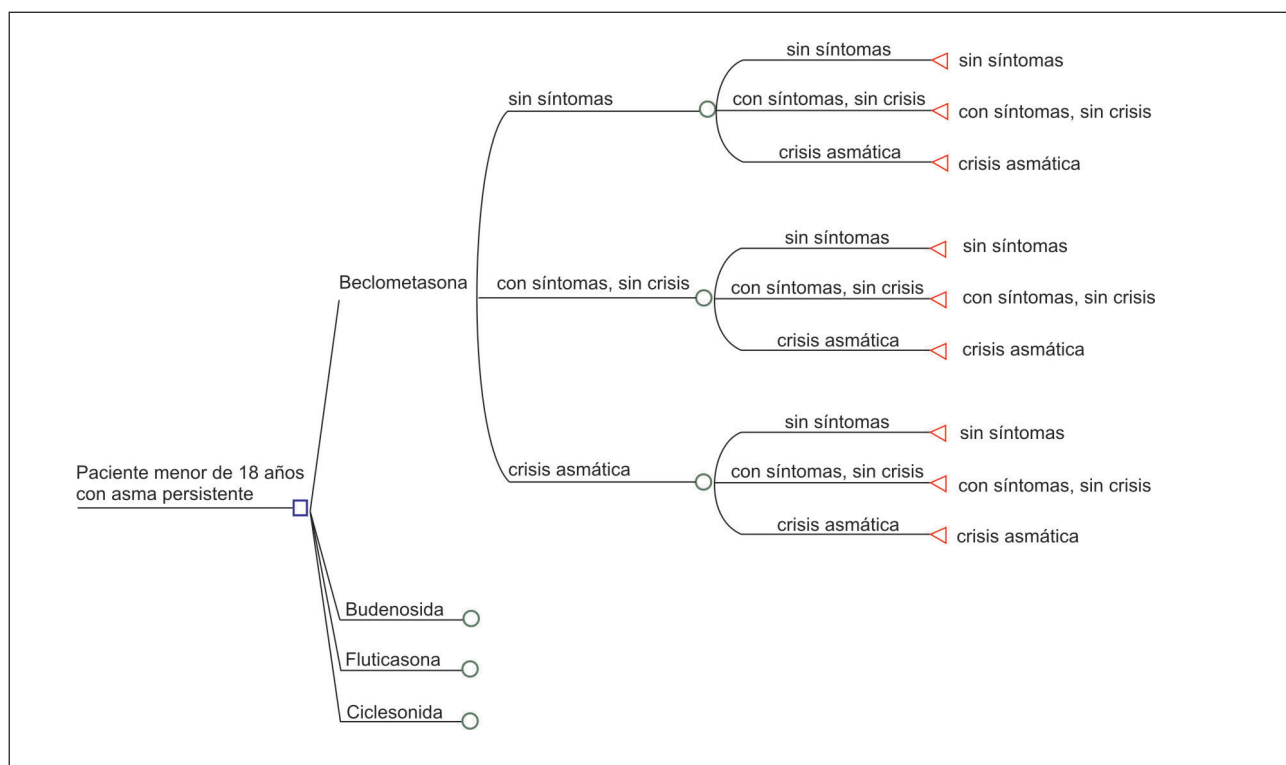


Figura 1. Representación gráfica, como árbol de decisiones, del modelo de Markov utilizado en el estudio.

MEDLINE se realizó utilizando los siguientes términos MeSH y los siguientes conectores: beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR ciclesonide AND asthma, eligiendo sólo estudios realizados en humanos menores de 18 años. Se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados o estudios observacionales realizados con pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de asma persistente de cualquier grado de severidad, que comparan la eficacia de uno o más de los medicamentos incluidos en el modelo (comparados entre ellos o con placebo) y que incluyen los desenlaces porcentaje de días libres de síntomas y/o probabilidad de presentar crisis asmáticas. Se excluyeron estudios realizados con pacientes sin claro diagnóstico de asma, pacientes mayores de 18 años, estudios que administran los esteroides como inhaladores de polvo seco, que utilizan budesonida o beclometasona en suspensión para nebulizar, mezclas fijas de esteroides inhalados con beta-2 agonistas de acción corta (por ejemplo beclometasona-salbutamol), o que utilizan hidrofluoroalkano (HFA) como propelente en el IDM de beclometasona (no se encuentra disponible en el país en la actualidad).

Cuando era el caso, los revisores hicieron explícitas las razones para excluir cada uno de los estudios evaluados. En caso de desacuerdo se llegó a consenso mediante la discusión de las razones para su inclusión o exclusión. De la misma forma, la valoración de la calidad metodológica de los estudios seleccionados y la extracción de los datos de los estudios incluidos fueron realizadas de manera independiente por dos evaluadores. Sólo se incluyeron los estudios que se

consideró tenían una alta calidad metodológica. Se midió el grado de acuerdo a lo largo de todo el proceso, mediante el uso del estimativo kappa.

Fuentes de información de utilidad

Probabilidades transicionales del modelo: las probabilidades de transición del modelo se calcularon según el método propuesto por Briggs A y cols. (23). En primer lugar, se calcularon las probabilidades transicionales «basales» para pacientes sin tratamiento controlador o que recibieron placebo. Estas probabilidades basales se derivaron del juicio crítico de la mejor evidencia disponible y de la discusión con expertos locales.

La probabilidad transicional basal del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «crisis asmática», se derivó del promedio ponderado de la probabilidad de presentar crisis asmáticas que tuvieron los pacientes de la rama placebo de los estudios, que incluyeron el placebo como comparador, y que midieron este desenlace. Debido a que estos estudios fueron realizados en períodos de tiempo diferentes y que este tiempo puede tener influencia en la probabilidad de que se presenten crisis asmáticas (a mayor tiempo de duración del estudio, hay un mayor tiempo de observación de los pacientes y una mayor probabilidad acumulada de que presenten crisis asmáticas), se realizó un ajuste para convertir la probabilidades de crisis asmática de cada estudio a probabilidades semanales (debido a que se definieron ciclos de Markov de una semana de duración). Para realizar este ajuste, se calculó el cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio:HR) subyacente de cada estudio, y asumiendo que semanal (m) fue constante a lo largo de toda la duración del mismo, se calculó la probabilidad semanal de que se presentaran crisis asmáticas mediante el uso de la siguiente fórmula (20,24):

$$P(t) = 1 - \exp(-\mu t)$$

donde t es el tiempo para el cual se calcula la probabilidad (en este caso t=1 debido a que se calculó la probabilidad para una semana). El valor de m se derivó de la siguiente fórmula:

$$\mu = \frac{-\ln[1 - P(t)]}{t}$$

donde P(t) es la probabilidad de crisis asmática durante el tiempo que duró el estudio y t es el número de semanas de duración del mismo.

Las probabilidades basales del estado «sin síntomas» al estado «sin síntomas», del estado «sin síntomas» al estado «crisis asmática», del estado «crisis asmática» al estado «con síntomas, sin crisis» y del estado «crisis asmática» al estado «crisis asmática»

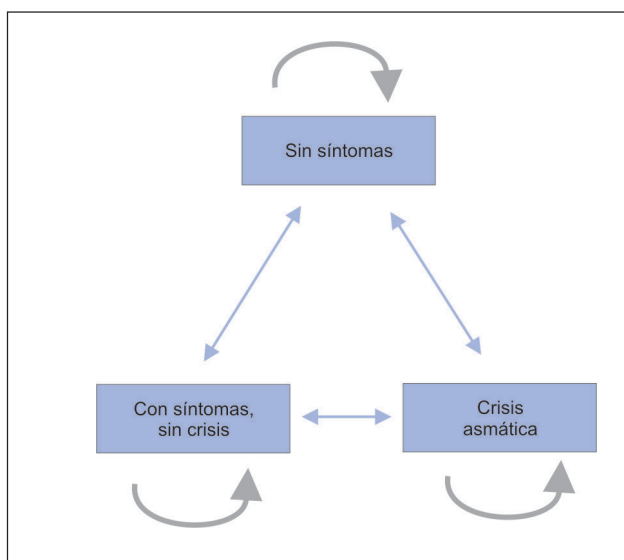


Figura 2. Representación gráfica como diagrama de influencias del modelo de Markov utilizado en el estudio.

se derivaron de estudios observacionales. Finalmente para completar el resto de la matriz de probabilidades transicionales basales, se calculó la diferencia de uno (1) menos la suma de probabilidades de la misma fila (las probabilidades de cada fila deben sumar uno) (23).

Posteriormente, se calcularon las probabilidades transicionales para cada uno de los esteroides inhalados incluidos en el modelo, mediante el ajuste de las probabilidades transicionales basales. Para realizar este ajuste, en primer lugar se multiplicó la probabilidad basal de presentar crisis asmáticas por la razón de posibilidades (odds ratio: OR) calculado para este mismo desenlace en cada uno de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas Cochrane que comparan cada uno de los esteroides inhalados con placebo. En segundo lugar, para determinar las probabilidades transicionales hacia el estado «sin síntomas» para cada uno de los esteroides inhalados, se calculó el promedio ponderado del porcentaje de días libres de síntomas, de los estudios que reportaron este desenlace en esta forma. Finalmente, para completar el resto de la matriz de probabilidades transicionales para cada uno de los esteroides inhalados, se calculó la diferencia de uno (1) menos la suma de probabilidades de la misma fila (las probabilidades de cada fila deben sumar uno) (23).

Hay situaciones en las cuales los valores de las probabilidades de ciertas variables pueden variar a través del tiempo o con los diferentes ciclos de Markov (variables tiempo-dependientes). En el modelo desarrollado en el presente estudio, se incorporaron dos de estas variables tiempo-dependientes. En primer lugar, hay estudios que han reportado un similar grado de control global de síntomas cuando comparan diferentes esteroides inhalados, pero este grado de control se alcanza más rápidamente con ciertos esteroides inhalados que con otros. En segundo lugar, se ha demostrado que la adherencia terapéutica a los esteroides inhalados, disminuye a lo largo del tiempo después de que se indica su uso. Por lo tanto, las probabilidades hacia el estado «sin síntomas» y el grado estimado de adherencia terapéutica para cada uno de los esteroides inhalados, se incluyeron en el modelo como variables tiempo-dependientes.

Los datos de utilidad para cada uno de los estados del modelo, se derivaron de las utilidades reportadas por Chiou CF y cols con el uso del *Pediatric Asthma Health Outcome Measure* (PAHOM) (25). Mediante la valoración de cada uno de los tres dominios que evalúa este instrumento (síntomas, emociones y actividad), y tomando como base el dominio de los síntomas, se calcularon las siguientes utilidades promedio para cada uno de los estados del modelo: sin síntomas (1) con síntomas, sin crisis (0,7), y crisis asmática (0,27).

Costos: Los precios de los medicamentos se obtuvieron de los valores en pesos de adquisición de las diferentes presentaciones de los esteroides inhalados patentados (beclometasona - Beclovent®, Becloforte®, budesonida -Bcort®, fluticasona -Flixotide®, y ciclesonida -Alvesco®), y de los rangos de precios de las beclometasonas genéricas, obtenidos de las principales farmacias de la ciudad que tienen convenios con las EPS. El costo promedio diario de las dosis apropiadas para tratar pacientes con asma persistente, de cualquier grado de severidad, fue calculado de acuerdo con las guías de manejo establecidas (3) y según el concepto de los asesores de este análisis. Para la beclometasona se definieron dosis entre 100 y 1.000 mcg al día, para la budesonida dosis entre 100 y 1.000 mcg al día, para la fluticasona dosis entre 100 y 500 mcg al día y para la ciclesonida dosis entre 80 y 320 mcg al día.

Para determinar los costos del uso de los servicios de salud por asma, tales como consultas médicas no programadas, estancia en el servicio de urgencias y hospitalizaciones debidas a crisis asmáticas, se obtuvieron las tarifas vigentes para el año 2007 de la Clínica Infantil Colsubsidio en la ciudad de Bogotá, las cuales fueron evaluadas por el grupo de expertos consultados. Para este propósito, se utilizó la infraestructura de los departamentos de estadística, facturación y sistemas de la Clínica, y se revisaron las facturas de los pacientes menores de 18 años, que requirieron estancia en el servicio de urgencias u hospitalización por crisis de asma, en el período comprendido entre enero y junio de 2007.

Con el objeto de establecer los costos asociados con estancia en el servicio de urgencias y con hospitalizaciones por crisis agudas de asma, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

1. Internación: comprende los siguientes servicios básicos:
 - Médico hospitalario de piso.
 - Enfermera.
 - Auxiliar de enfermería.
 - Uso de la infraestructura física y de la dotación propia del servicio (bomba de infusión, menaje, mobiliario, etc.).
 - Dotación básica de elementos de enfermería necesarios para la realización de las actividades relacionadas con la higiene, control de signos vitales (temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y presión arterial), valoración de talla y peso, administración de medicamentos por vía tópica u oral y elementos de protección personal, necesarios para el manejo de pacientes de cuidado especial.

- Material de curación y soluciones desinfectantes.
 - Registro de pulsooximetría.
 - Determinación de régimen nutricional adecuado para el estado del paciente.
 - Suministro de ropa de cama.
 - Aseo.
 - Servicios públicos.
 - Servicios y recursos de la entidad hospitalaria para comodidad del paciente (ascensores, calderas, llamado de enfermeras, teléfono local, etc).
2. Consultas
 3. Medicamentos
 4. Insumos
 5. Imágenes diagnósticas
 6. Laboratorio clínico
 7. Procedimientos de enfermería
 8. Procedimientos médicos quirúrgicos y no quirúrgicos
 9. Apoyo terapéutico
 10. Ambulancia
 11. Otros apoyos diagnósticos

Para el presente estudio se consideró el punto de vista del pagador, bajo la definición del gasto generado por la IPS (Institución Prestadora de Salud) a la EPS (Empresa Promotora de Salud) derivada de la atención al usuario que consulta por asma, es decir, el valor que es pagado a la IPS por la EPS según la factura y cuenta de cobro generados.

Los costos no incluyeron tasa de descuento, teniendo en cuenta que el horizonte temporal elegido fue de 12 meses.

Todos los costos fueron medidos en pesos colombianos de 2007-2008 (un dólar: \$1.800 pesos colombianos).

Análisis de sensibilidad: La consistencia de las conclusiones obtenidas se evaluó mediante la realización de análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Para el análisis de sensibilidad determinístico se realizaron análisis de sensibilidad de una vía, para cada una de las variables incorporadas, en el modelo. De esta forma se pudieron determinar las variables críticas, es decir, cuáles tienen un rango de valores que, al modificarse, afectan los resultados globales del modelo. Este análisis se realizó para los costos y para los parámetros de efectividad clínica. Como regla general, y para darle amplitud al análisis de sensibilidad, como límites bajo y alto de las probabilidades transicionales

se tomaron la mitad y el doble, respectivamente, de estas probabilidades.

Para el análisis de sensibilidad probabilístico se realizaron simulaciones de Montecarlo de 2º orden. Para este análisis se especificaron las distribuciones de los parámetros, de acuerdo con el tipo de parámetro en cuestión y con su variabilidad (distribución *a priori*). Posteriormente, para cada simulación de Montecarlo se tomaron valores aleatorios de estas distribuciones y se generaron análisis de costo-utilidad basados en estos valores. Se realizaron tres simulaciones de Montecarlo, cada una de ellas con 10.000 sujetos hipotéticos asignados a cada una de las cuatro opciones terapéuticas. Estos resultados se utilizaron para obtener el plano de costo-efectividad y la curva de aceptabilidad. El primero consiste en la representación en un plano del costo incremental y de la efectividad (utilidad) incremental de cada simulación (26). La curva de aceptabilidad se basa en el cálculo del porcentaje de simulaciones en las que la(s) alternativa(s) estudiada(s) tiene(n) una razón de costo-efectividad incremental inferior al umbral para diferentes valores de éste. Este porcentaje también se refiere a la probabilidad de cometer un error cuando aceptamos una estrategia (y rechazamos otra). La curva de aceptabilidad se obtiene al graficar este cálculo en función del valor del umbral (27).

El beneficio neto incremental (BNI) es una medida derivada de la decisión de costo-efectividad (28,29):

$$BNI = (U \times E_i) - C_i$$

donde U es el umbral, E_i la efectividad incremental (expresada en AVAC) y C_i el costo incremental. La estrategia preferida es la que tiene el mayor beneficio neto medio, en el conjunto de todas las simulaciones.

A partir del beneficio neto se calcula el valor esperado de la información perfecta (VEIP) (30). Como se mencionó, la curva de aceptabilidad muestra la probabilidad de cometer un error cuando aceptamos una estrategia (y rechazamos otra). En consecuencia, más información reduciría la posibilidad de un error y, por lo tanto, aumentaría el beneficio a la sociedad, siempre y cuando los costos de obtener dicha información sean menores que los beneficios. El valor de la información perfecta (VEIP) es el valor máximo que el decisor debería pagar para eliminar toda la incertidumbre en la decisión. El VEIP también da una medida de la pérdida de oportunidad. Esta es la diferencia entre el máximo beneficio neto alcanzable (con información perfecta) y el beneficio neto asociado a la estrategia favorita. La pérdida de oportunidad se calcula, para cada simulación, como la diferencia entre el beneficio máximo alcanzable en esa simulación y el beneficio neto de la estrategia favorita. Posteriormente, se calcula el VEIP

por paciente que corresponde a la pérdida de oportunidad media de todas las simulaciones. Finalmente, el valor del VEIP total se obtiene de multiplicar el VEIP por paciente y el número de personas que se beneficiarán de la estrategia (prevalencia de la entidad a estudio). El VEIP total equivale al límite máximo del costo de adquisición de más información. Si el VEIP es grande, es una señal para que el decisor busque otra alternativa que no se haya considerado (31).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Clínica Infantil Colsubsidio.

RESULTADOS

Posterior a la realización de la búsqueda electrónica, se identificaron 1.570 referencias bibliográficas. Los títulos y resúmenes identificados mediante la búsqueda electrónica fueron valorados de manera independiente por dos revisores para determinar su elegibilidad para ser revisados en texto completo, de acuerdo con los criterios previamente expuestos. Esto permitió excluir 1.515 títulos. Se revisaron los 55 estudios restantes en texto completo, para su posible inclusión. Finalmente, debido a que los demás estudios revisados en texto completo no cumplieron con los criterios de

elegibilidad previamente expuestos, se incluyeron 29 estudios de los cuales 24 se utilizaron para el cálculo de las probabilidades transicionales (32-55), tres para la estimación del grado de adherencia (56,57,59), y tres estudios para la estimación del momento en que se alcanza el máximo control de síntomas con cada uno de los medicamentos incluidos en el modelo (45,60,61) (uno de estos últimos también se utilizó para el cálculo de las probabilidades transicionales). El valor mínimo del estimativo kappa, para medir el grado de acuerdo entre los dos revisores a lo largo de todo el proceso de selección de la evidencia, fue de 0,8.

Para determinar las probabilidades transicionales de cada uno de los esteroides inhalados incluidos en el modelo, en primer lugar se calcularon las probabilidades transicionales basales o para pacientes con placebo o sin tratamiento. La probabilidad transicional basal del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «sin síntomas» (0,314), se derivó del promedio ponderado de la probabilidad de presentar días libres de síntomas que tuvieron los pacientes de la rama placebo, de los estudios que incluyeron el placebo como comparador, y que midieron este desenlace (32-35). La probabilidad transicional basal del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «crisis asmática» (0,025) se derivó

Tabla 2. Probabilidades transicionales basales, con beclometasona, budesonida, fluticasona y ciclesonida para pacientes pediátricos con asma persistente.

Transición de:	Transición a		
	sin síntomas	con síntomas, sin crisis	crisis asmática
Sin síntomas			
Basal	0,417	0,569	0,013
Beclometasona	0,899	0,097	0,004
Budesonida	0,769	0,227	0,003
Fluticasona	0,910	0,087	0,002
Ciclesonida	0,776	0,221	0,002
Con síntomas, sin crisis			
Basal	0,314	0,660	0,025
Beclometasona	0,817	0,175	0,007
Budesonida	0,699	0,294	0,006
Fluticasona	0,828	0,168	0,004
Ciclesonida	0,705	0,291	0,004
Crisis asmática			
Basal	0,105	0,724	0,170
Beclometasona	0,274	0,674	0,051
Budesonida	0,234	0,723	0,041
Fluticasona	0,278	0,694	0,027
Ciclesonida	0,237	0,729	0,034

del promedio ponderado de la probabilidad de presentar crisis asmáticas que tuvieron los pacientes de la rama placebo, de los estudios que incluyeron el placebo como comparador, y que midieron este desenlace (32-34,36-38). Las probabilidades basales del estado «sin síntomas» al estado «sin síntomas», del estado «sin síntomas» al estado «crisis asmática», del estado «crisis asmática» al estado «con síntomas, sin crisis» y del estado «crisis asmática» al estado «crisis asmática» se derivaron de dos estudios observacionales que analizaron estos desenlaces en períodos de una a dos semanas (39,40). Finalmente, para completar el resto de la matriz de probabilidades transicionales basales, las probabilidades transicionales del estado «sin síntomas» al estado «con síntomas, sin crisis», del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «con síntomas sin crisis», y del estado «crisis asmática» al estado «sin síntomas», se calcularon como la diferencia de uno (1) menos la suma de probabilidades de la misma fila (las probabilidades de cada fila deben sumar uno) (23) (Tabla 2).

Posteriormente, se calcularon las probabilidades transicionales para cada uno de los esteroides inhalados incluidos en el modelo, mediante el ajuste de las probabilidades transicionales basales. Para realizar este ajuste, en primer lugar se multiplicó la probabilidad basal de presentar crisis asmáticas por la razón de posibilidades (odds ratio: OR) calculado para este mismo desenlace en cada uno de los metaanálisis de las revisiones sistemáticas Cochrane, que comparan cada uno de los esteroides inhalados con placebo (41-43). Debido a que la revisión sistemática de Cochrane que compara a la ciclesonida con placebo no resume cuantitativamente este desenlace (44), para determinar la probabilidad de presentar crisis asmática para la ciclesonida se ajustó el OR del metaanálisis que compara fluticasona con placebo (43), con base en la probabilidad de crisis asmáticas en un estudio que comparó este desenlace en pacientes a los que se les administró fluticasona con pacientes a los que se les administró ciclesonida (45).

En segundo lugar, para determinar las probabilidades transicionales hacia el estado «sin síntomas» para cada uno de los esteroides inhalados, se calculó el promedio ponderado del porcentaje de días libres de síntomas, de los estudios que reportaron este desenlace en esta forma. Se calculó una probabilidad de presentar días libres de síntomas de 81,7% para la beclometasona (46-51), de 71,5% para la budesonida (32-34,48,52-54), de 82,8% para la fluticasona (45,46,50,55), y de 70,5% para la ciclesonida (35,45,53,54). Para el cálculo de las probabilidades transicionales del estado «sin síntomas» hacia el estado «sin síntomas», se asumieron probabilidades 10% mayores que las probabilidades del estado «con sínto-

mas, sin crisis» hacia el estado «sin síntomas» para cada uno de los esteroides inhalados. Este porcentaje de mayor probabilidad se discutió con expertos locales y fue sometido, al igual que las demás probabilidades transicionales, a un amplio análisis de sensibilidad.

Finalmente, para completar el resto de la matriz de probabilidades transicionales de cada uno de los esteroides inhalados, las probabilidades transicionales del estado «sin síntomas» al estado «con síntomas, sin crisis», del estado «con síntomas, sin crisis» al estado «con síntomas sin crisis», y del estado «crisis asmática» al estado «con síntomas, sin crisis», se calcularon como la diferencia de uno (1) menos la suma de probabilidades de la misma fila (las probabilidades de cada fila deben sumar uno) (23) (Tabla 2).

Otro parámetro clínico que se incluyó en el modelo fue la adherencia de los pacientes a la terapia controladora. Esta adherencia no se incluyó en el modelo como un parámetro adicional, sino que se estimó el grado de adherencia para cada uno de los esteroides inhalados y se realizó un ajuste entre la adherencia, la efectividad terapéutica y los costos de cada uno de las alternativas terapéuticas analizadas, mediante las fórmulas presentadas en la tabla 1. Para estimar este grado de adherencia se utilizaron los datos de los primeros 12 meses del estudio de Johansson G y cols, en el que se midió la adherencia al uso de budesonida o placebo durante 27 meses (56). Además, se tuvo en cuenta que uno de los factores que mejora la adherencia a las terapias es la simplificación de los regímenes terapéuticos, habiéndose demostrado una mejor adherencia terapéutica a los esteroides inhalados cuando se administran en una sola dosis diaria que cuando se administran en dos dosis al día (56). Por este motivo, y conociendo que mientras la budesonida y la ciclesonida se pueden administrar una sola vez al día, y la beclometasona y la fluticasona deben administrarse en dos dosis diarias (58), se asumió un grado de adherencia 15% menor para los dos últimos medicamentos respecto a los dos primeros, con base en los datos de un estudio de Mallol J y cols, en el que se comparó el grado de adherencia al uso de budesonida administrada una o dos veces al día en pacientes pediátricos asmáticos (59). Se asumieron por lo tanto en el modelo porcentajes de adherencia de 77%, 54% y 53% para los meses 3, 9 y 12 de tratamiento con beclometasona y fluticasona, y de 88%, 62% y 61% en los mismos períodos de tiempo para el tratamiento con budesonida y ciclesonida.

Además del grado de adherencia a través del tiempo, el momento en el que se alcanza el máximo nivel de control de síntomas con cada uno de los esteroides inhalados, también se incluyó en el modelo como una variable tiempo-dependiente. Con base en los estudios

que reportaron el desenlace en esta forma, se asumió un máximo nivel de control de síntomas para la fluticasona a las cuatro semanas (60), para la beclometasona a las seis semanas (61) y para la budesonida a las siete semanas (60). Para la ciclosonida no se encontró este desenlace reportado en esta forma, por lo que se asumió un tiempo de cuatro semanas, igual al de la fluticasona, basado en un estudio de equivalencia, el cual mostró que los dos medicamentos tienen un grado de control de síntomas similar (45).

Para establecer el consumo aproximado de recursos de cada una de los estados definidos en el modelo, en primer lugar se identificaron todos los pacientes menores de 18 años que requirieron estancia en el servicio de urgencias u hospitalización en la Clínica Infantil Colsubsidio en la ciudad de Bogotá, en el período de tiempo comprendido entre enero y junio de 2007, con diagnóstico presuntivo de crisis aguda de asma bronquial. Se revisaron las facturas de un total de 512 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de egreso de asma bronquial [con código internacional de enfermedades (CIE-10): J450, J451, J458, J459, J46X].

La edad promedio de los pacientes de las historias clínicas revisadas fue de $5,8 \pm 3,9$ años. Los costos generados por pacientes que requirieron atención hospitalaria hasta por un período máximo de 24 horas, se consideraron dentro del grupo de estancia en el servi-

cio de urgencias, y los que requirieron atención por un período de tiempo mayor, se consideraron dentro del grupo hospitalización. Del total de historias clínicas revisadas, 91 (17,8%) correspondieron a estancias en el servicio de urgencias, y 421 (82,2%) a hospitalizaciones. La duración promedio de las hospitalizaciones fue de $3,1 \pm 2,2$ días, con un rango de 1 a 16 días. Debido a la forma de distribución y a la variabilidad de la variable costos, se consideró más adecuado el uso de la mediana y el rango intercuartílico (RIC) como medidas de tendencia central y de dispersión. La mediana (RIC) del costo del grupo de pacientes que requirió estadía en el servicio de urgencias fue de \$247.606 (199.098 - 293.008), y la del grupo que requirió hospitalización fue de \$536.325 (387.837,5 - 903.879). Del total de pacientes, 5 (1%) requirieron manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos; la mediana y el rango de los costos generados por este grupo de pacientes fue de \$7'162.281, con un rango de \$2'526.305 a \$30'652.758.

Los costos unitarios de los medicamentos y servicios, con sus respectivos límites superior e inferior, se presentan en la tabla 3.

Los porcentajes de participación de consumos de cada uno de los rubros considerados en el análisis de costos, para los dos grupos de pacientes, se presentan en la tabla 4.

Tabla 3. Costos unitarios de los medicamentos y servicios.

Medicamentos o servicio	Costo unitario	Valor inferior	Valor superior
Medicamentos controladores*			
Beclometasona	\$226/día	\$72/día	\$380/día
Budesonida	\$2099/día	\$398/día	\$3800/día
Fluticasona	\$1702/día	\$707/día	\$2697/día
Ciclesonida	\$1941/día	\$1099/día	\$2783/día
Medicamentos para crisis asmáticas			
Salbutamol IDM	\$17,2/descarga	\$12/descarga	\$22.5/descarga
Prednisona oral x 5 mg	\$258/tableta	\$237/tableta	\$280/tableta
Consulta médica no programada	\$13.956	\$11.920	\$15.993
Estancia en el servicio de urgencias	\$247.606	\$80.814	\$522.957
Hospitalización por crisis asmática	\$536.325	\$188.974	\$30'652.758

*Para el cálculo del costo diario promedio de cada medicamento controlador, se consideraron dosis diarias de beclometasona de 100 a 1.000 mcg/día, de budesonida de 100 a 1.000 mcg/día, de fluticasona de 100 a 500 mcg/día y de ciclosonida de 80 a 320 mcg/día. Para el cálculo de las dosis menores se consideraron los costos de las presentaciones de menor concentración (beclometasona 50 mcg, budesonida 50 mcg, fluticasona 50 mcg y ciclosonida 80 mcg por descarga) y para el cálculo de las dosis mayores se consideraron los costos de las presentaciones de mayor concentración (beclometasona 250 mcg, budesonida 200 mcg, fluticasona 250 mcg y ciclosonida 160 mcg por descarga).

Tabla 4. Porcentajes de participación de consumos de los rubros considerados en el análisis de costos, en el grupo de pacientes que requirió estancia en el servicio de urgencias y el que requirió hospitalización por asma.

Concepto	Participación grupo estancia en urgencias	Participación grupo hospitalización
Internación	25,21%	34,07%
Consultas	22,07%	13,04%
Medicamentos	34,20%	28,96%
Insumos	8,80%	6,47%
Imagenología	2,67%	1,91%
Laboratorio clínico	0,68%	1,98%
Procedimientos de enfermería	5,33%	12,41%
Procedimientos médicos	0%	0,03%
*Apoyo terapéutico	0,19%	0,65%
Ambulancia	0,76%	0,36%
Otros apoyos diagnósticos	0,07%	0,10%

* Procedimientos médicos quirúrgicos y no quirúrgicos.

El uso de recursos y costos semanales asociados con cada uno de los estados de salud del modelo se presenta en la tabla 5. Para determinar el costo generado por uso de servicios de salud en el estado «crisis asmática», se calculó el promedio ponderado del costo de la estancia en el servicio de urgencias, de hospitalización en pisos y de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos, basado en el porcentaje de pacientes que requirieron hospitalización en pisos (81,2%), estancia en el Servicio de Urgencias (17,8%) y hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos (1%), de las historias clínicas revisadas. Para el cálculo de la dosis diaria de prednisona necesaria para el tratamiento en el estado «crisis asmática», se tomó como caso base la edad promedio de los pacientes de las historias clínicas revisadas (5,8 ± 3,9 años) (Tabla 5).

ANÁLISIS DEL CASO BASE

Se tomó como caso base para la evaluación económica el escenario con los parámetros descritos, usando un horizonte temporal de año. Al realizar el análisis de costo-utilidad, se evidenció que mientras que la estrategia beclometasona es la menos costosa (costo promedio por paciente durante los 12 meses: \$314.036), la estrategia budesonida es la más costosa (costo promedio por paciente durante los 12 meses: \$914.809), y que mientras que la estrategia más efectiva es la fluticasona (0,9325 años de vida ajustados por calidad en promedio por paciente durante los 12 meses), la estrategia menos efectiva es la budesonida (0,8999 años de vida ajustados por calidad en promedio por paciente durante los 12 meses) (Tabla 6). Al determinar las razo-

nes incrementales de costo-utilidad (RICU) tomando como base la estrategia menos costosa (beclometasona), las estrategias ciclesonida y budesonida están dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última estrategia (Figura 3). Al excluir a las estrategias dominadas, queda la estrategia fluticasona, la cual es más efectiva, pero también más costosa que la estrategia beclometasona. Al comparar la estrategia fluticasona con la estrategia beclometasona, se calculó una razón incremental de costo-utilidad (RICU) promedio de \$58'672.561 por AVAC (Tabla 6).

La influencia de la incertidumbre de los datos sobre los resultados del modelo se evaluó mediante la realización de análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

Para el análisis de sensibilidad determinístico se realizó un número importante de pruebas de una vía con los diferentes valores de probabilidades transicionales, cantidad de uso y costos de los medicamentos para tratar las crisis asmáticas y los costos derivados del uso de los servicios de salud. Para efectos del análisis de sensibilidad se ingresaron al mismo tiempo los valores máximos y mínimos de cada variable.

Adicionalmente, se condujeron análisis de dos vías que permitieron medir la influencia de la incertidumbre de los datos de dos variables al mismo tiempo sobre los resultados del modelo.

Al realizar un análisis de sensibilidad de tornado, incluyendo todas las variables al mismo tiempo en el

Tabla 5. Uso de recursos y costos semanales asociados con los diferentes estados de salud del modelo.

Estado de salud	Recursos incluidos	Costo semanal por paciente			
		Beclometasona	Budesonida	Fluticasona	Ciclesonida
Sin síntomas	Medicamento controlador	\$ 1.582	\$ 14.693	\$ 11.914	\$ 13.587
Con síntomas, sin crisis *	Medicamento controlador, medicamento aliviador, consulta médica no programada	\$ 4.290	\$ 17.400	\$ 14.622	\$ 16.295
Crisis asmática †	Medicamento controlador, consulta médica no programada, medicamento aliviador, esteroide sistémico, estadía en urgencias, hospitalización.	\$ 767.177	\$ 780.288	\$ 777.509	\$ 779.182

* Para el estado «con síntomas, sin crisis» se asumió un uso de salbutamol de dos descargas, cada seis horas, durante toda la semana y una consulta médica no programada cada dos meses.

† Para el estado «crisis asmática» se asumió un uso de salbutamol en «esquema de crisis» (dos descargas cada 20 minutos durante una hora, luego dos descargas cada hora durante dos horas, luego dos descargas cada dos horas durante seis horas, luego dos descargas cada cuatro horas durante 48 horas y finalmente dos descargas cada seis horas durante el resto de la semana) y un uso de prednisona de 1 mg/kg/día durante cinco días.

Tabla 6. Análisis de costo-utilidad.

Estrategia	Costo	Costo incremental	Utilidad*	Utilidad incremental	C/U †	RICU ‡
Beclometasona	\$314.036		0,9262		\$339.043	
Fluticasona	\$683.866	\$369.830	0,9325	0,0063	\$733.332	\$58'672.561
Ciclesonida	\$799.105	\$115.238	0,9051	-0,0274	\$882.850	(Dominada)
Budesonida	\$914.809	\$230.943	0,8999	-0,0326	\$1'016.545	(Dominada)
Sin estrategias dominadas (simples o extendidas)						
Beclometasona	\$314.036		0,9262		\$39.043	
Fluticasona	\$683.866	\$369.830	0,9325	0,0063	\$733.332	\$58'672.561

* Utilidad medida como años de vida ajustados por calidad (AVAC). † Razón promedio de costo-utilidad. ‡ Razón incremental de costo-utilidad.

análisis de sensibilidad, se determinó que las variables que más tienen influencia en los resultados del modelo son el costo de la crisis asmática, la probabilidad de crisis asmática con el uso de beclometasona, y el precio de la beclometasona (Figura 4).

Al analizar el rango del costo de la crisis asmática en un análisis de sensibilidad de una vía, se evidencia que la razón incremental de costo-utilidad (RICU) de la estrategia fluticasona respecto a la estrategia beclometasona, disminuye a medida que aumenta el

costo de la crisis asmática, hasta que éste es de \$3'138.008, valor a partir del cual la estrategia fluticasona es más costo-útil que la estrategia beclometasona (Figura 5). El análisis de sensibilidad de una vía de las demás variables mostró consistentemente a la estrategia fluticasona como una estrategia más efectiva, pero también más costosa que la beclometasona, y a las estrategias ciclesonida y budesonida dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última. En la tabla 7 se presentan los resultados de los

análisis de sensibilidad de una vía de las variables costo de la crisis asmática, probabilidad de crisis asmática con la beclometasona y costo de la beclometasona. En las figura 6 se presenta el análisis de sensibilidad de una vía de la variable probabilidad de crisis asmática con beclometasona.

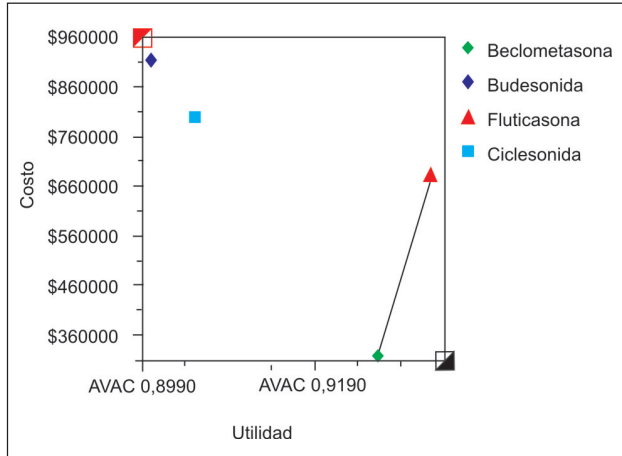


Figura 3. Análisis de costo-utilidad*.
 * AVAC: Años de vida ajustados por calidad.
 Se observa que tomando como base la estrategia beclometasona, las estrategias ciclesonida y budesonida están dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última. La estrategia fluticasona es más efectiva, pero también más costosa que la estrategia beclometasona.

Los análisis de sensibilidad de dos vías también mostraron consistentemente a las estrategias ciclesonida y budesonida como estrategias dominadas, y a la fluticasona como una estrategia más efectiva, pero también más costosa que la beclometasona, excepto cuando una de las dos variables analizadas fue el costo de la crisis asmática. En la figura 7 se presenta en análisis de sensibilidad de dos vías para las variables costo de la crisis asmática y probabilidad de crisis asmática con el uso de beclometasona.

Para realizar el análisis de sensibilidad probabilístico, se realizaron simulaciones de Montecarlo de 2º orden. Para realizar este análisis, en primer lugar se especificaron las distribuciones de los parámetros del modelo de acuerdo con el tipo de parámetro en cuestión y a su variabilidad. Se asignó una distribución beta a las probabilidades transicionales; una distribución logarítmica normal al costo de las crisis asmáticas, y a los odds ratios (ORs) y riesgos relativos (RRs) de la probabilidad de crisis asmática con cada una de las cuatro opciones terapéuticas analizadas; una distribución gamma a las utilidades de cada uno de los estados del modelo; y una distribución uniforme a la frecuencia de las consultas médicas no programadas. En la tabla 8 se muestran las distribuciones de los parámetros utilizados en el modelo probabilístico.

En segundo lugar, para cada simulación de Montecarlo se tomaron valores aleatorios de las distri-

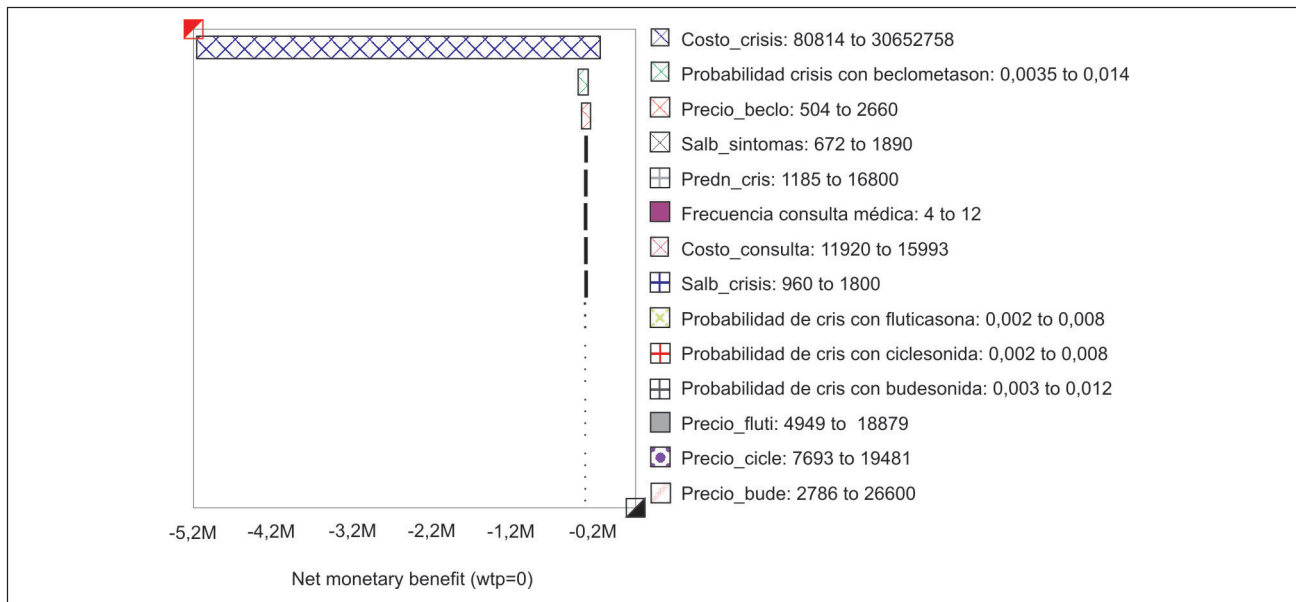


Figura 4. Diagrama de tornado.
 Al incluir todas las variables al mismo tiempo en un análisis de sensibilidad de tornado, se aprecia que las variables que más tienen influencia en los resultados del modelo son el costo de la crisis asmática, la probabilidad de crisis asmática con el uso de beclometasona, y el precio de la beclometasona.

buciones de cada uno de los parámetros, y se evaluaron los resultados del modelo con esta combinación de valores de los parámetros. Se realizaron tres simulaciones de Montecarlo, cada una de ellas con 10.000 sujetos hipotéticos para obtener un rango representativo de los costos y los efectos de cada una de las cuatro opciones terapéutica y, por lo tanto, una distribución de los costos y los efectos incrementales, con sus respectivos intervalos de incertidumbre de 95%. Con base en estas simulaciones, se determinó que el intervalo de incertidumbre de 95% del costo de la estrate-

gia beclometasona es de \$ 101.065,1 a \$ 1'064.452,3, el de la efectividad de la estrategia beclometasona es de 0,8934 a 0,9581 años de vida ajustados por calidad (AVAC), el del costo de la estrategia fluticasona es de \$ 412.238,6 a \$ 1'137.056,7, el de la efectividad para la estrategia fluticasona es de 0,9016 a 0,9624 AVAC, y el intervalo de incertidumbre del 95% de la razón incremental de costo-utilidad (RICU) al comparar la estrategia fluticasona respecto a la estrategia beclometasona es de \$ -184'437.000 a \$ 487'527.000 por AVAC adicional. Las simulacio-

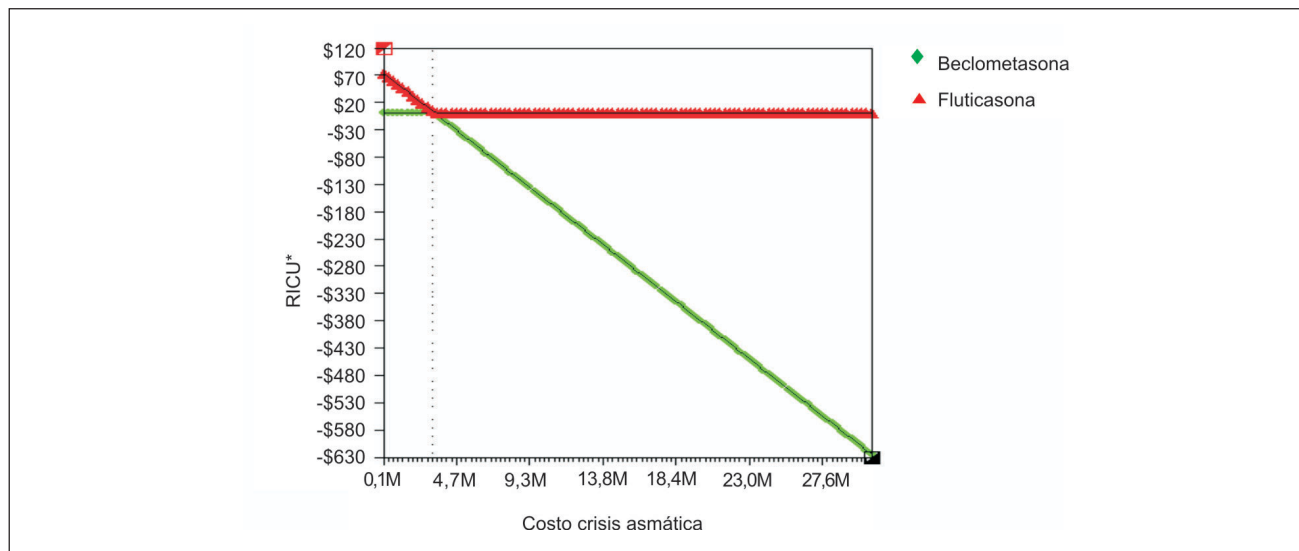


Figura 5. Análisis de sensibilidad de una vía.

* RICU: Razón incremental de costo-utilidad.

Se observa que la razón incremental de costo-utilidad (RICU) de la estrategia fluticasona respecto a la estrategia beclometasona disminuye a medida que aumenta el costo de la crisis asmática, hasta que éste es de \$3'138.008, valor a partir del cual la estrategia fluticasona es más costo-útil que la estrategia beclometasona.

Tabla 7. Análisis de sensibilidad de una vía.

Variable analizada	Beclometasona RICU*	Fluticasona RICU	Budesonida RICU	Ciclesonida RICU
1. Costo crisis asmática				
a. \$ 80.814	-	\$ 74'035.818	Dominada	Dominada
b. \$ 30'652.758	Dominada	-	Dominada	Dominada
2. Probabilidad crisis asmática con beclometasona				
a. 0.0035	-	\$ 71'660.478	Dominada	Dominada
b. 0.014	-	\$ 38'810.368	Dominada	Dominada
3. Costo de la beclometasona				
a. \$ 504	-	\$ 66'630.199	Dominada	Dominada
b. \$ 2.660	-	\$ 50'714.923	Dominada	Dominada

* Razón incremental de costo-utilidad

nes se presentan gráficamente como nubes de dispersión (*scatterplot*) para cada una de las estrategias analizadas en la figura 8. En la figura 9, se muestra el plano de costo-efectividad en el que se grafican el costo incremental y la efectividad incremental de cada simulación, que compara la estrategia fluticasona con

beclometasona. El porcentaje de simulaciones en el que la estrategia fluticasona es costo-efectiva (más efectiva que la beclometasona y menos costosa que \$29.000.000, cantidad que corresponde aproximadamente a tres veces al valor producto interno bruto per cápita en Colombia, es de 12,9%) (Figura 9).

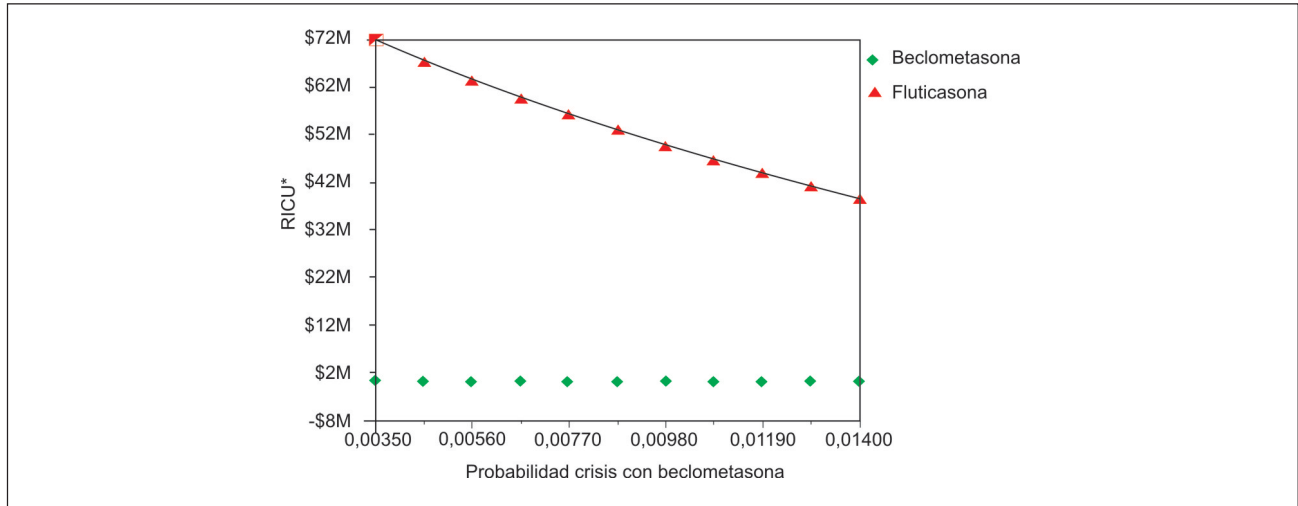


Figura 6. Análisis de sensibilidad de una vía.

* Razón incremental de costo-utilidad.

Se observa que la razón incremental de costo-utilidad (RICU) de la estrategia fluticasona disminuye a medida que aumenta la probabilidad de crisis asmática con la estrategia beclometasona.

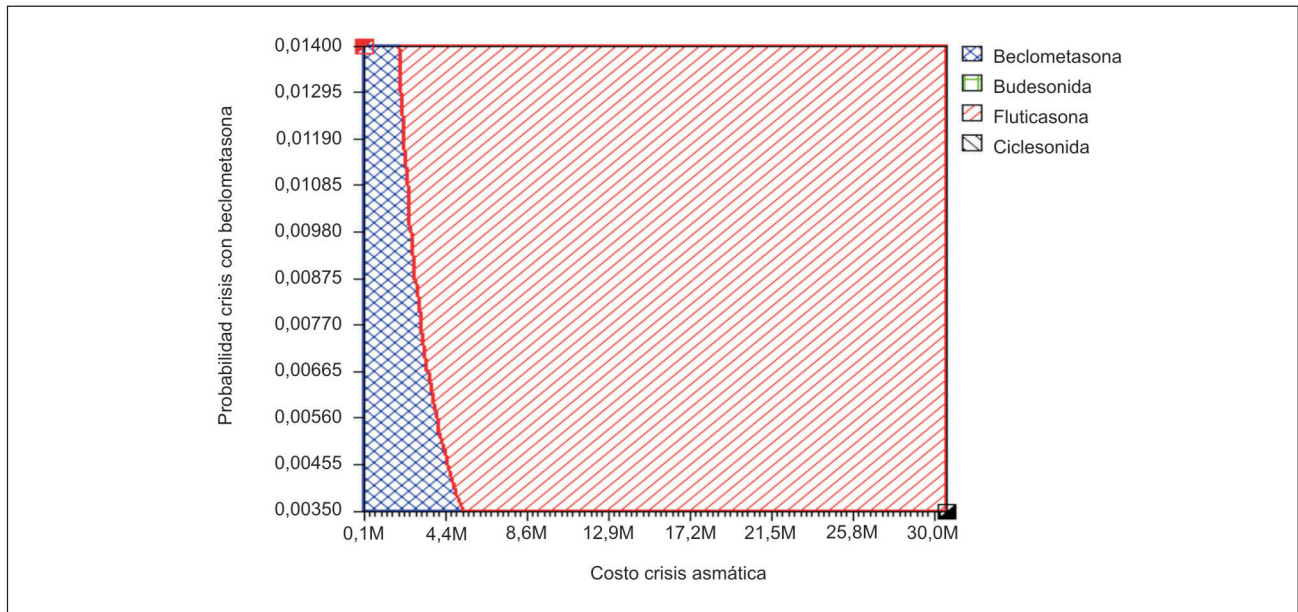


Figura 7. Análisis de sensibilidad de dos vías.

Se observa que la beclometasona es la estrategia dominante para todo el rango de probabilidades de crisis asmática con beclometasona, independiente del costo de la crisis asmática y que la estrategia fluticasona es la estrategia dominante a valores más bajos de crisis asmática, entre mayor es la probabilidad de crisis asmática con beclometasona.

En la figura 10 se presenta la curva de aceptabilidad, en la que se observa que si la máxima voluntad de pago (*willingness to pay*) de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000

anuales por paciente por AVAC adicional, la fluticasona sería la estrategia más costo-efectiva, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia más costo-efectiva.

Tabla 8. Distribuciones de los parámetros del modelo probabilístico.

Tipo de distribución	Parámetros	
Distribución beta	Alfa	Beta
Probabilidad días libres de síntomas		
- Beclometasona	352	431
- Budesonida	298	417
- Fluticasona	817	987
- Ciclesonida	1025	1454
Distribución logarítmica normal	Media Ln (x)	Desviación estándar Ln (x)
Costo crisis asmática	13.0256	1.0068
Probabilidad crisis asmática		
- Beclometasona, RR	-1.204	0.444
- Budesonida, RR	-1.406	0.277
- Fluticasona, OR	- 1.832	0.385
- Ciclesonida, OR	- 1.832	0.385
Distribución gamma	Alfa	Lambda
Utilidades		
- Estado «con síntomas, sin crisis»	100	7428.57
- Estado «crisis asmática»	100	19259.26
Distribución uniforme	Valor mínimo	Valor máximo
Frecuencia de consultas médicas no programadas	4 al año	12 al año

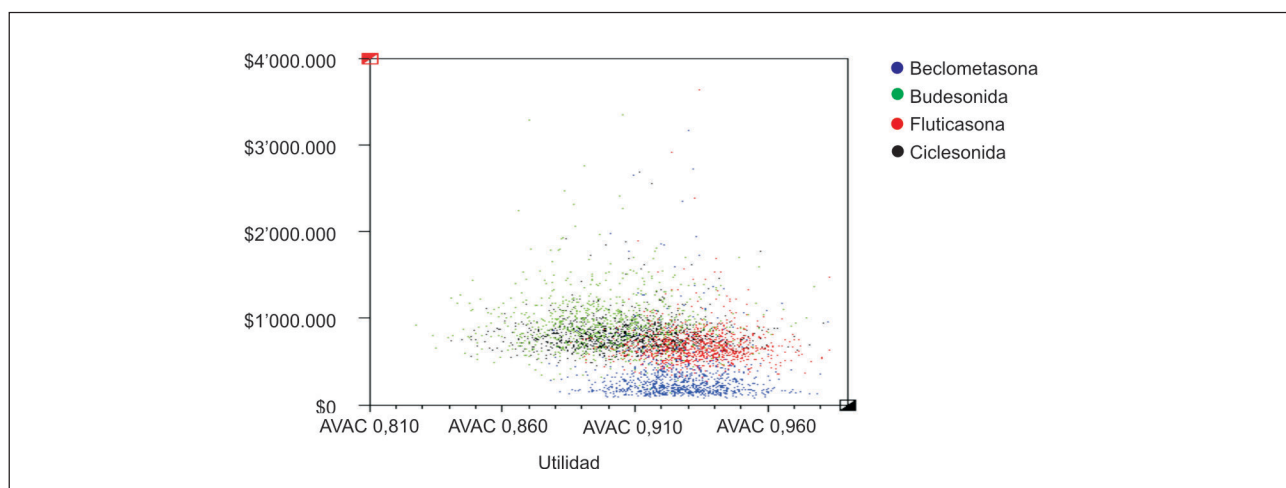


Figura 8. Representación gráfica mediante nubes de dispersión de los efectos y costos de cada una de las opciones terapéuticas resultantes de una simulación de Montecarlo de segundo orden. Se realizaron tres simulaciones de Montecarlo, cada una de ellas con 10.000 sujetos hipotéticos para obtener un rango representativo de los costos y los efectos de cada una de las cuatro opciones terapéuticas incluidas en el modelo.

La figura 11 muestra el VEIP global para un rango de umbrales de disposición a pagar. Para un umbral de \$29'000.000/AVAC se determinó un valor de VEIP global de \$36.846/persona. Este valor aumenta hasta llegar a un valor máximo de \$119.249,48/persona en el umbral de costo-efectividad medio. Este valor máximo se reduce rápidamente a medida que aumenta el umbral hasta llegar a un valor de \$63.572/persona para un

umbral de \$100'000.000/AVAC y un valor de \$36.896/persona para un umbral de \$200'000.000/AVAC (Figura 8). Con base en estos valores, y en el ámbito de la población colombiana, el valor total es de \$170.833.000.000 con un umbral de \$29'000.000/AVAC, y de \$ 552.889.000.000 en el umbral de costo-efectividad medio.

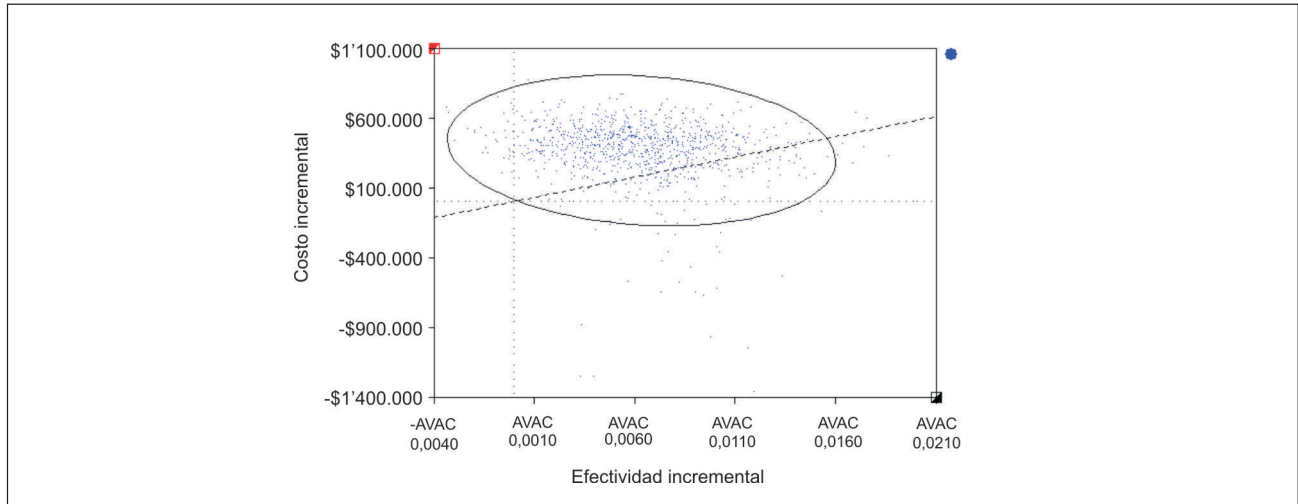


Figura 9. Plano de costo-efectividad. Fluticasona vs. beclometasona. Representación en un plano del costo incremental y de la efectividad incremental de cada simulación, con su respectiva elipse de confianza. La proporción de replicaciones del modelo en las que la estrategia fluticasona es más costosa y más efectiva que la beclometasona es el 92.8%. La proporción de replicaciones del modelo en las que la estrategia fluticasona es más efectiva que la beclometasona y menos costosa que 29'000.000 es el 12.9%

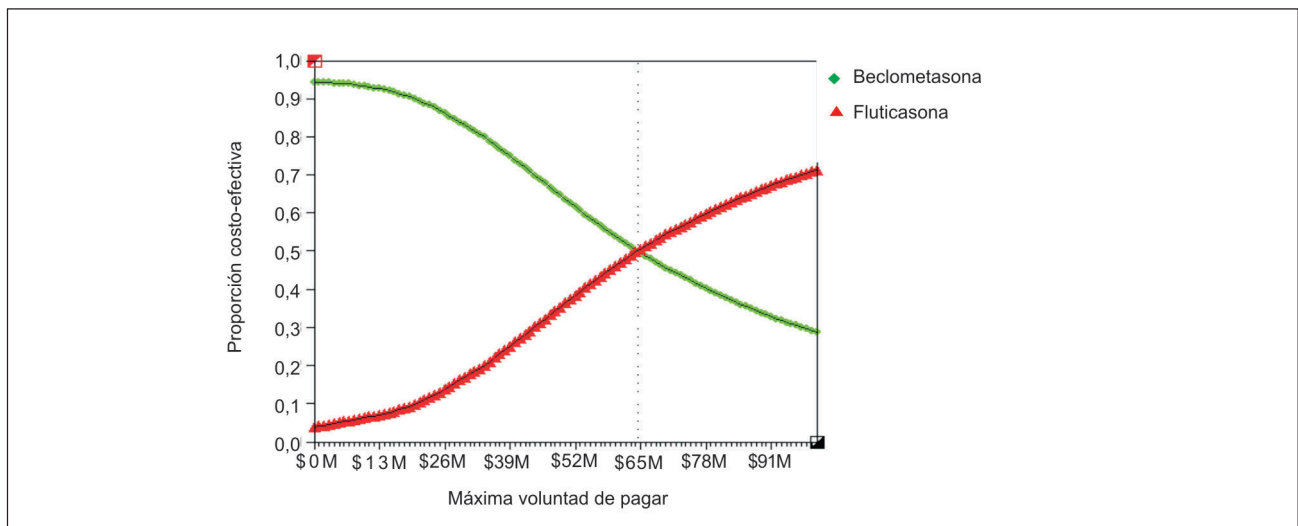


Figura 10. Curva de aceptabilidad. * En la curva de aceptabilidad se observa que si la máxima voluntad de pagar (willingness to pay) de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000 anuales por paciente por año de vida ajustado por calidad (AVAC) adicional, la fluticasona sería la estrategia más costo-útil, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia más costo-útil

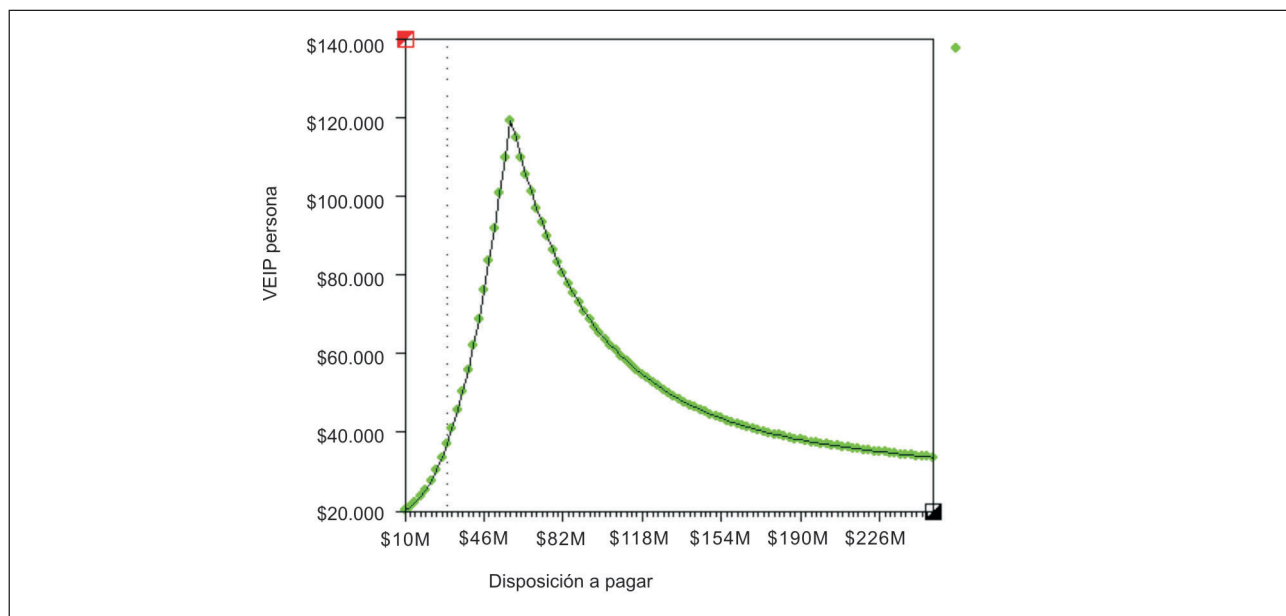


Figura 11. Valor esperado de la información perfecta

El valor esperado de la información perfecta (VEIP) global para un rango de umbrales de disposición a pagar. Para un umbral de \$29'000.000/AVAC se determinó un valor de VEIP global de \$36.846/persona. Este valor aumenta hasta llegar a un valor máximo de \$119.249,48/persona en el umbral de costo-efectividad medio. Este valor máximo se reduce rápidamente a medida que aumenta el umbral hasta llegar a un valor de \$63.572/persona para un umbral de \$100'000.000/AVAC y un valor de \$36.896/persona para un umbral de \$200'000.000/AVAC.

DISCUSIÓN

En los últimos años en los países desarrollados se ha presentado un aumento proporcionalmente mayor del gasto sanitario respecto al aumento del producto interno bruto (PIB), debido entre otros factores al envejecimiento poblacional, al aumento en la expectativa de vida de pacientes con enfermedades crónicas que antes eran letales, al incremento de las demandas y expectativas de atención sanitaria de la población, y a la limitación de recursos económicos en los sistemas sanitarios (62). Otro factor adicional decisivo en este aumento en el gasto sanitario ha sido la aparición e introducción de nuevos medicamentos y nuevas tecnologías sanitarias, las cuales aunque generalmente son más eficaces y seguras, suelen ser también más costosas que las medicinas y tecnologías a las cuales pretenden reemplazar (24). Esta introducción de nuevos medicamentos y nuevas tecnologías sanitarias, tales como un nuevo medicamento con menos efectos secundarios, una intervención quirúrgica menos invasiva, o un nuevo método diagnóstico más sensible para detectar una determinada enfermedad, es necesaria para mejorar la salud de la población, mejorando tanto la calidad como la expectativa de vida de los pacientes. Sin embargo, debido al problema de escasez al que se enfrentan a diario todas las sociedades, en especial las de países de bajos y medianos ingresos

como el nuestro, es de absoluta importancia asegurar el uso más eficiente de una limitada cantidad de recursos entre usos alternativos, tales como estas nuevas tecnologías sanitarias y las tecnologías que pretenden reemplazar, para de esta manera lograr que los beneficios lleguen a toda la población y se alcance el mayor bienestar posible (63). Una forma de intentar asegurar el uso más eficiente de esta limitada cantidad de recursos entre usos alternativos, es realizar un proceso de "filtrado" que separe los medicamentos y tecnologías que son valorados por la sociedad, de aquellos que no lo son o, al menos, que no lo son tanto como para justificar su producción dado sus costos. Para realizar este proceso de "filtrado", los tomadores de decisiones (médicos, formuladores de políticas, empresas promotoras de salud (EPS) y otros aseguradores), no sólo necesitan escoger terapias que sean clínicamente efectivas, sino que también necesitan considerar sus consecuencias económicas. Las técnicas de evaluación económica, mediante el criterio empleado, el de eficiencia, ayudan a priorizar al utilizar la teoría económica para facilitar la elección entre usos alternativos. En el ámbito sanitario, se es eficiente cuando se logra el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados. También se es eficiente cuando, comparando opciones que producen el mismo resultado, se elige la menos costosa (24).

Ante el aumento exponencial en el número de acciones de tutela instauradas para reclamo de medicamentos, especialmente de medicamentos no incluidos en el POS de los regímenes contributivo y subsidiado, la Corte Constitucional con sus Sentencias C-463 de mayo de 2008 y T-760 de julio de 2008, demanda que se cumpla el mandato de la Constitución y la Ley, de garantizar el suministro oportuno de medicamentos, en condiciones de oportunidad, eficiencia, integralidad y calidad (64). Ante estas dos sentencias de la Corte Constitucional, el Ministerio de Protección Social tiene ahora la tarea, similar a la emprendida en 1994 luego de la expedición de la Ley 100, de buscar, revisar y seleccionar el paquete de medicamentos que será incluido dentro del nuevo plan de beneficios PLUS (Plan Limitado único de Salud), que sustituirá y actualizará el listado de los hoy incluidos en el POS. Para lograr este propósito de una manera transparente, y con la menor influencia posible de intereses políticos y económicos, el Ministerio de Protección Social, junto con la comunidad médica, los aseguradores, la academia y los prestadores, se encuentra en la actualidad en una primera fase de desarrollo de una Guía Metodológica que orientará la elaboración posterior, en una segunda fase, de Guías de Práctica Clínica junto con evaluación económica de las intervenciones contenidas en estas guías.

Por todas las razones anteriormente expuestas, por la alta prevalencia del asma en la población pediátrica de nuestro país y por los altos costos derivados de la enfermedad, se consideró imperativo realizar una evaluación económica entre las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento controlador del asma en pacientes pediátricos, en nuestro medio.

El presente estudio al comparar los cuatro esteroides inhalados disponibles en la actualidad en Colombia para el tratamiento del asma bronquial, muestra que mientras que la estrategia beclometasona es la menos costosa, la estrategia budesonida es la más costosa, y que mientras que la estrategia más efectiva es la fluticasona, la estrategia menos efectiva es la budesonida. Al determinar las razones incrementales de costo-utilidad (RICU), tomando como base a la estrategia menos costosa (beclometasona), las estrategias ciclesonida y budesonida están dominadas por la estrategia fluticasona, pues son más costosas y menos efectivas que esta última estrategia. Estos hallazgos están de acuerdo con estudios previos, realizados con pacientes adultos y pediátricos, que han mostrado que el tratamiento con fluticasona es más efectivo y menos costoso que el tratamiento con budesonida (17,65). Al excluir a las estrategias dominadas queda la estrategia fluticasona, la cual es más efectiva, pero también más costosa que la estrategia beclometasona.

La consistencia de estos hallazgos se verificó mediante análisis de sensibilidad determinístico de una vía y de dos vías, los cuales mostraron consistentemente a las estrategias ciclesonida y budesonida como estrategias dominadas y a la fluticasona como una estrategia más efectiva, pero también más costosa que la beclometasona, excepto cuando la variable incluida en el análisis de sensibilidad fue el costo de la crisis asmática. Estos hallazgos sugieren que la estrategia más costo-útil para el tratamiento del asma persistente en pacientes asmáticos menores de 18 años es beclometasona o fluticasona, dependiendo de la máxima voluntad de pago (*willingness to pay*) de los tomadores de decisiones. Al realizar el análisis de sensibilidad probabilístico con las simulaciones de Montecarlo de 2º orden y las curvas de aceptabilidad de costo-efectividad, se determina que si la máxima voluntad de pago de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000 anuales por paciente por AVAC adicional, la fluticasona sería la estrategia más costo-útil, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia más costo-útil. Sin embargo, hay que tener en cuenta que tanto la diferencia en efectividad como la diferencia en costos entre la beclometasona y la fluticasona pueden ser debidas a imprecisión en la estimación, pues sus intervalos de incertidumbre de 95% se superponen.

El análisis de sensibilidad de tornado mostró que la variable que más tiene influencia en las conclusiones del estudio es el costo de la crisis asmática. Al analizar el rango del costo de la crisis asmática, en un análisis de sensibilidad de una vía, se determinó que la razón incremental de costo-utilidad (RICU) de la estrategia fluticasona, respecto a la estrategia beclometasona, disminuye a medida que aumenta el costo de la crisis asmática, hasta que éste es de \$3'138.008, valor a partir del cual la estrategia fluticasona es más costo-útil que la estrategia beclometasona. Se evidencia, entonces, que modificaciones en el costo del tratamiento de las crisis asmáticas, en especial en el costo de las hospitalizaciones (principal fuente de costos del tratamiento de las crisis asmáticas), pueden alterar de manera importante los resultados de la presente evaluación económica. Esto es importante porque los costos del tratamiento de las crisis asmáticas del estudio se derivaron de las tarifas de una sola institución, que tiene convenio principalmente con una EPS, y estas tarifas pueden variar de una institución a otra dentro del mismo país y aún dentro de la misma ciudad. Específicamente, en el sitio donde se realizó el estudio, en la Clínica Infantil Colsubsidio, los pacientes asmáticos tienen la posibilidad de ser atendidos por un neumólogo pediatra y de asistir a un programa educativo en asma, lo que puede favorecer que tengan una

mayor adherencia terapéutica, estancias hospitalarias por crisis asmáticas más cortas y, por tanto, menores costos derivados del tratamiento de estas crisis asmáticas que instituciones de salud que no cuentan con estos recursos (66,67). En estas instituciones de salud que no cuentan con neumólogo pediatra y/o programas educativos en asma, es posible que el costo derivado del tratamiento de las crisis asmáticas sea mayor al calculado en el presente estudio, lo que podría modificar las conclusiones del estudio, disminuyendo la RICU de la fluticasona respecto a la beclometasona, o incluso favoreciendo que esta última estrategia sea dominada por la fluticasona.

El valor esperado de la información perfecta (VEIP) total calculado representa un límite para la inversión en futuras investigaciones. Si es posible disminuir la incertidumbre de los parámetros que determinan el beneficio neto incremental por menos de este valor, se justificaría la realización de estas investigaciones.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, no se analizaron los efectos secundarios de los esteroides inhalados incluidos en el modelo. Estos efectos secundarios, aunque se pueden presentar con cualquiera de los esteroides inhalados, pueden presentarse con mayor frecuencia con la administración de beclometasona, debido principalmente a que la fracción oral del medicamento, absorbida a través del sistema porta, tiene un grado menor de metabolismo hepático (metabolización mediante una oxidación vía citocromo P-450, o metabolismo de «primer paso»), lo que puede ocasionar que haya una mayor biodisponibilidad sistémica del medicamento (68). Los principales de estos efectos secundarios son la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, alteración del metabolismo óseo y disminución de la velocidad de crecimiento (58). Sin embargo, a pesar de estos efectos secundarios, los beneficios de los esteroides inhalados superan ampliamente a sus riesgos, pues se ha reportado que aunque dosis moderadas a altas de esteroides inhalados pueden inhibir al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el riesgo de insuficiencia adrenal es muy bajo (69), que no hay evidencia de que el tratamiento a largo plazo con esteroides inhalados se asocie con reducción en la densidad mineral ósea o aumente el riesgo de osteoporosis o fracturas en niños (68) y que aunque los esteroides inhalados pueden disminuir en forma aguda la velocidad de crecimiento en niños, se trata de un efecto temporal, que no afecta la talla adulta final (70). Adicionalmente, se ha reportado que el tratamiento de los efectos adversos para cualquiera de los esteroides inhalados es responsable de sólo una pequeña parte de los costos totales del tratamiento del asma (<1% de los costos totales del tratamiento del asma) (22).

En segundo lugar, dos de los tres estados definidos en el modelo («sin síntomas» y «con síntomas, sin crisis»), están basados exclusivamente en la presencia o ausencia de síntomas respiratorios. Se ha descrito que para determinar si los pacientes presentan o no un adecuado control de asma, la sola evaluación de la presencia o ausencia de síntomas respiratorios es inadecuada, pudiendo de esta forma sobreestimarse el verdadero grado de control de la enfermedad (71). Por este motivo, para determinar si el asma está adecuadamente controlada, se recomienda evaluar varios parámetros al mismo tiempo: síntomas diurnos, síntomas nocturnos, exacerbaciones de la enfermedad, consultas al servicio de urgencias, presencia de efectos adversos, uso de medicamento de rescate y porcentaje predicho del flujo espiratorio pico (FEP) (3). Sin embargo, la definición de los dos primeros estados del modelo del presente estudio («sin síntomas» y «con síntomas, sin crisis»), se basó principalmente en la sintomatología respiratoria (diurna y nocturna) debido a que se consideró que esta sintomatología es la que tiene la mayor repercusión económica de cada uno de estos estados, pues es la que determina el uso de medicamentos aliviadores (salbutamol) y el uso de los servicios de salud (por ejemplo el nivel de función pulmonar, como el FEP, no es causante *per se* de un mayor uso de medicamento aliviador o un mayor uso de los servicios de salud, a menos que esté acompañado de sintomatología respiratoria, lo cual no siempre ocurre) (72).

En tercer lugar, en la práctica clínica diaria el manejo del asma se realiza de una manera escalonada de acuerdo con grado de control del asma, de forma que si por ejemplo un paciente no presenta un adecuado control de la enfermedad con el tratamiento con dosis bajas de esteroides inhalados, se recomienda adicionar un segundo medicamento al manejo (un beta-2 agonista de acción prolongada, un antileucotrieno o una teofilina de liberación sostenida) o aumentar las dosis de los esteroides inhalados a dosis medias o altas. De la misma manera, si por ejemplo un paciente tiene un adecuado control del asma con dosis medias a altas de esteroides inhalados, se recomienda realizar una reducción de 50% de la dosis cada tres meses (3). Aunque esta forma de terapia escalonada no se tuvo en cuenta en el modelo desarrollado en el presente estudio, esto se hizo para determinar los costos, la efectividad y las razones incrementales de costo-utilidad (RICU) de cada uno de los esteroides inhalados de manera individual y para simplificar el modelo.

Por último, para el análisis de los costos derivados del uso de los servicios de salud por exacerbaciones del asma (consultas médicas no programadas, estancia en el servicio de urgencias y hospitalizaciones), se

analizaron las tarifas y se revisaron las historias clínicas de una sola institución que tiene convenio principalmente con una EPS, lo cual podría no ser representativo de las tarifas de todas las instituciones de salud o todas las EPS, y como se mencionó anteriormente, podría haber subestimado el valor promedio del costo derivado del uso de los servicios de salud por crisis asmáticas, en nuestro medio.

El presente estudio también tiene varias fortalezas. En primer lugar, al utilizar un modelo de Markov, y no un árbol de decisiones simple, se representa de una forma más realista la forma como se comporta el asma bronquial a través del tiempo, en la que se alternan períodos de tiempo sin síntomas, con períodos de tiempo sintomáticos, pudiendo los pacientes presentar crisis asmáticas estando en cualquiera de estos dos períodos de tiempo, y quedando nuevamente con o sin síntomas respiratorios después de presentar las crisis asmáticas. En segundo lugar, al conocerse que la baja adherencia terapéutica es un problema frecuente en el manejo del asma bronquial, y el impacto económico que puede tener esta baja adherencia, el modelo representa de una forma más real los costos y la efectividad de cada uno de los esteroides inhalados, al realizar un ajuste de los mismos por el grado estimado de adherencia terapéutica. En tercer lugar, al incorporar las probabilidades de control de síntomas como variables tiempo-dependientes, también se representa de una manera más real la probabilidad diferencial de controlar los síntomas que ocurre con cada uno de los esteroides inhalados a través del tiempo. Por último, el horizonte temporal de 12 meses permite evaluar aspectos del asma que ocurren a través del tiempo y que no se podrían evaluar adecuadamente con horizontes de tiempo más cortos, tales como la disminución progresiva de la adherencia terapéutica que ocurre con el transcurso de los meses de terapia.

Al ser este estudio, hasta donde conocemos, la primera evaluación económica realizada para analizar las diferentes opciones terapéuticas disponibles en nuestro medio para la administración de terapia controladora de pacientes pediátricos asmáticos, se espera que sus resultados y conclusiones sean incluidos en políticas de asignación de recursos y guías de manejo locales, para de esta manera racionalizar y optimizar el gasto, e intentar que la asignación de recursos se haga de una manera que permita que los beneficios lleguen a toda la población y se alcance el mayor bienestar posible.

En conclusión, el presente modelo económico sanitario de costo-utilidad tipo modelo de Markov, estructurado sobre un análisis de decisiones (árbol de decisiones), realizado con una cohorte simulada de 1.000 pacientes asmáticos menores de 18 años, bajo

la perspectiva del tercer pagador y con un horizonte temporal de 12 meses, mostró que si la máxima voluntad de pago de los tomadores de decisiones es mayor que \$62'500.000 anuales por paciente por año ajustado por calidad (AVAC) adicional, la fluticasona sería la estrategia terapéutica más costo-útil, o en caso contrario la beclometasona sería la estrategia terapéutica más costo-útil.

El costo incremental por AVAC adicional ganado con la estrategia fluticasona, respecto a la estrategia beclometasona, es mayor que tres veces el producto interno bruto per cápita en Colombia (aproximadamente 29 millones de pesos, 2008 est.), que es el valor que recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las intervenciones costo-efectivas en países en vía de desarrollo (73,74) por lo que en principio, con base en este criterio, no se recomendaría su inclusión en el Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia, aunque para determinar esto de manera conclusiva, se necesitan futuros estudios en el tema. Estos estudios deben incluir los efectos secundarios de cada uno de los esteroides inhalados, incluir una definición de control de asma no basada exclusivamente en la presencia o ausencia de síntomas respiratorios, incluir cambios escalonados en la terapia de acuerdo al grado de control del asma que se logre, incluir tarifas de servicios de salud por crisis de asma de varias instituciones de salud y realizar los análisis, no sólo bajo la perspectiva del tercer pagador, sino también bajo la perspectiva de la sociedad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Carlos Crespo, profesor del Departamento de Estadística de la Universidad de Barcelona y Oblikue Consulting, a José Manuel Rodríguez Barrios, del Departamento de Economía de la Salud y Reembolso Medtronic Ibérica SA, Madrid España, al Dr. Darío Londoño jefe del Servicio de Neumología del Hospital San Ignacio y docente de la Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Pontificia Universidad Javeriana en Bogotá (Colombia), y al Dr. Federico Augustovski, director del Área de Evaluaciones Económicas y Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) en Buenos Aires (Argentina), por sus valiosos aportes para el desarrollo del estudio. De la misma manera agradecen a los doctores Gustavo Aristizábal y José Castro-Rodríguez por sus valiosos y oportunos comentarios del estudio.

A María Fernanda Santacruz, jefe de atención al cliente y responsable del consolidado estadístico de la Clínica Infantil Colsubsidio, y a la Dra. Natalia Sossa por su colaboración para lograr determinar el costo derivado del uso de servicios de salud en pacientes con crisis de asma.

Los autores ofrecen a Manuela, Santiago y a nuestras familias el tiempo y esfuerzo dedicados a este estudio.

POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés relacionado con los medicamentos analizados en el presente estudio o con las compañías farmacéuticas que los comercializan.

La financiación del presente estudio se realizó con recursos propios de los investigadores.

REFERENCIAS

- Dennis R, Caraballo L, García E, y cols. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 568-574
- García E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodríguez-Martínez CE, Sarmiento OL, Satizabal C. Prevalence and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6-7 and 13-14 years old in Bogotá, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 307-314
- Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart Lung, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, Maryland, USA: US Department of Health and Human Services, 2007.
- Neffen H, Fritscher C, Cuevas Schacht F, Levy G, Chiarella P, Soriano JB. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17:191-197.
- Hoskins G, McCowan C, Neville RG, et al. Risk factors and cost associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55: 19-24
- Castro M, Zimmermann NA, Crocker S, et al. Asthma intervention program prevents readmissions in high healthcare users. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1095-1099
- Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992; 323: 862-866.
- Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis: I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 3-8
- Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 1993;4:14-30
- Tina Shih YC, Mauskopf J, Borker R. A cost-effectiveness analysis of first-line controller therapies for persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 577-590
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press, 2006.
- Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 183-194
- O'Connor RD, Nelson H, Borker R, Emmett A, Jhingran P, Rickard K, et al. Cost effectiveness of fluticasone propionate plus salmeterol versus fluticasone propionate plus montelukast in the treatment of persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 815-825
- Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 695-708
- Sheth K, Borker R, Emmett A, Rickard K, Dorinsky P. Cost-effectiveness comparison of salmeterol/fluticasone propionate versus montelukast in the treatment of adults with persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 909-918.
- Johansson G, Price MJ, Sondhi S. Cost-effectiveness analysis of salmeterol/fluticasone propionate 50/100mg vs. fluticasone propionate 100mg in adults and adolescents with asthma. III: Results. *Pharmacoeconomics* 1999; 16 Suppl 2: 15-21
- Stempel DA, Stanford RH, Thwaites RMA, Price MJ. Cost-efficacy comparison of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma. *Clin Ther* 2000; 22: 1562-1574
- Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S69-S76
- Rubio-Terrés C, Echevarría A. Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2006; 3: 71-78
- Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409
- Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE. Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax* 2004; 59: 26-30
- Stempel DA, Mauskopf J, McLaughlin T, et al. Comparison of asthma costs in patients starting fluticasone propionate compared to patients starting montelukast. *Respir Med* 2001; 95: 227-234.
- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modeling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press, 2006
- Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care. Merging theory with practice. New York: Oxford University Press, 2006
- Chiou CF, Weaver MR, Bell MA, Lee TA, Krieger JW. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *Int J Qual Health Care* 2005; 17: 23-30.
- O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A. In search of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Med Care* 1994;32: 150-163
- Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien B. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002; 22: 290-308
- Luce BR, Tina Shih Y, Claxton C. Introduction: Bayesian approaches to technology assessment and decision making. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17: 1-5
- Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1998; 18 Supl 2: 68-80
- Claxton K, Neumann PJ, Araki S, Weinstein MC. Bayesian value-of-information analysis: an application to a policy model of Alzheimer's disease. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17: 38-55
- Análisis coste-efectividad de tipo probabilístico del tratamiento de la apnea del sueño. *Gac Sanit* 2006; 20: 47-53

32. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993; 69: 351-355
33. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2 to 5 year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1500-1506
34. Lonnkvist K, Hellman C, Lundhal J, Hallden G, Hedlin G. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 812-817
35. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006; 148: 377-381
36. Katz Y, Lebas FX, Medley HK, Robson R. Fluticasone propionate 50mcg BID versus 100mcg BID in the treatment of children with persistent asthma. *Clin Ther* 1998; 20: 424-437
37. Gleeson JGA, Price JF. Controlled trial of budesonide given by the Nebuhaler in preschool children with asthma. *BMJ* 1988; 297: 163-166
38. Boner AL, Piacentini GL, Bonizzato C, Dattoli V, Sette L. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity in asthmatic children during maximal allergen exposure. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 2-5
39. Benito-Fernández J, Onis-González E, Alvarez-Pitti J, Capapé-Zache S, Vásquez-Ronci MA, Mintegi-Raso S. Factors associated with short-term clinical outcomes after acute treatment of asthma in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 123-128
40. Kattan M, Mitchell H, Eggleston P, Gergen P, Crain E, Redline S, y cols. Characteristics of inner-city children with asthma: The National Cooperative Inner-City Study. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 253-262.
41. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002738. DOI: 10.1002/14651858.CD002738.pub2
42. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide versus placebo for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art No.: CD003274. DOI: 10.1002/14651858.CD003274
43. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones PW, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003135. DOI: 10.1002/14651858.CD003135.pub3.
44. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006217. DOI: 10.1002/14651858.CD006217.pub2
45. Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra AI, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160mcg/day and fluticasone propionate 176 mcg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 954-961
46. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 mcg/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 mcg/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child* 1993;69: 206-211.
47. Pedersen S, Warner J, Wahn U, Staab D, Le Bourgeois M, Van Essen-Zandvliet EEM et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002; 109(6).
48. Springer C, Avital A, Maayan CH, Rosler A, Godfrey S. Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma. *Arch Dis Child* 1987; 62: 815-819.
49. Szeffler SJ, Warner J, Staab D, Wahn U, Le Bourgeois M, Van Essen-Zandvliet EEM et al. Switching from conventional to extrafine aerosol beclomethasone dipropionate therapy in children: A 6-month, open-label randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 45-50.
50. Yiallourous PK, Milner AD, Conway E, Honour JH. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. *Arch Dis Child* 1997; 76: 405- 410
51. Francis RS. Long-term beclomethasone dipropionate aerosol therapy in juvenile asthma. *Thorax* 1976; 31: 309-314.
52. Varsano I, Volovitz B, Malik H, Amir Y. Safety of 1 year of treatment with budesonide in young children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 914-920.
53. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007; 101: 2182-2191.
54. Von Berg A, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia MLG, Latos T, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160mcg once daily vs. budesonide 400mcg once daily in children with asthma. *Pediatric Allergy Immunol* 2007;18: 391-400.
55. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6 to 14-year-old patients with mild asthma: The MOSAIC study. *Pediatrics* 2005; 116:360-369.
56. Johansson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000; 83: 330-333.
57. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice- daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004; 9: 528-534.
58. Ricciardolo FLM. The treatment of asthma in children: Inhaled corticosteroids. *Pulm Pharmacol Therap* 2007; 20: 473-482.
59. Mallo J, Aguirre V. Once versus twice daily budesonide metered-dose inhaler in children with mild to moderate asthma: effect on symptoms and bronchial responsiveness. *Allergol Immunopathol* 2007;35: 25-31.
60. Hoekx JCM, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 mg/day. *Eur Respir J* 1996; 9: 2263-2272.
61. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, Laag HVD, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-695.
62. Rodríguez Barrios JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp (Madrid)* 2004; 28: 231-242
63. Evaluación económica en salud: tópicos teóricos y aplicaciones en Colombia. Observatorio de la Seguridad Social. Grupo de Economía de la Salud - GES. 2006 No. 14. ISSN 1657-5415.

64. Que no nos falten los “remedios”. El Pulso. Periódico para el Sector Salud. <http://www.periodicoelpulso.com.co/html/0902feb/editorial/editorial.htm> (consulta: mayo 29 de 2009).
65. Barnes NC, Thwaites RMA, Price MJ. The cost-effectiveness of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma in adults and children. *Respir Med* 1999; 93: 402-407.
66. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S69-S76.
67. Hand CH, Bradley C. Health beliefs of adults with asthma: Toward an understanding of the difference between symptomatic and preventive use of inhaler treatment. *J Asthma* 1996; 33: 331-338.
68. Alvarez Sintes R, Alvarez Sintes R, Alvarez MR. Corticoides inhalados en el asma. *Resumed* 1999; 12: 212-222.
69. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 208-220.
70. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
71. Boulet LP, Phillips R, O'Byrne P, Becker A. Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines. *Can Respir J* 2002; 9: 417-42371.
72. Brand PLP, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EEM, Kerrebjin KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long term treatment with inhaled corticosteroids. *Thorax* 1999; 54: 103-107.
73. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
74. Commission on Macroeconomics and Health, World Health Organization (WHO). Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Geneva: World Health Organization, 2001.