

## Artículo original

# ANÁLISIS DE COSTO-UTILIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOESTEROIDES INHALADOS UNA VS. DOS VECES AL DÍA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA PERSISTENTE

Carlos E. Rodríguez-Martínez MD., Msc,<sup>1,2,3</sup> Mónica P. Sossa-Briceño,<sup>4</sup> José A. Castro-Rodríguez MD., PhD.<sup>5</sup>

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

2. Departamento de Neumología Pediátrica y Cuidado Intensivo Pediátrico, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

3. Unidad de Investigación, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

4. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

5. Departamento de Pediatría y Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

## RESUMEN

**Introducción.** Un inadecuado nivel de adherencia terapéutica a los corticoesteroides inhalados (CI) es una importante causa de un inadecuado control del asma en pacientes pediátricos. De las estrategias destinadas a optimizar la adherencia terapéutica a los CI, la reducción de la frecuencia de su administración de dos veces al día a una vez al día es una de las más fáciles de realizar. Sin embargo, no hay reportes en la literatura de un estudio que compare tanto la efectividad como los costos derivados de estas dos formas de administrar los CI. El objetivo del presente estudio fue realizar un estudio de costo-utilidad de la administración una vez al día vs. dos veces al día de CI para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente. **Métodos.** Se desarrolló un modelo de Markov para estimar los costos y los desenlaces en salud de una cohorte simulada de pacientes pediátricos con asma persistente tratados durante un período de 12 meses. Los parámetros de efectividad se obtuvieron de una revisión sistemática de la literatura. Los datos de costos se obtuvieron de bases de datos suministradas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. El desenlace principal fue la variable denominada "Años de Vida Ajustada por Calidad" (AVAC). Se verificó la robustez del modelo mediante análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. **Resultados.** Para el análisis del caso base, el modelo mostró que comparada con la estrategia de administrar los CI dos veces al día, la estrategia de administrarlos una vez al día se asoció con menores costos (\$3.058.600 vs. \$3.418.200 costo promedio por paciente durante los 12 meses) y una mayor ganancia en AVAC (0,8284 vs. 0,8084 AVAC promedio por paciente durante los 12 meses), considerándose por tanto la administración

Recibido: 14 de julio de 2017

Aceptado: 1 de agosto de 2017

Correspondencia: carerodriguezmar@unal.edu.co

de CI una vez al día como la estrategia dominante. **Conclusiones.** El presente estudio mostró que comparado con la administración de CI dos veces al día, su administración una vez al día para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente es una estrategia dominante porque se asocia a una mayor ganancia de AVAC a un menor costo total de tratamiento.

**Palabras clave:** Asma; Evaluación de costo efectividad; Corticoesteroides; Administración por Inhalación; Cumplimiento de la Medicación; Años de Vida Ajustados por Calidad de Vida

## COST-UTILITY ANALYSIS OF ADMINISTERING INHALED CORTICOSTEROIDS ONCE VS. TWICE DAILY FOR THE TREATMENT OF PEDIATRIC PATIENTS WITH PERSISTENT ASTHMA

### ABSTRACT

**Introduction.** Poor treatment adherence of inhaled corticosteroids (IC) is a major cause of inadequate asthma control in pediatric patients. Among the strategies to optimize treatment adherence to IC, reducing the frequency of administration from twice to once daily is one of the easiest to implement. However, there are no reports in the literature of economic evaluations comparing both efficacy and costs resulting from these two approaches to administer IC. The purpose of this study was to compare the cost-effectiveness of administering IC once vs. twice a day for the treatment of pediatric patients with asthma. **Methodology.** A Markov-type model was developed to estimate costs and health outcomes in a simulated cohort of pediatric patients with persistent asthma, treated over a 12-month period. The effectiveness parameters were obtained from a systematic literature review. The costs data were obtained from databases provided by the Colombian Ministry of Health and Social Protection. The main outcome was the variable "Quality-Adjusted Life Years" (QALYs). The robustness of the model was verified using deterministic and probabilistic sensitivity analyses. **Results.** For the base-case analysis, the model showed that in contrast with the strategy of administering the IC twice daily, the strategy of once daily administration was associated with lower costs (\$3.058,600 vs. \$3.418,200 average cost per patient over 12 months) and a higher increase in QALYs (0.8284 vs.0.8084 QALYs in average per patient over 12 months). Consequently, the once-a-day administration strategy for IC was considered the dominant strategy. **Conclusions.** This study showed that in contrast with the administration of IC twice a day, the once-a-day administration strategy for pediatric patients with persistent asthma is a dominant strategy since it is associated with improved QALYs at a lower treatment cost.

**Keywords:** Asthma; Cost-Effectiveness Evaluation; Adrenal Cortex Hormones [Pharmacological Action] Administration, Inhalation; Medication Adherence; Quality-Adjusted Life Years

### INTRODUCCIÓN

El asma pediátrica es la enfermedad crónica más frecuente de la niñez, y un importante problema de salud pública no sólo en Colombia, sino también en muchos otros países.

[1], [2]. A pesar de los significativos avances recientes en el tratamiento del asma, especialmente en los últimos 20 años, aún es una patología que causa una significativa morbilidad, e incluso mortalidad en pacientes pediátricos. [3] Aunque el pobre control del asma, el incremento en el uso de los servicios de salud por asma, y la morbilidad

y mortalidad causadas por la enfermedad pueden ser favorecidos por varios factores, un importante factor en pacientes pediátricos es un inadecuado nivel de adherencia terapéutica a la terapia controladora, especialmente cuando esta terapia controladora incluye el uso de corticoesteroides inhalados (CI). [4] Aunque los factores asociados con una inadecuada adherencia terapéutica son variados, y pueden ser clasificados como intencionales y como no intencionales, es importante priorizar los factores modificables en lugar de factores no modificables tales como características de la personalidad. [5] Entre los factores que son más fácilmente modificables, son la disminución en la frecuencia de administración de los medicamentos y en la complejidad de los regímenes de los medicamentos. Se ha reportado que la prescripción a pacientes pediátricos de múltiples medicamentos que deben ser administrados en diferentes horarios, o de regímenes de medicamentos de asma que son percibidos como difíciles de seguir, es menos probable que se los administren en la forma indicada, favoreciendo una inadecuada adherencia terapéutica. [6] Hay evidencia de buena calidad que ha mostrado que una reducción en la frecuencia de administración de CIs de cuatro a dos veces al día se asocia a un incremento en el nivel de adherencia terapéutica, con un incremento aún mayor en la adherencia con una reducción en la frecuencia de administración a una vez al día. [7] Este mayor nivel de adherencia terapéutica se ha descrito que se asocia con mejoría en desenlaces clínicamente importantes tales como la tasa de exacerbaciones de asma, las cuales son responsables de una importante proporción de los costos derivados de la enfermedad. [8]. Sin embargo, por otra parte, se ha descrito que algunos CI tienen una mayor eficacia terapéutica cuando se administran dos veces al día que cuando se administran una vez al día, por lo que reducciones en su frecuencia de administración pueden asociarse con un efecto terapéutico sub-óptimo. [9]

Por las razones mencionadas anteriormente, es concebible pensar que la frecuencia de administración y la complejidad de los regímenes de los medicamentos son factores modificables que tienen potenciales consecuencias económicas importantes. Sin embargo, hasta donde conocemos, no se han publicado estudios que comparen

tanto las consecuencias clínicas como las económicas de diferentes regímenes de administración de medicamentos para el tratamiento del asma en pacientes pediátricos. Estos estudios son importantes debido a que es posible que la elección entre los diferentes CI, con base en la posibilidad de distintas frecuencias de administración, tenga importantes consecuencias tanto en desenlaces clínicos como en costos de la enfermedad. 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.

El objetivo del presente estudio fue comparar la costo utilidad de la administración de CI dos veces al día vs. una vez al día para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente.

## MATERIALES Y METODOS

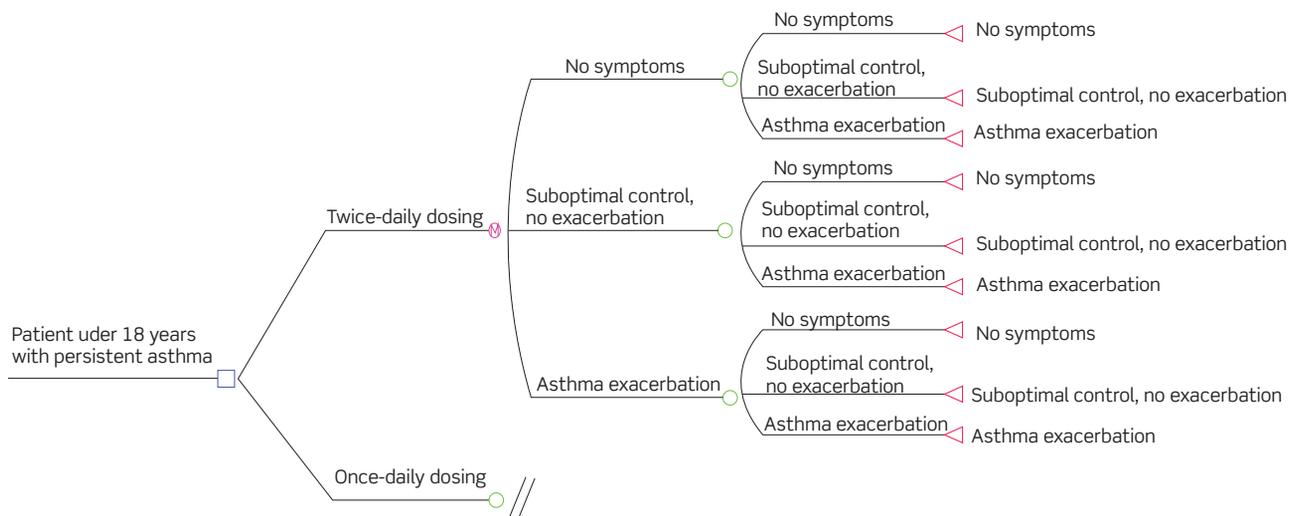
### Estructura del modelo

Se desarrolló un modelo de Markov con tres estados (denominados estados de Markov) no absorbentes mutuamente excluyentes (modelo con estados de Markov de tipo no absorbente). [10] Se definieron los siguientes tres diferentes estados de Markov: “sin síntomas”; “con síntomas, sin crisis” y “crisis asmática”, con base en las implicaciones económicas de cada uno de estos tres estados (Figura 1).

De la misma forma que el modelo desarrollado por Price y Briggs, [11] y dos modelos desarrollados previamente por nuestro grupo, [12], [13] debido a la naturaleza crónica episódica del asma, se consideró apropiado definir ciclos de Markov de una semana de duración. Al igual que en los modelos mencionados, en el presente modelo no se incluyeron los costos derivados del tratamiento de los efectos adversos de los CI (candidiasis orofaríngea, disfonía, supresión adrenal, formación de cataratas, disminución de la velocidad de crecimiento) porque representan menos del 1% del costo total del asma.

El modelo asumió que los pacientes con las dos estrategias analizadas (CI dos veces al día vs. una vez al día)

FIGURA 1. Diagrama del modelo de Markov para cada una de las dos estrategias analizadas



\* Twice-daily dosing: dosificación dos veces al día. Once-daily dosing: dosificación una vez al día

iniciaron el tratamiento con la administración de CI dos veces al día, y después de cuatro semanas, mientras que los pacientes pertenecientes a la estrategia de administración de CI dos veces al día continuaron la administración de CI dos veces al día, los pacientes pertenecientes a la estrategia de administración de CI una vez al día continuaron la administración de CI una vez al día durante las restantes 48 semanas de duración del modelo. El CI utilizado en el modelo fue BUD (Budesonida) porque es el único CI disponible en Colombia que puede ser administrado una o dos veces al día. El modelo asumió que cuando con las dos estrategias los pacientes tenían igual nivel de adherencia terapéutica, también tenían el mismo nivel de eficacia terapéutica, debido a que estudios que han comparado la administración de BUD dos vs. una vez al día han reportado una eficacia similar. [14], [15] Sin embargo, cuando el nivel de adherencia fue diferente entre las dos estrategias, la eficacia y los costos se ajustaron como se describe más abajo.

El desenlace principal del modelo fue la variable denominada “Años de Vida Ajustada por Calidad” (AVAC), una medida de carga de enfermedad que incluye tanto la calidad como la duración de vida.

## FUENTES DE LOS DATOS

### Desenlaces del asma y parámetros clínicos

Los datos fueron obtenidos de una revisión sistemática de la literatura de estudios publicados desde 1980 hasta abril de 2015, y de una revisión del listado de referencias de los estudios identificados. Con el objeto de establecer el nivel de adherencia a lo largo del tiempo durante el horizonte temporal del modelo, se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas (MEDLINE y EMBASE) con la siguiente estrategia de búsqueda: ((“Medication Adherence”[Mesh]) OR “Patient Compliance”[Mesh]) AND “Asthma”[Mesh] AND “Electronic monitoring”. Igualmente, con el objeto de determinar la diferencia en el nivel de adherencia terapéutica entre las dos estrategias, se realizó una segunda búsqueda sistemática de literatura con la siguiente estrategia de búsqueda: ((“Medication Adherence”[Mesh]) OR “Patient Compliance”[Mesh]) AND “Asthma”[Mesh] AND “once-daily”. Para incluir los resultados de un determinado estudio en el modelo, los estudios tenían que ser observacionales, medir el nivel de adherencia terapéutica mediante monitores electró-

nicos, y tener una duración de al menos 12 meses. En esta búsqueda no se incluyeron experimentos clínicos aleatorizados porque en estos estudios los participantes suelen ser monitorizados estrechamente, lo que usualmente resulta en un nivel de adherencia terapéutica más alto que el que se presenta en la práctica clínica habitual. [16] De la misma forma, sólo se incluyeron estudios en los que se midió el nivel de adherencia terapéutica a los CI utilizando monitores electrónicos debido a que hay evidencia de buena calidad que ha mostrado que otros métodos diferentes a los monitores electrónicos son a menudo subjetivos, y por lo tanto potencialmente inexactos. [4] Por último, se incluyeron estudios de al menos 12 meses de duración debido a que se consideró que estudios de menor duración no reflejaban la disminución progresiva de la adherencia terapéutica que de forma típica ocurre con el tratamiento a largo plazo de enfermedades crónicas como el asma. [17]

Las búsquedas en bases de datos electrónicas identificaron 70 referencias, de las cuales 18 se revisaron en texto completo para su posible inclusión. Posterior a la aplicación de los criterios de inclusión mencionados anteriormente, se incluyeron datos de 4 estudios en el modelo [18-21] para establecer el nivel de adherencia a lo largo del tiempo durante el horizonte temporal del modelo, y un estudio para determinar la diferencia en el nivel de adherencia terapéutica entre las dos estrategias. [22]

### Probabilidades transicionales

Las probabilidades transicionales del modelo se calcularon siguiendo los siguientes pasos: en primer lugar, de acuerdo a la metodología propuesta por Briggs A y cols, [23] se calcularon las probabilidades transicionales “basales” se derivaron de las calculadas en un modelo previo diseñado para pacientes pediátricos con asma persistente tratados con terapia continua con CI, en el que se asumió un adecuado nivel de adherencia terapéutica. [12] En segundo lugar, con el objeto de incorporar el nivel de adherencia terapéutica en el modelo, se calcularon diferentes tasas de adherencia terapéutica a lo largo del tiempo para cada una de las dos estrategias. La disminución del nivel de

adherencia terapéutica a lo largo del tiempo se calculó con base en el promedio ponderado de la tasa de adherencia reportado en diferentes momentos del tiempo en los estudios incluidos. De la misma forma, la diferencia en el nivel de adherencia entre las dos estrategias se basó en la diferencia reportada en la tasa de adherencia de CI en el único estudio incluido para este propósito. [22] Se realizaron ajustes para estudios con diferentes tiempos de duración. Debido a que es posible convertir una tasa a una probabilidad en un período particular de tiempo si la tasa se asume constante a lo largo de este mismo período de tiempo, se calcularon probabilidades semanales para cada uno de los eventos del modelo con base en las tasas derivadas de estos eventos. [12], [23] En tercer lugar, las probabilidades transicionales para cada una de las dos estrategias se calcularon ajustando los valores de los valores “basales” de acuerdo a las probabilidades derivadas de la tasa de adherencia a lo largo del tiempo. Debido a que una inadecuada adherencia terapéutica favorece en una disminución de la eficacia de los CI, se ajustó la eficacia de los CI para cada una de las dos estrategias de acuerdo a su respectiva tasa de adherencia aplicando la fórmula matemática propuesta por Shih YC. y cols. [24] Con esta fórmula se asume que la eficacia de cada una de las estrategias se reduce siguiendo una curva exponencial hasta un descenso en la tasa de adherencia del 30%, y de forma lineal para descensos por debajo del 30%. [24]

### Desenlaces del modelo

De la misma forma que se realizó en los modelos en asma desarrollados previamente por nuestro grupo, 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 3 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 (0,989); con síntomas, sin crisis (0,705) y crisis asmática

(0,275). El número de AVAC se calculó como el valor de la utilidad para un determinado estado del modelo, multiplicado por la cantidad de tiempo transcurrido en este estado.

### Tasa de utilización de recursos y costos

Cada uno de los estados del modelo de Markov tiene un costo asociado, el cual se consideró desde la perspectiva del sistema nacional de salud de Colombia. Los costos unitarios de todos los medicamentos fueron tomados del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED, 2011), [26] una base de datos suministrada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el cual representa una importante fuente de precios de medicamentos en el país. Como se mencionó, con el objeto de calcular los costos derivados del tratamiento con CI, en el modelo se incorporaron los costos de la BUD. El cálculo de los costos de la terapia diaria con CI se basó en un promedio ponderado de la dosis diaria como dosis de inicio para cada grupo de edad, según lo recomendado en guías de práctica clínica de asma tanto nacionales como internacionales, [27], [28] y las concentraciones de la BUD disponibles comercialmente en la actualidad.

Para determinar la tasa de utilización de recursos y la tasa de presentación de eventos para cada de los tres estados de Markov, se realizó una revisión sistemática de literatura, se usaron los resultados de un consenso de expertos consistente en un panel de 10 neumólogos pediatras colombianos utilizando la metodología Delphi, [27], [29] y se verificaron los resultados obtenidos con revisión de historias clínicas de pacientes asmáticos. Los datos de tasa de utilización de recursos recolectados fueron: el número de consultas médicas programadas con medicina general, pediatría, y neumología pediátrica; el número de consultas médicas no programadas o prioritarias, la cantidad de medicamentos para el asma utilizados (medicamentos de rescate, corticoesteroides sistémicos) y el número de pruebas de función pulmonar. Los costos unitarios de los recursos sanitarios y el costo de los eventos se obtuvo de un estudio realizado en Colombia publicado previamente [27] y de reportes

previos basados en bases de datos suministradas por el Ministerio de Salud y Protección

Social de Colombia, de acuerdo con la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD-10) que son relevantes para asma (códigos ICD-10 J450, J451, J458, J459, o J46X). Las exacerbaciones de asma que requieren manejo intrahospitalario incluyeron el manejo en el servicio de urgencias y el manejo intrahospitalario (incluyendo tanto la hospitalización en el piso, como en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica). Para este último objetivo, se calculó un promedio ponderado de los costos de las exacerbaciones de asma tratadas en el servicio de urgencias y aquellas que requirieron manejo intrahospitalario.

Los costos se calcularon en pesos colombianos. Debido a que el horizonte temporal fue de 12 meses, no se calculó descuento para los costos ni para los datos de eficacia.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Militar Central.

### 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, de dos vías, y un análisis de varias vías utilizando un diagrama de tornado.

Los rangos de los datos para los análisis de sensibilidad se derivaron de varias fuentes: para los costos unitarios de los recursos en salud se utilizó un 25% más y menos del valor del caso base debido a que se consideró que este es un rango razonable para estos costos. (Tabla 1) Los rangos de los costos unitarios de los medicamentos se tomaron de los valores reportados en SISMED.

Para el análisis de sensibilidad probabilístico se realizaron simulaciones de Montecarlo de segundo orden. Para este análisis se especificaron las distribuciones de los parámetros de acuerdo al tipo de parámetro en cuestión y a 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 3 simulaciones de Montecarlo, cada una de ellas con 10.000 sujetos hipotéticos asignados a cada una de las dos estrategias analizadas. Estos resultados se utilizaron para obtener el plano de costo efectividad y la curva de aceptabilidad para identificar cual estrategia es más costo efectiva a varios umbrales de disposición a pagar por AVAC. [30], [31] Con el análisis de sensibilidad probabilístico también se calcularon los intervalos de incertidumbre del 95% para los datos de costos y eficacia. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa TreeAgePro 2015 software (TreeAge Software, Williamstown, MA, USA).

## RESULTADOS

Las probabilidades transicionales “basales” se presentan en la tabla 2. Estas probabilidades transicionales “basales” se ajustaron con base en las tasas de adherencia calculadas a lo largo del tiempo. La diferencia calculada en el nivel de adherencia entre las dos estrategias fue de 18,3% mayor para la estrategia de administración de CI una vez al día. Por lo tanto, con base en las tasas de adherencia calculadas a lo largo del tiempo, en el modelo se incorporaron tasas de adherencia de 47,6%, 39,6%, 35,9%, 28,5%, 29,7%, y 28,5% (2, 4, 6, 8, 10, y 12 meses posterior al inicio de la terapia, respectivamente) para la estrategia de administración de CI dos veces al día, y 58,3%, 48,5%, 43,9%, 34,9%, 36,4%, y 34,9% (2, 4, 6, 8, 10, y 12 meses posterior al inicio de la terapia, respectivamente) para la estrategia de administración de CI una vez al día.

El modelo mostró que comparado con la estrategia de administración de CI dos veces al día, la estrategia de administración de CI una vez al día se asoció con menores costos (\$3.058.600 vs. \$3.418.200 costo promedio por paciente durante los 12 meses) y una mayor ganancia en AVAC (0,8284 vs. 0,8084 AVAC promedio por paciente durante los 12 meses), considerándose por tanto la administración de CI una vez al día como la estrategia dominante. Debido a esta dominancia, no se calculó la razón incremental de costo utilidad (Tabla 3).

## Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad determinístico mostró que el costo de las exacerbaciones de asma es la variable que tiene mayor impacto en los resultados del modelo. Sin embargo, aunque a medida que el costo de la exacerbación de asma disminuyó la estrategia de administración de CI dos veces al día tendió a ser más costo efectiva, la estrategia de administración de CI una vez al día fue la estrategia dominante para todos los valores del rango del costo de exacerbación de asma analizados.

En la tabla 4 se muestran las distribuciones de los parámetros utilizados en el modelo probabilístico. Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico se presentan gráficamente como un gráfico de dispersión en la Figura 2. Este gráfico de dispersión muestra que comparado con la estrategia de administración de CI dos veces al día, la estrategia de administración de CI una vez al día se asoció con menores costos y una mayor ganancia en AVAC. Con base en los resultados de estas simulaciones, se determinó que los intervalos de incertidumbre del 95% de los costos por paciente para la estrategia de administración de CI una vez al día y para la estrategia de administración de CI dos veces al día fueron de \$1.924.200 a \$6.149.200 y \$2.061.800 a \$7.222.200, respectivamente. Los intervalos de incertidumbre del 95% para las utilidades fueron de 0,7701 a 0,8674, y 0,7526 a 0,8502 AVAC, respectivamente. En el 80,7% de las simulaciones la estrategia de administración de CI una vez al día se asoció con una mayor ganancia en AVAC y un menor costo en comparación con la estrategia de administración de CI dos veces al día. La curva de aceptabilidad mostró que la probabilidad de que la estrategia de administración de CI una vez al día se asocie a un uso de recursos más costo efectivo en comparación con la estrategia de administración de CI dos veces al día excede el 99% para todos los umbrales de disposición a pagar por AVAC (Figura 3).

## DISCUSION

El presente estudio mostró que comparado con la estrategia de administración de CI dos veces al día, la estra-

TABLA 1. VALORES DE LOS COSTOS UNITARIOS (PESOS COLOMBIANOS)			
ITEM	COSTO UNITARIO	LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
Consulta Medicina General	35.620	26.720	44.520
Consulta Pediatría	58.420	43.800	73.020
Tratamiento en el servicio de Urgencias	79.480	59.620	99.360
Espirometría	26.500	19.860	33.140
Salbutamol via IDM <sup>a b</sup>	5.560	4.020	6.960
Budesonida (costo por día) <sup>c</sup>	2.220	1.660	2.780
Prednisolona x 5mg <sup>d</sup>	60	40	80
Hospitalización por exacerbación de asma	580.360	204.480	33.170.820
Otros (radiología, procedimientos, pruebas de laboratorio, ambulancia)	54520	40.880	68.020

<sup>a</sup> IDM – Inhalador de dosis medida

<sup>b</sup> Costo unitario del IDM de salbutamol IDM 100mcg, 200 dosis por inhalador

<sup>c</sup> El cálculo de los costos de la terapia diaria con budesonida se basó en un promedio ponderado de la dosis diaria recomendada como dosis de inicio para cada grupo de edad, según lo recomendado en guías de práctica clínica de asma tanto nacionales como internacionales, y las concentraciones de budesonida disponibles comercialmente en la actualidad.

<sup>d</sup> Costo unitario por tableta

TABLA 2. PROBABILIDADES TRANSICIONALES “BASALES” PARALAS ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOESTEROIDES INHALADOS UNA VS. DOS VECES AL DÍA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA PERSISTENTE <sup>A</sup>			
TRANSICIÓN DE	TRANSICIÓN A: SIN SÍNTOMAS	CON SÍNTOMAS, SIN CRISIS	CRISIS ASMÁTICA
Sin síntomas	0,933	0,058	0,009
Con síntomas, sin crisis	0,887	0,097	0,016
Crisis asmática	0,255	0,733	0,012

<sup>a</sup> Las probabilidades transicionales “basales” se ajustaron con base en las tasas de adherencia calculadas a lo largo del tiempo (58,3%, 48,5%, 43,9%, 34,9%, 36,4%, y 34,9% a los 2, 4, 6, 8, 10, and 12 meses posterior al inicio de la terapia con la estrategia de administración una vez al día, y 47,6%, 39,6%, 35,9%, 28,5%, 29,7%, y 28,5% a los 2, 4, 6, 8, 10, and 12 meses posterior al inicio de la terapia con la estrategia de administración dos veces al día).

TABLA 3. ANÁLISIS DE COSTO UTILIDAD DEL CASO BASE DE LAS ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOESTEROIDES INHALADOS UNA VS. DOS VECES AL DÍA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASMA PERSISTENTE.						
CATEGORÍA	ESTRATEGIA	COSTO	COSTO INCREMENTAL	UTILIDAD	UTILIDAD INCREMENTAL	COSTO/UTILIDAD
Dominante	Una vez al día	3.058.600	--	0,8284	--	3.692.177,6
Absolutamente dominada	Dos veces al día	3.418.200	359.600	0,8084	-0,0199	4.228.352,3

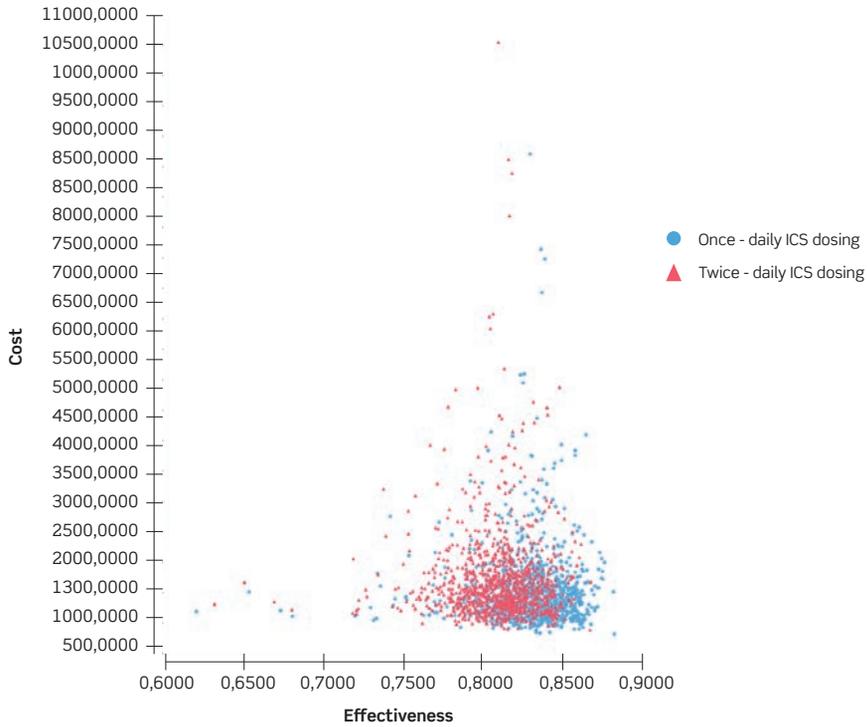
\* Costos presentados en pesos colombianos

tegia de administración de CI una vez al día es una estrategia dominante para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente, debido a que se asoció con una mayor ganancia en AVAC a un menor costo total promedio por paciente. Aunque la variable que mostró más influencia en estos resultados del modelo

fue el costo de las exacerbaciones de asma, la estrategia de administración de CI una vez al día fue la estrategia dominante para todos los valores del rango del costo de exacerbación de asma analizados.

Los hallazgos del presente estudio apoyan el concepto del uso una vez al día como la estrategia de dosificación

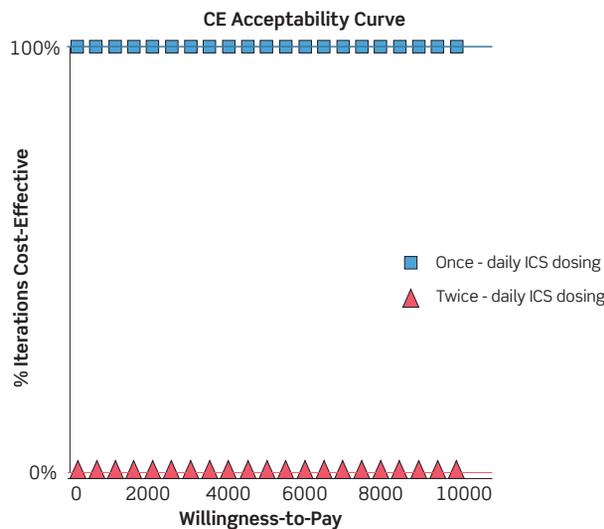
**FIGURA 2.** Diagrama de dispersión de cada una de las iteraciones de los valores de costo-utilidad de las administraciones de corticoesteroides inhalados una vez vs. dos veces al día en pacientes pediátricos asmáticos\*



\* El eje de las X muestra la efectividad medida como Años de vida ajustados por calidad (AVAC); el eje de las Y muestra los costos medidos en pesos colombianos. Cada punto representa una de las 10.000 iteraciones de un valor aleatorio de las distribuciones de los parámetros de acuerdo al tipo de parámetro en cuestión y a su variabilidad.

\* Twice-daily dosing: dosificación dos veces al día. Once-daily dosing: dosificación una vez al día

**FIGURA 3.** Curva de aceptabilidad de la estrategia de administración de corticoesteroides inhalados dos vs. una vez al día para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente \*



\* La curva de aceptabilidad muestra la probabilidad de la estrategia de administración de CIs una vez al día sea costo-efectiva en comparación con la estrategia de administración de CI dos veces al día, en un rango de umbrales de disposición a pagar. Esta probabilidad excede el 99% para todos los umbrales de disposición a pagar.

\* Twice-daily dosing: dosificación dos veces al día. Once-daily dosing: dosificación una vez al día

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE LOS PARÁMETROS UTILIZADOS EN EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD PROBABILÍSTICO<sup>A</sup>

TIPO DE DISTRIBUCIÓN		PARÁMETROS DE LA DISTRIBUCIÓN	PARÁMETROS DE LA DISTRIBUCIÓN
DISTRIBUCIÓN BETA		ALFA	BETA
Probabilidad de "Sin síntomas" a "Sin síntomas"		106,106	7,607
Probabilidad de "Sin síntomas" a "Crisis asmática"		396,254	42.029,30
Probabilidad de "Con síntomas, sin crisis" a "Sin síntomas"		44,313	5,645
Probabilidad de "Con síntomas, sin crisis" a "Crisis asmática"		393,584	24.205,42
Probabilidad de "Crisis asmática" a "Sin síntomas"		297,745	869,882
Probabilidad de "Crisis asmática" a "Crisis asmática"		395,148	32.261,70
Utilidades	- Estado "Sin síntomas"	3,411	0,038
	- Estado "Con síntomas, sin crisis"	117,295	49,081
	- Estado "Crisis asmática"	289,725	763,820
DISTRIBUCIÓN GAMMA		ALFA	LAMBDA
Costo del estado "Sin síntomas"		44,444	21,063
Costo del estado "Con síntomas, sin crisis"		44,444	1,353
Costo uso semanal budesonida		64,00	12,877
DISTRIBUCIÓN LOGNORMAL		MEDIA PARA LN(x)	DS PARA LN(x)
Costo de la crisis asmática		5,477	1,006

<sup>A</sup> Las probabilidades transicionales "basales" se ajustaron con base en las tasas de adherencia calculadas a lo largo del tiempo (58,3%, 48,5%, 43,9%, 34,9%, 36,4%, y 34,9% a los 2, 4, 6, 8, 10, and 12 meses posterior al inicio de la terapia con la estrategia de administración una vez al día, y 47,6%, 39,6%, 35,9%, 28,5%, 29,7%, y 28,5% a los 2, 4, 6, 8, 10, and 12 meses posterior al inicio de la terapia con la estrategia de administración dos veces al día).

de CI más eficiente para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente en Colombia, y probablemente otros países de bajos y medianos ingresos similares a Colombia. Estos hallazgos son importantes porque una estrategia fácilmente aplicable y modificable como es la simplificación del régimen terapéutico con CI mediante la disminución en su frecuencia de administración se asocia con una mayor efectividad en el tratamiento del asma, con un menor costo total de tratamiento.

Debido a la enorme carga de enfermedad debida al asma, la alta prevalencia de niveles inadecuados de adherencia terapéutica con el uso de CI, y la demostrada asociación entre una inadecuada adherencia terapéutica con un pobre control del asma y con otros desenlaces no sólo indeseables desde el punto de vista clínico, sino también costosos, la disminución en la frecuencia de administración de CI de dos a una vez al día es potencialmente una estrategia altamente costo efectiva para el tratamiento del asma. Sin embargo, cuando se consi-

dera el uso de CI una vez al día para el tratamiento de pacientes pediátricos asmáticos, es importante tener en cuenta tres aspectos: la posibilidad de administración una sola vez al día vs. dos veces al día de los diferentes CI disponibles, si la terapia se planea administrar a un paciente sin administración previa de CI o a un paciente que ya tiene un adecuado control del asma con la administración de CI dos veces al día, y la severidad intrínseca del asma.

Aunque hay CI que han sido aprobados por entidades regulatorias para ser administrados sólo dos veces al día, otros han sido aprobados para ser administrados tanto dos veces al día como una vez al día. Si bien hay algunas razones farmacocinéticas que soportan la aprobación y por tanto la recomendación de poder administrar algunos CI una vez al día (como la esterificación reversible de ácidos grasos intracelulares de la BUD en las vías aéreas, la cual prolonga su acción anti-inflamatoria local, comparada con la acción lograda con el propionato de fluticasona o

el dipropionato de beclometasona), [33] no es del todo claro si estas aprobaciones y recomendaciones en la frecuencia de administración representan diferenciales reales entre los diferentes CI, o si simplemente reflejan la frecuencia de administración utilizadas en los estudios que sirvieron como base para dar estas aprobaciones y recomendaciones. [34], [35].

Con respecto al uso o no previo de CI, aunque el cambio de frecuencia de administración de CI de dos veces al día a una vez al día, manteniendo la misma dosis diaria total, ha sido tradicionalmente recomendado para ser usado en niños con asma bien controlada, el uso de CI una sola vez al día también ha sido recomendado para ser utilizado para pacientes pediátricos sin tratamiento previo con CI y con asma leve. [14] Por último, con respecto a la severidad intrínseca del asma, los resultados del presente estudio parecen ser más aplicables a pacientes con enfermedad leve a moderada, debido a que hay reportes en la literatura de una mayor eficacia de la administración de CI dos veces al día con respecto a su administración una vez al día, en pacientes adultos con enfermedad moderada a severa. [36] Sin embargo, con respecto a este último aspecto, hay que tener en cuenta que la prevalencia de asma severa en pacientes pediátricos es baja, y de acuerdo con la definición de asma severa de la Organización Mundial de la Salud, hay una categoría de asma severa de muy alta prevalencia en países de bajos y medianos ingresos, denominada como “asma severa no tratada”. Los pacientes incluidos en esta categoría, usualmente tienen síntomas de asma muy severos cuando no reciben un adecuado tratamiento, pero rápidamente alcanzan un adecuado control de la enfermedad con la administración de dosis bajas de CI, pasando por tanto de un “asma severa no tratada” a un asma leve. [37] Por lo tanto es muy probable que una alta proporción de pacientes pediátricos se beneficie de una frecuencia de administración de CI una vez al día para el tratamiento de su enfermedad.

Los resultados del presente estudio están de acuerdo con los reportados por Guest JF y cols, quienes encontraron que al cambiar la frecuencia de administración de CI a pacientes asmáticos tratados atendidos en Cuidado Primario, se aumentó la adherencia terapéutica y se redujeron los costos de servicios de salud, indepen-

dientemente de si el tratamiento del paciente había sido escalonado o desescalonado. [38] De igual forma, los resultados del presente estudio también están de acuerdo con lo reportado por Richter A y cols, quienes concluyeron que la reducción en el número diario de dosis de medicamentos para el tratamiento de una variedad de distintas enfermedades crónicas, se asocia con aumentos en los niveles de adherencia terapéutica, calidad de vida de los pacientes, satisfacción de los pacientes, y con disminución de costos. [39] Igualmente, los resultados encontrados en el presente estudio están de acuerdo con los reportados por Bender BG y cols, quienes encontraron que la baja adherencia terapéutica disminuye la eficacia terapéutica y aumenta los costos en salud derivados del asma y otras enfermedades crónicas. [30], [40] Adicionalmente los autores de este último estudio mencionan que la baja adherencia terapéutica en asma resulta en un aumento en las consultas a los servicios de urgencias y en hospitalizaciones, de la misma forma en el que se asumió en nuestro modelo. Por último, Mallol J y cols, encontraron que la administración de BUD una vez al día fue más efectiva para controlar los síntomas y disminuir la hiperactividad bronquial. [22] Los autores argumentan que las diferencias encontradas entre las dos frecuencias de administración pueden ser debidas a una mayor adherencia terapéutica en el grupo de pacientes que recibieron la BUD una vez al día.

Nuestro modelo tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el horizonte temporal fue de sólo 12 meses. Sin embargo, se consideró que 12 meses es tiempo suficiente para evaluar los efectos tanto clínicos como económicos de las dos estrategias analizadas de administración de CI en pacientes pediátricos asmáticos. En segundo lugar, en el modelo no se tuvo en cuenta los costos asociados con el escalonamiento de la terapia y las pruebas diagnósticas a los que usualmente son sometidos los pacientes que por causa de una baja adherencia terapéutica, continúan con síntomas persistentes de asma. [40] Sin embargo, consideramos que esta es una aproximación conservadora que favorece a la estrategia de administración de CI dos veces al día, ya que esta terapia se asocia con un menor nivel de adherencia terapéutica, y la inclusión de estos costos adicionales en el modelo, aumentaría aún más la diferencia de costos entre las dos estrategias analizadas.

La principal fortaleza del presente estudio es que aunque ya se ha descrito en la literatura que en comparación con la administración de CI dos veces al día, su administración una vez al día se asocia con un mayor nivel de adherencia, y además que un menor nivel de adherencia terapéutica se asocia con una mayor probabilidad de que se presenten desenlaces adversos y costosos, hasta donde conocemos ningún estudio previo ha comparado simultáneamente los efectos clínicos y

económicos de estas dos estrategias de administración de CI en pacientes pediátricos asmáticos.

En conclusión, este estudio muestra que en Colombia, un país de bajos y medianos ingresos, en comparación con la estrategia de administración de CI dos veces al día, la estrategia de administración de CI una vez al día es una estrategia dominante para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente, debido a que se asocia con una mayor ganancia en AVAC a un menor costo total promedio por paciente.

## REFERENCIAS

1. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. *Pediatrics* 2009;123 Suppl 3:S131-145.
2. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, Aristizabal G, Peñaranda A, Barragan AM, Ahumada V, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2012;12:17.
3. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. CDC Wonder On-line Database, compiled from Compressed Mortality File 1999-2011 Series 20 No. 2Q, 2014. Disponible en: [https://www.cdc.gov/nchs/data\\_access/cmf.htm](https://www.cdc.gov/nchs/data_access/cmf.htm)
4. Morton RW, Everard ML, Elphick HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. *Arch Dis Child* 2014;99:949-953.
5. Horne R. Adherence to asthma medication: a question of ability? *Prim Care Respir J* 2011;20:118-119.
6. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
7. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990;150:1881-1884.
8. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-417.
9. Masoli M, Weatherall M, Beasley R. Fluticasone given once versus twice a day: meta-analysis. *Respirology* 2005;10:183-188.
10. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13:397-409.
11. Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002;20:183-194.
12. Rodriguez-Martinez CE, Nino G, Castro-Rodriguez JA. Cost-utility analysis of daily versus intermittent inhaled corticosteroids in mild-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol* 2014.
13. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Cost-utility analysis of the inhaled steroids available in a developing country for the management of pediatric patients with persistent asthma. *J Asthma* 2013;50:410-418.
14. Dubus JC, Anhoj J. A review of once-daily delivery of anti-asthmatic drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:4-9.
15. Jonasson G, Carlsen KH, Jonasson C, Mowinckel P. Low-dose inhaled budesonide once or twice daily for 27 months in children with mild asthma. *Allergy* 2000;55:740-748.
16. Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, Williams LK. Real-world effects of once vs greater daily inhaled corticosteroid dosing on medication adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:216-220.
17. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:S69-76.
18. Celano MP, Linzer JF, Demi A, Bakeman R, Smith CO, Croft S, Kobrynski LJ. Treatment adherence among low-income, African American children with persistent asthma. *J Asthma* 2010;47:317-322.

19. Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ES, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med* 2012;106:338-343.
20. Jentzsch NS, Camargos PA, Colosimo EA, Bousquet J. Monitoring adherence to beclomethasone in asthmatic children and adolescents through four different methods. *Allergy* 2009;64:1458-1462.
21. McNally KA, Rohan J, Schluchter M, Riekert KA, Vavrek P, Schmidt A, Redline S, Kerckmar C, Drotar D. Adherence to combined montelukast and fluticasone treatment in economically disadvantaged african american youth with asthma. *J Asthma* 2009;46:921-927.
22. Mallol J, Aguirre V. Once versus twice daily budesonide metered-dose inhaler in children with mild to moderate asthma: effect on symptoms and bronchial responsiveness. *Allergolog Immunopathol* 2007;35:25-31.
23. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modeling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press, 2006.
24. Shih YC, Mauskopf J, Borker R. A cost-effectiveness analysis of first-line controller therapies for persistent asthma. *Pharmacoeconomics* 2007;25:577-590.
25. 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.
26. Sistema de Información de precios de medicamentos—SISMED. Listado de precios promedio y unidades en la cadena de comercialización de medicamentos. Ministerio de la Protección Social. República de Colombia. Available at: <http://www.consultorsalud.com/biblioteca/documentos/2012/Precios%20reportados%20de%20medicamentos%20diciembre%202011.pdf>. Accessed April 15, 2015.
27. Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de asma. <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/Guía-de-asma-en-niños.aspx>. Accessed April 18, 2015.
28. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Revised edition published 2014. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2014/>. Accessed April 18, 2015.
29. Linstone H, Turoff M. The Delphi method. Techniques and applications. Los Angeles, CA: University of Southern California;2002.
30. Banco de la República, Colombia. Series estadísticas. Tasas de cambio. Santa Fe de Bogota :Banco de la República; 2011. [http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see\\_ts\\_cam.htm](http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_cam.htm). Accessed April 19, 2015.
31. 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.
32. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002;22:290-308.
33. Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, Dahlback M, Tunek A, Brattsand R. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos* 1998;26:623-630.
34. Boulet LP. Once-daily inhaled corticosteroids for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:15-21.
35. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacother* 2009;43:519-527.
36. Weiner P, Weiner M, Azgad Y. Long term clinical comparison of single versus twice daily administration of inhaled budesonide in moderate asthma. *Thorax* 1995;50:1270-1273.
37. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:115-121.
38. Guest JF, Davie AM, Ruiz FJ, Greener MJ. Switching asthma patients to a once-daily inhaled steroid improves compliance and reduces health-care costs. *Prim Care Respir J* 2005;14:88-98.
39. Richter A, Anton SE, Koch P, Dennett SL. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther* 2003;25:2307-2335.
40. Bender BG, Rand C. Medication non-adherence and asthma treatment cost. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:191-195.