

Análisis de impacto presupuestal de salmeterol y formoterol 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).

Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud - IETS

Adriana Ávila

Diana Isabel Osorio

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 espiratorio 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. Su carácter hereditario se ha demostrado porque generalmente corre en familias. 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 predisuestas. 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 a 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, hiperproducción 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 (antileucotrienos) o específicamente en la modulación de la respuesta alérgica (inmunoterapia específica de alérgeno).

Actualmente, se hace referencia a la existencia de fenotipos y endotipos de asma [4], pues aunque clínicamente se observen cuadros con signos y síntomas similares esto se pueden distinguir por otras características, tales como factores de riesgo, estímulos desencadenantes de crisis, biomarcadores, infiltrados inflamatorios, evolución y severidad de la enfermedad así como la respuesta a una determinada opción de tratamiento. A un porcentaje considerable de pacientes con asma no se les demuestra atopía, ni se demuestra la presencia de un proceso Th2 subyacente. En el asma no atópica se ha encontrado como factores de riesgo principales la obesidad como co-morbilidad y el consumo de cigarrillo. Hay otras variantes de asma como la inducida por el ejercicio, por AINES o asociada a reflujo gastroesofágico.

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 silban 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. De nuestra población, hasta el momento solo podemos saber que al igual que en otros lugares del mundo el factor de riesgo más importante para sibilancia recurrente en los dos primeros años de vida es el antecedente materno de asma [7]. También se ha identificado que la sensibilización a ácaros es un factor de riesgo leve para la presentación de síntomas (Zakzuk et al, aceptado para publicación Oct 2013), probablemente por la fracción importante de casos atribuible a infecciones virales respiratorias tan comunes a esta edad. A diferencia de esto, en adultos, la sensibilización a los ácaros domésticos es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de asma y para la presentación de exacerbaciones que requieran visita a Urgencias [8].

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 etáreos 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].

La muerte por asma es más frecuente en los individuos con enfermedad severa. El asma fatal es extremadamente rara en jóvenes y los factores de riesgo para su presentación incluyen el bajo estado socioeconómico, la raza negra y el abuso de sustancias. En adultos mayores, es también poco común el asma como causa primaria de muerte, aunque las personas que la padecen tienen más riesgo de morir por enfermedades respiratorias o complicaciones cardíacas asociadas al uso de agonistas B2 adrenérgicos o teofilinas [10].

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

TRATAMIENTO ACTUAL

Actualmente el salmeterol y el formoterol no se encuentran cubiertos por el Plan Obligatorio de Salud (POS).

TECNOLOGÍA EVALUADA

El formoterol es un poderoso estimulante adrenérgico β_2 selectivo, que ejerce un efecto broncodilatador en los pacientes con obstrucción respiratoria reversible, indicado en la profilaxis y tratamiento del asma. Por su parte, el salmeterol es un B2 agonista de acción prolongada indicado en el tratamiento de asma persistente como terapia aditiva a los corticoides inhalados cuando estos no suficientes para alcanzar el control sintomático de la enfermedad [11-13].

INSUMOS Y MÉTODOS

- Población objeto de análisis

Población con la condición de salud: Teniendo en cuenta las proyecciones de población del DANE, el total proyectado de personas < 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 < 18 años con diagnósticos compatibles con asma, se estima una prevalencia de asma en < 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 < 18 años es 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, los agonistas beta-2 de acción prolongada están indicados y recomendados para el control del asma según las GPC de MinSalud (2013) [23] y las Guías GINA (2011) [9] exclusivamente en aquellos niños mayores de 5 años que ya estén en tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis moderadas y que no hayan obtenido un buen nivel de control del asma. Además, el 58% de los pacientes se levantan 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 y según el estudio AIRLA (The Asthma Insights and Reality in Latin America Survey) de 2005, el control de asma en Colombia es deficiente (persistente leve 32%, persistente moderada 10%, persistente grave 25%) [19, 22]. Con base a esta información se asume una población objeto de la tecnología del 35%.

Con respecto a los eventos evitados, la eficacia comparativa de los agonistas beta-2 en combinación con corticoides inhalados vs monoterapia con corticoides inhalados es similar según la evidencia disponible. Se asume que no hay diferencias significativas en los eventos evitados como exacerbaciones de asma, necesidad de medicación de rescate o de corticoides sistémicos.

Por otro lado, respecto a los eventos adversos, la evaluación de la evidencia sobre la seguridad de los agonistas beta-2 de acción prolongada y exposición concomitante a corticoides en niños con asma, realizada por la Food and Drug Administration (FDA) y la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) permite considerar que el beneficio supera al riesgo y se recomienda que la combinación de un agonista β -2 de acción prolongada con un corticosteroide inhalado se debe suspender tan pronto como se obtenga el nivel de control óptimo que permita una reducción escalonada a los corticosteroides inhalados. Con base en la

evidencia disponible, se asume que no hay diferencias significativas entre el uso de agonistas beta-2 de acción prolongada en combinación con corticoides inhalados vs monoterapia con corticoides, en la probabilidad de discontinuaciones prematuras del tratamiento, abandonos por eventos adversos, abandonos por exacerbaciones de asma, eventos adversos en general y eventos adversos serios [13, 24].

Decisión: Los agonistas β -2 de acción prolongada están recomendados para el control del asma persistente moderada y grave. Según el estudio AIRLA, el 35% de los asmáticos en Colombia tienen asma persistente moderada (10%) y grave (25%). Se asume un 35% como población objeto de la nueva tecnología.

- Estrategias de búsqueda, fuentes de información, decisiones y justificaciones

La Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de asma, reporta una 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). 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): Formoterol, efficacy, safety, asthma, salmeterol. Effectiveness, case control, cohort.
- Cochrane (a través de OVID):
Formoterol AND asthma.
Salmeterol AND asthma
- Lilacs:
Formoterol AND asthma.
Salmeterol AND asthma
- Scielo:
Formoterol AND asthma
Salmeterol AND asthma
- Google Académico:
Formoterol AND asthma
Salmeterol AND asthma

El dato más actual sobre la prevalencia de asma en niños corresponde al reportado en la GPC [17-20]. Este fue tomado del estudio de Dennis y Cols. (2012). En este mismo estudio, se reportó la prevalencia de asma diagnosticada por médico, la cual 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 levantan 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 [21]. 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%) [22].

Se realiza búsqueda de 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 < 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 (93791)).

- Tratamientos

Tecnología actual: Actualmente no hay en el POS una tecnología disponible como terapia aditiva a los corticoides inhalados en pacientes con asma persistente no controlada.

Nuevas tecnologías:

Formoterol = 12-48 microgramos cada 12 h horas (Presentación: Inhaladores).

Salmeterol = 25-100 mcg cada 12 horas (Presentación: Inhaladores).

Formoterol + Budesonida = 4.5 mcg + 160 mcg (inhaladores)

Formoterol + Mometasona = 5 mcg + 100 mcg (inhaladores)

Salmeterol + Fluticasona = 50 mcg + 100 mcg (inhaladores)

- 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**

No se encontró la tecnología salmeterol o formoterol en las circulares Circular 03 de 2013 / Circular 02 de 2012. Por ende, se realizó la búsqueda de códigos CUM de salmeterol y formoterol 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 encontró solo un medicamento con los códigos CUM de formoterol con información de precios de venta del laboratorio para el canal institucional. Para estimar los costos de la tecnología se tomó el precio, el valor mínimo y el máximo, tal como se describe a continuación:

Tabla 1. Precios del formoterol

Tecnología	Precio ponderado por mcg	Precio ponderado Mínimo por mcg	Precio promedio Máximo por mcg
Formoterol	\$ 114,83	\$ 111,11	\$ 187,38
Formoterol +Budesonida	\$258,55	\$224,75	\$307,58
Formoterol + Mometasona	\$387,65	\$378,16	\$389,35

Con respecto al salmeterol, en la base de SISMED no se encontró información sobre los precios de venta de laboratorio ni de mayorista en los canales institucional o comercial. Sin embargo en tipo de precio de compras se encontró reportado un medicamento con los códigos CUM de salmeterol con información de precios. Para estimar los costos de la tecnología se tomó el precio medio, el valor mínimo y el máximo:

Tabla 2. Precios del salmeterol

Tecnologías	Precio ponderado por mcg	Precio ponderado Mínimo por mcg	Precio promedio Máximo por mcg
Salmeterol	\$ 66,94	\$ 65,39	\$ 77,80
Salmeterol + Fluticasona	\$26,33	\$22,85	\$42,15

Tabla 3. Precios del Beclometasona

Tecnologías	Precio ponderado por mcg	Precio ponderado Mínimo por mcg	Precio promedio Máximo por mcg
Beclometasona	\$10,6	\$14,6	\$58,4

- Modelo

Datos del modelo

- Población objeto del análisis: Personas de ambos sexos, menores de 18 años.
- Prevalencia de asma: 16.780 por cada 100.000.
- Población objetivo (porcentaje de la población objeto de la nueva tecnología): 35%.
- Duración del tratamiento:
 - Formoterol: 12 mcg cada 12 horas. Durante 12 meses.
 - Salmeterol: 50 mcg cada 12 horas, durante 12 meses.

Escenarios:

Tabla 4. Escenarios

Tecnología	Escenario 1			Escenario 2		
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 1	Año 2	Año 3
Salmeterol + Fluticasona	5%	15%	25%	19%	25%	33%
Formoterol + budesonida	26%	30%	29%	36%	30%	30%
Formoterol + Mometasona	2%	15%	20%	10%	25%	20%
Formoterol	2%	2%	1%	5%	3%	2%
Salmeterol	15%	12%	10%	10%	7%	5%
Beclometasona	50%	26%	15%	20%	10%	10%

Los escenarios se plantearon teniendo en cuenta que ante la entrada de estos cinco medicamentos al POS, las combinaciones concentrarían la mayor participación del mercado y las presentaciones individuales entrarían al desuso.

RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la tabla 5. Para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el Gobierno Nacional deberá hacer un esfuerzo financiero cercano a los 555 mil millones de pesos en el escenario en el que la tecnología nueva tiene una participación de 80%.

Tabla 5. Impacto Presupuestal

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 50%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 80%
\$ 413.273.054.676,36	\$ 555.090.544.378,54

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. Welsh, E.J. and C.J. Cates, Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma [Systematic Review]. 2013.
12. Ducharme, F.M., et al., Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(5): p. CD005535.
13. Castro-Rodriguez, J.A. and G.J. Rodrigo, A systematic review of long-acting beta2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics*, 2012. 130(3): p. e650-7.
14. Cates, C.J., et al., Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews [Systematic Review]. 2012.
15. Cates, C.J. and T.J. Lasserson, Regular treatment with formoterol versus regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events [Systematic Review]. 2013.

16. Cates, C.J. and M.J. Cates, Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events [Systematic Review]. 2013.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Caraballo, L., A. Cadavid, and J. Mendoza, Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy*, 1992. 68(6): p. 525-9.
21. 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.
22. Jover, E., Asma bronquial I: epidemiología, patogenia, definición. *Medwave*, 2007. 7(01).
23. MinSalud, Guía de Práctica Clínica(GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de Asma. Guia N° 01, 2013.
24. MinSalud, Guia de Practica Clinica (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. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/Asma/GPC_Ninos_Jovenes_Asma.pdf