

Análisis de impacto presupuestal de la budesonida y fluticasona para el tratamiento del asma en menores de 18 años

Grupo desarrollador

Grupo de Investigación en Economía de la Salud (GIES), Universidad de Cartagena – Fundación Salutia

Autores

Nelson Rafael Alvis Guzmán. MD, MSP, Ph.D. Director del GIES.

Josefina Zakzuk Sierra. MD, Ph.D.

Pablo Miranda Machado. MD, M.Sc.

María Carrasquilla Sotomayor. Eco. Esp.

Nelson Alvis Zakzuk. Eco. M.Sc (e).

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica de origen multifactorial en la que se presenta un proceso inflamatorio a nivel pulmonar asociado a hiperreactividad bronquial. La alteración fisiológica principal es la limitación del flujo aéreo respiratorio que causa episodios de sibilancia, tos, opresión torácica y/o dificultad para respirar. Es una condición fenotípicamente heterogénea en cuya patogénesis intervienen factores genéticos y ambientales que pueden variar entre individuos [1].

La susceptibilidad genética es el principal factor de riesgo para su desarrollo. A pesar de esto, como enfermedad compleja en la que intervienen múltiples factores genéticos, epigenéticos y ambientales [2], todavía no se han encontrado la(s) variante(s) genéticas precisas que expliquen su alto grado de heredabilidad. Lo que sí está claro es que la historia natural del asma está fuertemente determinada por los fenotipos parentales: el antecedente materno y paterno de asma y atopia está asociado con una mayor prevalencia de asma durante las dos primeras décadas de vida. Así mismo, hay variantes genéticas de susceptibilidad a asma que también se asocian con alergia y que guardan una clara relación biológica con la patogénesis de ambas condiciones.

Diversos factores ambientales están vinculados al desarrollo de asma en personas genéticamente predispuestas. La exposición al humo de cigarrillo y a contaminantes son de los factores ambientales que más se han relacionado con esta condición. En países del trópico, como Colombia, se ha demostrado que la sensibilización alérgica a los ácaros domésticos, especialmente a *B. tropicalis* y *D. pteronyssinus*, es el principal factor de riesgo para su desarrollo. El asma de tipo alérgico es la forma más común de presentación. Dennis et al, haciendo diagnóstico de sensibilización IgE con las dos especies de ácaros mencionadas, detectó que el 60% de los casos de asma en Colombia son atópicos [3]. La atopia, que se refiere la predisposición genética a producir anticuerpos IgE, se relaciona directamente con la patogénesis de esta enfermedad respiratoria, pues la presencia de IgE con especificidad a ciertas moléculas del ambiente (alérgenos) causa una respuesta de hipersensibilidad inmediata tras su reconocimiento, cuando dicho anticuerpo activa receptores de células pro-inflamatorias (mastocitos, basófilos y eosinófilos) y causa así su degranulación y liberación de sustancias proinflamatorias (histamina, leucotrienos, TNFalfa, entre otros).

A través de estos mecanismos celulares y moleculares se producen alteraciones en la homeostasis funcional de las vías respiratorias inferiores, tales como edema, hiper-producción de moco y bronco-constricción, que conducen a la obstrucción del flujo de aire. Además de la respuesta aguda que se presenta frente al alérgeno, las personas alérgicas desarrollan también una inflamación crónica mediada por la activación de linfocitos Th2 específicos de alérgeno, los cuales liberan sustancias pro-inflamatorias tales como IL-4, IL-5 y IL-13 que estimulan la producción de IgE específica, eosinofilia, mastocitosis e hiperproducción de moco por células caliciformes ubicadas en el epitelio bronquial, perpetuando así el estado de inflamación. En este sentido, varias medidas terapéuticas para controlar el asma intervienen en el proceso inflamatorio a nivel general (terapia con corticoides), en alguno de sus componentes o específicamente en la modulación de la respuesta alérgica.

El asma puede iniciarse en distintas etapas de la vida, aunque es más frecuente que empiece desde la niñez. Los síntomas de asma se presentan de forma más común entre 1 y 4 años de edad, siendo las sibilancias el síntoma más frecuente y temprano [5, 6]. La mayoría de casos de niños que producen sibilancias a temprana edad son transitorios pues desaparecen antes o al inicio de adolescencia. Estas manifestaciones clínicas pueden estar causadas por infecciones virales y es difícil diagnosticar tempranamente quienes padecerán de asma persistente. Por otra parte, la limitación para evaluar la función pulmonar en la infancia dificulta también el diagnóstico de asma en esta etapa de la vida. Basados en la observación del comportamiento de la enfermedad en estudios longitudinales, se han desarrollado índices predictivos de asma que se aplican en los primeros años de vida para tomar decisiones tempranas de intervención que puedan modificar la historia natural de la enfermedad; no obstante, es importante mencionar que estos han resultado del seguimiento de poblaciones con características genéticas y sociodemográficas distintas a la nuestra, por lo cual no hay evidencia suficiente para considerar que en nosotros tenga un comportamiento similar. De acuerdo a los estudios epidemiológicos más recientes en población colombiana, alrededor del 23% de los niños en este rango de edad han tenido episodios de sibilancias recurrentes [3]. En Latinoamérica se han hecho pocos estudios de cohorte de nacimiento para entender la historia natural de la enfermedad y los existentes tienen menos de 6 años de seguimiento.

En un porcentaje variable de personas la enfermedad persiste durante toda la vida. Aunque la mayoría de casos de asma en el adulto comienzan desde la infancia, también se encuentran otros de inicio tardío. Es común que la función respiratoria se deteriore con la edad; la inflamación crónica se acompaña además de cambios estructurales en la vía aérea, lo cual se conoce como remodelación bronquial, que generalmente son irreversibles y se asocian a un deterioro progresivo de la función pulmonar y una necesidad mayor de tratamiento. Aunque clínicamente se observan variaciones individuales en la frecuencia, intensidad y progresión de los síntomas, en todos los grupos etarios el curso de la enfermedad está caracterizado por periodos libres de síntomas y periodos de exacerbaciones, estas últimas asociadas con infecciones respiratorias del tracto superior en una proporción que alcanza un 85% de las exacerbaciones en los niños y alrededor de un 50% en los adultos. La exposición a alérgenos es también una causa común de exacerbaciones. El manejo terapéutico de la crisis asmática es distinto a la terapia de control del asma crónica. En este se busca revertir el estado de broncoconstricción de una forma rápida. Los B2 agonistas inhalados son la opción primaria de tratamiento para este propósito [9].

Actualmente, los glucocorticoides inhalados representan el tratamiento antiinflamatorio más eficaz como terapia de control para el asma persistente en todas las edades, fases y grados de severidad [9]. El dipropionato de beclometasona (medicamento POS) y la budesonida son los corticosteroides inhalados que se prescriben de manera más frecuente para el tratamiento del asma. El propionato de fluticasona es un fármaco desarrollada más recientemente que presenta mayor potencia en las valoraciones *in vitro*.

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación de la budesonida y la fluticasona al Plan Obligatorio de Salud (POS) para el tratamiento del asma en niños.

TRATAMIENTO ACTUAL

En el contexto colombiano, el corticoide inhalado utilizado actualmente es la Beclometasona. Esta tecnología está incluida en el Plan Obligatorio de Salud (POS).

TECNOLOGÍA EVALUADA

- Descripción del tratamiento

Budesonida es empleada en pacientes con asma bronquial que requieran tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides para el control de la inflamación subyacente de las vías respiratorias. No está indicado para el alivio rápido de los episodios agudos de asma en los que se requiere la administración de un broncodilatador de acción corta. Por su parte, Fluticasona está indicada en el tratamiento profiláctico del asma, leve, moderada y grave. Su acción antiinflamatoria glucocorticoide potente en el interior de los pulmones que se traduce en una reducción de los síntomas y de las exacerbaciones del asma (11-14).

INSUMOS Y MÉTODOS

A continuación se presenta los hallazgos y estimaciones sobre los parámetros del modelo (población, tratamiento y costos), también se presentan los métodos utilizados para llegar a los datos propuestos:

- Método de consulta de la información

La Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con asma, reporta una prevalencia de síntomas de asma en el último año (2009-2010) de 18.98%, en niños de 1 a 4 años (18.980 casos por 100.000) y de 16.78% en niños entre 5 y 17 años (16.780 casos por 100.000). No se encontró información sobre la incidencia de asma infantil en Colombia.

Se realizó una revisión de la literatura especializada en las bases de datos Medline a través de PubMed, Cochrane a través de Ovid, Lilacs, Scielo y Google Académico.

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

- Medline (a través de PubMed): Fluticasone, efficacy, safety, asthma, effectiveness, budesonide
- Cochrane (a través de OVID): Fluticasone, Budesonide, Asthma, Asthmas, Bronchial asthma, Bronchial asthmas, Asthma bronchial, Asthmas bronchial
- Lilacs: Fluticasona AND Asma / Budesonida AND asma
- Scielo: Fluticasona AND asthma / Budesonida AND asthma
- Google Académico: Fluticasona AND asthma / Budesonida AND asthma

El dato más actual sobre la prevalencia de asma en niños corresponde al reportado en la GPC [15-18]. Este fue tomado del estudio de Dennis y Cols. (2012). En este mismo estudio, se reportó que la prevalencia de asma, diagnosticada por médico, fue del 7% (1-4 años 9.19% y 5-17 años 8.59%). Además, se reportó que en Colombia, el 58% de los pacientes se despiertan debido a síntomas de asma, de los cuales el 29% reportaron síntomas nocturnos de asma de 1 a 3 veces por semana y el 43% requirieron atención en urgencias u hospitalización. El 63% de los pacientes con síntomas de asma eran atópicos [19]. No se identificaron estudios en población colombiana que informaran sobre la incidencia de asma infantil. Según el estudio AIRLA (The Asthma Insights and Reality in Latin America Survey) de 2005, el control de asma en Colombia es deficiente (intermitente 33%, persistente leve 32%, persistente moderada 10%, persistente grave 25%) [20].

Se realizó búsqueda en el SISPRO por diagnóstico principal de asma. Los diagnósticos compatibles con asma son: asma predominantemente alérgica (J450), asma no alérgica (J451), asma mixta (J458), asma no especificada (J459) y estado asmático (J46X). Se identificaron 501.951 personas atendidas menores de 18 años con los diagnósticos de asma en el año 2012 (asma predominantemente alérgica (102.032), asma no alérgica (22.771), asma mixta (25.408), asma no especificada (373.625) y estado asmático (93.791)).

Población con la condición de salud: Teniendo en cuenta las proyecciones de población del DANE, el total proyectado de personas menores de 18 años es de 16.408.139 en 2013. Con base en esta población y en los datos obtenidos en el SISPRO, asumiendo que las personas atendidas menores de 18 años con diagnósticos compatibles con asma, se estima una prevalencia de asma en menores 18 años del 3%. Se identificaron 128.466 personas atendidas con diagnóstico compatible de asma marcado como confirmado nuevo, con lo que se estima una incidencia de asma en menores de 18 años del 0.78%. Sin embargo, estas cifras comparadas con el dato de prevalencia informado en la GPC, pueden ser compatible con un subregistro de la prevalencia de asma infantil en Colombia. Con base a esta información, se decide tomar el dato de la prevalencia de síntomas de asma de 2009-2010, reportado en la GPC (prevalencia de síntomas de asma en el último año de 18.98% entre 2009 y 2010 en niños de 1 a 4 años (18.980 casos por 100.000) y de 16.78% en niños entre 5 y 17 años (16.780 casos por 100.000)).

Población refinada: Con relación a la población objeto de la nueva tecnología, se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias y los corticoides inhalados están indicados y recomendados para el control del asma persistente, según las GPC del Ministerio de Salud y Protección social [21] y las Guías GINA [9].

- Según el estudio AIRLA (The Asthma Insights and Reality in Latin America Survey) de 2005, el control de asma en Colombia es deficiente (intermitente 33%, persistente leve 32%, persistente moderada 10%, persistente grave 25%) [20].

Decisión: los corticoides inhalados están recomendados para el control de asma persistente. Según el estudio AIRLA, el 67% de los asmáticos en Colombia tienen asma persistente (persistente leve 32%, persistente moderada 10%, persistente grave 25%), constituyendo la población objeto de las nuevas tecnologías (budesonida y fluticasona).

- **Alternativas a analizar**

Tecnología actual:

Dipropionato de Beclometasona

Dosis bajas 100-200 microgramos/día

Dosis intermedias >200-400 microgramos

Dosis altas >400 microgramos/día (Presentación: Inhaladores) [9].

Nueva tecnología:

Fluticasona

Dosis bajas 100-200 microgramos/día

Dosis intermedias >200-500 microgramos

Dosis altas >500 microgramos/día (Presentación: Inhaladores) [9].

Budesonida

Dosis bajas 100-200 microgramos/día

Dosis intermedias >200-400 microgramos

Dosis altas >400 microgramos/día (Presentación: Inhaladores) [9].

- **Horizonte temporal**

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

- **Perspectiva**

La perspectiva de este AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

- **Costos y métodos de costeo**

Se realizó una verificación de las circulares vigentes de la Comisión nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos. No se obtuvieron resultados de medicamentos que tuvieran como principio activo la fluticasona o budesonida.

Posteriormente, se realizó la búsqueda de códigos CUM de fluticasona o budesonida en las bases de datos de registros vigentes del INVIMA. Los códigos CUM obtenidos se buscaron en la base de datos

SISMED enero 2012 a diciembre 2012.

Se encontraron seis medicamentos con los códigos CUM de fluticasona con información de precios de venta del laboratorio para el canal institucional. Para estimar los costos de la tecnología se tomó el precio promedio, el valor mínimo y el máximo ponderados por unidades de venta, tal como se describe en el “Manual para la elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal”, desarrollado por el IETS. A continuación se listan los medicamentos encontrados y sus precios, luego del análisis mencionado anteriormente:

Tabla 1. Listado de medicamentos (fluticasona)

| Medicamento | Presentación | Principio Activo | CUM |
|--|---|--|----------|
| AVAMYS SPRAY NASAL | Caja con frasco de vidrio ámbar y una bomba de 50 microlitros por 120 dosis 10 gramos suspensión/frasco | FUROATO DE FLUTICASONA | 19986156 |
| FLIXOTIDE DISKUS 250 MCG | Dispositivo plástico moldeado el cual contiene una tira metálica con 60 alveolos o blíster | FLUTICASONA PROPIONATO MICRONIZADO | 54941 |
| FLIXOTIDE INHALADOR LIBRE DE CFC | Caja por un inhalador frasco de aluminio válvula DF60 y dosificador de pp por 12 02 g equivalente a120 dosis de 125 mcg c/u | PROPIONATO DE FLUTICASONA MICRONIZADO EQUIVALENTE A125 MCG POR DOSIS | 20003641 |
| FLUTICASONA PROPIONATO 50 MCG SUSPENSION PARA INHALACION | Caja con un vial de aluminio con válvula dosificadora de 50 ul fluticasona propionato 50 ug/dosis aerosol 120 dosis | FLUTICASONA PROPIONATO | 20004868 |
| FLUTIMAR FLUTICASONA PROPIONATO 50 MCG CON PROPELENTES LIBRES DE CFC | Caja de cartón con un envase inhalador de aluminio y válvula dosificadora por 120 dosis | FLUTICASONA PROPIONATO | 19981030 |
| FLUTIMAR FLUTICASONA PROPIONATO INHALADOR 125 MCG | Caja de cartón con un envase de aluminio con válvula dosificadora que suministra 120 dosis | FLUTICASONA PROPIONATO 120 DOSIS POR INHALACIÓN C/U ENTREGA 125 MCG DEL ACTIVO | 19981399 |

Tabla 2. Precios de fluticasona

| Tecnologías | Precio promedio ponderado por mcg | Precio promedio ponderado Mínimo por mcg | Precio promedio ponderado Máximo por mcg |
|-------------|-----------------------------------|--|--|
| Fluticasona | \$ 3,89 | \$ 3,65 | \$4,14 |

Con respecto a budesonida, se encontraron seis medicamentos con los códigos CUM con información de precios de venta del laboratorio para el canal institucional. Para estimar los costos de la tecnología

se tomó el precio promedio, el valor mínimo y el máximo ponderados por unidades de venta.

Tabla 3. Listado de medicamentos (budesonida)

| Medicamento | Presentación | Principio Activo | CUM |
|----------------------------|---|--|----------|
| B CORT 50 | CAJA POR UN FRASCO DE ALUMINIO CON VALVULA DOSIFICADORA POR 200 DOSIS POR 50MCG DE BUDESONIDA | BUDESONIDA MICRONIZADA | 9716 |
| B CORT 200 AEROSOL | CAJA POR FRASCO DE ALUMINIO POR 5 ML DE AEROSOL QUE EQUIVALEN A 100 DOSIS CON VLVULA DOSIFICADORA Y ADAPTADOR BUCAL | BUDESONIDA MICRONIZADA EQUIVALENTE A 100 DOSIS DE 200 MCG CADA UNA | 19906224 |
| B CORT 200 AEROSOL | CAJA POR FRASCO DE ALUMINIO POR 6 ML DE AEROSOL QUE EQUIVALEN A 120 DOSIS CON VLVULA DOSIFICADORA Y ADAPTADOR BUCAL | BUDESONIDA MICRONIZADA EQUIVALENTE A 100 DOSIS DE 200 MCG CADA UNA | 19906224 |
| BUDEMAR BUDESONIDA 100 MCG | CAJA DE CART N CON ENVASE DE ALUMINIO CON VLVULA DOSIFICADORA QUE SUMINISTRA 200 DOSIS | BUDESONIDA CADA DOSIS LIBERA 100 MCG | 19980699 |
| BUDEMAR BUDESONIDA 200 MCG | ENVASE DE ALUMINIO CON VALCULA DOSIFICADORA QUE SUMINISTRA 200 DOSIS | BUDESONIDA CADA DOSIS SUMINISTRA 200 MCG DE BUDENOSIDA | 19980698 |
| TIMALAR AEROSOL 200 MCG | CAJA CON UN ENVASE DE ALUMINIO CON VALVULA PULSADOR Y TAPON POR 10 ML CON 200 DOSIS | BUDESONIDA | 19914621 |

Tabla 4. Precios budesonida

| Tecnologías | Precio promedio ponderado por mcg | Precio promedio ponderado Mínimo por mcg | Precio promedio ponderado Máximo por mcg |
|-------------|-----------------------------------|--|--|
| Budesonida | \$ 1,12 | \$ 0,61 | \$ 1,93 |

Tabla 5. Precios beclometasona

| Tecnologías | Precio promedio ponderado por mcg | Precio promedio ponderado Mínimo por mcg | Precio promedio ponderado Máximo por mcg |
|---------------|-----------------------------------|--|--|
| Beclometasona | \$ 0,41 | \$ 0,31 | \$ 1,62 |

- Modelo

Datos del modelo: Los parámetros contemplados para el modelo fueron:

- Población objeto del análisis: Población de ambos sexos menores de 18 años.
- Prevalencia de asma: 18.98% en niños de 1 a 4 años y de 16.78% en niños de 5 a 17 años.
- Población objetivo (% de población objeto de la nueva tecnología): 67%.

- Escenarios

Tabla 5. Escenario 1

| % Participación | Beclometasona | Budesonida | Fluticasona |
|-----------------|---------------|------------|-------------|
| Año 1 | 70.0% | 26.7% | 3.3% |
| Año 2 | 40.0% | 53.5% | 6.5% |
| Año 3 | 30.0% | 62.4% | 7.6% |

En el escenario 2, las tecnologías iniciarían con una participación del 40%, liderada por Budesonida con un 30%, y ascendería hasta un 50% en el año 3.

Los escenarios planteados fueron definidos por un grupo de expertos en el área de la economía de la salud, liderado por el Dr. Nelson Alvis Guzmán, médico y cirujano, magíster en salud pública y doctor en economía de la salud; y el Dr. Martin Romero Prada, médico y cirujano, magíster en economía de la salud y candidato a doctor en salud pública.

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base y escenarios planteados, se presentan en la siguiente tabla, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional deberá hacer un esfuerzo presupuestario entre 37 mil y 73 mil millones de acuerdo a los supuestos de cada escenario.

Escenarios

| Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1 | Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1 |
|--|--|
| Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 30% | Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 40% |
| \$ 37.622.110.564,80 | \$ 73.635.567.200,00 |

REFERENCIAS

1. Garcia, E. and L. Caraballo, Asma. 2006: Ed. Panamericana.
2. Martinez, F.D. and D. Vercelli, Asthma. *Lancet*, 2013. 382(9901): p. 1360-72.
3. Dennis, R., et al., Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*, 2012. 12(1): p. 17.
4. Cottini, M. and R. Asero, Asthma phenotypes today. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2013. 45(1): p. 17-24.
5. Bisgaard, H. and K. Bonnelykke, Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(2): p. 187-97; quiz 198-9.
6. Reed, C.E., The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(3): p. 543-8; quiz 549-50.
7. Acevedo, N., et al., Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med*, 2012. 12(1): p. 13.
8. Caraballo, L., et al., Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1998. 8(5): p. 281-4.
9. GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). <http://www.ginasthma.org/>. 2012.
10. Silverstein, M.D., et al., Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. *N Engl J Med*, 1994. 331(23): p. 1537-41.
11. Adams, N.P., et al., Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children [Systematic Review]. 2009.
12. Adams, N.P., et al., Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children [Systematic Review]. 2009.
13. Adams, N.P., et al., Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children [Systematic Review]. 2010.
14. Adams, N.P., J.C. Bestall, and P. Jones, Budesonide versus placebo for chronic asthma in children and adults [Systematic Review]. 2008.
15. Garcia, E., et al., Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6-7 and 13-14 yr old in Bogota, Colombia. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008. 19(4): p. 307-14.
16. Dennis, R., et al., Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004. 93(6): p. 568-74.
17. Neffen, H., et al., Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*, 2005. 17(3): p. 191-7.
18. Caraballo, L., A. Cadavid, and J. Mendoza, Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy*, 1992. 68(6): p. 525-9.
19. Dennis, R.J., et al., Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC pulmonary medicine*, 2012. 12(1): p. 17.
20. Jover, E., Asma bronquial I: epidemiología, patogenia, definición. *Medwave*, 2007. 7(01).
21. MinSalud, Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento

- de niños y niñas con diagnóstico de Asma. Guía N° 01, 2013.
22. MinSalud, Guía de Practica Clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de asma. Sistema General de Seguridad Social en Salud-Colombia, 2013. Guía Completa(http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/Asma/GPC_Ninos_Jovenes_Asma.pdf).