




Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**MANEJO EFICIENTE DEL ASMA AGUDA Y CRÓNICA EN PEDIATRÍA**

**Carlos Enrique Rodríguez Martínez**

**Tesis doctoral**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Facultat de Medicina**

**Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y**

**Salud Pública**

**GERARD URRÚTIA CUCHÍ**

Director

**JOSE ANTONIO CASTRO RODRIGUEZ**

Director

**XAVIER BONFILL COSP**

Tutor

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**Department de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva i**

**Salut Pública**

**Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y**

**Salud Pública**

**FACULTAT DE MEDICINA**

Memoria de Tesis presentada realizada por Carlos Enrique Rodríguez Martínez

para optar al grado de doctor

**CARLOS ENRIQUE RODRIGUEZ MARTINEZ**

Doctorando

**XAVIER BONFILL COSP**

Tutor

Barcelona, septiembre de 2020

## **MANEJO EFICIENTE DEL ASMA AGUDA Y CRÓNICA EN PEDIATRÍA**

**PROFESOR GERARD URRÚTIA CUCHÍ MD, PhD**

Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública

Hospital de la Santa Creu y Sant Pau (Barcelona)

**Director de Tesis**

**PROFESOR JOSE ANTONIO CASTRO RODRIGUEZ MD., PhD**

División de Pediatría, Departamento de Neumología Pediátrica

Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Santiago de Chile, Chile

**Director de Tesis**

**PROFESOR XAVIER BONFILL COSP MD, PhD**

Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública

Hospital de la Santa Creu y Sant Pau (Barcelona)

**Tutor de Tesis**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, a Dios, fuente primaria de toda inspiración, por guiar siempre mis pasos y permitirme llegar a este punto de mi vida personal y académica

A la Virgen María por interceder siempre por nosotros y siempre procurar acercarnos cada vez más a Dios

A Mónica, mi esposa, y a Manuela, Santiago y Sofía, mis hijos, por haberme enseñando a amar, por acompañarme siempre en el camino de la vida, por ser un apoyo continuo y permanente en todos mis proyectos, y por ayudarme a entender que siempre debemos luchar por alcanzar nuestros sueños, por difíciles o imposibles que puedan parecer

A mis padres y hermanos por la herencia de la fe y por los valores y principios que me enseñaron e inculcaron desde los primeros años de vida, los cuales me han ayudado a alcanzar las metas más importantes en mi vida

Por último, pero no por esto menos importantes, a mis pacientes y sus padres, quienes han sido instrumentos de Dios a través de los cuales me ha enseñado su rostro, me ha enseñado acerca del amor, a ser un mejor ser humano y un mejor médico, y me ha permitido descubrir la misión que me encomendó en el camino de la vida.

## **DECLARACION DE CONFLICTOS DE INTERES**

Declaro no tener conflictos de intereses relacionados con el tema desarrollado en la presente tesis doctoral

## **PRESENTACIÓN DEL DOCTORANDO**

Médico cirujano, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Médico Pediatra, Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá, Colombia.

Neumólogo Pediatra, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Fellow Investigación Clínica en Neumología Pediátrica, Universidad Santiago de Chile, Santiago de Chile, Chile.

Máster en Epidemiología Clínica, Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Máster en Economía de la Salud y del Medicamento, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España.

Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Profesor Epidemiología Clínica, Postgrado de Neumología Pediátrica y Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia



## INDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	1
1.1. Resumen en español.....	2
1.2. Resumen en inglés.....	7
1.3. Resumen en catalán.....	11
2. ABREVIATURAS.....	15
3. INTRODUCCIÓN.....	17
3.1. Justificación.....	20
3.2. Asma en Pediatría.....	23
3.2.1. Introducción.....	23
3.2.2. Definición.....	23
3.2.3. Epidemiología.....	23
3.2.4. Fisiopatología.....	25
3.2.5. Estudios de cohorte de nacimiento.....	26
3.2.6. Fenotipos de sibilancias y sus factores de riesgo.....	29
3.2.7. Índices de predicción de asma.....	34
3.2.8. Diagnóstico.....	38
3.2.9. Pruebas de función pulmonar.....	41
3.2.9.1. Flujo espiratorio pico.....	41
3.2.9.2. Espirometría.....	41
3.2.9.3. Prueba de reto a metacolina.....	42
3.2.9.4. Prueba de broncomotricidad con ejercicio.....	42
3.2.9.5. Medición de resistencia de las vías aéreas.....	42
3.2.10. Tratamiento.....	43

3.2.10.1. Dosis inicial de corticosteroides inhalados.....	43
3.2.10.2. Alternativas de la terapia de control en pacientes con asma.....	44
3.2.10.3. Criterios para la introducción de una terapia combinada.....	46
3.2.10.4. Perfil de seguridad de los agonistas $\beta$ -2 de acción prolongada.....	46
3.2.10.5. Adición de un tercer medicamento.....	47
3.2.10.6. Uso continuo o frecuente corticosteroides orales.....	47
3.2.10.7. Efectos secundarios, tratamiento y prevención corticosteroides sistémicos .....	48
3.2.10.8. Tipo de corticosteroides sistémicos.....	48
3.2.10.9. Otros tratamientos.....	49
3.2.10.10. Reducción escalonada de la terapia (Step-Down).....	49
3.3. Evaluaciones económicas de medicamentos y tecnologías.....	52
4. OBJETIVOS.....	59
4.1. Objetivo general.....	60
4.2. Objetivos específicos.....	61
4.2.1. Objetivo específico No. 1.....	61
4.2.2. Objetivo específico No. 2.....	61
4.2.3. Objetivo específico No. 3.....	61
5. METODOLOGÍA.....	63

5.1.	Trabajo No. 1: Inhaladores de dosis medida vs. nebulizadores para la administración de salbutamol para el tratamiento de exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad.....	64
5.2.	Trabajo No. 2: Dexametasona vs. prednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad.....	69
5.3.	Trabajo No. 3: Predictores de respuesta a medicamentos para el tratamiento del asma pediátrica: una revisión sistemática de la literatura.....	74
6.	RESULTADOS.....	77
6.1.	Trabajo No. 1: Inhaladores de dosis medida vs. nebulizadores para la administración de salbutamol para el tratamiento de exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad.....	78
6.1.1.	Publicación del trabajo No. 1: Metered-dose inhalers vs. nebulization for the delivery of albuterol in pediatric asthma exacerbations: A cost-effectiveness analysis in a middle-income country.....	80
6.2.	Trabajo No. 2: Dexametasona vs. prednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad.....	89
6.2.1.	Publicación del trabajo No. 2: Dexamethasone or prednisolone for asthma exacerbations in children: A cost-effectiveness analysis.....	91

6.3. Trabajo No. 3: Predictores de respuesta a medicamentos para el tratamiento del asma pediátrica: una revisión sistemática de la literatura.....	99
6.3.1. Publicación del trabajo No. 3: Predictors of response to medications for asthma in pediatric patients: A systematic review of the literature.....	103
7. DISCUSIÓN.....	117
7.1. Trabajo No. 1: Inhaladores de dosis medida vs. nebulizadores para la administración de salbutamol para el tratamiento de exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad.....	118
7.2. Trabajo No. 2: Dexametasona vs. prednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad.....	122
7.3. Trabajo No. 3: Predictores de respuesta a medicamentos para el tratamiento del asma pediátrica: una revisión sistemática de la literatura.....	126
7.4. Discusión general.....	129
7.5. Limitaciones.....	139
7.6. Futuros desarrollos o líneas de investigación.....	141
7.7. Aplicaciones.....	142
8. CONCLUSIONES.....	145
8.1. Trabajo No. 1: Inhaladores de dosis medida vs. nebulizadores para la administración de salbutamol para el tratamiento de exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad.....	146

8.2. Trabajo No. 2: Dexametasona vs. prednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad.....	147
8.3. Trabajo No. 3: Predictores de respuesta a medicamentos para el tratamiento del asma pediátrica: una revisión sistemática de la literatura.....	148
8.4. Conclusiones generales.....	149
9. ANEXOS.....	151
9.1. Anexo 1. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review.....	152
9.2. Anexo 2. Publicación estudio: Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children (Review).....	154
9.3. Anexo 3. Publicación estudio: Cost Effectiveness of Pharmacological Treatments for Asthma: A Systematic Review.....	156
10. BIBLIOGRAFIA.....	159

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

## **1.1. Resumen en español**

### **Antecedentes**

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. A pesar de los muchos avances en el conocimiento de su fisiopatología y su tratamiento, aún hoy se acompaña de una morbilidad y una mortalidad muy significativas y representa un problema muy importante en términos de calidad de vida y costos de atención. Es importante aportar evidencia que ayude a manejar la enfermedad de una forma eficiente, es decir, procurando lograr el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados

### **Objetivos**

Aportar evidencia que ayude a manejar el asma pediátrica tanto aguda como crónica de una forma más eficiente, mediante estudios de costo-efectividad del uso de medicamentos utilizados para manejar las crisis o exacerbaciones de asma y/o de la forma o vía de administración de estos medicamentos y un estudio que identifique predictores de respuesta a medicamentos controladores que permita hacer recomendaciones específicas para un manejo personalizado y más eficiente de pacientes pediátricos con asma persistente.

### **Métodos y procedimientos**

Se realizaron dos evaluaciones económicas, específicamente estudios de costo-efectividad para comparar la administración de salbutamol vía nebulización con aire comprimido y/o oxígeno vs. mediante inhalador de dosis medida acoplado a

una cámara espaciadora (IDM+S) y para comparar la administración de prednisolona vs. dexametasona oral para el tratamiento de pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma. Adicionalmente se realizó una revisión sistemática de literatura de todos los estudios que identifiquen características fenotípicas o genotípicas útiles para predecir la respuesta a medicamentos controladores en asma pediátrica.

## **Resultados**

El estudio de costo-efectividad de NEB vs. IDM+S mostró que, para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos, la administración de salbutamol vía IDM+S en comparación con su administración vía NEB, se asoció con menores costos de tratamiento (US\$96.68 vs US\$121.41 costo promedio por paciente) y una mayor probabilidad de hospitalización evitada (0.9219 vs 0.8900), considerándose por lo tanto la estrategia dominante.

El estudio de costo-efectividad de prednisolona vs. dexametasona oral mostró que, comparado con la dexametasona, la administración de prednisolona se asoció con menores costos de tratamiento (US\$93.97 vs US\$104.91 costo promedio por paciente) y una similar probabilidad de hospitalización evitada (0.9109 vs 0.9108). Debido a que el análisis de costo-efectividad mostró datos de efectividad similares en las dos intervenciones analizadas, se consideró utilizar un análisis de minimización de costos, eligiendo por lo tanto la opción menos costosa. La revisión sistemática de literatura para identificar estudios que reporten características fenotípicas o genotípicas útiles para predecir la respuesta a medicamentos controladores en asma pediátrica, permitió identificar los siguientes



predictores para pacientes preescolares: los pacientes con sensibilización alérgica a al menos un aeroalergeno y/o eosinófilos en sangre periférica  $\geq 300 \mu\text{L}$ , con FECR2, o el polimorfismo CRHR1 tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a la terapia diaria con los ICS; los pacientes no atópicos o con el polimorfismo 5/5 ALOX5 tienen una mayor probabilidad de responder de manera favorable a la terapia con antileucotrienos. Finalmente, los pacientes no atópicos tienen también una mayor probabilidad de responder favorablemente a la terapia intermitente con ICS. Para pacientes escolares y/o adolescentes: los pacientes con niveles de FeNO  $> 25 \text{ppb}$ , con un número absoluto de eosinófilos en sangre periférica  $> 350 \text{cells/mm}^3$ , con niveles de IgE  $> 200 \text{kU/L}$ , con niveles de ECP  $> 15 \text{mcg/L}$ , valores de PC20 en la prueba de reto a metacolina  $< 1 \text{mg/ml}$  y un valor de VEF1/CVF  $< 80\%$ , tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a la terapia con ICS. Por otro lado, los pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad o aquellos con una edad menor a 10 años, con un valor de la relación VEF1/CVF  $< 80\%$  y con niveles de uLTE4  $> 100 \text{pg/mg}$ , tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a la terapia con antileucotrienos.

Para pacientes escolares y/o adolescentes: los pacientes de raza negra con dermatitis atópica, o niños con al menos un abuelo de raza negra, tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a un aumento de la dosis de ICS que puede ir desde dos hasta cinco veces la dosis con la cual presentaba un inadecuado control de síntomas. Por otro lado, los pacientes de raza blanca (hispanicos o no hispanicos) con dermatitis atópica, o con el polimorfismo Gly/Arg ADRB2 tienen una mayor probabilidad de presentar una

respuesta favorable con la adición de un antileucotrieno cuando presentan un inadecuado control de la enfermedad con la terapia instaurada en la fase 2 del tratamiento escalonado. Finalmente, los pacientes blancos no hispánicos con dermatitis atópica, o sin dermatitis atópica independiente de la raza, aquellos con reactancia elevada en estudios de oscilometría, o aquellos con al menos un abuelo de raza negra, tienen una mayor probabilidad de mostrar una respuesta favorable con la adición de un broncodilatador de acción prolongada (con la misma o con el doble de la dosis de ICS) a la terapia con la cual estaba presentando un inadecuado control de síntomas de asma en el paso 2 del manejo escalonado de la enfermedad.

Para pacientes escolares y/o adolescentes: los pacientes con niveles de FeNO>25ppb, con un porcentaje de eosinófilos en sangre periférica $\geq$ 2% y un BMI $\geq$ 25, tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable al tratamiento con omalizumab.

## **Conclusiones**

Los estudios que se presentan en el presente trabajo muestran resultados que permiten manejar el asma pediátrica, tanto aguda como crónica, de una manera más eficiente, es decir, procurando lograr el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados. Los resultados del presente trabajo aportan evidencia que permiten dar recomendaciones que pueden contribuir no sólo a disminuir la carga de enfermedad del asma en la población pediátrica y a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y de todo su entorno familiar, sino también a disminuir

los costos derivados del asma y la alta carga económica que conlleva la enfermedad, en especial en países de bajos y medianos ingresos.

## **1.2. Resumen en inglés**

### **Background**

Asthma is one of the most frequent chronic diseases of childhood. Despite the many advances in the knowledge of its pathophysiology and its treatment, even today it is accompanied by a very significant morbidity and mortality and represents a very important problem in terms of quality of life and care costs. It is important to provide evidence that helps to manage the disease in an efficient way, that is, trying to achieve the highest level of health from a given resources.

### **Objectives**

To provide evidence that helps manage acute and chronic pediatric asthma in a more efficient way, through cost-effectiveness studies of the use of medications used to manage asthma exacerbations and/or their route of administration of these medications, and a study that identifies predictors of response to asthma controller medications to perform specific recommendations for a personalized and more efficient management of pediatric patients with persistent asthma.

### **Methods**

Two economic evaluations were carried out, specifically cost-effectiveness studies to compare the administration of salbutamol via nebulization with compressed air and/or oxygen vs. by metered dose inhaler coupled to a spacer (IDM+S), and to compare the administration of prednisolone vs. oral dexamethasone for treatment of pediatric patients with asthma exacerbations. Additionally, a systematic literature

review of all studies identifying phenotypic or genotypic characteristics useful to predict the response to controller asthma medications.

## **Results**

The cost-effectiveness study of NEB vs. IDM+S showed that for the treatment of asthma exacerbations in pediatric patients, the administration of salbutamol via IDM+S compared to its administration via NEB was associated with lower treatment costs (US\$96.68 vs US\$121.41 average cost per patient) and a higher probability of hospitalization avoided (0.9219 vs 0.8900), thus being considered the dominant strategy.

The cost-effectiveness study of prednisolone vs. oral dexamethasone showed that, compared to dexamethasone, prednisolone administration was associated with lower treatment costs (US\$93.97 vs US\$104.91 average cost per patient) and a similar probability of avoided hospitalization (0.9109 vs 0.9108). Because the cost-effectiveness analysis showed similar effectiveness data in the two interventions analyzed, it was considered to use a cost-minimization analysis, thus choosing the least expensive option.

The systematic review of literature to identify studies that report phenotypic or genotypic characteristics useful to predict the response to controlling drugs in pediatric asthma, allowed to identify the following predictors: for preschool patients: patients with allergic sensitization to at least one aeroallergen and/or peripheral blood eosinophils  $\geq 300\mu\text{L}$ , with FECR2, or CRHR1 polymorphism are more likely to present a favorable response to daily therapy with ICS; non-atopic patients or with polymorphism 5/5 ALOX5 are more likely to respond favorably to antileukotriene

therapy. Finally, non-atopic patients are also more likely to respond favorably to intermittent therapy with ICS. For school and/or adolescent patients: patients with FeNO > 25ppb levels, with an absolute number of peripheral blood eosinophils (350cells/mm<sup>3</sup>), with IgE > 200kU/L levels, with ECP > 15mcg/L levels, PC20 values in the methacholine challenge test < 1mg/ml, and a VEF1/CVF value < 80% are more likely to have a favorable response to therapy with ICS. On the other hand, patients with a shorter duration of the disease or those with an age less than 10 years, with a VEF1/CVF ratio value < 80%, and with ULTE4 > 100 pg/mg levels, are more likely to have a favorable response to antileukotriene therapy.

For school and/or adolescent patients: black patients with atopic dermatitis, or children with at least one black grandparent, are more likely to have a favorable response to an increase in the dose of ICS that can range from two to five times the dose at which they presented inadequate symptom control. On the other hand, white patients (hispanic or non-hispanic) with atopic dermatitis, or with Gly/Arg ADRB2 polymorphism are more likely to present a favorable response with the addition of an antileukotriene when they present inadequate disease control with therapy established in phase 2 of treatment. Finally, non-hispanic white patients with atopic dermatitis, or without atopic dermatitis regardless of race, those with high reactance in oscillometry studies, or those with at least one black grandparent, are more likely to show a favorable response with the addition of an action bronchodilator (with the same or twice the dose of ICS) to therapy with which he was presenting inadequate control of asthma symptoms in step 2 of the management of the disease.

For school and/or adolescent patients: patients with FeNO>25ppb, with a percentage of peripheral blood eosinophils $\geq$ 2%, and BMI $\geq$ 25, are more likely to have a favorable response to omalizumab treatment.

## **Conclusions**

The studies presented in this paper show results that allow to manage pediatric asthma, both acute and chronic, in a more efficient way, that is, trying to achieve the highest level of health from given resources. The results of this work provide evidence that allow recommendations that can contribute not only to reduce the burden of asthma disease in the pediatric population and to improve the quality of life of affected patients and their entire family environment, but also to reduce the costs derived from asthma and its high burden, and their economic consequences of the disease, especially in low and middle - income countries such as Colombia.

### **1.3. Resumen en catalán**

#### **Antecedents**

L'asma és una de les malalties cròniques més freqüents de la infància. Malgrat els molts avenços en el coneixement de la seva fisiopatologia i el seu tractament, encara avui s'acompanya d'una morbiditat i una mortalitat molt significatives i representa un problema molt important en termes de qualitat de vida i costos d'atenció. És important aportar evidència que ajudi a gestionar la malaltia d'una manera eficient, és a dir, procurant aconseguir el màxim nivell de salut a partir d'uns recursos donats

#### **Objectius**

Aportar evidència que ajuda a gestionar l'asma pediàtrica tant aguda com crònica d'una forma més eficient, mitjançant estudis de cost-efectivitat de l'ús de medicaments utilitzats per gestionar les crisis o exacerbacions d'asma i / o de la forma o via d'administració d'aquests medicaments, i un estudi que identifiqui predictors de resposta a medicaments controladors que permeti fer recomanacions específiques per a un maneig personalitzat i més eficient de pacients pediàtrics amb asma persistent.

#### **Mètodes i procediments**

Es van realitzar dues avaluacions econòmiques, específicament estudis de cost-efectivitat per comparar l'administració de salbutamol via nebulització amb aire comprimit i / o oxigen vs. mitjançant inhalador de dosis mesura acoblat a una



càmera d'espai (IDM + S), i per comparar l'administració de prednisolona vs. dexametasona oral per al tractament de pacients pediàtrics amb crisi o exacerbacions d'asma. Addicionalment es va realitzar una revisió sistemàtica de literatura de tots els estudis que identifiquen característiques fenotípiques o genotípiques útils per predir la resposta a medicaments controladors en asma pediàtrica.

## **Resultats**

L'estudi de cost-efectivitat de NEB vs. IDM + S va mostrar que, per al tractament de crisi o exacerbacions d'asma en pacients pediàtrics, l'administració de salbutamol via IDM + S en comparació amb la seva administració via NEB, es va associar amb menors costos de tractament (US \$ 96.68 vs US \$ 121.41 cost mitjà per pacient) i una major probabilitat d'hospitalització evitada (0,9219 vs 0,8900), considerant-se per tant l'estratègia dominant.

L'estudi de cost-efectivitat de prednisolona vs. dexametasona oral va mostrar que, comparat amb la dexametasona, l'administració de prednisolona es va associar amb menors costos de tractament (US \$ 93.97 vs US \$ 104.91 cost mitjà per pacient) i una similar probabilitat d'hospitalització evitada (0,9109 vs 0,9108). A causa de que l'anàlisi de cost-efectivitat va mostrar dades d'efectivitat similars en les dues intervencions analitzades, es va considerar utilitzar una anàlisi de minimització de costos, triant per tant l'opció menys costosa.

La revisió sistemàtica de literatura per identificar estudis que reportin característiques fenotípiques o genotípiques útils per predir la resposta a medicaments controladors en asma pediàtrica, va permetre identificar els següents

predictors: per a pacients preescolars: els pacients amb sensibilització al·lèrgica a a l'almenys un aeroalergeno i / o eosinòfils en sang perifèrica  $\geq 300$ uL, amb FECR2, o el polimorfisme CRHR1 tenen una major probabilitat de presentar una resposta favorable a la teràpia diària amb ICS; us pacients no atòpics o amb el polomorfismo 5/5 ALOX5 tenen una major probabilitat de respondre de manera favorable a la teràpia amb antileucotriens. Finalment, els pacients no atòpics tenen també una major probabilitat de respondre favorablement a la teràpia intermitent amb ICS. Per a pacients escolars i / o adolescents: els pacients amb nivells de feno 25ppb, amb un nombre absolut d'eosinòfils en sang perifèrica  $> 350$ cells / mm<sup>3</sup>, amb nivells de IgE  $> 200$ ku / L, amb nivells de ECP  $> 15$ mcg / L, valors de PC20 en la prova de repte a metacolina  $< 1$ mg / ml, i un valor de VEF1 / CVF  $< 80\%$ , tenen una major probabilitat de presentar una resposta favorable a la teràpia amb ICS. D'altra banda, els pacients amb menor temps d'evolució de la malaltia o aquells amb una edat menor a 10 anys, amb un valor de la relació VEF1 / CVF  $< 80\%$ , i amb nivells de uLTE4  $> 100$ pg / mg, tenen una major probabilitat de presentar una resposta favorable a la teràpia amb antileucotriens. Per a pacients escolars i / o adolescents: els pacients de raça negra amb dermatitis atòpica, o nens amb a l'almenys un avi de raça negra, tenen una major probabilitat de presentar una resposta favorable a un augment de la dosi de ICS que pot anar des de dues fins a cinc vegades la dosi amb la qual presentava un inadequat control de símptomes. D'altra banda, els pacients de raça blanca (hispanics o no hispanics) amb dermatitis atòpica, o amb el polimorfisme Gly / Arg ADRB2 tenen una major probabilitat de presentar una resposta favorable amb l'addició d'un antileucotrieno quan presenten un inadequat control de la malaltia amb la teràpia

instaurada a la fase 2 d'el tractament esglaonat. Finalment, els pacients blancs no hispànics amb dermatitis atòpica, o sense dermatitis atòpica independent de la raça, aquells amb reactància elevada en estudis de oscil·lometria, o aquells amb a l'almenys un avi de raça negra, tenen una major probabilitat de mostrar una resposta favorable amb l'addició d'un broncodilatador d'acció prolongada (amb la mateixa o amb el doble de la dosi de ICS) a la teràpia amb la qual estava presentant un inadequat control de símptomes d'asma en el pas 2 de l' maneig escalonat de la malaltia.

Per a pacients escolars i / o adolescents: els pacients amb nivells de FeNO>25ppb, amb un percentatge d'eosinòfils en sang perifèrica≥2%, i un BMI≥25, tenen una major probabilitat de presentar una resposta favorable a el tractament amb omalizumab.

## **Conclusions**

Els estudis que es presenten en el present treball mostren resultats que permeten gestionar l'asma pediàtrica, tant aguda com crònica, d'una manera més eficient, és a dir, procurant aconseguir el màxim nivell de salut a partir d'uns recursos donats. Els resultats de el present treball aporten evidència que permeten donar recomanacions que poden contribuir no només a disminuir la càrrega de malaltia de l'asma en la població pediàtrica ia millorar la qualitat de vida dels pacients afectats i de tot el seu entorn familiar, sinó també a disminuir els costos derivats de l'asma i l'alta càrrega econòmica que comporta la malaltia, especialment en països de baixos i mitjans ingressos com Colòmbia.

## **2. ABREVIATURAS**

ACB: Análisis costo-beneficio

ACE: Análisis costo-efectividad

ACU: Análisis costo-utilidad

AMC: Análisis de minimización de costos

AIRLA: Asthma Insights and Reality in Latin America

ALSPAC: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children

API: Asthma Predictive Index

AVAC: Años de vida ajustados por calidad

BMI: Body mass index

BNI: Beneficio neto incremental

CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards

CPO: Pesos colombianos

CVF: Capacidad vital forzada

ECAs: Experimentos clínicos aleatorizados

ECP: Eosinophil cationic protein

ERS: European Respiratory Society

EVW: Episodic viral wheeze

FDA: Food and Drug Administration

FeNO: Óxido nítrico exhalado

FEP: Flujo espiratorio pico

GINA: Global Initiative for Asthma

ICS: Inhaled corticosteroids

IDM+S: Inhalador de dosis medida acoplado a una cámara espaciadora

IgE: Inmunoglobulina E

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood

MAS: The Multicenter Allergy Study

MAAS: The Manchester Asthma and Allergy Study)

MHRA: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MTW: Multiple-trigger wheeze

NEB: Nebulización OMS: Organización Mundial de la Salud

NOS: Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale

PIAMA: The Prevalence and Incidence of Asthma and Mite Allergy

PIB: Producto interno bruto

SABAs: Short-acting beta-agonists

SCs: Systemic corticosteroids

SISMED: Sistema de información de precios de medicamentos

sRaw: Resistencia de las vías aéreas

TCRS: Tucson Children's Respiratory Study

uLTE4: Niveles urinarios de leucotrieno E4

UK: Reino Unido

VEF1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

VEF1/CVF: Relación entre el VEF1 y la CVF

VEIP: Valor esperado de la información perfecta

### 3. INTRODUCCIÓN

El asma tiene un gran impacto tanto clínico como económico, especialmente las exacerbaciones de asma, no sólo en los niños que padecen de asma, sino también en sus cuidadores y familiares.<sup>1</sup> Hay estimativos que muestran que las exacerbaciones de asma y el mal control de la enfermedad son responsables de aproximadamente una tercera parte de los costos directos de asma y casi la totalidad de los costos indirectos del asma, incrementándose en más de 3 veces el costo promedio cuando un paciente ha experimentado una exacerbación.<sup>2</sup>

La piedra angular para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma en pediatría son los broncodilatadores de acción corta (SABAs por su sigla en inglés: short-acting beta-agonists) inhalados, los cuales pueden administrarse mediante nebulización (NEB) con aire comprimido y/o oxígeno o mediante inhalador de dosis medida acoplado a una cámara espaciadora (IDM+S).<sup>3</sup> A pesar de que el salbutamol, el SABA más frecuentemente utilizado, se ha usado tradicionalmente mediante NEB, se han descrito con frecuencia creciente ventajas de su administración mediante IDM+S con respecto a su administración mediante NEB: mejoría en desenlaces clínicamente importantes tales como tasa de hospitalización<sup>4-7</sup> y tiempo de estancia en el servicio de urgencias,<sup>8</sup> así como en otros desenlaces tales como scores clínicos de severidad, efectos simpaticomiméticos extra-pulmonares tales como taquicardia, ansiedad y temblor.<sup>4,9,10</sup> Ventajas adicionales de la administración de salbutamol con IDM+S comprenden un menor tiempo de administración, menor uso de personal, una mayor satisfacción por parte de los padres de los niños afectados y una menor

posibilidad de infección al personal de salud y a otras personas en epidemias debidas a infecciones respiratorias.<sup>11,12</sup>

Además de los SABAs, los corticoesteroides sistémicos (SCs, por su sigla en inglés: systemic corticosteroids) también son considerados medicamentos de primera línea para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma.<sup>13</sup>

Evidencia clínica de buena calidad metodológica ha demostrado que los SCs disminuyen la tasa de hospitalización, las recaídas, la necesidad de terapia broncodilatadora y los puntajes de severidad en pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma.<sup>14</sup> A este respecto, aunque un curso corto de 3 a 5 días de prednisolona oral es una terapia ampliamente aceptada y utilizada por clínicos que tratan a estos pacientes, una inadecuada adherencia a esta terapia (con el consecuente impacto en desenlaces clínicos) es un aspecto importante que hay que considerar y tener en cuenta.<sup>15,16</sup> Debido a la vida media larga (36-72 horas) que tiene la dexametasona, es posible indicar su administración en una única dosis para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos.<sup>17</sup> Dosis únicas por vía oral o parenteral de dexametasona han sido ampliamente utilizadas en otras patologías respiratorias como la laringotraqueitis o croup.<sup>18</sup> Aunque una dosis intramuscular única de dexametasona podría ser una alternativa a dosis múltiples de prednisolona porque podría mejorar el problema de la adherencia y la palatabilidad, el dolor asociado con su administración parenteral la hace una opción menos atractiva que la administración oral.<sup>19</sup> Debido a estas consideraciones, una a dos dosis de dexametasona oral podrían ser una buena alternativa a la prednisolona, debido a una potencial mejor adherencia y palatabilidad, ya que la dexametasona tiene una buena biodisponibilidad cuando

se administra por vía oral o parenteral, debido a que tiene una muy buena absorción oral. Varios estudios han mostrado que dos o incluso una dosis única de dexametasona por vía oral tienen una eficacia similar a 5 dosis de prednisolona para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma, produciendo menos efectos adversos y aumentando por tanto la adherencia a su uso.<sup>16,17,20,21</sup>

Además del gran impacto clínico y económico que tiene el asma, especialmente en pediatría, recientemente se ha reconocido cada vez con mayor frecuencia la heterogeneidad de la enfermedad, abarcando un gran número de fenotipos, con heterogeneidad en sus características clínicas y fisiológicas, en sus respuestas inmunes y moleculares, en su evolución clínica, en desenlaces clínicamente importantes y en la respuesta a las diferentes terapias disponibles.<sup>22</sup> Con respecto a este último punto, varios experimentos clínicos aleatorizados (ECAs) han establecido de forma clara la superioridad de los corticoesteroides inhalados (ICS por su sigla en inglés: inhaled corticosteroids) sobre otras terapias controladoras, siendo por lo tanto la terapia controladora de elección para pacientes pediátricos de todas las edades con asma persistente.<sup>3,13</sup>



### 3.1. Justificación

A pesar de la evidencia con respecto a las ventajas de la administración de salbutamol vía IDM+S con respecto a su administración vía NEB, este último modo de administración sigue siendo el método de elección de administración de salbutamol en muchos centros médicos y hospitales.<sup>23</sup> Aunque las razones para esta preferencia no son totalmente claras y pueden ser simplemente inercia médica o clínica, pueden haber dos razones adicionales: la percepción por parte de los clínicos que tratan a estos pacientes de que la terapia broncodilatadora es más efectiva cuando se administra vía NEB que cuando se administra vía IDM+S (lo cual puede ser en parte por las mayores dosis de broncodilatadores que usualmente se administran vía NEB cuando se les compara con IDM+S) y la percepción que tienen los clínicos de que la terapia broncodilatadora via IDM+S es más costosa comparada con la administrada vía NEB.<sup>7</sup> Con respecto a estos últimos dos puntos, aunque algunos estudios han sugerido que para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma es más costo-efectivo administrar los broncodilatadores vía IDM+S en comparación con NEB,<sup>6,23,24</sup> sólo unos pocos de estos estudios han evaluado formalmente la costo-efectividad de estos dos métodos de administración de broncodilatadores,<sup>5</sup> y ninguno de ellos se ha realizado en países de bajos y medianos ingresos, en los cuales la carga clínica y económica de la enfermedad es mayor.<sup>25</sup>

A pesar de las mencionadas potenciales ventajas de la dexametasona vs. prednisolona con respecto a efectos adversos, palatabilidad y tasa de adherencia, es importante tener en cuenta el costo de estos medicamentos, porque el uso de medicamentos con un alto costo de adquisición podría aumentar aún más los

costos derivados de la enfermedad. Para recomendar una intervención es importante no sólo demostrar su eficacia, sino también sus beneficios económicos. El análisis de costo-efectividad es un método que permite comparar los costos y los beneficios clínicos de dos o más intervenciones alternativas. Sin embargo, hasta donde conocemos, antes de la realización de este estudio sólo se había publicado un estudio de costo-efectividad comparando la prednisolona con la dexametasona para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos y fue realizado en un país de altos ingresos.<sup>26</sup>

Sin embargo, la mayoría de estos ECAs han evaluado medidas promedio en lugar de medidas individuales de pacientes, no teniendo en cuenta por lo tanto la alta variabilidad inter-individual que pueden tener los pacientes asmáticos cuando son tratados con ICS.<sup>27</sup> Adicionalmente aunque los ICS son el grupo de medicamentos que han demostrado ser los más eficaces en la gran mayoría de pacientes pediátricos con asma persistente, otros medicamentos como los anti-leucotrienos han mostrado proveer una mejor respuesta hasta en una tercera parte de los pacientes.<sup>28</sup>

En lo referente al manejo crónico del asma, a pesar de que varios ECAs han establecido la superioridad de los ICS sobre otras terapias controladoras, considerándose por tanto este grupo de medicamentos como la terapia controladora de elección para pacientes pediátricos de todas las edades con asma persistente, usar terapias controladoras para asma con base en recomendaciones tomadas para “pacientes promedio” sin tener en cuenta que no todos los pacientes pediátricos responderán de igual forma a estas terapias, puede limitar el éxito en

la terapia de estos pacientes. Es importante utilizar estrategias terapéuticas controladoras para el asma pediátrica basadas en características específicas de los pacientes o biomarcadores, es decir el uso de la medicina personalizada o medicina de precisión en lugar de una única terapia para todos los pacientes.<sup>29</sup> El conocer el perfil de los pacientes que tiene una mayor probabilidad de beneficiarse con cada una de las terapias controladoras con las que contamos en la actualidad podría contribuir a mejorar desenlaces clínicamente importantes y a tratar el asma pediátrica de una forma más costo-efectiva. Aunque varios estudios publicados en la literatura médica han tenido como objetivo identificar características de los pacientes que pueden ayudar a predecir una mejor respuesta a terapias controladoras en asma, para un clínico ocupado es difícil tener presente y utilizar en su práctica clínica los resultados de todos estos estudios, a menos que se presenten y resuman sus resultados y hallazgos en una única publicación.

## **3.2. Asma en Pediatría**

### **3.2.1. Introducción**

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. A pesar de los muchos avances en el conocimiento de su fisiopatología y su tratamiento, aún hoy se acompaña de una morbilidad y una mortalidad muy significativas y representa un problema muy importante en términos de calidad de vida y costos de atención.<sup>30</sup>

### **3.2.2 Definición**

El asma es la inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. La inflamación crónica causa un aumento asociado en la hiperreactividad de la vía aérea que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento.

### **3.2.3. Epidemiología**

A nivel mundial, el asma afecta a cerca de 300 millones de personas, su prevalencia varía entre 2 y 20 % y su mortalidad se estima en 250.000 muertes al año. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que al año se pueden perder 15 millones de años de vida sana por discapacidad por asma.<sup>31</sup>

De los indicadores epidemiológicos y clínicos básicos que comúnmente se utilizan para describir la salud de la población, la prevalencia del asma ha sido la mejor estudiada en Colombia. Esto ha sido posible gracias a la estandarización de la metodología de estos estudios lograda por la iniciativa ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)<sup>32</sup> en un número significativo de países en el mundo, incluido Colombia. Se han publicado dos artículos sobre la prevalencia urbana del asma en Colombia con metodología ISAAC, uno en seis ciudades colombianas tanto en adultos como en niños,<sup>33</sup> y otro similar en las mismas seis ciudades.<sup>34</sup> Además, se han publicado datos para Bogotá, Medellín y Barranquilla, con excelente precisión estadística en los grupos de edad recomendados por ISAAC, de 6 a 7 y de 13 a 14 años.<sup>30</sup> Los dos primeros estudios reportan que, en general, la prevalencia del asma en Colombia tiende a ser moderada cuando se compara con la experiencia internacional, aunque parece estar en aumento. Esta tendencia de Colombia hacia el aumento de la prevalencia del asma es compartida con otros países en Latinoamérica; en países en donde la primera encuesta ISAAC encontró bajas prevalencias urbanas de asma, como Argentina, Chile y México, la nueva medición mostró uniformemente claras tendencias al alza.<sup>32</sup> El aumento de la prevalencia de las enfermedades es función directa de la incidencia de las mismas, de su duración promedio, o de ambas. A pesar de que no hay datos en Colombia que diluciden lo anterior, es posible que factores ambientales y genéticos sean responsables de este aumento de la prevalencia del asma en Colombia y otros países en Latinoamérica. Se necesitan más investigaciones y estudios en Colombia y en la región sobre la mortalidad, la real carga de la enfermedad por asma, el impacto sobre la calidad de la vida y los

costos sociales y los factores pronósticos para el asma grave requieren mayor atención,<sup>35</sup> más aún si se tienen en cuenta los hallazgos del estudio AIRLA (Asthma Insights and Reality in Latin America), que demostró que solamente el 2,4 % de los pacientes con asma cumplía todos los criterios correspondientes a un control total del asma.<sup>36</sup> Aunque 37 % de los participantes en el estudio refirió haber sido tratados con algún medicamento, solamente 6 % utilizaba corticosteroides inhalados (piedra angular del tratamiento). El 58 % de los niños había faltado al colegio y 31 % de los adultos había faltado al trabajo debido al asma.<sup>36</sup> Sin embargo, aunque los niveles actuales de control del asma en América Latina están lejos de los objetivos especificados por las guías internacionales para el manejo del asma, se observan las mismas carencias que en otras áreas del mundo.<sup>37</sup> Es importante tener en cuenta que gran parte de la morbilidad y la mortalidad prevenibles producidas por el asma se deben a la demora en buscar o en obtener atención médica oportuna, negación del diagnóstico de asma, creencias erróneas sobre su naturaleza y tratamiento o un manejo inadecuado de la enfermedad; por lo tanto estos factores deben ser explorados por todo profesional sanitario que tiene contacto con pacientes asmáticos.

#### **3.2.4. Fisiopatología**

El asma es un proceso inflamatorio de las vías respiratorias en el cual intervienen varios tipos de células inflamatorias y múltiples mediadores. Es importante tener en cuenta que la inflamación en el asma es persistente, a pesar de que los síntomas suelen ser episódicos y la relación entre la severidad del asma y la intensidad de la inflamación no está claramente establecida. En la patogénesis del

asma influye de manera importante la susceptibilidad en la vía aérea a la lesión por los estímulos del ambiente, relacionada con que la activación del epitelio bronquial favorece un microambiente inflamatorio en el cual ocurren respuestas efectoras que perpetúan el proceso. También contribuyen la naturaleza de los alérgenos, los virus, contaminantes, etc., que orientan la respuesta adaptativa hacia un perfil Th2, con el agravante de que los mediadores presentes en el microambiente impiden la acción de los mecanismos reguladores fisiológicos que controlan la inflamación. Las variantes polimórficas encontradas en algunos genes relacionados con el músculo liso bronquial, la homeostasis de la matriz extracelular y la secreción de moco sustentan que en el asma, la atopia es una condición que concurra con una vía aérea intrínsecamente defectuosa y dependiendo de las interacciones gen-gen y gen-ambiente un individuo susceptible expresará cualquiera de los fenotipos de la enfermedad. Durante la infancia, momento en que se inician la mayoría de los casos de asma, ocurre un intenso desarrollo de las vías aéreas, de manera que la lesión inflamatoria a esos tejidos en desarrollo puede alterar los programas de diferenciación resultando en modificaciones a largo plazo de la función respiratoria. Debido a que el asma comprende la interacción de varias redes biológicas, la modificación de una sola molécula puede no ser suficiente para controlar la enfermedad y menos si se trata de moléculas efectoras y no de las que participan en los eventos iniciales que la producen.<sup>38</sup>

### **3.2.5. Estudios de cohorte de nacimiento**

El estudio de cohorte de nacimiento para el estudio de la historia natural de las sibilancias durante los primeros años de vida más representativo es el Estudio Respiratorio de Niños de Tucson (Tucson Children's Respiratory Study - TCRS), el cual se inició en 1980 e incorporó a un número grande de participantes (n=1.246) poco después del nacimiento en Tucson, Arizona en Estados Unidos. Este estudio fue diseñado como una cohorte prospectiva para obtener información de potenciales factores de riesgo relacionados con enfermedad respiratoria del tracto respiratorio inferior aguda o crónica. Los participantes completaron cuestionarios respiratorios a las edades de 1, 3, 6, 11 y 16 años. Además, se les realizaron mediciones periódicas de pruebas cutáneas de alergia, mediciones séricas de inmunoglobulina E (IgE) y de conteo de eosinófilos y de pruebas de función pulmonar y de provocación bronquial. Con base en la información recolectada en este estudio se definieron los primeros fenotipos de sibilancias durante los primeros años de vida y se correlacionó la presencia de sibilancias con variables relacionadas con genética, inmunología, factores ambientales, química y fisiología.<sup>39,40</sup>

La importancia de la información obtenida en el TCRS llevó a que otros centros realizaran sus propios estudios de cohorte de nacimiento. En 1989, se inició un estudio de cohorte de nacimiento con 1.456 niños nacidos en la provincia de la Isla de Wright, Reino Unido (UK).<sup>41</sup> En este estudio se utilizaron cuestionarios para recolectar información clínica de los participantes a las edades de 1, 2, 4, 10 y 18 años. Además, se realizaron pruebas cutáneas de alergia a las edades de 4, 10 y 18 años; niveles de IgE sérica total a la edad de 10 años y pruebas de función



pulmonar y de provocación bronquial también a la edad de 10 años. Con esta información recolectada también se definieron fenotipos de pacientes sibilantes en la edad pediátrica.

El Estudio Multicéntrico de Alergia (The Multicenter Allergy Study - MAS), se puso en marcha en Alemania en 1990 incorporando 1.314 niños. Los participantes fueron seguidos periódicamente a las edades de 1, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de vida y posteriormente anualmente hasta la edad de 13 años.<sup>42</sup> En este estudio se recolectó información mediante el uso de cuestionarios, mediciones de IgE específica contra alérgenos alimentarios e inhalados (a las edades de 1, 2, 3, 5, 7 y 10 años), realización de pruebas de función pulmonar (a las edades de 7, 10 y 13 años). Como resultado de este estudio se obtuvo información de la relación entre la sensibilización alérgica en la niñez temprana y las sibilancias.

En 1995, el Estudio de Manchester de Asma y Alergias (The Manchester Asthma and Allergy Study - MAAS) se puso en marcha en el Reino Unido. Se incorporaron 1.186 lactantes que fueron evaluados posteriormente mediante el uso de cuestionarios respiratorios a las edades de 1, 3, 5 y 8 años de vida. Adicionalmente se realizaron pruebas de función pulmonar a las edades de 3, 5 y 8 años y pruebas cutáneas de alergia y mediciones de IgE sérica a las edades de 1, 3, 5 y 8 años y se reportaron la asociación entre los fenotipos de preescolares sibilantes y los resultados de las pruebas de función pulmonar,<sup>43</sup> y se especificó el estado atópico de los participantes con más detalle (temprano múltiple, tardío múltiple, relacionado con ácaros del polvo, no relacionado con ácaros del polvo), reportándose la asociación significativa entre el estado atópico temprano múltiple y los sibilantes persistentes.<sup>44</sup> Estos hallazgos fueron importantes debido a que

encontraron asociación entre el tipo y el número de alérgenos, así como la edad a la que ocurre la sensibilización alérgica, con los distintos fenotipos de sibilantes.

El Estudio Longitudinal de Avon de padres e hijos (The Avon Longitudinal Study of Parents and Children - ALSPAC) incorporó 14.062 niños nacidos en la provincia de Avon, Reino Unido en 1991. Se recolectó anualmente información clínica mediante el uso de cuestionarios respiratorios entre el año y los 7 años de vida y realizaron pruebas de función pulmonar y pruebas cutáneas de alergia cuando los participantes cumplieron los 7-8 años de vida.<sup>45</sup>

El Estudio de Prevalencia e Incidencia de Asma y Alergia a los ácaros (The Prevalence and Incidence of Asthma and Mite Allergy - PIAMA) inició en 1996 con 3.963 niños en los Países Bajos. Los participantes tenían edades entre 1 y 8 años, los autores entrevistaron anualmente a los padres/cuidadores, midieron niveles séricos de IgE específica a las edades de 4 y 8 años y realizaron pruebas de función pulmonar y pruebas de provocación bronquial a las edades de 8 y 9 años.<sup>46</sup>

A pesar de que varios de los estudios mencionados arriba incluyeron variables similares en sus análisis, diferencias en la metodología empleada, en el número y momento de valoración de los participantes y en los tamaños de muestra pueden explicar, al menos en parte, las diferencias en los resultados reportados. Sin embargo, todos estos estudios permitieron definir varios fenotipos de sibilancias durante los primeros años de vida, que se detallan a continuación.

### 3.2.6. Fenotipos de sibilancias y sus factores de riesgo

La existencia de varios fenotipos de sibilancias junto con sus características distintivas proporcionan una visión del desarrollo del asma y de su historia natural y muestran que el asma es una enfermedad compleja con múltiples mecanismos fisiopatológicos.<sup>47</sup> La identificación de estos fenotipos es importante para el estudio de las vías de desarrollo del asma y los mecanismos subyacentes de la enfermedad, para ayudar a decidir cuál es la terapia más adecuada y para predecir la evolución clínica de los pacientes.<sup>48</sup>

En el TCRS, con base en el inicio y la persistencia de las sibilancias en los participantes, los pacientes se clasificaron en 4 fenotipos de sibilancias: *sibilantes tempranos transitorios*, *sibilantes persistentes*, *sibilantes de inicio tardío* y los *no sibilantes*.<sup>49</sup> Los participantes que experimentaron uno o más episodios sibilantes antes de la edad de 3 años, con resolución antes de los 6 años de vida, se clasificaron como *sibilantes tempranos transitorios*. Los que no presentaron sibilancias antes de los 3 años, pero si las presentaron entre los 3 y los 6 años se clasificaron como *sibilantes de inicio tardío*. Aquellos que presentaron episodios sibilantes antes de los 3 años y persistieron con estos episodios sibilantes a los 6 años de vida se clasificaron como *sibilantes persistentes*. Por último, el resto de los participantes se clasificaron como *no sibilantes*. Se identificaron factores de riesgo para cada uno de estos fenotipos: mientras que el tabaquismo materno se asoció con el fenotipo *sibilantes tempranos transitorios*, el asma materna, el sexo masculino y la presencia de rinitis alérgica el primer año de vida se asociaron con el fenotipo *sibilantes de inicio tardío*. El asma materna, el tabaquismo materno, la presencia de rinitis alérgica, la dermatitis atópica el primer año de vida y el sexo

masculino fueron predictores independientes del fenotipo *sibilantes persistentes*. El hecho de que cada uno de los fenotipos tengan distintos factores de riesgo sugiere que cada fenotipo refleja entidades fisiopatológicamente diferentes. Posterior a la realización de las pruebas cutáneas de alergia a los 6 años de vida, el TCRS realizó una clasificación adicional de los fenotipos de sibilancias en 3 categorías: *sibilantes tempranos transitorios*, *no atópicos* y *asma/sibilancias asociadas a IgE*, con base en los resultados del test de reto a metacolina, la variación diurna del flujo espiratorio pico y las respuestas a un cuestionario que indagaba la presencia o ausencia de sibilancias/atopia.<sup>50</sup>

En el estudio de la isla de Wright y en los estudios MAS y MAAS se adoptaron clasificaciones similares a la del TCRS,<sup>41</sup> pero los criterios de la edad fueron diferentes: mientras que en el estudio de la isla de Wright se realizaron evaluaciones a los 4 y 10 años,<sup>51</sup> en el estudio MAS se realizaron a los 3 y a los 7 años,<sup>52</sup> y en el estudio MAAS a los 3 y 5 años de edad. Los predictores de *sibilancias persistentes* fueron la historia familiar de asma, infecciones respiratorias recurrentes a edades tempranas y la sensibilización alérgica. La presencia de sibilancias en la niñez tardía se usó como criterio para clasificar a los participantes. En el estudio de la isla de Wright, los participantes que aún presentaban episodios sibilantes a los 10 años de vida se sub-clasificaron como sibilantes atópicos y no atópicos, cada uno de ellos con diferentes factores de riesgo: mientras que la presencia de asma en los hermanos, dermatitis atópica en el primer año de vida, rinitis a la edad de 4 años y el sexo masculino, fueron más prevalentes en los *sibilantes atópicos*, el asma materna y las infecciones respiratorias recurrentes a los 2 años de vida fueron más prevalentes en los

*sibilantes no atópicos*.<sup>51</sup> En el estudio MAS, la presencia de sibilancias a la edad de los 13 años fue usada para sub-clasificar a los pacientes y se relacionó con la atopia en los padres, atopia en el paciente, niveles elevados de IgE en edades tempranas y exposición excesiva a alérgenos intradomiciliarios.<sup>53</sup> En el estudio MAAS se incluyó la medición de resistencia de las vías aéreas (sRaw) a edades tempranas y se incluyó como un factor de riesgo para la persistencia de sibilancias a los 5 años de vida.

En los estudios ALSPAC y PIAMA, los autores usaron el sistema de clasificación utilizado en el TCRS, pero con análisis latentes longitudinales de clases, agregaron otros subgrupos. Mientras que en el estudio ALSPAC se describieron los fenotipos denominados *sibilantes tempranos prolongados* (asociados con asma materna, función pulmonar disminuía, leve hiperreactividad bronquial pero no con atopia) y *sibilantes de inicio intermedio* (asociados con atopia, severa hiperreactividad bronquial, función pulmonar muy disminuida), en el estudio PIAMA sólo se adicionó el fenotipo *sibilantes de inicio intermedio*. En estos dos estudios cada fenotipo tenía características similares, no sólo en prevalencia, sino también en relación a sensibilización atópica, función pulmonar e hiperreactividad bronquial.<sup>46</sup>

Aunque estos trabajos mencionados arriba han aumentado el conocimiento para mejorar el entendimiento de los mecanismos y la historia natural de las sibilancias durante los primeros años de vida, los factores de riesgo para la persistencia de síntomas de asma y para ayudar a predecir parámetros de función pulmonar, su aplicabilidad en la práctica clínica es muy difícil, si no imposible, ya que tienen utilidad únicamente retrospectiva.<sup>54</sup> Por este motivo, un sistema de clasificación

basado en síntomas propuesto en un consenso acerca de sibilancias en preescolares realizado por la Sociedad Respiratoria Europea (European Respiratory Society - ERS) que se ha considerado que es más útil para ser utilizado en la práctica clínica diaria divide a los preescolares sibilantes en dos grupos: uno denominado *sibilancias inducidas por virus* (episodic viral wheeze - EVW) y otro denominado *sibilancias de múltiple desencadenantes* (multiple-trigger wheeze - MTW).<sup>55</sup> De acuerdo con esta definición, el fenotipo EVW se refiere a niños que presentan exacerbaciones exclusivamente desencadenadas por infecciones virales respiratorias sin la presencia de síntomas entre los episodios. De manera diferente, el fenotipo denominado MTW se refiere a niños que sibilan en respuesta no sólo a infecciones virales respiratorias, sino también a otros desencadenantes tales como alérgenos, actividad física, cambios de clima, o exposición a humo de cigarrillo.<sup>55</sup> Esta clasificación que fue inicialmente concebida como pragmática y útil para ser utilizada en la práctica clínica diaria para pacientes preescolares con sibilancias recurrentes y con potenciales implicancias terapéuticas (dosis bajas a moderadas con esteroides inhalados en forma continua mostró ser eficaz en pacientes con MTW,<sup>56</sup> pero no lo en EVW,<sup>57,58</sup> y terapia continua o intermitente con montelukast,<sup>59</sup> y con dosis altas intermitentes con esteroides inhalados podrían tener un papel en EVW<sup>57,60</sup>), fue criticada posteriormente por varias razones. En primer lugar, hay poca evidencia de que estos dos fenotipos se relacionen con patrones longitudinales de sibilancias o con diferentes patrones patológicos.<sup>48</sup> En segundo lugar, este sistema de clasificación basado en síntomas no ha sido validado objetivamente con pruebas de función pulmonar o marcadores de inflamación de la vía aérea, siendo por tanto

desconocido si los fenotipos EVW y MTW representan condiciones diferentes con mecanismos patogénicos distintos, o simplemente espectros de severidad de la misma enfermedad<sup>61</sup> (no obstante se demostraron niveles más bajos de homogeneidad en la ventilación de la vía aérea conductiva en pacientes con el fenotipo MTW en comparación con pacientes con EVW<sup>62</sup>). En tercer lugar, esta clasificación no permite diferenciar entre ocurrencias de episodios sibilantes de distintos grados de severidad y frecuencia de otros síntomas respiratorios como tos, episodios gripales y congestión en el pecho.<sup>48</sup> Adicionalmente, estos dos patrones de síntomas no parecen ser estables a través del tiempo, pues se ha demostrado recientemente que una proporción importante (cerca al 50%) de pacientes clasificados con uno de estos dos fenotipos cambiaron al otro fenotipo a lo largo de un año de seguimiento.<sup>63</sup> Finalmente, una revisión sistemática con meta-análisis de la colaboración Cochrane que tuvo como objetivo evaluar la evidencia de la eficacia y la seguridad de la terapia tanto continua como intermitente con montelukast para el manejo de pacientes preescolares con el fenotipo sibilancias inducidas por virus, concluyó que no hay diferencia significativa del montelukast cuando se le compara con placebo para el desenlace principal (episodios de agudización con necesidad de administración de esteroides sistémicos) ni para alguno de los desenlaces secundarios evaluados.<sup>64</sup> Por lo tanto, en la actualidad se considera que hay poco soporte para el sistema de clasificación EVW/MTW y es probable que este cambie cuando aparezca evidencia adicional al respecto.

### **3.2.7. Índices de predicción de asma**

La identificación de los preescolares con sibilancias recurrentes que van a presentar asma en el futuro permite dirigir medidas de prevención secundaria y estrategias terapéuticas a aquellos pacientes con más probabilidad de beneficiarse de estas.<sup>65</sup> Para ayudar a la identificación de estos preescolares con sibilancias recurrentes que tienen mayor riesgo de presentar asma en el futuro, se han desarrollado varios índices predictivos de asma, de los cuales el más utilizado tanto en el contexto clínico como en el campo de la investigación, es el Índice Predictivo de Asma (Asthma Predictive Index - API), desarrollado hace 20 años con los datos derivados del TCRS.<sup>66</sup> Este índice combina parámetros clínicos y de laboratorio simples y fácilmente obtenibles en centros de cualquier nivel de atención. Se considera que un determinado paciente tiene un API positivo si tiene episodios recurrentes de sibilancias durante los primeros 3 años de vida y además uno de dos criterios mayores (diagnóstico médico de dermatitis atópica y asma en los padres) o dos de tres criterios menores (diagnóstico médico de rinitis alérgica, sibilancias no relacionados con episodios gripales y eosinofilia periférica mayor del 4%). Se definió un índice laxo (loose index) como menos de 3 episodios de sibilancias por año y un criterio mayor o dos criterios menores y un índice estricto (stringent index) como más de 3 episodios de sibilancias por año y un criterio mayor o dos criterios menores. Utilizando este índice en la cohorte del TCRS, se determinó que en comparación con niños con un API negativo, los niños con un API positivo tuvieron una probabilidad 2.6 a 13 veces mayor de tener asma entre las edades de 6 a 13 años.<sup>66</sup> Un API modificado (mAPI) fue utilizado en un experimento clínico aleatorizado que incorporó 285 participantes, incluyó la



sensibilización alérgica a uno más aeroalergenos como otro criterio mayor y la sensibilización alérgica a leche, huevos o maní como un criterio menor, reemplazando el diagnóstico médico de rinitis alérgica del API original.<sup>67</sup> Posterior a que se describió el API, otros índices predictivos de asma se desarrollaron, los cuales incluyen diferentes variables que intentan predecir la persistencia de sibilancias. En el año 2003, Kurukulaaratchy RJ y cols desarrollaron un índice predictivo utilizando los datos de 1.456 participantes del estudio de la isla de Wright.<sup>68</sup> En este estudio se encontró que una historia familiar positiva de asma, pruebas cutáneas de alergia positivas a los 4 años de vida e infecciones respiratorias bajas recurrentes a los 2 años de vida se asociaron con un incremento de la probabilidad de presentar asma a los 10 años.<sup>68</sup> Más recientemente, en el 2009, Caudri D y cols usando los datos de 3.963 niños del estudio PIAMA, desarrolló un índice predictivo denominado el índice de riesgo PIAMA (PIAMA risk score) basado en 8 parámetros clínicos fácilmente obtenibles en la práctica clínica diaria (sexo masculino, nacimiento post-término, nivel educativo de los padres, uso de los padres de medicamentos inhalados, frecuencia de los episodios sibilantes, sibilancias no relacionadas con episodios gripales, número de infecciones del tracto respiratorio y diagnóstico de dermatitis atópica). Cuando se utilizó este índice en la cohorte del estudio PIAMA, los participantes con una puntuación de 30 o mayor tuvieron una probabilidad de 40% de tener asma a los 7-8 años.<sup>69</sup> Los índices predictivos de asma, especialmente el API, han sido criticados porque han sido utilizados en la práctica clínica sin haberseles realizado un proceso formal de validación en distintas poblaciones (validación externa), porque no son útiles para predecir el pronóstico a largo plazo

de preescolares con los episodios sibilantes más severos,<sup>70</sup> y porque son relativamente complejos sin proporcionar un beneficio significativamente mayor al que se obtiene de utilizar reglas de predicción más sencillas basadas sólo en la frecuencia de los episodios sibilantes.<sup>71</sup> Sin embargo, estas críticas no son científicamente justificables.<sup>72</sup> Por ejemplo el API y el índice de riesgo PIAMA han sido validados en poblaciones independientes,<sup>65,71</sup> incluyendo preescolares colombianos y el API es un índice predictivo ampliamente utilizado que combina parámetros clínicos y de laboratorio simples y fácilmente obtenibles en centros de cualquier nivel de atención<sup>66,72</sup> que ha sido utilizado con varios propósitos tales como la incorporación de niños con alto riesgo de desarrollar asma en experimentos clínicos aleatorizados,<sup>67,73</sup> y como guía para el tratamiento de preescolares con sibilancias recurrentes en la práctica clínica.<sup>72</sup> El API ha sido incluido en las más importantes Guías de manejo de asma a nivel mundial tal como la propuesta por la Iniciativa Global para el Asma (Global Initiative for Asthma – GINA)<sup>3</sup> y la Guía propuesta por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos.<sup>74</sup> Finalmente, es importante resaltar que el mejor parámetro para determinar la utilidad de una prueba diagnóstica es la razón de verosimilitud o cociente de probabilidad (likelihood ratio), que para el API es de 7.3. Esto significa que si en poblaciones con bajo, moderado y alto riesgo de presentar asma en la edad escolar (por ejemplo 10%, 20% y 40%) un niño consulta a un centro médico por episodios de sibilancias recurrentes, el uso del API incrementa la probabilidad de predicción de asma en 4, 3 ó 2 veces respectivamente, es decir la probabilidad pre-test de asma cambia de 10 a 42%, de 20 a 62% y de 40 a 80%, respectivamente.<sup>75</sup> Adicionalmente, la propiedad más útil del API es su habilidad

para estimar la probabilidad de que los preescolares con sibilancias recurrentes persistan con síntomas de asma en la edad escolar.<sup>76</sup> Por lo tanto, el uso del API y otros índices de predicción de asma son útiles en el contexto clínico para ayudar a disminuir la morbilidad de preescolares con sibilancias recurrentes con mayor riesgo de desarrollar asma, para ayudar a evitar la prescripción innecesaria de terapias controladoras en niños que tienen sólo condiciones transitorias en lugar de asma. Además, creemos que hay 3 razones importantes para diagnosticar asma en menores de 5 años con episodios recurrentes de sibilancias. En primer lugar, cerca del 80% de los pacientes asmáticos comienzan a presentar síntomas durante los primeros 5 años de vida.<sup>77</sup> En segundo lugar, según se mostró en el TCRS, la mayor disminución de la función pulmonar ocurre antes de los 5 años.<sup>39</sup> En tercer lugar, aún en países de altos ingresos, la población de niños con el grado de control de asma más bajo corresponde a menores de 5 años.<sup>78</sup> Por lo tanto, es probable que los padres se adhieran más a una determinada terapia controladora si saben que la causa de las sibilancias recurrentes que presentan sus hijos es una enfermedad crónica que se llama asma, a que lo hagan con una enfermedad que suena más leve ó bonito como “alergia o hiperreactividad bronquial”, “bronquitis recurrentes”, “bronquitis asmátiforme”, “obstrucción bronquial”, “pre-asma”, o “principios de asma”, ya que la adherencia (medida por dosímetros electrónicos) de los corticoides inhalados en el manejo crónico del asma en niños es sólo cercana al 50%,<sup>79</sup> y sabemos que la pobre adherencia es uno de los factores más importantes para el tener un asma no controlada.

### **3.2.8. Diagnóstico**

Debido a que dos de las principales características del asma, la limitación al flujo aéreo y la inflamación de la vía aérea, no se pueden valorar de manera rutinaria en niños,<sup>80</sup> especialmente en preescolares, el diagnóstico de asma en pediatría es eminentemente clínico. Los pacientes con esta enfermedad tienen una presentación heterogénea y los signos y síntomas pueden variar de paciente a paciente y con el transcurso del tiempo. La presencia de más de uno de los siguientes síntomas aumenta la probabilidad de que un niño padezca de asma: tos, sibilancias, dificultad respiratoria y opresión torácica, en especial si los síntomas: son frecuentes y recurrentes; empeoran en la noche o en las madrugadas; se desencadenan o empeoran con el ejercicio, la exposición a mascotas, el aire frío o húmedo, la risa y las emociones; ocurren sin necesidad de un cuadro infeccioso del tracto respiratorio superior que los acompañe; se presentan cuando hay historia personal de atopia, o historia familiar de atopia, asma o ambas; se acompañan de sibilancias generalizadas a la auscultación pulmonar; mejoran, al igual que la función pulmonar, en respuesta a una adecuada terapia y no tienen una explicación alternativa. Así mismo la probabilidad de asma aumenta si al examen físico se encuentra hiperexpansión torácica, uso de músculos accesorios y deformidad del tórax; sibilancias o fase espiratoria prolongada durante la respiración normal; y dermatitis atópica, eccema o cualquier otra condición alérgica en la piel. Sin embargo, debido a que la enfermedad es variable, la ausencia de estos hallazgos no excluye el diagnóstico de asma.

En este contexto, la historia clínica y el examen físico permiten clasificar la probabilidad de presentar asma en un paciente como: alta probabilidad, baja

probabilidad, o probabilidad intermedia de padecer asma. Esta clasificación define la conducta que se debe seguir:

- Alta probabilidad de asma: se recomienda iniciar prueba terapéutica, evaluar la respuesta al tratamiento y practicar estudios sólo en pacientes con una inadecuada respuesta a la prueba terapéutica.

- Probabilidad baja de asma: este grupo corresponde a pacientes en quienes los síntomas y signos, o los primeros estudios sugieren que el diagnóstico de asma es poco probable o indican un diagnóstico alternativo. En este grupo de pacientes se debe considerar realizar estudios adicionales.

- Probabilidad intermedia de asma: este grupo corresponde en especial a niños menores de cinco años, en los que en la primera consulta no hay suficientes elementos para hacer un diagnóstico de asma y no existe ningún indicador que sugiera la presencia de un diagnóstico alternativo. En este grupo se proponen tres conductas, cuya elección va a depender de la frecuencia y severidad de los síntomas: conducta expectante y valoración clínica, prueba terapéutica y valoración clínica y determinación de la reversibilidad de la vía aérea mediante realización de espirometría. En este grupo de pacientes, si la reversibilidad es significativa y/o la prueba terapéutica es positiva, se recomienda continuar la terapia buscando la mínima dosis efectiva posible. Si no hay reversibilidad significativa o la prueba terapéutica no es positiva, se recomienda investigar otros diagnósticos. En este grupo de niños con probabilidad intermedia que pueden realizar espirometría, en los que no se encuentra obstrucción de la vía aérea, se recomienda realizar pruebas de alergia, establecer reversibilidad al broncodilatador en la espirometría y realizar prueba de metacolina o ejercicio

cuando no haya reversibilidad al broncodilatador. Si no pueden realizar espirometría, se recomienda realizar una prueba terapéutica por 1-2 meses; si el tratamiento es benéfico se debe tratar como asma, o en caso contrario se deben realizar estudios adicionales.

### **3.2.9. Pruebas de función pulmonar**

#### **3.2.9.1. Flujo espiratorio pico**

Debido a que tiene una baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico inicial de asma, que para el seguimiento de la enfermedad no ha mostrado de forma consistente ser superior al solo control de los síntomas y a la variabilidad en sus mediciones, no se recomienda usar para el diagnóstico inicial de la enfermedad, sino sólo en pacientes con asma moderada a grave con deficiente respuesta al tratamiento, con exacerbaciones graves de asma y con mala percepción de la obstrucción del flujo aéreo.<sup>81,82</sup>

#### **3.2.9.2. Espirometría**

Es una herramienta para confirmar el diagnóstico de asma en mayores de 5 años; sin embargo, los resultados normales no descartan la presencia de la enfermedad,<sup>83</sup> especialmente, si la prueba se practica en períodos asintomáticos de la misma. Un incremento mayor del 12% en el valor basal del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), es decir el volumen de aire exhalado durante el primer segundo de una maniobra espiratoria forzada, posterior a la administración de broncodilatadores, es indicativo de obstrucción reversible de la vía aérea y sugestiva de la presencia de asma. La falta de respuesta no excluye

el diagnóstico de asma. La espirometría ha mostrado utilidad no sólo para el diagnóstico de asma sino también para su seguimiento, ayudando a predecir el riesgo de exacerbaciones futuras.<sup>84</sup>

### **3.2.9.3. Prueba de reto a metacolina**

Está indicada cuando la espirometría es normal o cerca de lo normal y no hay respuesta significativa al uso de broncodilatadores. Esta prueba tiene un alto valor predictivo negativo, haciendo el diagnóstico de asma improbable en aquellos sujetos en quienes la prueba resulta negativa.<sup>85</sup> Es mucho menos sensible que los síntomas en el diagnóstico de asma en niños.<sup>86</sup> Una prueba positiva solo indica la presencia de hiperreactividad bronquial, la cual puede estar presente en otras enfermedades, como rinitis alérgica y fibrosis quística y después de infecciones respiratorias.

### **3.2.9.4. Prueba de broncomotricidad con ejercicio**

Es una prueba útil para inducir obstrucción bronquial. Una disminución del VEF1 mayor del 15 % tiene una buena especificidad para el diagnóstico de asma; su sensibilidad es menor que la de las pruebas con metacolina e histamina para detectar pacientes con asma, especialmente si están recibiendo tratamiento. Una respuesta negativa excluye el asma como causa de disnea asociada al ejercicio en niños.<sup>87</sup>

### **3.2.9.5. Medición de resistencias de las vías aéreas**

Esta medición se puede realizar en menores de 5 años debido a que no requiere la habilidad para hacer una maniobra de espiración forzada. Sin embargo, su papel en la práctica clínica aún es incierto, debido principalmente que su medición no ha sido evaluada como prueba diagnóstica de asma y sus valores presentan superposición de valores entre niños con asma y sin ella.<sup>88</sup>

### **3.2.10. Tratamiento**

En el momento actual, los corticoesteroides inhalados son los medicamentos de control más efectivos para el tratamiento del asma en pacientes pediátricos de todos los grupos de edad,<sup>89</sup> incluyendo los menores de 5 años, en los que ya hay estudios que demuestran la eficacia y seguridad en este grupo etario.<sup>90</sup>

Por seguridad, las Guías GINA en su versión del 2019, ya no recomienda más el tratamiento único con broncodilatadores de acción corta. Esto debido a que hay evidencia que, aunque el tratamiento único con broncodilatadores de acción corta produce un alivio temporal de los síntomas, no protege a los pacientes de exacerbaciones severas y a que el uso regular y frecuente de broncodilatadores de acción corta incrementa el riesgo de exacerbaciones.<sup>3</sup>

#### **3.2.10.1. Dosis inicial de corticoesteroides inhalados**

En asma leve a moderada, no se ha demostrado beneficio en comenzar tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis altas y hacer posteriormente una reducción escalonada de esta dosis al alcanzar un adecuado nivel de control de la enfermedad. Aunque el uso de corticosteroides inhalados puede asociarse



con efectos secundarios, un adecuado ajuste de su dosis reduce el riesgo frente al generado por la utilización de cursos repetidos de corticoesteroides orales. El potencial efecto secundario de los corticosteroides inhalados a dosis bajas e intermedias sobre el crecimiento lineal está limitado a pequeñas reducciones en la velocidad de crecimiento, aproximadamente, 1 cm en el primer año de tratamiento, que no se mantienen a lo largo del tiempo.<sup>91</sup>

### **3.2.10.2. Alternativas de la terapia de control en pacientes con asma**

- Antileucotrienos: Los antileucotrienos pueden ser utilizados en niños desde los 6 meses de edad, se administran por vía oral una vez al día y tienen pocos efectos secundarios. Aunque inicialmente se recomendó la terapia con antileucotrienos, ya fuera de forma continua o intermitente, para el tratamiento de pacientes pediátricos con el fenotipo denominado sibilancias inducidas virus, una revisión sistemática con meta-análisis de la colaboración Cochrane que tuvo como objetivo evaluar la evidencia de la eficacia y la seguridad de la terapia tanto continua como intermitente con montelukast para el manejo de pacientes preescolares con este fenotipo concluyó que no hay diferencia significativa del montelukast cuando se le compara con placebo para el desenlace principal (episodios de agudización con necesidad de administración de esteroides sistémicos) ni para alguno de los desenlaces secundarios evaluados.<sup>64</sup> Sin embargo, el montelukast (el medicamento antileucotrieno mayor disponible y más estudiado) se puede usar como alternativa de terapia de control en niños menores de 5 años que no pueden usar los corticosteroides inhalados.<sup>92</sup>

- Teofilina: Las teofilinas pueden tener un efecto benéfico; sin embargo, su mecanismo es errático durante las infecciones virales y los cuadros febriles.

- Los antihistamínicos y el ketotifeno son inefectivos.

- Beta-2 agonistas de acción prolongada: se pueden utilizar en combinación con los corticosteroides inhalados en los casos en que el tratamiento con estos medicamentos no haya controlado adecuadamente el asma, produciendo un control más prolongado de los síntomas. No se recomiendan como monoterapia para el control del asma persistente.

Existe una proporción de pacientes con asma que no logra un adecuado control de la enfermedad con los corticosteroides inhalados. Antes de adicionar otro medicamento, se debe verificar el cumplimiento del tratamiento, la técnica inhalatoria y la eliminación de los factores desencadenantes. La duración de esta prueba terapéutica depende del resultado deseado. Por ejemplo, para prevenir los despertares nocturnos puede requerirse un tiempo corto (de días o semanas), mientras que para prevenir las exacerbaciones de asma o para lograr disminuir o suspender la administración de corticoesteroides orales se puede requerir un tiempo mayor (semanas o meses). En pacientes asmáticos que no presentan un adecuado control de la enfermedad con dosis bajas de esteroides inhalados, se pueden considerar una de estas estrategias:

- Aumentar la dosis del corticosteroide inhalado a dosis intermedias

- Continuar con dosis bajas de corticosteroide inhalado y adicionar un segundo medicamento de control: corticosteroide inhalado a dosis bajas y un antileucotrieno, o corticosteroide inhalado a dosis bajas y un beta-2 de acción prolongada.

### **3.2.10.3. Criterios para la introducción de una terapia combinada**

No se ha establecido con certeza la dosis de esteroides inhalados por encima de la cual se debe agregar un segundo medicamento para intentar controlar el asma. Algunos estudios han encontrado que la respuesta es mejor con una terapia combinada que con un incremento de la dosis de corticosteroides inhalados cuando ya vienen recibiendo dosis de 200µg al día de beclometasona o su equivalente. Sin embargo, esta diferencia a favor de la combinación pareciera no ser tan clínicamente significativa como para justificar el mayor costo que estas terapias tienen. Por lo tanto, debido a que no es posible definir un umbral absoluto para la introducción de una terapia combinada en todos los pacientes, se debe intentar aumentar inicialmente la dosis del corticosteroide inhalado a dosis intermedias y evaluar la respuesta. Se indica adicionar un segundo medicamento de control en niños en tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis de 400 µg al día (dosis intermedias) en quienes no se haya alcanzado un adecuado control de su enfermedad.

### **3.2.10.4. Perfil de seguridad de los agonistas β-2 de acción prolongada**

Con el propósito de evaluar más objetivamente el perfil de seguridad con el uso de los agonistas β-2 de acción prolongada para el manejo del asma pediátrica, la Food and Drug Administration (FDA) y la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) en el año 2011 revisó nuevamente la información obtenida a partir de un metaanálisis realizado en el 2008. El propósito, en esta ocasión, consistió en seguir de forma más precisa la probabilidad de aparición de efectos secundarios con la exposición a un agonista β-2 de acción prolongada,

discriminando por grupos etarios y exposición concomitante a corticosteroides en forma regular o inconstante.<sup>93</sup> La literatura científica disponible permite concluir que el beneficio supera al riesgo. La combinación de un agonista  $\beta$ -2 de acción prolongada con un corticosteroide inhalado se debe suspender tan pronto como se obtenga el nivel de control óptimo (clínico y de función pulmonar) que permita una reducción escalonada a los corticosteroides inhalados.<sup>94</sup>

#### **3.2.10.5. Adición de un tercer medicamento**

Deficiente control del asma con dosis moderadas de corticosteroides inhalados y terapia adicional: Existen pocas pruebas en este grupo de pacientes que orienten su manejo. Las siguientes recomendaciones se basan en extrapolación de estudios de pacientes con terapia adicional a los corticosteroides inhalados.

Si hay un control inadecuado con 400  $\mu$ g al día de beclometasona más un agonista  $\beta$ -2 de acción prolongada, se deben considerar las siguientes opciones: Aumentar la dosis del corticosteroide inhalado a 800  $\mu$ g al día (en niños de 5 a 12 años); adicionar un antileucotrieno o adicionar teofilinas.

#### **3.2.10.6. Uso continuo o frecuente de corticosteroides orales**

El objetivo del tratamiento es controlar el asma utilizando la dosis más baja posible de medicamentos. Los pacientes con asma no controlada con dosis altas de corticosteroides inhalados y que hayan recibido o estén recibiendo un agonista beta-2 de acción prolongada, antileucotrienos o teofilina, pueden requerir un corticoesteroide sistémico oral en forma regular a largo plazo.

### **3.2.10.7. Efectos secundarios, tratamiento y prevención de los corticosteroides sistémicos**

Los pacientes con corticosteroides sistémicos a largo plazo (más de tres meses) o cursos frecuentes (tres a cuatro por año) están en riesgo de efectos secundarios sistémicos. Se debe hacerles seguimiento de: presión arterial, glucemia, glucosuria y colesterol, dado que estos pacientes pueden presentar diabetes mellitus e hiperlipidemia, densidad mineral ósea en mayores de 5 años, crecimiento (percentil de peso y talla) y presencia de cataratas.

### **3.2.10.8. Tipos de corticoesteroides sistémicos**

La prednisolona es el corticosteroide más ampliamente utilizado como terapia de mantenimiento en el asma crónica. No hay datos de que otros corticosteroides ofrezcan ventajas adicionales si se comparan con la prednisolona. No hay estudios que demuestren que la administración de corticosteroides sistémicos en días alternos produzca menos efectos secundarios que las dosis diarias. Tampoco hay datos que demuestren diferencias en la eficacia de la prednisolona administrada una o dos veces al día.

### **3.2.10.9. Otros tratamientos**

Anticuerpo monoclonal anti-IgE: omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo-IgE monoclonal recombinante, “humanizado”, derivado del ADN, que se une a la IgE circulante que previene su unión a los receptores de alta afinidad de los mastocitos y los basófilos y reduce de forma importante los niveles de IgE libre en sangre. Su uso está aprobado en adultos y

niños mayores de 6 años que tienen sensibilidad demostrada a aeroalérgenos, con la siguiente indicación: pacientes que utilizan altas dosis de corticosteroides inhalados y agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada, que tienen deterioro de la función pulmonar, que son sintomáticos con exacerbaciones frecuentes y que tienen alergia como una causa importante de su asma. Se administra por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas, dependiendo de la dosis. La IgE total debe ser menor de 1.300 UI/ml en niños de 6 años o mayores y menor de 1.500 UI/ml en mayores de 12 años y adultos.<sup>95</sup> Es la única terapia complementaria que ha demostrado una eficacia adicional a los corticosteroides inhalados a dosis altas más adrenérgicos  $\beta$ -2 de acción prolongada en pacientes con asma alérgica grave persistente. Reduce las exacerbaciones y la necesidad de corticosteroides en pacientes asmáticos alérgicos. En pacientes mayores de 12 años se ha reportado una reducción de 26 % de las exacerbaciones graves. Se han descrito reacciones secundarias, como anafilaxis y urticaria con el uso de omalizumab. La mayoría de los casos ha ocurrido después de las tres primeras dosis, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquiera de las dosis administradas.

#### **3.2.10.10. Reducción escalonada de la terapia (Step-Down)**

Cuando los pacientes con asma persistente en tratamiento con algún tipo de terapia de control logran un adecuado control de la enfermedad, se debe planear una reducción escalonada del tratamiento para evitar sobretratarlos.<sup>96</sup> Pocos estudios han evaluado la forma ideal de hacer esta reducción del tratamiento. En un estudio de pacientes adultos que estaban utilizando dosis de, al menos, 900  $\mu$ g al día de esteroides inhalados y que tenían controlada la enfermedad, se

consideró razonable reducir la dosis a la mitad cada 3 meses. Sin embargo, en algunos pacientes con asma leve con un claro patrón estacional de aumento de sus síntomas, se puede hacer una reducción más rápida de esta terapia de control durante la estación en la cual no suelen exacerbarse los síntomas. Dos estudios, uno de ellos con pacientes pediátricos, proponen una nueva estrategia de disminución de la terapia de control en pacientes con asma leve persistente que tienen un adecuado control de su enfermedad con dosis bajas de esteroides, consistente en que después de la suspensión de la terapia regular con esteroides inhalados, en lugar de solo usar dosis de rescate de salbutamol cada vez que el paciente lo requiera, estas dosis de rescate se podrían administrar junto con las dosis de esteroides inhalados.<sup>97</sup> En el estudio de pacientes pediátricos, esta estrategia no sólo demostró una disminución de la frecuencia de exacerbaciones cuando se comparaba con la estrategia de administrar solo salbutamol, sino que demostró una menor exposición diaria a los esteroides y una mejor velocidad de crecimiento cuando se le comparó con la estrategia de continuar con la administración diaria de esteroides inhalados. Un experimento clínico aleatorizado realizado con pacientes adultos con asma controlada con la administración de esteroides inhalados junto con un agonista  $\beta$ -2 de acción prolongada, demostró que se mantenía mejor el control de la enfermedad en el grupo de pacientes a los que se les disminuyó la dosis de esteroides inhalados y se mantuvo la misma dosis del agonista beta-2 de acción prolongada, comparados con el grupo al que se le mantuvo la misma dosis de esteroides inhalados y se le suspendió la administración del agonista  $\beta$ -2 de acción prolongada. Otros dos estudios también

encontraron deterioro en el grado de control del asma cuando se suspendieron los agonistas  $\beta$ -2 de acción prolongada.<sup>98</sup>



### **3.3. Evaluaciones económicas de medicamentos y tecnologías sanitarias**

En los últimos años, en los países desarrollados se ha presentado un aumento proporcionalmente mayor de gasto sanitario con respecto al aumento del producto interno bruto (PIB), debido entre otros factores al envejecimiento poblacional, al aumento en la expectativa de vida de pacientes con enfermedades crónicas que antes eran letales, al incremento de las demandas y expectativas de atención sanitaria de la población y a la limitación de recursos económicos en los sistemas sanitarios.<sup>99</sup> Otro factor adicional decisivo en este aumento en el gasto sanitario ha sido la aparición e introducción de nuevos medicamentos y nuevas tecnologías sanitarias, las cuales aunque generalmente son más eficaces y seguras, suelen ser también más costosas que las medicinas y tecnologías a las cuales pretenden reemplazar. Esta introducción de nuevos medicamentos y nuevas tecnologías sanitarias, tales como un nuevo medicamento con menos efectos secundarios, una intervención quirúrgica menos invasiva, o un nuevo método diagnóstico más sensible para detectar una determinada enfermedad, es necesaria para mejorar la salud de la población, mejorando tanto la calidad como la expectativa de vida de los pacientes. Sin embargo, debido al problema de escasez al que se enfrentan a diario todas las sociedades, en especial las de países de bajos y medianos ingresos como Colombia, es de absoluta importancia asegurar el uso más eficiente de una limitada cantidad de recursos entre usos alternativos, tales como estas nuevas tecnologías sanitarias y las que pretenden reemplazar, para de esta manera lograr que los beneficios lleguen a toda la población y se alcance el mayor bienestar posible.<sup>100</sup> Una forma de intentar asegurar el uso más eficiente de esta limitada cantidad de recursos entre usos alternativos, es realizar un proceso de

“filtrado” que separe los medicamentos y tecnologías que son valorados por la sociedad de aquellos que no lo son o, al menos, que no lo son tanto como para justificar su utilización dados sus costos. Para realizar este proceso de “filtrado”, los tomadores de decisiones (médicos, formuladores de políticas, empresas promotoras de salud y otros aseguradores) no solo necesitan escoger terapias que sean clínicamente efectivas, sino que también necesitan considerar sus consecuencias económicas. Las técnicas de evaluación económica ayudan a priorizar al utilizar la teoría económica para facilitar la elección entre usos alternativos. El criterio empleado, el de eficiencia, constituye la base teórica de las evaluaciones económicas.<sup>101</sup> En el ámbito sanitario se es eficiente cuando se logra el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados. También se es eficiente cuando, comparando opciones que producen el mismo resultado, se elige la menos costosa. Dos son las características que definen una evaluación económica. La primera es la medida de los costos y las consecuencias de las actividades. La segunda tiene que ver con el propio objetivo de las evaluaciones económicas: la elección. Evaluar es comparar y se compara para elegir. Teniendo en cuenta estos dos elementos, la evaluación económica consiste en el análisis comparativo y sistemático de dos o más alternativas sobre la base de sus costos y sus resultados o beneficios, proporcionando datos útiles para la toma de decisiones sanitarias. Por lo tanto, para que un estudio sea considerado una auténtica evaluación económica debe cumplir dos requisitos:

1. Analizar tanto los costos como los resultados o consecuencias de la intervención, programa o tratamiento.

2. Considerar dos o más alternativas y realizar una comparación entre ambas. Hay estudios que comparan solo los resultados de dos o más intervenciones o tratamientos (evaluación de la eficacia o evaluación de la efectividad). En el mismo sentido hay otros estudios que solo realizan una comparación de los costos de programas alternativos (análisis de costos). Estos dos tipos de estudios, aunque pueden tener interés en otros ámbitos, no se consideran evaluaciones económicas completas y no aportan datos útiles para la toma de decisiones sobre la asignación de recursos. Con respecto a los estudios de análisis de costos, es importante anotar que es un error frecuente elegir la alternativa menos costosa por el hecho de serlo, sin medir y valorar adecuadamente los beneficios que proporcionan los diferentes cursos de acción, ni siquiera en el caso de que los efectos de las intervenciones o programas sean en apariencia muy similares.<sup>102</sup>

Las modalidades de evaluación económica se pueden agrupar en dos grandes categorías, dependiendo de la forma en que se midan y valoren los resultados o beneficios derivados de las alternativas objeto de análisis. Si se opta por cuantificar los resultados en unidades monetarias, igual que los costos, nos encontramos ante un análisis costo-beneficio. Si, por el contrario, la medida y valoración de los resultados se realizan en unidades no monetarias, el tipo de evaluación desarrollado será un análisis costo-efectividad, que en el caso de utilizar años de vida ajustados por calidad (AVAC) como unidad de medida de los resultados, se considera en ocasiones una modalidad de evaluación con identidad propia: el análisis costo-utilidad. El análisis costo-beneficio (ACB) valora los beneficios de los programas en unidades monetarias, permitiendo una

comparación directa entre los costos y los resultados de la que resulta el cálculo del beneficio neto. El análisis costo-efectividad (ACE) compara los costes adicionales que supone una tecnología con los resultados incrementales que proporciona, medidos estos últimos en unidades no monetarias –unidades físicas o naturales– que van desde medidas clínicas muy específicas hasta medidas más genéricas como años de vida ganados o casos detectados. El análisis costo-utilidad (ACU) es una modalidad del ACE que utiliza como unidad de valoración de los resultados los años de vida ajustados por calidad (AVAC), una medida compuesta que conjuga las dos principales dimensiones de los resultados de un tratamiento sanitario: las ganancias en cantidad de vida y las ganancias en calidad de vida. En el supuesto –poco frecuente– de que la tecnología evaluada y la utilizada como término de referencia para el análisis incremental proporcionen resultados esencialmente idénticos, puede resultar apropiado realizar un análisis de minimización de costos (AMC), limitando la comparación a los recursos empleados o consumidos por cada programa.<sup>101</sup> Es frecuente que al momento de realizar esta comparación entre dos o más alternativas se presenten dificultades tales como disponibilidad de estudios clínicos que presentan los resultados de variables intermedias o variables subrogadas y no de variables finales de interés, que no recogen información relevante para los estudios de evaluación económica y que muchas veces estos estudios son realizados en períodos de tiempo muy cortos. Estas dificultades hacen necesario que en muchas ocasiones se deba recurrir a la modelización o realización de modelos en evaluación económica, entendiéndose por modelo la representación abstracta y simplificada de una

realidad percibida de una teoría.<sup>103</sup> Estos modelos los podemos clasificar según su estructura en tres grupos:

- Modelos basados en árboles de decisión: es un método cuantitativo y sistemático de representación de una situación clínica, que reduce la incertidumbre en la toma de decisiones. En ellos se explicitan las probabilidades de ocurrencia de los sucesos y sus consecuencias. Se caracterizan gráficamente por un conjunto de ramas que representan las diferentes decisiones y nodos.
- Modelos de Markov: los riesgos asociados a los diferentes estados de salud se relacionan a probabilidades que pueden ser cambiantes con el tiempo (procesos de Markov), o constantes (cadenas de Markov).
- Otros: simulaciones complejas basadas en modelos informáticos, modelos de supervivencia, etc.

Los principales usos potenciales de la modelización en farmacoeconomía son:

- Reembolso y financiación de nuevos medicamentos.
- Programa de desarrollo de medicamentos.
- Programas de gestión de patologías.
- Guías de práctica clínica.
- Apoyo a la inclusión en formularios.

Todo ello, hace de los modelos herramientas atractivas no solo para la industria farmacéutica, que actualmente los incorpora en diferentes fases del desarrollo de medicamentos, sino también para los tomadores de decisiones que pueden

incorporar mediante esta herramienta datos provenientes de diferentes fuentes de información para extrapolar situaciones clínicas en condiciones de efectividad.<sup>99</sup>

En conclusión, para lograr racionalizar el gasto y asignar los recursos de un modo que se maximicen los beneficios de la salud, necesariamente hay que realizar un proceso de selección entre todas las opciones disponibles para el tratamiento y/o prevención de cada una de las principales enfermedades que aquejan a la población. Para realizar este proceso de selección, es importante que los tomadores de decisiones conozcan, por un lado, las consecuencias directas, indirectas y secundarias y por otro lado los costos y consecuencias económicas de cada una de las opciones disponibles. Por este motivo, existe una creciente tendencia a utilizar las evaluaciones económicas en las decisiones sobre asignación de recursos sanitarios.<sup>100,104</sup>



## 4. OBJETIVOS



#### **4.1. Objetivo general**

Aportar evidencia que ayude a manejar el asma pediátrica tanto aguda como crónica de una forma más eficiente, es decir, procurando lograr el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados, mediante estudios de costo-efectividad del uso de medicamentos utilizados para manejar las crisis o exacerbaciones de asma y/o de la forma o vía de administración de estos medicamentos y un estudio que identifique predictores de respuesta a medicamentos controladores que permita hacer recomendaciones específicas para un manejo personalizado de pacientes pediátricos con asma persistente.

## **4.2. Objetivos específicos**

4.2.1. Comparar la costo-efectividad de la administración de salbutamol vía NEB versus IDM+S para el tratamiento de pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma que asisten a un centro hospitalario en Bogotá, Colombia, una ciudad suramericana de medianos ingresos.

4.2.2 Comparar la costo-efectividad de la administración de prednisolona versus dexametasona para el tratamiento de pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma que asisten a un centro hospitalario en Bogotá, Colombia, una ciudad suramericana de medianos ingresos.

4.2.3. Realizar una revisión sistemática de la literatura de todos los estudios que identifiquen características fenotípicas o genotípicas útiles para predecir la respuesta a medicamentos controladores en asma pediátrica.



## 5. METODOLOGIA

### **5.1. Trabajo No. 1: Inhaladores de dosis medida vs. nebulizadores para la administración de salbutamol para el tratamiento de exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad**

Se utilizó un árbol de decisiones en el cual se modela para cualquiera de las dos estrategias de manejo un paciente que es llevado al servicio de urgencias por una crisis o exacerbación de asma. Cuando los pacientes reciben el tratamiento inicial para la crisis o exacerbación de asma, los pacientes tienen una probabilidad de hospitalización o de ser dados de alta. Posteriormente, el modelo incorpora la probabilidad de tener síntomas respiratorios de asma o no a los 14 días del alta hospitalaria. El tiempo de estancia en urgencias y el tiempo de estancia hospitalaria se incorporaron implícitamente en el modelo, ajustando los costos asociados con estos tiempos de estancia para cada una de las dos estrategias. El desenlace principal del modelo de costo-efectividad fue la variable “hospitalización evitada”. El horizonte temporal comprendió desde la asignación de cada una de las dos estrategias de manejo hasta 14 días después del alta hospitalaria. Debido a que este horizonte temporal fue menor de 12 meses, no se calcularon descuentos para los efectos ni para los costos.

Los datos de eficacia de cada una de las dos estrategias analizadas, tales como el tiempo de estancia en urgencias, la probabilidad de hospitalización posterior al manejo inicial en el servicio de urgencias, el tiempo de estancia hospitalaria y la probabilidad de tener síntomas respiratorios de asma o no a los 14 días del alta hospitalaria, fueron obtenidos del análisis de subgrupos para la población pediátrica de la versión más reciente de la revisión sistemática con meta-análisis

de la Colaboración Cochrane que tuvo como objetivo comparar los efectos de los IDM (con cámara espaciadora) con los efectos de las NEB para la administración de Beta-2 agonistas de acción corta para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma.<sup>9</sup>

En lo referente a los datos de costos y tasa de utilización de recursos, debido a que el análisis de costo-efectividad se realizó bajo la perspectiva del tercer pagador, que en Colombia es en la mayoría de los casos una Empresa Promotora de Salud o una Administradora de Régimen subsidiado, sólo se incluyeron los costos directos en los análisis. Específicamente, se incluyeron los costos de los medicamentos y los equipos e insumos necesarios para su administración, así como otros insumos (líquidos, equipo necesario para la administración de oxígeno), servicios médicos y de terapia (incluyendo terapia respiratoria), pruebas diagnósticas y terapéuticas (hemograma, proteína C reactiva y estudios imagenológicos) y los costos derivados del tiempo de estancia hospitalaria.

Los costos específicos de la estrategia de administración de salbutamol vía NEB comprendieron el costo de las ampollitas de salbutamol y del equipo desechable de nebulización incluyendo los reservorios y máscaras. Por otro lado, los costos específicos de la estrategia de administración de salbutamol vía IDM+S comprendieron el costo del IDM de salbutamol y el costo de la cámara espaciadora. Debido a que los IDM de salbutamol no son transferibles entre pacientes, se calculó el valor de un IDM de salbutamol por paciente. De la misma forma, se calculó el costo de una ampollita de salbutamol y el costo de una cámara espaciadora por paciente.

Los costos unitarios de los medicamentos y los insumos se obtuvieron de Sistema de información de precios de medicamentos (SISMED, 2018),<sup>105</sup> una base de datos oficial generada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia que representa una importante y representativa fuente primaria del costo de los medicamentos en el país. Los costos directos del tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma que requieren atención hospitalaria se derivaron de informes de contabilidad de la Fundación Hospital de la Misericordia. En este hospital pediátrico localizado en la ciudad de Bogotá, se atienden pacientes de la mayoría y más representativas aseguradoras de salud del país, por lo que se consideró que los costos recolectados de este hospital representan aceptablemente los costos del país entero.

Todos los costos fueron recolectados y calculados en pesos colombianos (COP por su sigla en inglés: colombian pesos) y posteriormente convertidos a dólares, con base en la tasa media oficial de cambio para el año 2018 (1US\$ = 2956.55 COP).<sup>106</sup>

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 una vía para cada una de las variables incorporadas en el modelo. Para efectos del análisis de sensibilidad de una vía se analizaron por separado los valores máximos y mínimos de cada variable de interés. Los análisis de sensibilidad de dos vías que permitieron medir la influencia de la incertidumbre de los datos de dos variables al mismo tiempo sobre los resultados del modelo. Para el análisis de sensibilidad de tornado se

analizaron todas las variables al mismo tiempo en el análisis de sensibilidad para determinar cuáles variables tienen mayor influencia en los resultados del modelo. De esta forma se pudo determinar cuáles de las variables son críticas, es decir, que al modificarse dentro de un rango plausible de valores afectan los resultados globales del modelo. Este análisis se realizó para los costos y para los parámetros de efectividad clínica. Para el análisis de sensibilidad probabilístico se realizaron simulaciones de Montecarlo de 2º orden. Para este análisis se especificaron las distribuciones de los parámetros de acuerdo con el tipo de parámetro en cuestión y 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-efectividad basados en estos valores. Se realizaron simulaciones de Montecarlo con 10.000 sujetos hipotéticos asignados a cada una de las dos estrategias terapéuticas. Estos resultados se utilizaron para obtener el plano de coste-efectividad y la curva de aceptabilidad. El primero consiste en la representación en un plano del costo incremental y de la efectividad incremental de cada simulación.<sup>107</sup> La curva de aceptabilidad se basa en el cálculo del porcentaje de simulaciones en las que la(s) alternativa(s) estudiada(s) tiene(n) una razón de coste-efectividad incremental inferior al umbral para diferentes valores de éste. Este porcentaje también se refiere a la probabilidad de cometer un error cuando aceptamos una estrategia (y rechazamos otra). La curva de aceptabilidad se obtiene al graficar este cálculo en función del valor del umbral.<sup>108</sup> El beneficio neto incremental (BNI) es una medida derivada de la decisión de costo-efectividad:<sup>109,110</sup>  $BNI = (U \times E_i) - C_i$ , donde U es el umbral,  $E_i$  la efectividad



incremental y  $C_i$  el costo incremental. La estrategia preferida es la que tiene el mayor beneficio neto medio en el conjunto de todas las simulaciones.

## **5.2. Trabajo No. 2: Dexametasona vs. prednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad**

Se utilizó un árbol de decisiones en el cual se modela para cualquiera de las dos estrategias de manejo un paciente que es llevado al servicio de urgencias por una crisis o exacerbación de asma. Cuando los pacientes reciben el tratamiento inicial para la crisis o exacerbación de asma, los pacientes tienen una probabilidad de hospitalización o de ser dados de alta. Posteriormente el modelo incorpora la probabilidad de tener síntomas respiratorios de asma o no a los 14 días del alta hospitalaria. El tiempo de estancia en urgencias, el tiempo de estancia hospitalaria y la incidencia de efectos adversos como la emesis, se incorporaron implícitamente en el modelo, ajustando los costos asociados con estos tiempos de estancia para cada una de las dos estrategias. Específicamente para la incidencia de emesis, se asumió que, en caso de presentarse emesis, fue necesario repetir la administración de la dosis completa del medicamento.

El desenlace principal del modelo de costo-efectividad fue la variable “hospitalización evitada”. El horizonte temporal comprendió desde la asignación de cada una de las dos estrategias de manejo hasta 14 días después del alta hospitalaria. Debido a que este horizonte temporal fue menor de 12 meses, no se calcularon descuentos para los efectos ni para los costos.

Los datos de eficacia de cada una de las dos estrategias analizadas, tales como el tiempo de estancia en urgencias, la probabilidad de hospitalización posterior al manejo inicial en el servicio de urgencias, el tiempo de estancia hospitalaria, la

probabilidad de reingreso hospitalario a los 14 días del alta hospitalaria y la incidencia de emesis fueron obtenidos de una revisión sistemática de la literatura con meta-análisis reciente que tuvo por objeto comparar la eficacia de la prednisolona con la dexametasona oral para el tratamiento de pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma (6 experimentos clínicos aleatorizados, 627 participantes).<sup>111</sup>

En lo referente a los datos de costos y tasa de utilización de recursos, debido a que el análisis de costo-efectividad se realizó bajo la perspectiva del tercer pagador, que en Colombia es en la mayoría de los casos una Empresa Promotora de Salud o una Administradora de Régimen subsidiado, sólo se incluyeron los costos directos en los análisis. Específicamente, se incluyeron los costos de los medicamentos y los equipos e insumos necesarios para su administración, así como otros insumos (líquidos, equipo necesario para la administración de oxígeno), servicios médicos y de terapia (incluyendo terapia respiratoria), pruebas diagnósticas y terapéuticas (hemograma, proteína C reactiva y estudios imagenológicos) y los costos derivados del tiempo de estancia hospitalaria.

Debido a que las dosis recomendadas de prednisolona y dexametasona en pacientes pediátricos se basan en el peso corporal, para calcular estas dosis se definieron 3 grupos de pacientes con base en su peso: un grupo de niños de 2 años de edad (con un percentil 50 de peso corporal de 12Kg), un grupo de niños de 8 años de edad (con un percentil 50 de peso corporal de 25Kg) y un grupo de niños de 17 años (con un percentil 50 de peso corporal de 70Kg). Las dosis utilizadas para el cálculo de costos de cada uno de los dos medicamentos se

calcularon como el promedio de las dosis requeridas para estos tres grupos. Para estos cálculos, en los dos primeros grupos se utilizaron tabletas de prednisolona de 5mg y de dexametasona de 0.75mg y en el tercer grupo se utilizaron tabletas de prednisolona de 50mg y de dexametasona de 4mg. Con base en las dosis de prednisolona y de dexametasona más utilizadas en los estudios primarios incluidos en la mencionada revisión sistemática de literatura con meta-análisis, se asumieron dosis de 1mg/Kg por 5 días de prednisolona y de 0.6mg/Kg por 2 días de dexametasona en el análisis del caso base de costo-efectividad.

Los costos unitarios de los medicamentos y los insumos se obtuvieron de Sistema de información de precios de medicamentos (SISMED, 2018),<sup>105</sup> una base de datos oficial generada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia que representa una importante y representativa fuente primaria del costo de los medicamentos en el país. Los costos directos del tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma que requieren atención hospitalaria se derivaron de informes de contabilidad de la Fundación Hospital de la Misericordia. En este hospital pediátrico localizado en la ciudad de Bogotá, se atienden pacientes de la mayoría y más representativas aseguradoras de salud del país, por lo que se consideró que los costos recolectados de este hospital representan aceptablemente los costos del país entero.

Todos los costos fueron recolectados y calculados en pesos colombianos (COP por su sigla en inglés: colombian pesos) y posteriormente convertidos a dólares, con base en la tasa media oficial de cambio para el año 2018 (1US\$ = 2956.55 COP).<sup>106</sup>

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 una vía para cada una de las variables incorporadas en el modelo. Para efectos del análisis de sensibilidad de una vía se analizaron por separado los valores máximos y mínimos de cada variable de interés. Los análisis de sensibilidad de dos vías que permitieron medir la influencia de la incertidumbre de los datos de dos variables al mismo tiempo sobre los resultados del modelo. Para el análisis de sensibilidad de tornado se analizaron todas las variables al mismo tiempo en el análisis de sensibilidad para determinar cuáles variables tienen mayor influencia en los resultados del modelo. De esta forma se pudo determinar cuáles de las variables son críticas, es decir cuales tienen un rango de valores que, al modificarse, afectan los resultados globales del modelo. Este análisis se realizó para los costos y para los parámetros de efectividad clínica. Para el análisis de sensibilidad probabilístico se realizaron simulaciones de Montecarlo de 2o orden. Para este análisis se especificaron las distribuciones de los parámetros de acuerdo 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-efectividad basados en estos valores. Se realizaron simulaciones de Montecarlo con 10.000 sujetos hipotéticos asignados a cada una de las dos estrategias terapéuticas. Estos resultados se utilizaron para obtener el plano de coste-efectividad, el cual consiste en la representación en un plano del costo incremental y de la efectividad incremental de cada simulación.<sup>107</sup> El beneficio neto incremental (BNI) es una medida derivada de la decisión de costo-

efectividad:<sup>109,110</sup>  $BNI = (U \times E_i) - C_i$ , donde U es el umbral,  $E_i$  la efectividad incremental y  $C_i$  el costo incremental. La estrategia preferida es la que tiene el mayor beneficio neto medio en el conjunto de todas las simulaciones.

### **5.3. Trabajo No. 3: Predictores de respuesta a medicamentos para el tratamiento del asma pediátrica: una revisión sistemática de la literatura**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura hasta septiembre de 2019 en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS y Cochrane Database of Systematic Reviews, utilizando los siguientes términos Mesh y los siguientes conectores: “pediatric asthma” AND (“personalized medicine” OR “biomarkers” OR “treatment outcome” OR “drug response biomarkers” OR “pulmonary response” OR “treatment response” OR “response” OR “pharmacogenetics”). La búsqueda en las bases de datos electrónicas se complementó con la inspección de todas las referencias bibliográficas incluidas en los estudios elegibles y otras sugeridas por expertos en el tema consultados por el grupo de investigadores. Para ser incluidos en la revisión, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: reporte de al menos una característica fenotípica o biomarcador que pueda ser de utilidad para predecir la respuesta a alguna de las terapias controladoras con las que se cuenta en la actualidad para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente, sin restricción de lenguaje. Se excluyeron los estudios que reportaran predictores de medicamentos para el tratamiento del asma aguda (por ejemplo, SCs) en los que no se logró extraer específicamente los datos de pacientes pediátricos (en estudios que incluyeron tanto pacientes adultos como pediátricos) y los que estuvieran disponibles sólo en forma de resumen o abstract sin que se lograra obtener el texto completo.

Dos de los investigadores revisaron los títulos y los resúmenes o abstracts de los estudios identificados con la búsqueda en las bases de datos electrónicas y las

búsquedas manuales para, de acuerdo con los criterios de elegibilidad mencionados, definir si se justificaba o no realizar la obtención y revisión del texto completo de los estudios. Todo este proceso lo realizaron los dos investigadores de forma independiente, resolviendo por consenso las diferencias entre ellos.

La calidad de los estudios se evaluó de forma independiente por dos investigadores utilizando el Cochrane Risk of Bias tool para los ECAs y el Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) para los estudios observacionales, incluyendo los estudios de corte transversal, de casos y controles y de cohorte. El Cochrane Risk of Bias tool para ECAs evalúa 7 dominios (generación de la secuencia, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento en la valoración de los desenlaces, datos incompletos de desenlaces, notificación selectiva de los resultados y otras fuentes de sesgo), calificando cada dominio como riesgo de sesgo alto, riesgo de sesgo poco claro, o riesgo de sesgo bajo. El NOS evalúa la calidad de estudios no aleatorizados usando un sistema de estrellas, mediante el cual se identifica el riesgo de sesgo en tres dominios: la selección de los grupos de estudio (4 ítems), la comparabilidad de los grupos (2 ítems) y la valoración de la exposición o del desenlace de interés (3 ítems). A los ítems que son valorados como de alta calidad se les asigna una estrella o un punto. Posterior a la valoración de todos los ítems, los puntajes se suman para obtener un puntaje total que varía entre 0 a 9 (para estudios observacionales de casos y controles y de cohorte), o que varía entre 0 a 10 (para estudios de corte transversal), con un mayor puntaje indicando



una mayor calidad del estudio. Los estudios con puntajes mayores o iguales a 5 son considerados como con bajo riesgo de sesgo o de alta calidad metodológica.

Dos investigadores realizaron la extracción de datos de forma independiente utilizando un Formato de extracción de datos diseñado específicamente para el estudio. De los estudios incluidos en la revisión se extrajeron datos descriptivos (primer autor, año de publicación, rango de edad de los pacientes incluidos y características específicas del asma), las terapias controladoras utilizadas y analizadas, los predictores identificados y los desenlaces analizados.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de ética e investigación local.

## 6. RESULTADOS

### **6.1. Trabajo No. 1: Inhaladores de dosis medida vs. nebulizadores para la administración de salbutamol para el tratamiento de exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad**

El análisis del caso base mostró que para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos, la administración de salbutamol vía IDM+S en comparación con su administración vía NEB, se asoció con menores costos de tratamiento (US\$96.68 vs US\$121.41 costo promedio por paciente) y una mayor probabilidad de hospitalización evitada (0.9219 vs 0.8900), considerándose por lo tanto la estrategia dominante, por lo que no se calculó la razón incremental de costo-efectividad.

En los análisis de sensibilidad determinísticos, se constató que los resultados del caso base fueron robustos a todas las variaciones de los parámetros de interés. Como ya se mencionó, para realizar el análisis de sensibilidad probabilístico, se realizaron simulaciones de Montecarlo de 2o orden. Para realizar este análisis, en primer lugar se especificaron las distribuciones de los parámetros del modelo de acuerdo al tipo de parámetro en cuestión y a su variabilidad. Se asignó una distribución beta a las probabilidades y una distribución gamma a los costos. Después de realizar estas simulaciones, el plano de costo-efectividad mostró que en comparación con la administración de salbutamol vía NEB, su administración vía IDM+S en la mayoría de las simulaciones se asoció con menores costos y una mayor efectividad (mayor probabilidad de hospitalización evitada). Con base en los resultados de estas simulaciones, se calcularon intervalos de incertidumbre del 95% (95% UI) de US\$73.71 a \$124.62 y US\$98.27 a \$148.92 para los costos y de

0.9009 a 0.9418 y 0.8791 a 0.9003, para los costos y la efectividad y para las estrategias IDM+S y NEB, respectivamente. En el 99.9% de las simulaciones, la administración de salbutamol vía IDM+S se asoció con un menor costo y una mayor probabilidad de hospitalización evitada, cuando se comparó con su administración vía NEB. En la curva de aceptabilidad se determinó una mejor relación costo-efectividad mayor de 99% para todos los valores de disposición a pagar.

**6.1.1. Publicación del trabajo No. 1: Metered-dose inhalers vs. nebulization for the delivery of albuterol in pediatric asthma exacerbations: A cost-effectiveness analysis in a middle-income country<sup>112</sup>**

## ORIGINAL ARTICLE: ASTHMA

# Metered-dose inhalers vs nebulization for the delivery of albuterol in pediatric asthma exacerbations: A cost-effectiveness analysis in a middle-income country

Carlos E. Rodriguez-Martinez MD, MSc, PhD(c)<sup>1,2</sup>  | Monica P. Sossa-Briceño<sup>3</sup> |  
Jose A. Castro-Rodriguez MD, PhD<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogota, Colombia

<sup>2</sup>Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Critical Care Medicine, School of Medicine, Universidad El Bosque, Bogota, Colombia

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogota, Colombia

<sup>4</sup>Department of Pediatric Pulmonology, School of Medicine, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Santiago, Chile

## Correspondence

Carlos E. Rodriguez Martinez MD, MSc, PhD(c)  
Avenida Calle 127 No. 20-78, Bogotá 110101, Colombia.  
Email: carerodriguezmar@unal.edu.co

## Abstract

**Objectives:** Although the benefits of albuterol delivered via metered-dose inhalers with a spacer (MDI+S) have been increasingly recognized, the evidence regarding the cost-effectiveness of MDI+S compared to nebulization (NEB) is not sufficient, especially in less-affluent countries, where the clinical and economic burden of the disease is the greatest. The aim of the present study was to evaluate the cost-effectiveness of MDI+S vs NEB for delivering albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations.

**Methods:** A decision-analysis model was developed to estimate the cost-effectiveness of MDI+S vs NEB for delivering albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations. Effectiveness parameters were obtained from a systematic review of the literature. Cost data were obtained from hospital bills and from the national manual of drug prices in Colombia. The study was carried out from the perspective of the national healthcare system in Colombia, a middle-income country (MIC). The main outcome of the model was the avoidance of hospital admission.

**Results:** For the base-case analysis, the model showed that compared to NEB, using MDI+S for the delivery of albuterol was associated with lower total costs (US\$96.68 vs US\$121.41 average cost per patient) and a higher probability of hospital admission avoided (0.9219 vs 0.8900), thus leading to dominance.

**Conclusions:** This study shows that in Colombia, an MIC, compared with NEB, the use of MDI+S for delivering albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations is the preferred strategy because it is associated with a lower probability of hospital admission at lower total treatment costs.

## KEYWORDS

acute asthma, children, cost-effectiveness, metered-dose inhaler, nebulization

## 1 | INTRODUCTION

Pediatric asthma exacerbations not only have a great impact on the quality of life for patients and their families but also are associated with a significant economic burden for healthcare systems and

society as a whole.<sup>1</sup> Asthma exacerbations and poor control of the disease are responsible for approximately one-third of the direct costs and almost all of the indirect costs of asthma, with a more than threefold increase in the average cost of managing a patient who has experienced asthma exacerbation.<sup>2</sup>

The mainstay of treatment for children with asthma exacerbations is inhaled bronchodilators, which can be delivered via nebulization (NEB) with compressed air/oxygen or metered-dose inhalers with a spacer (MDI+S).<sup>3</sup> Although albuterol, the most frequently used bronchodilator, has been traditionally delivered via NEB, the benefits of albuterol delivered via MDI+S have been increasingly recognized. Specifically, when compared with NEB, albuterol delivered via MDI+S has been associated with significant improvements in clinically important outcomes such as hospitalization rate<sup>4-7</sup> and length of stay (LOS)<sup>8</sup> and with other outcomes, such as clinical severity scores and extra-pulmonary sympathetic effects, including anxiety, tachycardia, and tremor.<sup>7,9,10</sup> Additional advantages of MDI+S are shorter administration time, less use of personnel resources, higher child and parent treatment satisfaction, and reduction in staff and caregiver risk during respiratory infection epidemics.<sup>11,12</sup> Despite this evidence, NEB treatment remains the mode of treatment of choice and the mainstay of therapy for pediatric asthma exacerbations in most medical centers and hospitals.<sup>13</sup> While the underlying reasons for this discordance are not entirely clear, and could simply be clinical or physician inertia (failure of a healthcare provider to switch to new therapeutic option even if it is a more effective alternative), there may be two possible reasons for this: the perception that delivering albuterol via NEB is more effective than MDI+S (probably due in part to the higher dose of albuterol used for NEB compared with standard MDI+S) and the perception that delivering albuterol via MDI+S is more costly than via NEB.<sup>6</sup> With respect to the latter, it has been well established that management strategies for pediatric asthma exacerbations in the emergency department (ED) should be appropriately designed and selected, with clinical effectiveness, efficiency, and economic issues being taken into consideration.<sup>14</sup>

Regarding this, although some studies have suggested that MDI+S may be cost-effective for treating pediatric asthma exacerbations,<sup>5,13,15</sup> only a few studies have formally evaluated the cost-effectiveness of these two modes of delivering albuterol.<sup>4</sup> Although these formal cost-effectiveness analyses (CEAs) have suggested that the use of MDI+S in place of NEB for delivering albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations is cost-effective, because it involves both lower costs and higher measurements of

efficacy, none of these studies have been performed in any middle-income country (MIC), where the clinical and economic burden of the disease is the greatest.<sup>16</sup>

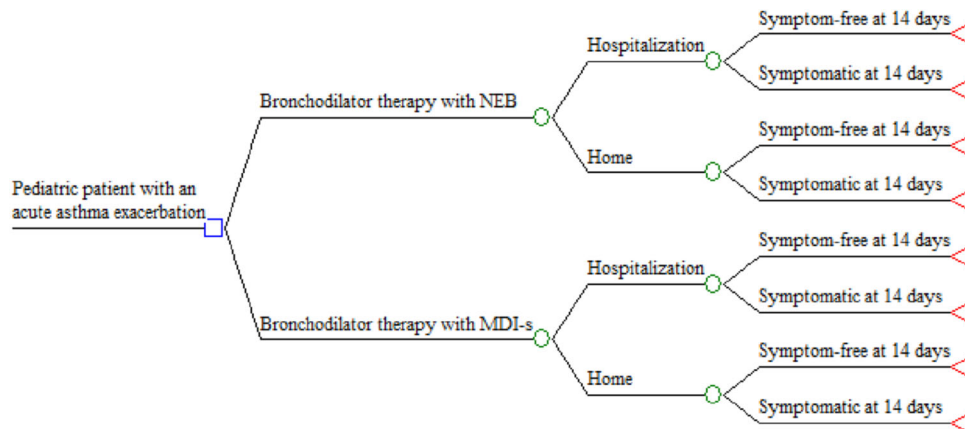
Consequently, the objective of the present study was to compare the cost-effectiveness of MDI+S vs NEB for delivering albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations in a tertiary care pediatric ED located in Bogota, the city capital of Colombia, a South American MIC.

## 2 | MATERIAL AND METHODS

### 2.1 | Model structure

To evaluate the cost-effectiveness of MDI+S compared to NEB for delivering albuterol for the treatment of pediatric patients with asthma exacerbations in the ED, we modified a previous decision-analysis model used by our group.<sup>17</sup> Asthma exacerbation was defined as worsening of asthma symptoms leading to ED treatment or hospitalization. For each of the two comparators, the model depicts a pediatric patient who presents to the ED with an asthma exacerbation and with a probability (probability node) of improvement and discharge from the hospital (directly from the ED or after admission). The model incorporates the probability of children having asthma symptoms up to 14 days postdischarge from the hospital (Figure 1). The impact of the two modes of delivery of albuterol on the duration in the ED was implicitly included in our model. That is, "duration in ED" was not entered as an input parameter; instead, to account for the impact of different durations in the ED on the costs associated with each strategy, the costs associated with care in the ED were adjusted proportionally depending on the duration in the ED with each strategy. The strategy-adjusted costs were then incorporated into the model. In the same manner, the duration of hospital admission was implicitly included in our model, after proportionally adjusting the costs associated with hospital care, depending on the duration of hospital admission with each strategy.

The main outcome of the model was an avoidance of hospital admission (unplanned overnight stay in the ED alone or with subsequent management as an inpatient in an asthma inpatient ward and/or in a



**FIGURE 1** Diagram of the cost-effectiveness model for each treatment option. MDI+S, metered-dose inhaler with a spacer; NEB, nebulization [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

pediatric intensive care unit) after initial care in the ED. The time horizon for the measurement and valuation of costs and health outcomes within the CEA covered the period between randomization and the following 14 days after discharge. Because of the short-term horizon of the study (<12 months), neither the cost nor the effects were discounted. The model compared direct medical costs (for diagnosis or treating patients with asthma exacerbations) and disease outcomes from the perspective of the national healthcare system in Colombia.

## 2.2 | Reference population and details of the modes of delivery of albuterol

The characteristics of patients and interventions described in the randomized controlled trials intended to assess the effects of holding chambers (spacers) compared to nebulizers for the delivery of beta2-agonists for acute asthma<sup>9</sup> that were included in the last published version of the Cochrane Review defined our reference population and details of the modes of delivery of albuterol compared in the model. Specifically, we analyzed patients aged between 6 months and 18 years old with mild to severe asthma exacerbations managed either in the ED or as an inpatient. Patients with a history of cardiac and pulmonary diseases other than asthma were excluded. Children requiring intensive care management were also excluded, because in these children albuterol is more frequently delivered via NEB compared with those with less-severe asthma exacerbations, due to the simultaneous supply of oxygen.

Children in the MDI+S group received 100 µg of albuterol or 200 µg of terbutaline via different commercially-available volume spacers (Volumatic, Babyhaler, Aerochamber, Nebuhaler, Nespacer) and homemade spacers in the form of a 500 mL mineral water plastic bottle, up to 36 puffs over 120 minutes. On the other hand, children in the NEB group received albuterol or terbutaline (between 1.5 and 30 mg) over 120 minutes via jet nebulizer driven by oxygen at 6 to 10 L/minute. The ratio of the amount of drug inhaled via NEB compared with MDI+S varied from 1:2 to 1:12.5 (median 1:4), with the larger doses administered via NEB.

## 2.3 | Source of data

### 2.3.1 | Disease outcomes and probabilities

Outcomes associated with either mode of delivery of albuterol, such as duration in the ED, probability of hospital admission after initial care in the ED, duration of hospital admission, and the probability of children having asthma symptoms 14 days postdischarge, were extracted from the above-mentioned Cochrane Review (separate analyses performed for children).<sup>9</sup>

### 2.3.2 | Resource utilization and costs

Because the CEA was conducted from the perspective of the national healthcare system in Colombia, only direct costs were included in the

analysis. Specifically, the costs of medications and delivery devices for each of the two modes of delivery of albuterol, as well as other consumables (fluids, supplies, and oxygen treatment), medical and therapy services (including respiratory therapy), diagnostics tests and procedures (hemogram, C-reactive protein, and imagenologic studies), and hotel services (hospital stay) were included.

The costs for the NEB group consisted of the price of albuterol nebulizers and disposable nebulizer equipment including nebulizer bowls and masks. On the other hand, the costs for the MDI+S group consisted of the price of an MDI of albuterol and the spacer.

Since albuterol MDI canisters are not transferable or reusable between patients, the cost of MDI delivery of albuterol was calculated by using the cost of one MDI canister per patient. In the same manner, the cost of albuterol nebulizers was calculated by using the cost of one albuterol nebulizer per patient. Because the primary health programs for the prevention and treatment of acute respiratory diseases in the country supply patients with nonvalved spacers, and evidence showing that an MDI of albuterol produces a degree of bronchodilation when administered with a nonvalved spacer similar to that when administered with a spacer with a valve,<sup>18-20</sup> we included the price of the most commonly supplied nonvalved spacer (a 500 mL nonvalved spacer of nontransparent plastic, with attached face mask—Inhalocámara para niños RBS, Raul Baena Sendoya & CIA Ltda, Bogota, Colombia) in the cost analysis.

All unit costs of all medications and delivery devices were obtained from the Drug Price Information System (SISMED, 2018),<sup>21</sup> an official database provided by the Colombian Ministry of Health and Social Protection, which constitutes an important and representative primary source of medication prices in the country. Direct costs of asthma exacerbations requiring hospital attendance were primarily obtained from hospital accounting reports from the Fundación Hospital de La Misericordia. This hospital is a pediatric clinic located in Bogota, the city capital of Colombia, that receives patients from the majority of and the most representative medical insurance companies in the country, and consequently, the cost data gathered were considered to be reasonably well representative of the asthma costs in the whole country.

All costs gathered were as close to reimbursement or true costs as possible.

The costs were calculated in Colombian pesos (COP) and converted to dollars (US\$) based on the average exchange rate for 2018 (1US\$ = 2956.55 COP).<sup>22</sup> All the costs were adjusted to 2018 US dollars.

The study protocol was approved by the local ethics board.

### 2.3.3 | Sensitivity analyses

A series of one-way, two-way, and multi-way deterministic sensitivity analyses and the effect of alternative model specifications were examined. Data ranges in the sensitivity analyses derived from various sources: the limits of 95% confidence intervals of efficacy parameters (duration in the ED, probability of hospital admission after initial care in the ED, duration of hospital admission, and the probability of children having asthma symptoms 14 days postdischarge), as reported in the



**TABLE 1** Baseline and range values of parameters included in the model

Cost items	Base-case value	Lower value	Higher value
Probability of hospitalization with NEB (8)	0.11	0.099	0.121
Probability of hospitalization with MDI+S adjustment factor (8)	0.71	0.47	1.08
Probability of not having asthma symptoms 14 d postdischarge with NEB (8)	0.67	0.603	0.737
probability of not having asthma symptoms 14 d postdischarge with MDI+S (8)	0.63	0.567	0.693
Cost of disposable nebulizer equipment (17)	8.8	6.5	11.1
Cost of albuterol nebules (19)	5.9	4.4	7.4
Cost of MDI of albuterol (19)	9.9	7.4	12.4
Cost of nonvalved spacer (17)	1.9	1.425	2.4
Cost of inpatient asthma exacerbation (17)	581.9	436.5	727.5
Cost of ED asthma exacerbation (17)	38.8	21.1	64.1

Abbreviations: ED, emergency department; MDI+S, metered-dose inhaler with a spacer; NEB, nebulization.

above-mentioned Cochrane Review, were taken as measures of variability. For unit costs of resources, data ranges were  $\pm 25\%$  of the base values, because it was considered that this range represents a reasonable one for these unit costs. In addition to deterministic sensitivity analyses, a probabilistic sensitivity analysis (PSA) using second-order Monte Carlo simulation was conducted to account for the uncertainties associated with the model parameters, using a cohort of 10 000 trial simulations for both modes of delivery of albuterol. A second-order Monte Carlo simulation involves specifying the distribution of the input parameters in the model and sampling a random value from these distributions, allowing the joint effect of parameter uncertainty to be assessed. This PSA allowed us to generate 95% uncertainty intervals (UI) for costs and effects. These were shown graphically on a cost-effectiveness plane to show the estimated joint distribution of incremental costs vs incremental effects and were evaluated using net benefit analysis.<sup>23</sup> Subsequently, a cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) was derived from these data<sup>24</sup> to identify which alternative would be the most cost-effective at various thresholds of willingness-to-pay (WTP) for hospital admission avoided. All analyses were performed using TreeAgePro 2016 software (TreeAge Software, Williamstown, MA).

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Baseline and range values of parameters included in the model

Baseline and high and low values of each key variable included in the model, including unit costs of resources, costs of medications, and

delivery devices for each of the two modes of delivery of albuterol, duration in the ED, probability of hospital admission after initial care in the ED, duration of hospital admission, and the probability of children having asthma symptoms 14 days postdischarge, along with their respective sources, are shown in Table 1.

#### 3.2 | Base-case analysis

Using the base-case assumptions, the model showed that compared to NEB, using MDI+S for the delivery of albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations was associated with lower total costs (US\$96.68 vs US\$121.41 average cost per patient) and a higher probability of hospital admission avoided (0.9219 vs 0.8900), thus leading to dominance. A position of dominance negates the need to calculate an incremental cost-effectiveness ratio (Table 2).

#### 3.3 | Sensitivity analyses

In the deterministic sensitivity analyses, our base-case results were robust to variations of all assumptions and parameters. Parameter distributions used in the PSA are shown in Table 3. Beta distribution was used to model probabilities, and gamma distribution was used to model costs. The results of the PSA are graphically represented as a scatter plot in Figure 2. This scatter plot shows that compared with NEB, using MDI+S to deliver albuterol for treating pediatric asthma exacerbations tends to be associated with lower costs and lower

**TABLE 2** Base-case cost-effectiveness analysis of nebulization vs metered-dose inhaler for the delivery of bronchodilator therapy in pediatric asthma exacerbations

All patients						
Category	Strategy	Cost (US\$)	Incremental cost (US\$)	Effectiveness (avoidance of hospital admission)	Incremental effectiveness (avoidance of hospital admission)	Cost/effectiveness
Absolutely dominated	MDI+S	96.68	...	0.9219	...	tel:104.8694
	NEB	111.81	15.13	0.8900	-0.0319	tel:125.6254

Abbreviations: MDI+S, metered-dose inhaler with a spacer; NEB, nebulization.

**TABLE 3** Parameter distributions used in the probabilistic sensitivity analysis

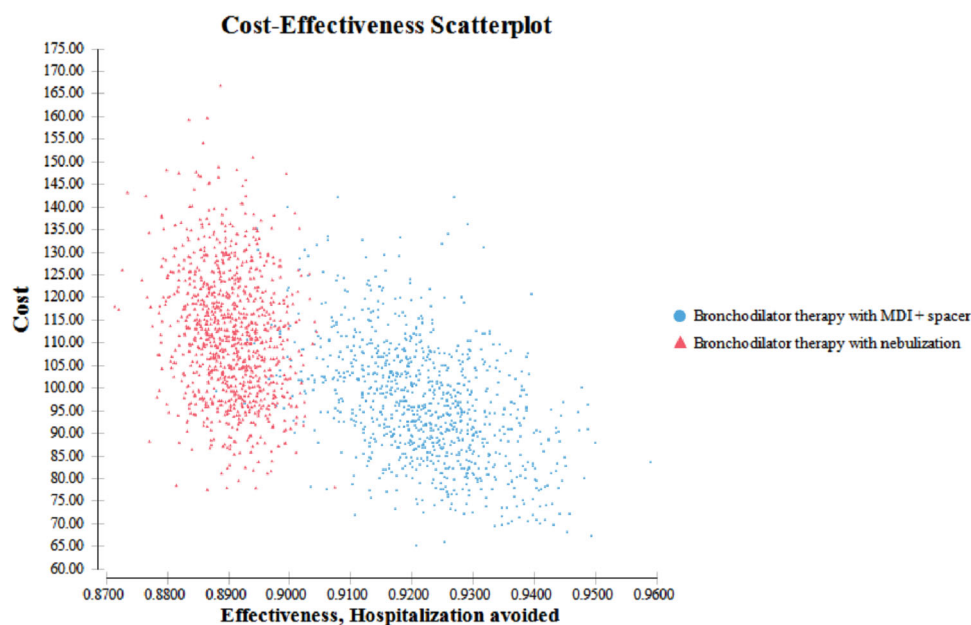
Probability distribution	Distribution parameters	Distribution parameters
Beta distribution	Alpha	Beta
Probability of hospitalization with NEB	355.89	2879.47
Probability of not having asthma symptoms 14 d postdischarge with NEB	131.33	64.68
Probability of not having asthma symptoms 14 d postdischarge with MDI+S	147.37	86.55
Normal distribution	Mean	Standard deviation
Probability of hospitalization with MDI, OR	0.71	0.089
Gamma distribution	Alpha	Lambda
Cost of disposable nebulizer equipment	384.16	78.40
Cost of albuterol nebulers	64.00	10.85
Cost of MDI of albuterol	64.00	6.46
Cost of nonvalved spacer	64.00	33.68
Cost of inpatient asthma exacerbation	64.00	0.11
Cost of ED asthma exacerbation	13.03	0.34

Abbreviations: ED, emergency department; MDI+S, metered-dose inhaler with a spacer; NEB, nebulization; OR, odds ratio.

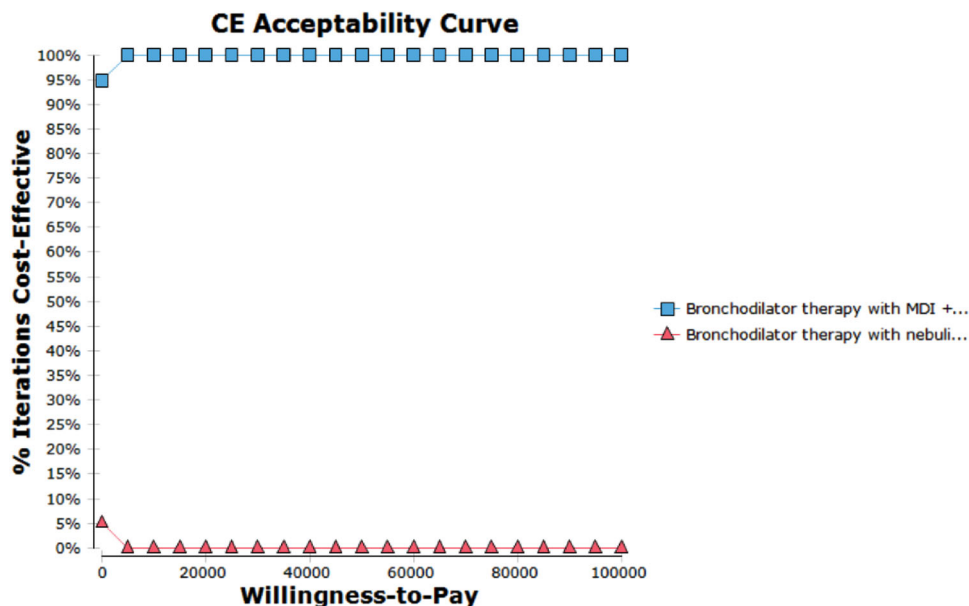
probability of hospital admission. Based on the results from this simulation, the 95% UI for cost per patient treated with MDI+S and with NEB were US\$73.71 to \$124.62 and US\$98.27 to \$148.92, respectively. The 95% UI for the avoidance of hospitalization was 0.9009 to 0.9418 and 0.8791 to 0.9003, respectively. In 99.9% of the iterations, the therapy with MDI+S was associated with a lower probability of hospital admission and lower costs compared with therapy with NEB. In the CEAC it can be seen that the probability that MDI+S provides better value for the money compared with NEB exceeds 99% for all WTP thresholds (Figure 3).

## 4 | DISCUSSION

The present study shows that in Colombia, a MIC when compared with NEB, the use of MDI+S to deliver albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations is a dominant strategy because it involves a lower probability of hospital admission at lower total treatment costs. The base-case results were robust to variations of all assumptions and parameters. In addition, the PSA showed that there is a more than 99% probability that MDI+S is more cost-effective than NEB.



**FIGURE 2** Scatter plot of each iteration's cost and effectiveness values for each strategy in pediatric asthma exacerbations. The x-axis shows the effectiveness, measured as hospitalizations avoided; the y-axis shows the costs measured in dollars (US\$, 2018). Each point represents one of the 10 000 trial runs, where each input was assigned a random value according to its probability density function. MDI, MDI+S, metered-dose inhaler [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]



**FIGURE 3** Cost-effectiveness acceptability curve of nebulization vs metered-dose inhaler for the delivery of albuterol therapy in pediatric asthma exacerbations. The cost-effectiveness acceptability curve shows the probability that metered-dose inhaler provides a more cost-effective use of resources compared with nebulization for the delivery of albuterol in pediatric asthma exacerbations exceeds 99% for all WTP thresholds. MDI, MDI+S, metered-dose inhaler; WTP, willingness-to-pay [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

The most striking result to emerge from the present study is that it adds further evidence to the already well-established evidence regarding the advantages of MDI+S over NEB for delivering albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations, in this case providing evidence for its cost-effectiveness in a MIC. The use of MDI+S instead of NEB to deliver albuterol could help to ensure more efficient management of asthma exacerbations, which are responsible for a large part of the clinical and economic burden of the disease in pediatric patients. An intervention that is useful not only for decreasing the probability of hospitalization but also for decreasing total treatment costs of such a highly prevalent and costly disease is highly preferable in countries or settings where health resources are always scarce, such as Colombia and other middle-income Latin American countries. Latin America is an economically diverse region comprising 20 countries, the majority of which have been unable to break out of the middle-income range status. The current prevalence of asthma symptoms varies widely among Latin American countries, ranging from 8.7% to 30.8%,<sup>25</sup> Colombia being a representative country of the region, with a current asthma prevalence of 12%.<sup>26</sup> Furthermore, our findings could help to reduce the gap between evidence and practice, facilitating the change from established practices to more efficient practices, not only by the medical staff but also by the patients and their families, even when practices are firmly established.

Our results share a number of similarities with previous findings in the literature showing that implementing a full change of practice by replacing nebulizers with spacers for the treatment of asthma in children is cost-effective and may significantly reduce hospital expenses by an estimated 63% for treating asthma.<sup>13</sup> Thus Doan et al<sup>4</sup> compared the incremental costs and effects (averted

admission) of using an MDI with wet NEB for delivering bronchodilators for the treatment of mild to moderately severe asthma in pediatric EDs and found that using MDI+S in the ED instead of wet NEB may result in a net savings of Can\$154.95 per patient, and that using MDI+S in the ED is a dominant strategy, one, that is, more effective and less costly than wet NEB. Similarly, Leversha et al<sup>5</sup> compared the costs and effectiveness of albuterol via MDI plus spacer vs a nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in an ED and concluded that MDI plus spacer is a cost-effective alternative to a nebulizer for the delivery of albuterol to young children with moderate to severe acute asthma because it was associated with a lower probability of hospital admission (60% vs 33%,  $P = .04$ ) at lower total treatment costs (NZ\$1282 vs NZ\$825,  $P = .03$ ). Also supporting our findings, a study by Spin et al<sup>6</sup> evaluated the relative costs of MDI+S and NEB using local, hospital-specific, patient-level data in a random sample of 822 patients presenting with a wheeze to the pediatric ED. The study authors determined that treatment with MDI+S rather than NEB was associated with an absolute decrease in hospitalization of 4.4% ( $P < .05$ ) and a 25-hour ( $P < .001$ ) reduction in average inpatient stay, resulting in a savings of \$24/patient in the ED and \$180/patient overall ( $P < .001$ ). Finally, Staggs et al<sup>8</sup> compared ED LOS and associated opportunity cost among 304 children aged 1 to 18 years who presented with a mild asthma exacerbation according to the MDI+S vs NEB delivery mode of albuterol. The mean ED LOS for patients in the MDI+S group was 170 minutes, compared with 205 minutes for the NEB group. The authors concluded that MDI+S utilization may enhance opportunity cost savings and decrease the number of patients left unattended, with improved throughput. Studies performed on adults have

obtained similar results, showing cost savings when using MDI+S instead of NEB.<sup>15,27</sup>

It is plausible that at least three limitations could have influenced the results obtained in the present study. First, we did not take into account the nursing time or the cost of wall oxygen in our cost analyses. However, this is a conservative approach that may prejudice the results against MDI+S because of the need for wall oxygen and greater nursing times that are usually required with NEB. Second, resource utilization and cost data were obtained from a single clinical center and may not be representative of the whole country. However, these data were obtained from a pediatric clinic that receives patients from the majority of and the most representative medical insurance companies in the country. Moreover, the costs were subject to wide sensitivity analyses. Last, this analysis did not consider patient utility, namely the convenience of using NEB in patients unable to cooperate with MDI treatment due to young age or respiratory distress, which could allow greater patient/parental satisfaction with the treatment.

In conclusion, the present analysis shows that in Colombia, an MIC, compared with NEB, the use of MDI+S for delivering albuterol for the treatment of pediatric asthma exacerbations is a dominant strategy because it was shown that it involves a lower probability of hospital admission at lower treatment costs. Our findings may help to support clinical decision-making when planning the optimal mode of delivery of albuterol for treating pediatric asthma exacerbations in less-affluent countries as well as in more affluent countries.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank Mr Charlie Barret for his editorial assistance. To the Doctoral Program in Salud Publica y Metodología de la Investigación Biomédica of the Department de Pediatria, d'Obstetricia i Ginecologia i de Medicina Preventiva; Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Dr. Rodriguez-Martinez CE is a PhD candidate at this program.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflict of interests.

## ORCID

Carlos E. Rodriguez-Martinez  <http://orcid.org/0000-0003-2560-6693>

Jose A. Castro-Rodriguez  <http://orcid.org/0000-0002-0708-4281>

## REFERENCES

- Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1269-1278.
- Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3:1.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) (Accessed September 2, 2019).
- Doan Q, Shefrin A, Johnson D. Cost-effectiveness of metered-dose inhalers for asthma exacerbations in the pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1105-e1111.
- Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr*. 2000;136(4):497-502.
- Spin P, Sketris I, Hill-Taylor B, Ward C, Hurley KF. A cost analysis of salbutamol administration by metered-dose inhalers with spacers versus nebulization for patients with wheeze in the pediatric emergency department: evidence from observational data in nova scotia. *CJEM*. 2017;19(1):1-8.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 2004;145(2):172-177.
- Staggs L, Peek M, Southard G, et al. Evaluating the length of stay and value of time in a pediatric emergency department with two models by comparing two different albuterol delivery systems. *J Med Econ*. 2012;15(4):704-711.
- Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD000052.
- Turner MO, Gafni A, Swan D, FitzGerald JM. A review and economic evaluation of bronchodilator delivery methods in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1996;156(18):2113-2118.
- Cotterell EM, Gazarian M, Henry RL, O'Meara MW, Wales SR. Child and parent satisfaction with the use of spacer devices in acute asthma. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(6):604-607.
- Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.
- Breuer O, Shoseyov D, Kerem E, Brooks R. Implementation of a policy change: replacement of nebulizers by spacers for the treatment of asthma in children. *Isr Med Assoc J*. 2015;17(7):421-424.
- Alavy B, Chung V, Maggiore D, Shim C, Dhuper S. Emergency department as the main source of asthma care. *J Asthma*. 2006;43(7):527-532.
- Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, et al. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *J Emerg Med*. 2011;40(3):247-255.
- Cruz AA, Stelmach R, Ponte EV. Asthma prevalence and severity in low-resource communities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(3):188-193.
- Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Advantage of inhaled corticosteroids as additional therapy to systemic corticosteroids for pediatric acute asthma exacerbations: a cost-effectiveness analysis. *J Asthma*. 2019;1-10.
- Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Comparison of the bronchodilating effects of albuterol delivered by valved vs nonvalved spacers in pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(7):629-635.
- Rodriguez G, Sossa M, Lozano JM. Commercial versus home-made spacers in delivering bronchodilator therapy for acute therapy in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005536.
- Zar HJ, Streun S, Levin M, Weinberg EG, Swingler GH. Randomised controlled trial of the efficacy of a metered dose inhaler with bottle spacer for bronchodilator treatment in acute lower airway obstruction. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):142-146.
- 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 Republica de Colombia. Available from: [http://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMcadenaComercializacionCircu2yPA\\_028\\_2\\_2.aspx](http://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMcadenaComercializacionCircu2yPA_028_2_2.aspx) (last accessed 15 January 2019).

22. Banco de la Republica, Colombia. Series estadísticas. Tasas de cambio. Santa Fe de Bogota: Banco de la Republica; 2011. Available from [http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see\\_ts\\_cam.htm](http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_cam.htm) (last accessed 19 January 2019).
23. 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(2):150-163.
24. 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(4):290-308.
25. Forno E, Gogna M, Cepeda A, et al. Asthma in Latin America. *Thorax*. 2015;70(9):898-905.
26. Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:17.
27. Mason N, Roberts N, Yard N, Partridge MR. Nebulisers or spacers for the administration of bronchodilators to those with asthma attending emergency departments? *Respir Med*. 2008;102(7):993-998.

**How to cite this article:** Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Metered-dose inhalers vs nebulization for the delivery of albuterol in pediatric asthma exacerbations: A cost-effectiveness analysis in a middle-income country. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:866-873. <https://doi.org/10.1002/ppul.24650>

## **6.2. Trabajo No. 2: Dexametasona vs. prednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad**

El análisis del caso base mostró que, comparado con la dexametasona, la administración de prednisolona se asoció con menores costos de tratamiento (US\$93.97 vs US\$104.91 costo promedio por paciente) y una similar probabilidad de hospitalización evitada (0.9109 vs 0.9108). Debido a que el análisis de costo-efectividad mostró datos de efectividad similares en las dos intervenciones analizadas, se consideró utilizar un análisis de minimización de costos, eligiendo por lo tanto la opción menos costosa. Por esta razón no se calculó la razón incremental de costo-efectividad.



En los análisis de sensibilidad determinísticos, se constató que los resultados del caso base fueron robustos a todas las variaciones de los parámetros de interés. Como ya se mencionó, para realizar el análisis de sensibilidad probabilístico, se realizaron simulaciones de Montecarlo de 2o orden. Para realizar este análisis, en primer lugar se especificaron las distribuciones de los parámetros del modelo de acuerdo al tipo de parámetro en cuestión y a su variabilidad. Se asignó una distribución beta a las probabilidades y una distribución gamma a los costos. Después de realizar estas simulaciones, el plano de costo-efectividad mostró que en comparación con el uso de dexametasona, el uso de prednisolona en la mayoría de simulaciones se asoció con menores costos y una efectividad similar (similar probabilidad de hospitalización evitada). Con base en los resultados de estas simulaciones, se calcularon 95% UI de US\$60.78 a \$135.96 y US\$69.92 a

\$150.63 para los costos y de 0.8493 a 0.9567 y 0.8426 a 0.9590, para los costos y la efectividad y para la estrategias prednisona y dexametasona, respectivamente.

**6.2.1. Publicación del trabajo No. 2: Dexamethasone or prednisolone for asthma exacerbations in children: A cost-effectiveness analysis<sup>113</sup>**



# Dexamethasone or prednisolone for asthma exacerbations in children: A cost-effectiveness analysis

Carlos E. Rodríguez-Martínez MD, MSc, PhD(c)<sup>1,2</sup>  | Monica P. Sossa-Briceño MD, MSc<sup>3</sup> | Jose A. Castro-Rodríguez MD, PhD<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Critical Care Medicine, School of Medicine, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Department of Pediatric Pulmonology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

## Correspondence

Carlos E. Rodríguez-Martínez MD, MSc, PhD(c), Avenida Calle 127 No. 20-78, Bogotá 110101, Colombia.  
Email: carerodriguezmar@unal.edu.co

## Abstract

**Objectives:** Although a short course (ie, 3 to 5 days) of orally administered prednisolone is a common and widely accepted practice among clinicians for administering systemic corticosteroids in pediatric acute asthma, oral dexamethasone for 1 to 2 days is an attractive alternative to prednisolone due to its better palatability and compliance. However, a cost-effectiveness analysis regarding the use of dexamethasone compared to prednisolone is not sufficient, especially in lower- and middle-income countries. The objective of this study was to analyze the cost-effectiveness of prednisolone vs oral dexamethasone for treating pediatric asthma exacerbations.

**Methods:** Using a decision-analysis model, we analyzed the cost-effectiveness of prednisolone vs oral dexamethasone for treating acute pediatric asthma. Effectiveness parameters were derived from a systematic review of the published literature. Data for costs were acquired from hospital accounts and from an official national database, the national manual of drug prices in Colombia. The study was carried out from a Colombian third-party payer perspective. The principal outcome of the model was the avoidance of hospitalization.

**Results:** The base-case analysis showed that compared to dexamethasone, administering prednisolone was associated with lower overall treatment costs (US\$93.97 vs US\$104.91 mean cost per patient) without a significant difference in the probability of hospitalization avoided (.9108 vs .9108).

**Conclusions:** The present study shows that in Colombia, a middle-income country, compared with oral dexamethasone, the use of prednisolone for treating acute pediatric asthma is cost-effective, yielding a similar probability of hospitalization at lesser overall costs.

## KEYWORDS

acute asthma, children, cost-effectiveness, systemic corticosteroids

## 1 | INTRODUCTION

Asthma exacerbations in pediatric patients are associated not only with a considerable medical burden but also a heavy financial burden not only for patients and their families but also for health systems.<sup>1</sup>

Asthma flare-ups and lack of asthma control are responsible for a significant proportion of direct costs and almost all of the indirect and intangible costs of the disease.<sup>2</sup>

The first-line treatment medications for treating pediatric asthma exacerbations are inhaled bronchodilators and systemic

corticosteroids (SCs).<sup>3</sup> Convincing evidence has demonstrated that SCs reduce relapses, admission rates, the need for bronchodilator therapy, and clinical scores in pediatric patients with acute asthma exacerbations.<sup>4</sup> In this regard, although a short course (ie, 3 to 5 days) of orally administered prednisolone is a common and widely accepted practice among clinicians, inadequate therapeutic adherence (resulting in poor health outcomes) is a factor worth taking into account.<sup>5,6</sup> Suboptimal patient or parent adherence and the consequent failure to take the full course of prednisolone could be due to many factors, including a treatment period of several days, poor palatability, and side effects, mainly vomiting.<sup>5,6</sup> A unique dose of SC could help to resolve the issue of poor adherence and consequently improve health outcomes, mainly the risk of relapse.

Taking advantage of the long biological half-life (36-72 hours) of dexamethasone, it is possible to prescribe a single dose of the medication as an attractive alternative for treating pediatric asthma exacerbations.<sup>7</sup> Single doses of dexamethasone have been widely used in children with other respiratory diseases such as croup,<sup>8</sup> and can be administered orally or by intramuscular (IM) injection. Although a unique IM dose of dexamethasone could be an alternative to multiple oral doses of prednisolone because it would resolve the problem of poor adherence and palatability, the pain associated with its application makes it a less desirable option than oral administration.<sup>9</sup> Due to the above-mentioned factors, combined with the better palatability of oral dexamethasone compared to prednisolone and with the fact that dexamethasone has similar bioavailability when given either orally or parenterally due to its good oral absorption, a single dose oral of dexamethasone could be the best alternative to prednisolone. Multiple studies have shown that administration of as few as two or even one dose of oral dexamethasone results in efficacy similar to that with five doses of oral prednisolone for treating acute pediatric asthma, producing fewer adverse effects and thus increasing adherence to its use.<sup>6,10-12</sup> However, the cost of medications must be taken into account, because costly medications could be associated with even greater overall costs. Demonstrating not only efficacy but also economic benefits is important for recommending a new intervention. Cost-effectiveness analysis (CEA) is a useful tool to weigh the cost and clinical benefits of alternative medications. However, to the best of our knowledge, only one previous cost-effectiveness study of oral dexamethasone vs prednisolone for treating pediatric asthma exacerbations has been performed, and it was done in a high-income country.<sup>13</sup> Therefore, the objective of this analysis was to evaluate the cost-effectiveness of prednisolone vs oral dexamethasone for treating pediatric asthma exacerbations in a middle-income country (MIC).

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Model structure

To meet the objectives of the study, we adapted a model used in a previous study.<sup>14</sup> We defined an asthma exacerbation as a

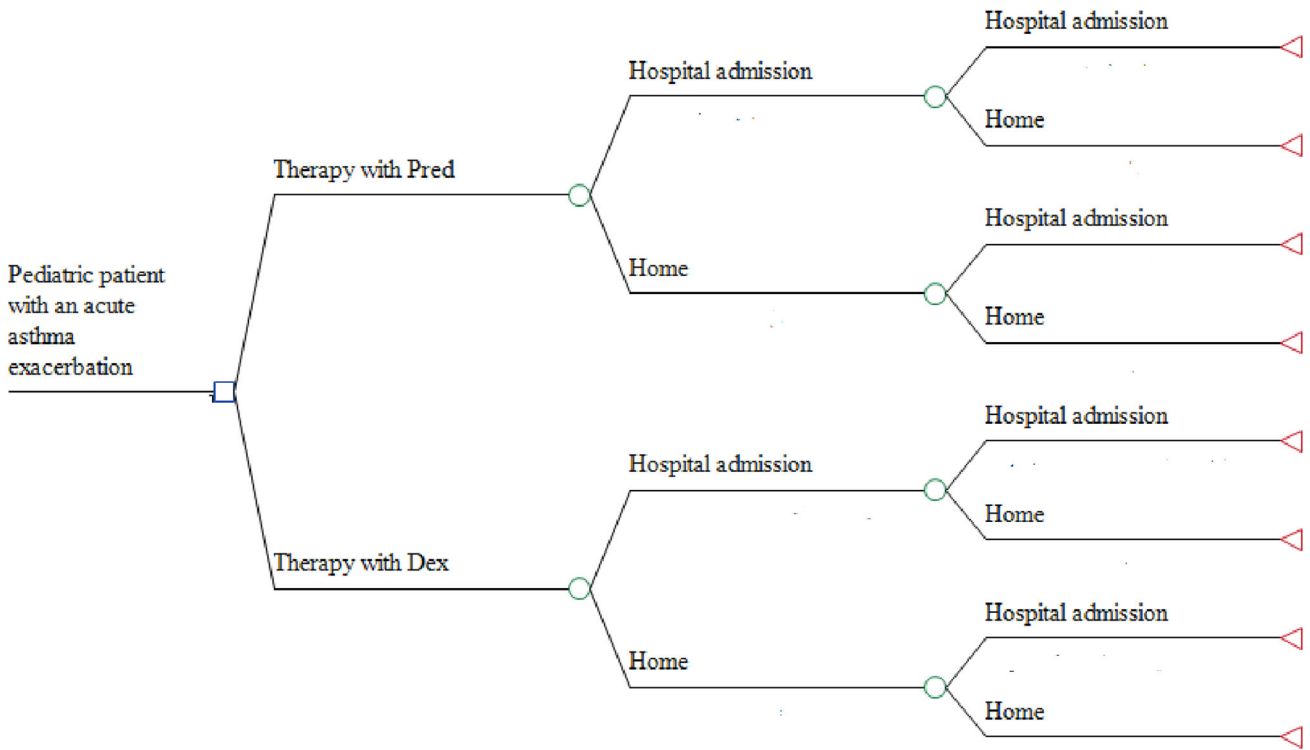
deterioration in the asthmatic condition resulting in an emergency department (ED) visit. The model illustrates how a typical pediatric patient navigates the healthcare system to receive treatment for an asthma exacerbation. When the patient presents to the ED, there is a probability of discharge from the hospital, after which the model incorporates the probability of readmission to the hospital in the next 14 days (Figure 1). The impact of length of stay (LOS) in the ED was implicitly analyzed because input parameters on costs in the ED were adjusted based on LOS in the ED with each SC evaluated instead of entering it as an input parameter in the model. Similarly, "LOS in hospital" was implicitly included in the model by adjusting input parameters on hospital care based on LOS in the hospital with each SC evaluated. Finally, differences in the incidence rates of vomiting of study medications were also implicitly included in the model, on the assumption that it was necessary to repeat the administration of the study medication for patients with vomiting episodes (Figure 2).

The primary outcome of the cost-effectiveness model was the avoidance of hospitalization for asthma, considering avoidance of hospital admission as a success, and hospital admission for treating an asthma exacerbation episode as a failure. The time horizon of the CEA analysis included the period between enrollment in the study and follow-up within 14 days after randomization and study recruitment. Discounting of effects and costs were not relevant in the present model, given our short-term time horizon (less than 12 months). The present model evaluated direct medical costs and disease health outcomes from the Colombian third-party payer perspective.

### 2.2 | Study population of reference and doses of systemic corticosteroids

Patient characteristics and details of interventions administered in the randomized controlled trials (RCTs) analyzed in a recent systematic review of the literature with meta-analyses evaluating the efficacy of dexamethasone or prednisolone for asthma exacerbations in children (6 RCTs, 627 children)<sup>15</sup> defined our study population of reference and the specification of the prescription of medications. Concretely, children under 18 years with nonsevere acute asthma who required ED management were evaluated. Patients were excluded if they experienced complete clinical improvement after the first bronchodilator cycle of treatment, had a concurrent respiratory syncytial virus infection, fever greater than 39.5°C, use of SCs in the previous 2 to 4 weeks, a history of severe asthma exacerbation, chronic disease of the respiratory system, neurological disease, psychiatric disorder, previous acute allergic reaction, a history of tuberculosis exposure, or active viral infections such as herpes simplex or chickenpox.

Children in the dexamethasone group were given 0.3 to 0.6 mg/kg up to a maximum of 18 mg for 1 to 2 days, with the most commonly used dose being 0.6 mg/kg for 2 days. Children in the prednisolone group were given 1 to 2 mg/kg up to a maximum of 80 mg for 3 to 5 days, with the most commonly used dose being 1 mg/kg for 5 days.



**FIGURE 1** Diagram of the cost-effectiveness model for each treatment option. Dex, dexamethasone; Pred, prednisolone [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

## 2.3 | Data sources

### 2.3.1 | Outcomes of the disease and probabilities of the model

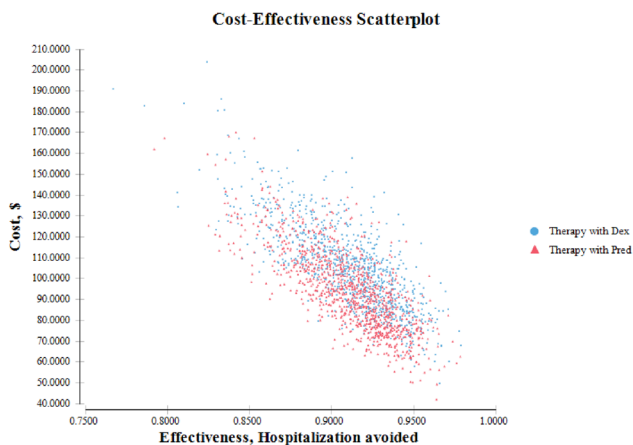
Outcomes associated with the use of either of the two SCs, namely probability of hospitalization after initial ED management, LOS in the

ED, LOS in hospital, probability of unscheduled visits for symptoms of asthma in the 14 days following study recruitment, and the probability of hospital readmission for symptoms of asthma in the 14 days following study recruitment, were obtained from the systematic review.<sup>15</sup>

### 2.3.2 | Costs and utilization of resources

Because a third-party payer perspective was used for the CEA, direct costs were the only costs considered in the model. Unit costs and resource utilization data were obtained from a recent study aimed at evaluating the direct medical costs associated with pediatric acute asthma in Bogota, Colombia.<sup>16</sup>

Because the appropriate dosages of dexamethasone and prednisolone in children depend on weight, we defined three groups of children in a way similar to what was done in Andrews et al<sup>13</sup>: a group of 2-year-olds at the 50th percentile by weight (12 kg), a group of 8-year-olds at the 50th percentile by weight (25 kg), and a group of 17-year-olds at the 50th percentile by weight (70 kg). The doses used for cost calculations were obtained based on the average of the above-mentioned groups. While for the first two groups of patients, 5 mg prednisolone tablets and 0.75 mg dexamethasone tablets were used for medication cost calculations, and for the last group, 50 mg prednisolone tablets and 4 mg dexamethasone tablets were used for these calculations. Based on the most commonly used doses of dexamethasone and prednisolone in the primary studies included in the above-mentioned systematic review, we assumed a dose of



**FIGURE 2** Scatter plot of each iteration's cost and effectiveness values for each strategy in pediatric asthma exacerbations. The X-axis shows the effectiveness, measured as hospitalizations avoided; the Y-axis shows the costs measured in dollars (US\$, 2018). Each point represents one of the 10 000 trial runs, where each input was assigned a random value according to its probability density function [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

0.6 mg/kg for 2 days for dexamethasone and of 1 mg/kg for 5 days for prednisolone for our base-case analysis of cost-effectiveness.

Unitary costs of medications and drug delivery equipment included in the model were obtained from the Drug Price Information System (SISMED, 2018<sup>17</sup>), a national drug pricing database, which constitutes an official source of medication prices in the country. We did not include liquid preparations of prednisolone in our analyses because these liquid preparations of prednisolone are not included in Colombia's compulsory health insurance plan. Data for costs of asthma exacerbations were acquired from accounts of the most representative pediatric hospital in the country.<sup>16</sup> Costs were collected in Colombian pesos (COPs) and converted to 2018 U.S. dollars (US\$s) (US\$1 = COP2956.55).<sup>18</sup>

The study protocol was approved by the local research and ethics committee.

## 2.4 | Sensitivity analyses

To check for the robustness of the model results, one-, two-, and multiway deterministic sensitivity analyses were performed using acceptable variations in the main model parameters. Values used in the deterministic sensitivity analyses were based on plausible ranges, including 95% confidence intervals (95% CIs) when available. The 95% CIs reported in the systematic review for the following outcomes were considered as plausible ranges: the probability of hospitalization after initial ED management, LOS in the ED, LOS in hospital, adverse effects due to medications, probability of unscheduled visits for symptoms of asthma in the 14 days following study recruitment, and the probability of hospital readmission for symptoms of asthma in the 14 days following study recruitment. For the dosage of dexamethasone and prednisolone, ranges analyzed were based on dosages used in the primary studies included in the above-mentioned systematic review. In addition, a probabilistic sensitivity analysis (PSA) using second-order Monte Carlo simulation with 10 000 iterations (assigning uncertainty distributions to input parameters in the model and sampling a random value from each distribution simultaneously) was used to deal with parameter uncertainty. Based on PSA simulations, we calculated 95% uncertainty intervals (UI) for costs and effects and generated a cost-effectiveness scatterplot, plotting incremental costs compared to incremental effectiveness of the 10 000 iterations.<sup>19</sup> TreeAgePro 2016 software (TreeAge Software, Williamstown, MA) was used for data analysis.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Base-case values and ranges of parameters of the model

Base-case values and range values of parameters analyzed in the model, including unitary costs of medications and resources, probability of hospitalization after initial ED management, LOS in the ED,

LOS in hospital, adverse effects due to medications (including the incidence of vomiting), probability of unscheduled visits for symptoms of asthma in the 14 days following study recruitment, and the probability of hospital readmission for symptoms of asthma in the 14 days following study recruitment, as well as their respective sources, are presented in Table 1.

### 3.2 | Base-case analysis

The base-case analysis showed that compared to dexamethasone, administering prednisolone was associated with lower overall treatment costs (US\$93.97 vs US\$104.91 mean cost per patient) without a significant difference in the probability of hospitalization avoided (.9108 vs .9108). Because CEA showed equivalent health outcomes between the two SCs analyzed, we used a cost-minimization approach to determine the least costly therapeutic option. Consequently, we did not calculate an incremental cost-effectiveness ratio (Table 2).

### 3.3 | Sensitivity analyses

As verified by the deterministic sensitivity analyses, the results of our base-case analyses were robust to acceptable variations in the main model parameters. For the PSA, a beta distribution was assigned to probability parameters and gamma distribution to cost parameters (Table 3). The cost-effectiveness scatterplot, plotting incremental costs compared to incremental effectiveness of the 10 000 iterations, shows that compared with dexamethasone, using prednisolone for treating pediatric asthma exacerbations is associated with a similar probability of hospitalization and lower overall treatment costs in many iterations.

Based on PSA simulations, the 95% UI for cost per patient treated with prednisolone and with dexamethasone were US\$60.78 to \$135.96 and US\$69.92 to \$150.63, respectively. The 95% UI for avoidance of hospitalization was 0.8493 to 0.9567 and 0.8426 to 0.9590, respectively.

## 4 | DISCUSSION

The results of the present analysis show that when compared with the use of oral dexamethasone, the use of prednisolone for treating pediatric patients with nonsevere asthma exacerbations in the ED is cost-effective, because it is associated with a similar probability of hospitalization at lower overall costs. The results of our base-case analyses were robust to acceptable variations in the main model parameters and assumptions, including variations derived for the PSA.

The most important finding of the present study is that it provides evidence of the cost-effectiveness of prednisolone, a common and widely prescribed oral SC for treating acute asthma

**TABLE 1** Baseline and range values of parameters included in the model

Items	Base-case value	Lower value	Higher value
Probability of hospitalization with Pred (6, 10-12, 20)	.11	.0253	.1343
Probability of hospitalization with Dex adjustment factor (15)	0.98	0.72	1.35
Probability of readmission with Pred (6, 10-12, 20)	.0097	.007	.018
Probability of readmission with Dex adjustment factor (15)	1.52	.59	3.9
Probability of emesis with Pred (6, 10-12, 20)	.0889	.0667	.11
Probability of emesis with Dex adjustment factor (15)	.30	.16	.55
Cost of Pred tablets ×5 mg (19)	0.012	0.009	0.015
Cost of Pred tablets ×50 mg (17)	0.49	0.37	0.62
Cost of Dex tablets ×0.75 mg (17)	0.33	0.125	0.42
Cost of Dex tablets ×4 mg (17)	0.59	0.44	0.74
Cost of treatment with Pred	1.30	0.78	1.61
Cost of treatment with Dex	8.85	2.65	8.85
Cost of inpatient asthma exacerbation (16)	581.9	436.5	727.5
Cost of ED asthma exacerbation (16)	38.8	21.1	64.1
LOS in the ED (15)	-0.18	-0.57	0.21
LOS in hospital (15)	-0.03	-0.59	0.52
Incidence of vomiting (15)	0.30	0.16	0.55

Note: Costs are expressed in American dollars (US\$).

Abbreviations: Dex, dexamethasone; ED, emergency department; LOS, length of stay; Pred: prednisolone.

exacerbations in pediatric patients. The use of prednisolone instead of dexamethasone could help to manage asthma exacerbations in a more cost-effective manner in pediatric patients, which is especially important in countries with scarce health resources.

Our results are in line with previous findings in the literature, which showed that one to two doses of oral dexamethasone has an efficacy similar to a 3- to 5-day course of prednisolone for treating pediatric patients with acute asthma with regard to clinically relevant outcomes such as hospital admission from ED, unscheduled re-attendance at a healthcare facility after discharge from the initial episode, need for readmission to hospital, LOS in ED, LOS in hospital, the proportion of children with persistent symptoms at 7 to 10 days after initial ED attendance, the proportion of children missing more than one school day, proportion of children whose parents missed at least one workday, the mean number of school days missed, and mean number of parental workdays missed.<sup>6,10-12,20</sup> Similarly, our

findings are in line with previous findings in the literature that showed that a single dose of IM dexamethasone provides efficacy similar to five doses of prednisolone, as measured by admission rates, unplanned medical visits, and respiratory evolution at follow-up.<sup>9,21</sup> However, as a note of caution, none of these RCTs were powered for equivalence, nor formally evaluated treatment costs or cost-effectiveness of the alternative treatments evaluated. It is worth mentioning that despite the fact that patients treated with prednisolone had a greater incidence of vomiting than those treated with dexamethasone, and we assumed that it was necessary to repeat the administration of the study medication for patients with vomiting episodes, prednisolone was associated with lower total treatment costs.

However, the findings of the current study are contrary to those of Andrews et al,<sup>13</sup> who found that the use of two doses of oral dexamethasone is both clinically more effective and more cost-saving

**TABLE 2** Base-case cost-effectiveness analysis of prednisolone versus oral dexamethasone for the treatment of pediatric asthma exacerbations<sup>a</sup>

Category	Strategy	Cost (US\$)	Incremental cost (US\$)	Effectiveness (avoidance of hospital admission)	Incremental effectiveness (avoidance of hospital admission)	Cost/effectiveness
Absolutely dominated	Pred	93.97	...	0.9108	...	103.18
	Dex	104.91	10.94	0.9108	0.00	115.18

Abbreviations: Dex: dexamethasone; Pred: prednisolone.

<sup>a</sup>All patients

Probability distribution	Distribution parameters	Distribution parameters
Beta distribution	Alpha	Beta
Probability of hospitalization with Pred	9.67	98.74
Probability of readmission with Pred	12.31	1256.89
Probability of emesis with Dex	6.33	14.76
Gamma distribution	Alpha	Lambda
Cost of treatment with Pred	39.25	30.19
Cost of treatment with Dex	32.60	3.68
Cost of inpatient asthma exacerbation	64.00	0.11
Cost of ED asthma exacerbation	13.03	0.34

Abbreviations: Dex, dexamethasone; ED, emergency department; Pred, prednisolone.

when compared to a 5-day course of oral prednisolone for the treatment of asthma exacerbations in the pediatric ED. These rather contradictory results may be due to differences in effectiveness parameters related to healthcare utilization rates within 2 weeks of study recruitment, assumptions related to the relationship between adherence and effectiveness, international differences in drug prices and healthcare utilization costs, and the inclusion of indirect costs.

We aware that our analysis may have two limitations. First, this analysis did not consider patient utility, namely the convenience of one or two dexamethasone doses compared to three to five prednisolone doses, which could allow greater satisfaction among patients and/or parents and enhance patient compliance with the treatment. This fact is especially important for patients who have recurrent episodes of asthma exacerbations or who could have poor adherence to oral SC therapy, which requires multiple days of treatment. Neither was palatability taken into account in this analysis, although it could be implicitly included, at least in part, in the incidence rates of vomiting of study medications that were included in the model. However, in this respect, compliance should not be of much concern, because there is evidence showing that asthma morbidity is similar whether a 5- or 3-day course of prednisolone is given to children presenting to ED for an asthma exacerbation, suggesting that shortening courses of prednisolone from 5 to 3 days would produce a similar effect with greater medication adherence and fewer costs.<sup>22</sup> In addition, as an unexpected finding, a study aimed at determining the adherence of pediatric asthma patients to oral corticosteroid prescriptions following an ED visit or hospitalization found that adherence to therapy of greater than 5 days was significantly greater than adherence to shorter courses of therapy.<sup>23</sup> Second, differences in costs derived from both prednisolone and oral dexamethasone could be due to the imprecision of their estimates, because their 95% UI overlap. Therefore, we cannot be at least 95% confident about which is the better medication with regard to their economic value.

In conclusion, the results of the present analysis show that in Colombia, an MIC, when compared with the use of oral dexamethasone, the use of prednisolone for treating pediatric patients with nonsevere asthma exacerbations in the ED is cost-effective because it is associated with a similar probability of hospitalization at

lower overall costs. However, patient utility should be considered, and for patients with recurrent episodes of asthma exacerbations, poor adherence to oral SC therapy, or side effects such as vomiting with prednisolone, oral dexamethasone may be a reasonable choice. The results of our study could help to assist the clinical decision-making process when deciding the choice of SC for treating pediatric patients with acute asthma.


#### ACKNOWLEDGMENT

We would like to thank Mr Charlie Barret for his editorial assistance. The authors would like to thank Mr Charlie Barret for his editorial assistance. To the Doctoral Program in Salud Publica y Metodología de la Investigación Biomédica of the Department de Pediatria, d'Obstetricia i Ginecologia i de Medicina Preventiva; Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Dr. Rodriguez-Martinez CE is a PhD candidate at this program.

#### CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflict of interests.

#### ORCID

Carlos E. Rodriguez-Martinez  <http://orcid.org/0000-0003-2560-6693>

Jose A. Castro-Rodriguez  <http://orcid.org/0000-0002-0708-4281>

#### REFERENCES

1. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1269-1278.
2. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3:1.
3. BTS 219. *British Guideline on the Management of Asthma*. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2007. <http://www.sign.ac.uk/guidelines>. Accessed September 28 2019.
4. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD000195.
5. Emerman CL, Cydulka RK, Crain EF, Rowe BH, Radeos MS, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department. *J Pediatr*. 2001;138(3):318-324.

6. Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr*. 2001;139(1):20-26.
7. Cronin J, Kennedy U, McCoy S, et al. Single dose oral dexamethasone versus multi-dose prednisolone in the treatment of acute exacerbations of asthma in children who attend the emergency department: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:141.
8. Gates A, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup in children. *JAMA Pediatr*. 2019;173(6):595-596.
9. Gordon S, Tompkins T, Dayan PS. Randomized trial of single-dose intramuscular dexamethasone compared with prednisolone for children with acute asthma. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23(8):521-527.
10. Altamimi S, Robertson G, Jastaniah W, et al. Single-dose oral dexamethasone in the emergency management of children with exacerbations of mild to moderate asthma. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(12):786-793.
11. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, et al. A randomized trial of single-dose oral dexamethasone versus multidose prednisolone for acute exacerbations of asthma in children who attend the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2016;67(5):593-601. e593.
12. Greenberg RA, Kerby G, Roosevelt GE. A comparison of oral dexamethasone with oral prednisone in pediatric asthma exacerbations treated in the emergency department. *Clin Pediatr*. 2008;47(8):817-823.
13. Andrews AL, Wong KA, Heine D, Scott Russell W. A cost-effectiveness analysis of dexamethasone versus prednisone in pediatric acute asthma exacerbations. *Acad Emerg Med*. 2012;19(8):943-948.
14. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Advantage of inhaled corticosteroids as additional therapy to systemic corticosteroids for pediatric acute asthma exacerbations: a cost-effectiveness analysis. *J Asthma*. 2019;17:1-10.
15. Nitchingham D, Hawcutt D, Fernandes R, et al. Efficacy of Dexamethasone or prednisolone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. Presented at: 2019 International European Respiratory Society Congress; 2019.
16. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Direct medical costs of pediatric asthma exacerbations requiring hospital attendance in a middle-income country. *Allergol Immunopathol*. 2019;48:142-148.
17. *Sistema de Informacion de Precios de Medicamentos—SISMED. Listado de Precios Promedio y Unidades en la Cadena de Comercialización de Medicamentos*. Bogota, Colombia: Ministerio de la Protección Social Republica de Colombia; 2018. [http://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMCadenaComercializacionCircu2yPA\\_028\\_2\\_2.aspx](http://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPMCadenaComercializacionCircu2yPA_028_2_2.aspx). Accessed 15 January 2020.
18. Banco de la Republica, Colombia. *Series Estadísticas. Tasas de Cambio. Santa Fe de Bogota: Banco de la Republica*; 2011. [http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see\\_ts\\_cam.htm](http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_cam.htm). Accessed 19 January 2020.
19. 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(2):150-163.
20. Paniagua N, Lopez R, Munoz N, et al. Randomized trial of dexamethasone versus prednisone for children with acute asthma exacerbations. *J Pediatr*. 2017;191(190-196):e191-196.e1.
21. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr*. 2000;136(3):298-303.
22. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2008;189(6):306-310.
23. Butler K, Cooper WO. Adherence of pediatric asthma patients with oral corticosteroid prescriptions following pediatric emergency department visit or hospitalization. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(11):730-735.

**How to cite this article:** Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Dexamethasone or prednisolone for asthma exacerbations in children: A cost-effectiveness analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2020;1-7. <https://doi.org/10.1002/ppul.24817>

### **6.3. Trabajo No. 3: Predictores de respuesta a medicamentos para el tratamiento del asma pediátrica: una revisión sistemática de la literatura**

Posterior a la búsqueda en las bases de datos electrónicas se identificaron 364 potencialmente elegibles para ser incluidos en la revisión. De estos estudios se excluyeron 355 por diversas razones, principalmente por falta de identificación y/o reporte de predictores de respuesta a tratamiento. Posterior a la revisión de las referencias bibliográficas de los estudios identificados y de la consulta con expertos en el tema, se identificaron 21 estudios adicionales, completando un total de 30 estudios que se incluyeron en la revisión. De estos 30 estudios, 25 son ECAs y 5 son estudios observacionales (estudios de corte transversal, de casos y controles o de cohorte).

En general los estudios incluidos tuvieron aceptable calidad metodológica, valorando la mayoría de los dominios del Cochrane Risk of Bias tool como con riesgo bajo de sesgo cuando se examinaron los ECAs y el puntaje del NOS con un rango variando entre 7 a 9, cuando se examinaron los estudios observacionales.

Los predictores de respuesta a las terapias controladoras en pacientes pediátricos con asma persistente se pueden clasificar de acuerdo al grupo de edad de los pacientes (preescolares vs. escolares y/o adolescentes), al medicamento controlador analizado (ICS, antileucotrienos y broncodilatadores de acción prolongada) y de acuerdo al paso de tratamiento según las Guías de práctica clínica para el manejo escalonado de pacientes pediátricos con asma persistente (paso 2, paso 3 y paso 5).



Para pacientes preescolares se identificaron predictores de respuesta a tratamiento a terapia diaria con ICS, a terapia intermitente con ICS y a antileucotrienos para el paso 2 del manejo escalonado. Los pacientes con sensibilización alérgica a al menos un aeroalergeno y/o eosinófilos en sangre periférica mayores o igual a 300uL, con FECR2, o el polimorfismo CRHR1 tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a la terapia diaria con ICS. Los pacientes no atópicos o con el polomorfismo 5/5 ALOX5 tienen una mayor probabilidad de responder de manera favorable a la terapia con antileucotrienos. Finalmente, los pacientes no atópicos tienen también una mayor probabilidad de responder favorablemente a la terapia intermitente con ICS.

Para pacientes escolares y/o adolescentes se identificaron predictores de respuesta a tratamiento a terapia con ICS y con antileucotrienos para el paso 2 del manejo escalonado. Los pacientes con niveles de óxido nítrico exhalado (FeNO) mayores de 25ppb, con un número absoluto de eosinófilos en sangre periférica mayor de 350cells/mm<sup>3</sup>, con niveles de IgE sérica total (IgE) mayores de 200kU/L, con niveles de proteína catiónica eosinófila (ECP, por su sigla en inglés eosinophil cationic protein) mayores de 15mcg/L, valores de PC20 en la prueba de reto a metacolina menores de 1mg/ml y un valor de la relación entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo y la capacidad vital forzada (VEF1/CVF) menor del 80%, tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a la terapia con ICS. Por otro lado, los pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad o aquellos con una edad menor a 10 años, con un valor de la relación VEF1/CVF menor del 80% y con niveles urinarios de

leucotrieno E4 (uLTE4) mayores de 100pg/mg, tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a la terapia con antileucotrienos.

Para pacientes escolares y/o adolescentes se identificaron predictores de respuesta para el paso 3 del manejo escalonado. Los pacientes de raza negra con dermatitis atópica, o niños con al menos un abuelo de raza negra, tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a un aumento de la dosis de ICS que puede ir desde dos hasta cinco veces la dosis con la cual presentaba un inadecuado control de síntomas. Por otro lado, los pacientes de raza blanca (hispanicos o no hispanicos) con dermatitis atópica, o con el polimorfismo Gly/Arg ADRB2 tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable con la adición de un antileucotrieno cuando presentan un inadecuado control de la enfermedad con la terapia instaurada en la fase 2 del tratamiento escalonado. Finalmente, los pacientes blancos no hispanicos con dermatitis atópica, o sin dermatitis atópica independiente de la raza, aquellos con reactancia elevada en estudios de oscilometría, o aquellos con al menos un abuelo de raza negra, tienen una mayor probabilidad de mostrar una respuesta favorable con la adición de un broncodilatador de acción prolongada (con la misma o con el doble de la dosis de ICS) a la terapia con la cual estaba presentando un inadecuado control de síntomas de asma en el paso 2 del manejo escalonado de la enfermedad.



Para pacientes escolares y/o adolescentes se identificaron predictores de respuesta para el paso 3 del manejo escalonado. Los pacientes con niveles de FeNO mayores de 25ppb, con un porcentaje de eosinófilos en sangre periférica

mayor o igual al 2% y un índice de masa corporal (BMI, por su sigla en inglés body mass index) mayor o igual a 25, tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable al tratamiento con omalizumab.

**6.3.1. Publicación del trabajo No. 3: Predictors of response to medications for asthma in pediatric patients: A systematic review of the literature<sup>114</sup>**

## REVIEW

# Predictors of response to medications for asthma in pediatric patients: A systematic review of the literature

Carlos E. Rodríguez-Martínez MD, MSc, PhD(c)<sup>1,2</sup>  | Monica P. Sossa-Briceño MD, MSc<sup>3</sup> | Jose A. Castro-Rodríguez MD, PhD<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Critical Care Medicine, School of Medicine, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Department of Pediatric Pulmonology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

## Correspondence

Carlos E. Rodríguez Martínez MD, MSc, Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Avenida Calle 127 No. 20-78. Bogotá 110101, Colombia.

Email: [carerodriguezmar@unal.edu.co](mailto:carerodriguezmar@unal.edu.co)

## Abstract

**Objectives:** There has been no systematic review of studies aimed to predict differential responses to medication regimens for asthma controller therapies in pediatric patients. The aim of the present study was to summarize those identifying biomarkers for the different asthma controller therapies.

**Methods:** Studies published by June 2019 that report phenotypic or genotypic characteristics or biomarkers that could potentially serve as response predictors to asthma controller therapies in pediatric patients were included. The quality of studies was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and the Newcastle-Ottawa Scale tool.

**Results:** Of 385 trials identified, 30 studies were included. Children with asthma and a positive family history of asthma, with more severe disease, of the white race, with allergy biomarkers, nonobese, with lower lung function, high bronchial hyperresponsiveness to methacholine, or having variants in the FCER2 and CRHR1 gene respond better to inhaled corticosteroids (ICS). Younger age (<10 years), short disease duration (<4 years), high cotinine and urinary leukotriene E4 (LTE4) levels, and 5/5 ALOX5 were associated with a better response to leukotriene receptor antagonist (LTRA). For patients that remain symptomatic, white Hispanics were more likely to respond to LTRA, blacks to ICS, white non-Hispanics to LTRA or LABA, and children without a history of eczema, regardless of race or ethnicity to LABA set-up therapy. In severe persistent asthma, those with atopy and body mass index greater than or equal 25 were more likely to benefit from omalizumab.

**Conclusion:** Several phenotypic characteristics, biomarkers, or pharmacogenomics markers could be useful for predicting the best drug for asthma treatment.

## KEYWORDS

biomarkers, pediatric asthma, personalized medicine, pharmacogenomics, pulmonary response

## 1 | INTRODUCTION

Asthma is a heterogeneous disease that spans a number of distinct phenotypes, with heterogeneity in the clinical and physiological features, the molecular and immune signatures, the natural course of the disease, clinically relevant outcomes, and responses to therapies.<sup>1</sup>

With regard to the latter, several high-quality randomized clinical trials (RCTs) have clearly established the superiority of inhaled corticosteroids (ICS) over other controller therapies, and therefore they are the preferred treatment when initiating daily long-term control therapy for pediatric patients with persistent asthma in all recent high-quality evidence-based asthma clinical practice guidelines.<sup>2,3</sup>

However, the great majority of these RCTs have evaluated group mean response measures rather than individual patients, therefore missing the high interindividual variability of the response to ICS when treating pediatric asthma patients.<sup>4</sup> Additionally, although ICS therapy provides clinical benefit for the great majority of pediatric patients with persistent asthma, other treatment strategies, such as daily leukotriene receptor antagonists (LTRAs), have been shown to provide a probability of best response in nearly one-third of patients.<sup>5</sup>

Consequently, using asthma controller therapies based on recommendations made for “average patients” without taking into account that not all pediatric patients will respond equally to these therapies could significantly impair the successful clinical management of pediatric asthma. All of the abovementioned factors highlight the importance of using therapy selection strategies based on specific patient characteristics or biomarkers for initiating the appropriate daily-use asthma medication, that is, the use of personalized precision medicine instead of a “one-size-fits-all” treatment strategy.<sup>6</sup>

Understanding which patients are most likely to benefit from each of the currently available controller medications could potentially be useful for improving asthma treatment outcomes and could help contribute to the treatment of pediatric asthma in a more cost-effective way. A number of studies have been aimed at identifying patient characteristics that can predict whether a given patient will respond to a certain type of asthma controller therapy, making reading all of them a time-consuming process for busy healthcare professionals caring for asthmatic children. Therefore, for most readers it would be useful to have a summary of all this evidence in one manuscript (Table 1).

The present article aims to summarize all of the available evidence on patient phenotypic or genotypic characteristics or biomarkers that can predict whether a given patient will respond to asthma controller therapies in pediatric patients.

## 2 | MATERIAL AND METHODS

### 2.1 | Search strategy

We identified potentially relevant trials through searches of the electronic databases MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, and the Cochrane Database of Systematic Reviews from inception to September 2019, using the terms “pediatric asthma” AND (“personalized medicine” OR “biomarkers” OR “treatment outcome” OR “drug response biomarkers” OR “pulmonary response” OR “treatment response” OR “response” OR “pharmacogenetics”). Database searches were supplemented by information obtained from the references of the identified articles and from known experts in the field.

### 2.2 | Inclusion and exclusion criteria

To be included, the studies had to meet the following criteria: studies reporting phenotypic or biomarker characteristics and studies with

pharmacogenetic characteristics that could potentially serve as response predictors to asthma controller therapies in pediatric patients, without language restriction. Articles that reported on predictors of response to medication regimens for acute asthma (ie, oral corticosteroids [OCSs]) or those in which it was not possible to extract data that exclusively dealt with the pediatric population were excluded. Likewise, studies published solely in abstract form were not eligible for inclusion in the review, because the methods and results could not be fully analyzed.

### 2.3 | Selection of included studies

Two review authors (CRM and MPS) scanned the abstracts and titles of articles retrieved by the electronic and hand searches for eligibility, according to the inclusion criteria mentioned above. One of the review authors retrieved full copies of all those deemed potentially eligible for closer examination. Two review authors independently determined the eligibility of each study. Disagreement was resolved by consensus.

### 2.4 | Quality assessment

The quality of each study was evaluated and scored independently by two authors (CERM and JACR) using the Cochrane Risk of Bias tool for RCTs, and the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) for cross-sectional, case-control and cohort studies, whichever was appropriate. The Cochrane Risk of Bias tool for RCTs address seven specific domains (sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other sources of bias), assigning a judgment of “Low risk” of bias, “High risk of bias,” or “Unclear risk” of bias to each domain. The NOS was developed to assess the quality of nonrandomized studies using a “star system” which is based on the identification of three domains of potential study bias: the selection of the study groups (four items); the comparability of the groups (two items); and the ascertainment of either the exposure or outcome of interest (three items). Items that are judged as high-quality receive a star and one point. The points were then summed to generate a summary unweighted NOS score, with a possible total score ranging from 0 to 9 (for cohort and case control studies) or from 0 to 10 (for cross-sectional studies), with a higher score indicating higher study quality. Studies scoring 5 or more are considered as low risk of bias and high quality.

### 2.5 | Data extraction

Two reviewers (CERM and JACR) independently performed the data extraction by using a data extraction sheet specifically designed for the study. From the included studies, we extracted descriptive data (first author, year, age range, and study and disease characteristics),

**TABLE 1** Predictors of response to medications for asthma in pediatric patients, by step of therapy

Medication comparisons	Age group studied/primary outcome measured	Predictors of response
<i>Step 2</i>		
FP vs montelukast <sup>7</sup>	6-17 y/FEV1 improvement $\geq 7.5\%$	FP (vs montelukast): <ul style="list-style-type: none"> <li>• FeNO level <math>&gt;25</math> ppb</li> <li>• Blood total eosinophil count <math>&gt;350</math> cells/mm<sup>3</sup></li> <li>• Serum IgE <math>&gt;200</math> kU/L</li> <li>• Levels of serum ECP <math>&gt;15</math> mcg/L</li> <li>• Methacholine PC<sub>20</sub> <math>\leq 1</math> mg/mL</li> <li>• Prebronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC <math>&lt;80\%</math></li> </ul> Montelukast (vs FP): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age <math>&lt;10</math> y</li> <li>• Disease duration <math>&lt;4</math> y</li> </ul>
Daily ICS vs daily LTRA vs as-needed ICS <sup>5</sup>	12-59 mo/differential response to asthma medication based on a composite measure of asthma control	Daily ICS (vs daily LTRA and as-needed ICS): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aeroallergen sensitization to <math>\geq 1</math> aeroallergen</li> <li>• Blood total eosinophils count <math>\geq 300</math> cells/mm<sup>3</sup></li> </ul>
FP vs montelukast <sup>8</sup>	6-17 y/ACDs	FP (vs montelukast): <ul style="list-style-type: none"> <li>• FeNO level <math>&gt;25</math> ppb</li> </ul> Montelukast (vs FP): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fewer ACDs at baseline</li> </ul>
FP vs montelukast <sup>9</sup>	6-14 y/improvement in the percentage of ACDs	FP (vs montelukast): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Parental history of asthma</li> <li>2. FeNO level <math>&gt;25</math> ppb</li> </ol>
Montelukast vs placebo <sup>10</sup>	2-14 y/unscheduled acute health care resource utilization	Montelukast (vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Children aged 2-5 y</li> <li>• IgE of <math>\leq 130</math> IU</li> <li>• Negative family history of asthma</li> </ul>
Montelukast vs placebo <sup>11</sup>	6-15 y/decline in albuterol usage	Montelukast (vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Girls</li> <li>• Higher cotinine levels (3rd quartile)</li> </ul>
Montelukast vs placebo <sup>12</sup>	10 mo-5 y/number of unscheduled medical attendances for wheezing episodes	Montelukast (vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5/5 ALOX5 promoter genotype</li> </ul>
FP vs placebo <sup>13</sup>	12-47 mo/percentage of symptom-free days and nights	FP (vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent symptoms (<math>\geq 3</math> d per week)- Family history of asthma</li> </ul>
FP vs placebo <sup>14</sup>	2-3 y/episode-free days	FP (vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Male sex</li> <li>• White race</li> <li>• Baseline frequency of episode-free days <math>&lt;80\%</math></li> <li>• ED or hospitalization for asthma within the preceding year</li> </ul>
Daily beclomethasone vs rescue beclomethasone vs combined beclomethasone vs placebo <sup>15</sup>	6-18 y/time to first exacerbation and proportion of ACDs	Combined and daily groups (vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-Hispanic ethnicity</li> <li>• Positive aeroallergen skin test</li> <li>• Serum IgE level <math>\geq 350</math> K/<math>\mu</math>L</li> <li>• History of OCS use in the year before enrollment</li> <li>• Male sex</li> <li>• Incomplete run-in asthma control</li> </ul>

**TABLE 1** (Continued)

Medication comparisons	Age group studied/primary outcome measured	Predictors of response
FP vs montelukast <sup>16</sup>	6-17 y/percentage change in FEV1 from baseline and the change on average ACDs	Montelukast (vs FP): <ul style="list-style-type: none"> <li>• LTE4/FeNO ratio</li> </ul>
<i>Step 3</i>		
Montelukast vs placebo added to the current asthma therapy (ICS alone or with LABA) <sup>17</sup>	2-14 y/days with worse asthma symptoms	Montelukast (vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boys aged 2-5 y</li> <li>• Girls aged 10-14 y</li> </ul>
ICS set-up (250 µg of FP twice daily) vs LABA set-up (100 µg of FP plus 50 µg of a LABA twice daily) vs LTRA set-up (100 µg of FP twice daily plus 5 or 10 mg of montelukast), in patients with uncontrolled asthma while receiving 100 µg of FP twice daily <sup>18</sup>	6-17 y/differential response to each of the three step-up therapies on the basis of fixed threshold criteria for three asthma-control measures (exacerbations, ACDs, and the FEV1)	LABA set-up (vs ICS set-up and LTRA set-up): <ul style="list-style-type: none"> <li>• White race</li> <li>• Higher baseline scores (&gt;19) on ACT and c-ACT</li> </ul>
ICS set-up (250 µg of FP twice daily) vs LABA set-up (100 µg of FP plus 50 µg of a LABA twice daily) vs LTRA set-up (100 µg of FP twice daily plus 5 or 10 mg of montelukast), in patients with uncontrolled asthma while receiving 100 µg of FP twice daily <sup>19</sup>	6-17 y/differential response to each of the three step-up therapies on the basis of fixed threshold criteria for three asthma-control measures (exacerbations, ACDs, and the FEV1)	LTRA set-up (vs ICS set-up and LABA set-up): <ul style="list-style-type: none"> <li>• White hispanics with eczema</li> </ul>
ICS set-up (250 µg of FP twice daily) vs LABA set-up (100 µg of FP plus 50 µg of a LABA twice daily) vs LTRA set-up (100 µg of FP twice daily plus 5 or 10 mg of montelukast), in patients with uncontrolled asthma while receiving 100 µg of FP twice daily <sup>20</sup>	6-17 y/differential response to each of the three step-up therapies on the basis of fixed threshold criteria for three asthma-control measures (ACDs, and the FEV1)	ICS set-up (vs LTRA set-up and LABA set-up): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blacks with eczema</li> </ul> LABA set-up (vs ICS set-up and LTRA set-up): <ul style="list-style-type: none"> <li>• No eczema</li> </ul> LTRA set-up (vs LABA set-up): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher levels of urinary LTE4</li> </ul>
Montelukast vs salmeterol (used as second-line controller therapy as an add-on to inhaled FP) <sup>21</sup>	5-18 y/school absences	Montelukast (vs salmeterol): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homozygous Arg<sup>22</sup> genotype</li> </ul>
<i>Step 5</i>		
Omalizumab vs placebo (added to guidelines-based therapy) <sup>23</sup>	6-20 y/number of days with symptoms during the previous 2 wk	Omalizumab (vs placebo): <ul style="list-style-type: none"> <li>• FeNO level &gt;25 ppb</li> <li>• Blood eosinophils ≥2%</li> <li>• BMI ≥25</li> </ul>

Abbreviations: ACDs, asthma control days; ACT, asthma control test; BMI, body mass index; ECP, eosinophil cationic protein; ED, emergency department; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV1, forced expiratory volume-one second; FP, fluticasone propionate; FVC, forced vital capacity; ICS, inhaled corticosteroids; IgE, immunoglobulin E; IOS AX, reactance area measured with impulse oscillometry; LABA, long-acting beta agonists; LTE4, leukotriene E4; LTRA, leukotriene receptor antagonist; OCS, oral corticosteroids.



medication regimens analyzed, predictors reported in relevant studies, and the outcomes for which predictor effects were assessed.

The study protocol was approved by the local ethics board.

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Results of the search

Figure 1 shows the selection process of the studies. The systematic search of databases retrieved 364 studies. Among those, we excluded 355 studies. The most common reason for excluding studies was lack of identification of predictors of response to asthma medication regimens. Twenty-one additional studies that met the inclusion criteria were identified from the references of the identified articles. In the end, a total of 30 studies reporting on predictors to response to asthma controller therapies in pediatric patients were included in the review and presented as predictors of response and outcomes by drug class. Twenty-five were RCTs, and five were observational studies (cohort, case control, or cross-sectional studies).

#### 3.2 | Risk bias of included studies

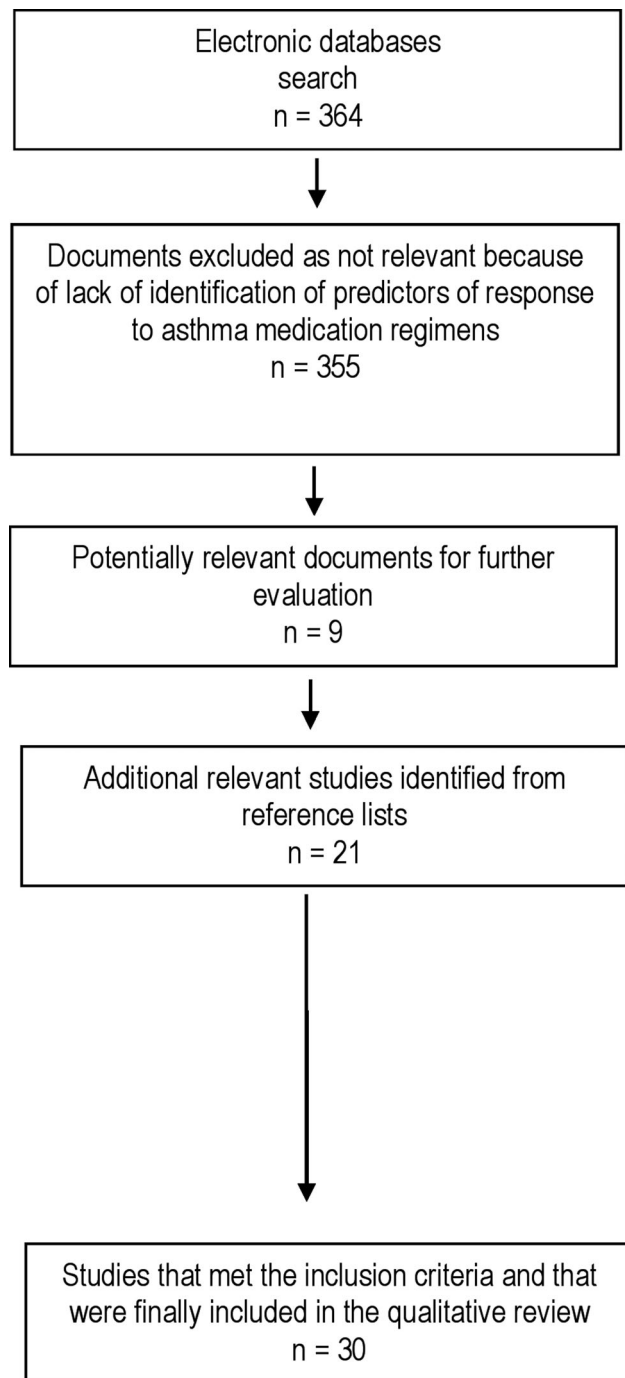
The overall methodological quality of included studies was assessed. Results indicated an acceptable quality, with the majority of domains being judged as “Low risk” of bias when using the Cochrane Risk of Bias tool for RCTs, and with NOS sum scores ranging from seven to nine (Supporting Information table).

##### 3.2.1 | Step 2 therapy studies

###### *LTRA vs placebo*

Johnston et al<sup>17</sup> aimed to determine whether montelukast added to the current asthma therapy (ICS alone or with long-acting  $\beta$  agonists [LABAs]) would reduce the number of days with worsened asthma symptoms and unscheduled physician visits for children aged 2 to 14 years during the September epidemic season in Ontario, Canada. Overall, when compared with children taking a placebo, those taking montelukast experienced half the number of days with worsened asthma symptoms and were four times less likely to require unscheduled medical intervention for asthma symptoms. The authors of the study found large gender differences in the effectiveness of montelukast therapy compared to placebo, with clearly greater benefit for younger boys (aged 2-5 years; odds ratio [OR]: 0.03, 95% confidence interval [CI]: 0.01-0.21,  $P < .001$ ) and older girls (aged 10-14 years old) (OR: 0.17, 95% CI: 0.05-0.52,  $P = .03$ ).

Robertson et al,<sup>10</sup> in a randomized, double-blind clinical trial of a parent-initiated short course of montelukast vs placebo initiated at the first sign of an asthma episode in children 2 to 14 years with intermittent asthma found that the use of montelukast reduced acute healthcare utilization, asthma symptoms, and the child's school and



**FIGURE 1** Flow diagram for studies reporting factors that predict the response to asthma controller therapies in pediatric patients

the parents' work absences. In subgroup analyses, the benefit was statistically significant for those of 2 to 5 years of age, and/or immunoglobulin E (IgE) of less than or equal to 130 IU and/or a negative family history of asthma, but not for those of 6 to 14 years of age with IgE greater than 130 IU and/or a positive family history of asthma.

Rabinovitch et al,<sup>11</sup> in a randomized, montelukast vs placebo-controlled study, found that increased albuterol usage among

children aged 6 to 15 years was associated with urinary LTE4 levels measured at baseline and attenuated after randomization to treatment with montelukast. A finding of interest was that montelukast responsiveness tended to be greater in girls ( $P = .01$  for girls;  $P = .21$  for boys;  $P = .07$  for interaction) and were greater among children with higher cotinine levels (children in the third quartile for urine cotinine) ( $P = .01$  for high cotinine group;  $P = .17$  for low cotinine group;  $P = .04$  for interaction).

Applying a pharmacogenomic approach, which assesses the effect of DNA variants on the patient's response to medications, Nwokoro et al<sup>12</sup> randomly assigned 1358 children aged 10 months to 5 years with two or more episodes of wheezing to receive intermittent montelukast or a placebo, stratifying based on the 5/5 ALOX5 promoter genotype (a gene involved in the cysteine leukotriene pathway). The primary outcome was the number of occurrences of unscheduled medical attendance for wheezing episodes. Although there was no difference in mean medical attendances between the montelukast and placebo groups, compared with a placebo, unscheduled medical attendances for wheezing episodes were significantly reduced in children given montelukast in the 5/5 ALOX5 promoter stratum (incidence rate ratio, 0.80; 95% CI, 0.68-0.95;  $P = .01$ ).

#### ICS vs placebo

Roorda et al<sup>13</sup> sought to determine the subgroups of preschool children (aged 12-47 months) with recurrent asthma symptoms most likely to respond to ICS (fluticasone propionate) by analyzing data from two similar multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group studies conducted at 67 centers in 15 countries. The primary measure of efficacy for both studies was the percentage of symptom-free days and nights during weeks 1 to 12 of the treatment period. Children with frequent symptoms (symptoms on  $\geq 3$  days per week and a total of  $\geq 75\%$  days with symptoms during the 4-week run-in period) (45% vs 25%,  $P = .005$ , for fluticasone vs placebo, respectively), a family history of asthma (50% vs 35%,  $P = .002$ , for fluticasone vs placebo, respectively), or both (40% vs 22%,  $P = .019$ , for fluticasone vs placebo, respectively) showed the greatest response to fluticasone treatment.

Bacharier et al<sup>14</sup> aimed to determine if demographic and atopic features predict response to ICS in 285 children 2 and 3 years of age at high risk for asthma who participated in the PEAK study, a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group comparison trial of fluticasone propionate or matching placebo, taking episode-free days (defined as those days during which there were no asthma-like symptoms, no unscheduled medical visits for respiratory symptoms, and no use of any supplementary asthma medications including pre-exercise albuterol) as the primary study outcome. The authors found several factors, including male sex (absolute difference [AD] ICS vs placebo: 7.3, 95% CI: 3.9-11.1,  $P = .04$ ), white race (AD: 9.1, 95% CI: 4.8-13.9,  $P = .003$ ), baseline frequency of episode-free days less than 80% (AD: 8.6, 95% CI: 4.2-13.2,  $P = .02$ ), and emergency department (ED) visit or hospitalization for asthma within the preceding year (AD: 7.7, 95% CI: 3.9-11.6,  $P = .004$ ) as independent

predictors of a favorable response to ICS. Additionally, aeroallergen sensitization was associated with greater ICS response in terms of a variety of secondary outcomes, such as OCS use (relative rate [RR] ICS vs placebo: 0.61, 95% CI: 0.47-0.80,  $P = .004$ ), ED and emergency care visits (RR: 0.75, 95% CI: 0.58-0.98,  $P = .009$ ), and supplementary controller medication use (RR: 0.26, 95% CI: 0.18-0.36,  $P < .001$ ).

Gerald et al<sup>15</sup> aimed to identify demographic, clinical, and atopic characteristics that may modify the ICS treatment response among children enrolled in the TREXA trial. Two hundred eighty-eight children aged 6 to 18 years with mild persistent asthma were randomized to 44 weeks of combined, daily, or rescue treatment with beclomethasone or placebo treatment. The outcomes included time to first exacerbation and proportion of asthma control days (ACDs). As measured by time to first exacerbation, four characteristics identified children who received greater benefit from combined and daily treatments compared to placebo: non-Hispanic ethnicity (hazard ratio [HR]: 0.37, 95% CI: 0.18-0.75,  $P < .01$ ), positive aeroallergen skin test (HR: 0.30, 95% CI: 0.15-0.61,  $P < .01$ ), serum IgE level greater than or equal to 350 K/ $\mu$ L (HR: 0.16, 95% CI: 0.03-0.92,  $P < .05$ ), and a history of OCS use in the year before enrollment (HR: 0.35, 95% CI: 0.16-0.76,  $P < .01$ ). As measured by ACDs, four characteristics identified children who received greater benefit from combined and daily treatments compared to placebo: male sex (change: 45, 95% CI: 23-68,  $P < .01$ ), positive aeroallergen skin test (change: 37, 95% CI: 14-60,  $P < .01$ ), serum IgE level greater than or equal to 350 K/ $\mu$ L (change: 44, 95% CI: 1-88,  $P < .05$ ), and incomplete run-in asthma control (change: 48, 95% CI: 8-87,  $P < .05$ ).

Evaluating the pharmacogenomic effects related to ICS, variants in the low-affinity IgE receptor (FCER2) gene are among the most commonly investigated and most promising candidate genes for ICS response in asthmatic children. The T2206C variant in this gene has been found to be associated with indicators of a lack of ICS efficacy, such as increased risk of asthma-related hospitalizations, increased risk of uncontrolled asthma, increased daily steroid dose, persistently high levels of IgE, and severe asthma exacerbations in pediatric populations.<sup>24,25</sup>

Similarly, Rogers et al<sup>22</sup> tested 17 phenotypic variables and polymorphisms in the FCER2 gene and the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene in 311 children (aged 5-12 years) randomized to a 4-year course of ICS during the CAMP study. The authors demonstrated that genetic and phenotypic predictors of a poor long-term response to ICS differ markedly, depending on the definition of outcome: while a history of prior asthma exacerbations, younger age, and a higher IgE level ( $P < .05$ ) were associated with recurrent exacerbations, a lower bronchodilator response to albuterol and the minor alleles of RS242941 in CRHR1 and T2206C in FCER2 ( $P < .05$ ) were associated with poor lung function response.

Park et al<sup>26</sup> hypothesized that genome-wide association studies analysis could identify novel genetic markers that predict a symptomatic response to ICS. The authors of the study analyzed differences in asthma symptoms in response to ICS in 124 white children from the CAMP trial using scores from diary cards and performed replication analysis in five additional separate trials. The authors

identified a single-nucleotide polymorphism, rs10044254, associated with both decreased expression of the intronic region of F-box and leucine-rich repeat protein 7 (FBXL7) and improved symptomatic response to ICS in two independent pediatric cohorts, but not in studies focused on adults.

Applying a transcriptomics approach, which investigates all RNA transcripts, such as messenger RNAs, noncoding RNAs, and small RNAs, therefore reflecting the active expression of genes at a given time, Persson et al<sup>27</sup> sought to deepen the understanding of childhood therapy-resistant asthma by analyzing gene expression and modeling the underlying regulatory transcription factor networks in peripheral blood leukocytes. The authors found distinct gene expression profiles of circulating leukocytes between children with controlled asthma and those with therapy-resistant asthma. Specifically, gene network analysis identified decreased glucocorticoid receptor signaling and increased activity of the MAPK and Jun kinase cascades in children with therapy-resistant asthma. Recently, Kho et al,<sup>28</sup> in a posthoc study from the CAMP trial, analyzed serum samples from 153 children reported for 754 microRNAs. Data dichotomized for asthma exacerbation 1 year after randomization to ICS treatment were used for binary logistic regression with miRNA expressions and exacerbation clinical score. Twelve of 125 well-detected circulating microRNAs had significant odd ratios for exacerbation, with miR-206 being the most significant ( $P < .05$ ). Each doubling of expression of the 12 microRNAs corresponded to a 25% to 67% increase in exacerbation risk. Stepwise logistic regression yielded a 3-microRNA model (miR-146b, miR-206, and miR-720) that, combined with the exacerbation clinical score, exhibited excellent predictive power, with a 0.81 AUROC. These three microRNAs were involved in the NF- $\kappa$ B and GSK3/AKT pathways.

#### LTRA vs ICS

Fitzpatrick et al<sup>5</sup> endeavored to identify clinical biomarkers useful for predicting differential responses to asthma medications among children aged 12 to 59 months ( $n = 300$ ) with asthma that necessitated treatment with a daily controller (Step 2) by means of a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, cross-over clinical trial called INFANT. The primary outcome was a differential response to asthma medication based on a composite measure of asthma control. The probability of the best response occurred with daily ICS compared with daily LTRA and as-needed ICS with short-acting beta-agonists (probability of best response: 49% vs 25% vs 26%,  $P < .0001$ , for daily ICS, daily LTRA, and as-needed ICS, respectively). Aeroallergen sensitization to at least one aeroallergen and blood eosinophils greater than or equal 300/ $\mu$ L predicted the best response to daily ICS treatment, with a further increase in the probability of response when patients exhibited both of these characteristics (probability of best response: 70% vs 15% vs 14%,  $P = .0374$ , for daily ICS, daily LTRA, and as-needed ICS, respectively).

Szeffler et al,<sup>7</sup> in the CLIC trial, randomized 126 children 6 to 17 years of age with mild-to-moderate asthma to one of two crossover sequences, including 8 weeks of an ICS, fluticasone propionate (100 mg twice daily), and 8 weeks of an LTRA, montelukast (5-10 mg

nightly depending on age), in a multicenter, double-masked, 18-week trial. The primary outcome measure was percentage change in pre-bronchodilator forced expiratory volume-one second (FEV1) from baseline to the end of each treatment period. The set of potential predictors included asthma characteristics, pulmonary function, and biomarkers. Defining response as improvement in FEV1 greater than or equal to 7.5%, 17% of the 126 participants responded to both medications, 23% responded to fluticasone alone, and 5% responded to montelukast alone. Compared with those who responded to neither medication, favorable response to fluticasone alone was associated with higher levels of exhaled nitric oxide ( $>25$  ppb) (OR: 2.8,  $P < .05$ ), total eosinophil counts ( $>350$  cells/ $\text{mm}^3$ ) (OR: 2.3,  $P < .05$ ), levels of serum IgE ( $>200$  kU/L) (OR: 2.9,  $P < .01$ ), levels of serum eosinophil cationic protein (ECP;  $>15$  mcg/L) (OR: 2.8,  $P < .01$ ), lower levels of the provocative concentration of methacholine required to decrease the FEV1 by 20%—PC20 ( $\leq 1$  mg/mL) (OR: 2.7,  $P < .01$ ), and lower pulmonary function (prebronchodilator FEV1/FVC  $< 80\%$ ) (OR: 4.2,  $P < .01$ ). Favorable response to montelukast alone was associated with younger age ( $<10$  years) (OR: 2.5,  $P < .05$ ), prebronchodilator FEV1/FVC ratio less than 80% (OR: 2.4,  $P < .05$ ), and uLTE4 level greater than 100 pg/mg creatinine (OR: 3.2,  $P < .05$ ).

Additionally, Zeiger et al<sup>8</sup> sought to determine intraindividual and interindividual response profiles and predictors of response to an ICS and a LTRA as an extension of the findings of the CLIC study to several other measures of asthma control, including ACDs. Higher fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels at baseline ( $>25$  ppb) was the only baseline characteristic that discriminated ACD response to treatments and was positively associated with greater ACD responses to fluticasone than to montelukast (parameter estimate: 0.31, SE: 0.12,  $P = .011$ ). For montelukast, no predictor except fewer ACDs at baseline was associated with more ACDs during treatment (parameter estimate:  $-0.51$ , SE: 0.09,  $P < .0001$ ).

Knuffman et al<sup>9</sup> sought to identify phenotypic characteristics having predictive value for the difference in treatment responses between twice-daily fluticasone and once-daily montelukast, using data from the PACT study, including participants between the ages of 6 and 14 years with mild-to-moderate asthma. The primary outcome in the PACT was the improvement in the percentage of ACDs, and a secondary outcome was the time until the first asthma exacerbation. The multivariate predictors of the primary outcome, a better ACD response to fluticasone than to montelukast, were a parental history of asthma (average difference: 20.1, 95% CI: 8.4-31.7,  $P = .02$ ) and a FeNO level greater than 25 ppb (average difference: 23.0, 95% CI: 11.4-34.6,  $P = .01$ ). By means of multivariate analysis, a history of ICS therapy uses in the prior year (HR: 0.3, 95% CI: 0.2 to 0.6,  $P = .01$ ), a parental history of asthma (HR: 0.3, 95% CI: 0.1-0.5,  $P = .05$ ), and a PC20 less than 2 mg/mL (HR: 0.4, 95% CI: 0.2-0.6,  $P = .03$ ) were all determined to be associated with a longer time to a first asthma exacerbation with fluticasone compared to montelukast.

Recently, Ross et al<sup>29</sup> used a novel machine-learning algorithm, predictor pursuit, to discover pediatric asthma phenotypes on the basis of asthma control in response to controller medications, to identify features associated with asthma control within each

discovered pediatric phenotype. Applying the predictor pursuit algorithm to two datasets (the CAMP trial and the ACRN/CARE network), the authors found that obesity- and allergy-related features were the most significant ones that distinguished poor control from good control. Four groups were identified: allergic not obese, obese not allergic, allergic and obese, and not allergic not obese. The allergic phenotype (with or without obesity, but mainly without obesity) and the nonobese phenotype (with or without allergies) included significantly more children with well-controlled asthma treated with budesonide when compared to nedocromil or montelukast ( $P = .019$  and  $P = .011$ , respectively).

Rabinovitch et al<sup>16</sup> sought to determine whether the ratio of urinary LTE4 to FeNO delineates children with preferential responsiveness to montelukast compared with fluticasone propionate therapy. The authors of the study analyzed data from 318 children with mild-to-moderate asthma enrolled in two trials (CLIC and PACT). The outcomes analyzed were the percentage change in FEV1 from baseline and the change on average ACDs (defined as a day without asthma symptoms, ED visits, hospitalizations, need for rescue albuterol, or OCSs). The LTE4/FeNO ratio was associated with a better FEV1 (parameter estimate: 0.8, SE: 0.23,  $P < .0005$ ) and ACD response (parameter estimate: 0.3, SE: 0.12,  $P < .008$ ) to montelukast than to fluticasone therapy after controlling for atopy, serum IgE values, and percentage of blood eosinophils. It is of interest that children with LTE4/FeNO ratios greater than or equal to 75th percentile were likely to be younger ( $9.2 \pm 2.44$ ) and female and exhibit lower levels of atopic markers and methacholine reactivity.

### 3.2.2 | Step 3 therapy studies

#### *ICS plus LABAs or LTRA*

Lemanske et al,<sup>18</sup> in the cross-over BADGER trial, randomly assigned 182 children (6-17 years of age) who had uncontrolled asthma while receiving 100 µg of fluticasone twice daily to receive each of three blinded step-up therapies in random order for 16 weeks: 250 µg of fluticasone twice daily (ICS step-up), 100 µg of fluticasone plus 50 µg of a LABA twice daily (LABA step-up), or 100 µg of fluticasone twice daily plus 5 or 10 mg of a LTRA daily (LTRA step-up). The primary outcome was the differential response to each of the three step-up therapies on the basis of fixed threshold criteria for three asthma-control measures (exacerbations, ACDs, and the FEV1). The response to LABA step-up was significantly more likely to be the best response, as compared with the response to LTRA step-up (relative probability: 1.6; 95% CI, 1.1-2.3,  $P = .004$ ) and the response to ICS step-up (relative probability: 1.7, 95% CI: 1.2-2.4,  $P = .002$ ). Race or ethnic group was the only variable that significantly predicted a differential response, with black patients being less likely to have the best response to LTRA step-up and with Hispanic and non-Hispanic white patients least likely to have the best response to ICS step-up, and with black patients equally likely to have a best response to LABA or ICS step-up therapy. Participants with Hispanic and non-Hispanic white race/ethnicity ( $P = .005$ ), and those with higher

baseline scores ( $> 19$ ) on the ACT and the child-ACT ( $P = .009$ ) had a greater probability of best response to LABA step-up therapy.

Additionally, Malka et al<sup>19</sup> performed a posthoc analysis of differential treatment responses in relation to baseline history of eczema and race in 163 children enrolled in the BADGER trial. The authors found that the preferred step-up therapy for children with eczema varies by race, with white Hispanics more likely to respond to LTRA step-up therapy (overall probability of best response: 52% vs 28% vs 21%,  $P < .05$ , for LTRA, LABA, and ICS set-up therapies, respectively), blacks to ICS step-up therapy (overall probability of best response: 52% vs 41% vs 17%,  $P < .05$ , for ICS, LABA, and LTRA set-up therapies, respectively), and white non-Hispanics equally to either LTRA or LABA step-up therapies (overall probability of best response: 42% vs 40% vs 18%,  $P > .05$ , for LABA, LTRA, and ICS set-up therapies, respectively), and a strong pattern of best response to LABA step-up therapy in children without a history of eczema, regardless of race or ethnicity (overall probability of best response: 58% vs 30% vs 12%, 56% vs 20% vs 24%, and 53% vs 22% vs 24% for LABA, ICS, and LTRA set-up therapies, and for black, white Hispanic, and white non-Hispanic children, respectively).

Similarly, Rabinovitch et al<sup>20</sup> performed a posthoc analysis taken from the BADGER study to test the association between baseline biological, asthma control, pulmonary function, and demographic markers and responsiveness to ICS, LTRA, and LABA step-up therapies. In multivariable analyses, higher reactance area measured with impulse oscillometry (IOS AX) were associated with a differential response favoring LABA over ICS step-up (1 kPa/L increase in baseline pre-BD IOS AX predicts 2.5% FEV1 difference favoring LABA over ICS,  $P = .048$ ), while urinary LTE4 was marginally associated with a differential response favoring LTRA over LABA step-up therapy (one doubling of baseline uLTE4 marginally predicts 2.2 FEV1% difference favoring LTRA over LABA,  $P = .053$ ).

Chang et al<sup>30</sup> sought to replicate the findings that determined if childhood asthma clusters previously identified computationally in the Severe Asthma Research Program (SARP) were associated with treatment responses in three clinical trials (PACT, CLIC, and BADGER). A total of 611 participants 6 to 18 years old from these three CARE network trials were assigned to SARP pediatric clusters (early-onset/normal-lung, late-onset/normal-lung, early-onset/comorbidity, and early-onset/severe-lung clusters). Primary and secondary outcomes were analyzed by cluster in each trial. In PACT, the treatment responses were significantly different in the late-onset/normal-lung cluster group, with montelukast being the least beneficial for these children, and ICS (fluticasone propionate) was significantly beneficial for the percentage of change in FEV1 in the late-onset/normal-lung cluster and early-onset/normal-lung cluster. In CLIC, ICS (fluticasone propionate) was significantly superior to montelukast for the late-onset/normal-lung, early-onset/normal-lung, and early-onset/severe-lung clusters. Secondary outcomes in CLIC identified a consistent, significant benefit of fluticasone in the early-onset/normal-lung cluster for percent of ACDs and time to first exacerbation. In BADGER, fluticasone/salmeterol was the most likely to provide the best response (64%) for the early-onset/severe-lung cluster,

determined by the composite outcome. Fluticasone/salmeterol was the best treatment for the late-onset/normal-lung cluster, according to the percent of ACDs. The early-onset/severe-lung cluster received the greatest benefit with fluticasone/salmeterol and fluticasone, with percent change in FEV1 as the outcome.<sup>30</sup>

Wechsler et al conducted a prospective, randomized, double-blind trial in children 5 years of age or older having at least one black grandparent that was inadequately controlled with low-dose ICS. Combinations of therapy, which included the addition of a LABA (salmeterol) to an ICS (fluticasone propionate), a step-up to double to quintuple the dose of fluticasone or both. The treatments were compared with the use of a composite measure that evaluated asthma exacerbations, ACDs, and lung function. When quintupling the dose of fluticasone was compared with adding salmeterol and doubling the fluticasone, a superior response occurred in 46% of the children with quintupling the fluticasone and in 46% of the children with the doubling the fluticasone and adding salmeterol ( $P = .99$ ).<sup>31</sup>

Applying a pharmacodynamic approach, the most promising, replicable, and clinically relevant variant seems to be the substitution of the amino-acid glycine with arginine at position 16 in the  $\beta$ -2 adrenoceptor (ADRB2) gene. This variant has been shown to be associated with poor response and adverse outcomes in pediatric asthmatic patients, such as an increased risk of asthma exacerbations, OCS use, and ED visits.<sup>21,32,33</sup> Lipworth et al<sup>21</sup> sought to determine whether genetically susceptible children with homozygous Arg16 genotype experience superior long-term asthma control with montelukast compared with salmeterol when used as tailored second-line controller therapy as an add-on to inhaled fluticasone propionate. A total of 62 persistent asthmatic children aged 5 to 18 years with the homozygous Arg16 genotype were randomized to receive salmeterol (50  $\mu$ g, b.i.d.) or montelukast (5 or 10 mg, once daily) as an add-on to inhaled fluticasone for 1 year. The primary outcome (school absences), as well as secondary outcomes (salbutamol use and both symptom and quality of life scores), were significantly improved with montelukast compared with salmeterol (differences in scores:  $-0.40$ ; 95% CI  $-0.22$  to  $-0.58$ ;  $P = .005$ , and  $-0.47$ ; 95% CI  $-0.16$  to  $-0.79$ ;  $P < .0001$ , respectively).

### 3.2.3 | Step 5 therapy studies

#### *Biological therapies*

Sorkness et al<sup>23</sup> performed a posthoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial (ICATA study) to determine whether the efficacy of omalizumab in children and adolescents differs by age, asthma severity, dosing regimen, or prespecified biomarkers. The authors compared omalizumab with a placebo added to guidelines-based therapy in 419 inner-city children, adolescents, and young adults (ages 6-20 years) with persistent allergic asthma. The primary ICATA outcome was the number of days with symptoms during the previous 2 weeks (evaluated at each 4-week injection visit). Participants with FeNO greater than or equal to 20 ppb (OR: 2.57, 95% CI: 1.46-4.54,  $P < .01$ ), blood

eosinophils greater than or equal to 2% (OR: 2.13, 95% CI: 1.50-3.02,  $P < .01$ ), and body mass index (BMI) greater than or equal to 25 (OR: 3.17, 95% CI: 1.73-5.80,  $P < .01$ ) were more likely to benefit from omalizumab, based on exacerbation measures.

Although other studies have evaluated biologic therapies (eg, mepolizumab and dupiluzumab) in children, no response biomarkers were identified exclusively for pediatric patients.

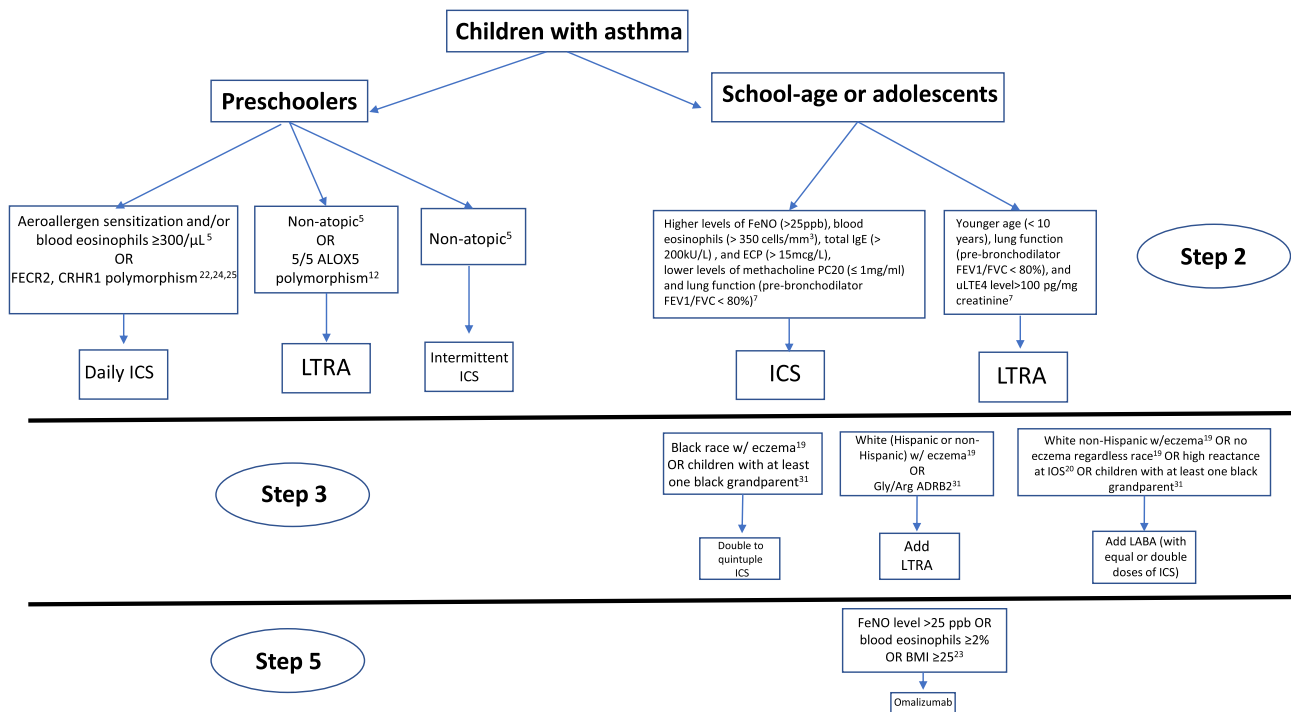
## 4 | DISCUSSION

This systematic review synthesized the existing evidence concerning not only baseline clinically-recognizable phenotypic characteristics or biomarkers but also pharmacogenomics, epigenomics, and transcription markers useful for predicting differential responses to medication regimens for long-term asthma treatment in pediatric patients.

Our findings suggest that in general, asthmatic children with aeroallergen sensitization and blood eosinophils greater than or equal to 300/ $\mu$ L; higher levels of exhaled nitric oxide, total eosinophil counts, levels of serum IgE, and levels of serum ECP; and lower levels of the provocative concentration of methacholine required to decrease the FEV1 by 20% (PC20) and lower pulmonary function have the greatest probability of showing improvement in many measures of asthma control, in either the impairment or risk domains, when using ICS. By contrast, LTRAs seems to indicate a more selective target for intervention, that is, preschool age, females, winter season, short disease duration, race or ethnic group, low levels of atopic markers, high cotinine and urinary LTE4 levels, as the most relevant characteristics associated with favorable responses to LTRA therapy.

For those children with asthma that remain symptomatic with ICS or LTRA, the step-up treatment showed that white Hispanics were more likely to respond to LTRA, blacks to ICS, and white non-Hispanics equally to LTRA or LABA step-up therapies; also, a better response to LABA step-up was found in children without a history of eczema, regardless of race, but in those with eczema, only non-Hispanics were more likely to respond equally to LABA or LTRA step-up therapies. Also, a greater peripheral airway obstruction (high reactance area at IOS) was associated with a differential FEV1 response, favoring LABA over ICS step-up therapy. In addition to the above-mentioned more common available variables, molecular disease predictors and genetic variants such as the 5/5 ALOX5 promoter genotype, variants in the FCER2 gene and the substitution of the amino acid glycine with arginine at position 16 in the ADRB2 gene predict responses to LTRA, ICS, and LABA, respectively (Figure 2).

Although ideally there should be more studies replicating the predictors summarized in the present review, we propose a management algorithm based on studies performed with the best methodology for testing a particular medication and observing the response in the patient, namely cross-over RCTs<sup>5,7,18</sup> and pharmacogenetic studies<sup>12,21,22,24-27,32,33</sup> (Figure 2). This management algorithm needs to be interpreted with caution, as predictors are likely to change when future studies become available.



**FIGURE 2** Proposed flowchart to guide the selection of medication regimens for long-term asthma treatment in pediatric patients [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

The findings of the present study are important because they would greatly aid clinical decision-making when treating pediatric patients with persistent asthma, therefore moving toward a personalized medicine approach to management of pediatric asthma. Although some of the identified predictors of response are easily identifiable variables that could help to identify a patient who would be more likely to improve with a given asthma controller therapy while hopefully reducing adverse treatment-related effects through avoidance of potentially less efficacious medications, others, such as the genetic markers, are not readily available for clinical use at this time. Despite the fact that compared with not testing, pharmacogenomic testing for asthma has been reported to be potentially cost-effective,<sup>34</sup> for now, studies identifying genotypic characteristics as predictors of asthma response must be considered to be preliminary while additional replication data are obtained in larger prospective studies.

When taken together, the results of the present review suggest that asthmatic children with increased allergic markers of inflammation (asthma that is preferentially mediated by abnormalities in the T helper-Th2 immune pathway) or with markers of more severe disease are those who have a higher probability of experience a favorable response to ICS, the mainstay of asthma therapy.<sup>35</sup> The Th2 immune pathway and their production of the cytokines IL-4, IL-5, and IL-13 plays a key role in the initiation and perpetuation of allergic and eosinophilic inflammation as well as epithelial and smooth-muscle changes that contribute to asthma pathobiology. In particular, corticosteroids exert many of their beneficial effects through the inhibition of that pathway with the resulting modulation of Th2 cytokines and associated inflammation.<sup>1</sup> Unfortunately using the agglomerative cluster approach

and the assessment of lung lavage granulocyte patterns in children with severe asthma, it has been determined that only a portion of children express this highly steroid-responsive phenotype.<sup>36,37</sup>

It is worth nothing that although some therapeutic strategies, such as ICS as rescue medication with albuterol and episodic macrolides (azithromycin) have been shown to improve clinically important outcomes like time to first exacerbation that required OCS and the risk of progression to lower respiratory tract symptoms,<sup>38,39</sup> and are now being widely adopted, we are not aware of studies reporting predictors of response to these two therapeutic strategies.

It is plausible that a number of limitations could have influenced the results obtained. First, we included not only RCTs with crossover design but also studies with parallel design. Contrary to RCTs with crossover design, in which participants partake in both treatment regimens, in RCTs with parallel design only group-based comparisons are possible. However, Figure 2 was mainly elaborated with cross-over RCTs and pharmacogenetic studies. Second, it is important to note that individual responses are not necessarily predicted by the biomarkers summarized in the present review, and therefore in case of no or insufficient response to preferred controller therapies, treatment needs to be reinforced or changed after 1 to 3 months. Third, it is worth mentioning that some studies have included young children (aged 2-5 years) with intermittent asthma symptoms, without being able to exclude the possibility that they were early transient wheezers instead of children with persistent asthma. Finally, even though we followed the standard procedures for systematic reviews, the majority of the included studies were not identified through searches of the electronic databases, and therefore we could have missed some of the

relevant studies. As a note of caution, although several factors must be considered before any generalizability is alleged when identifying predictors of medication response in observational studies (ie, the setting of the study, the protocol, the variables, and the inclusion of a control system for possible selection bias, missing data and adverse events), we consider that the findings of the present review could be helpful for treatment decisions in clinical practice when there is no availability of similar RCTs (with close patient monitoring and withdrawal of unsuccessful treatments). Additionally, the identified predictors in observational studies could be the starting point for future targeted RCTs. We can nevertheless confidently state that our review represents an advance toward a personalized medicine approach to pediatric asthma management.

In conclusion, in this systematic review we found a combination of patient's characteristics and biomarkers that can help in choosing a more precise asthma therapy. Asthmatic children with a positive family history of asthma, more severe asthma, white race, allergy biomarkers, nonobese, lower lung function measurement, or variants in the FCER2 gene respond better to ICS. By contrast, females, those of younger age, those treated during the winter season, those having short disease duration, those having high cotinine and urinary LTE4 levels, or those with 5/5 ALOX5 promoter genotype respond better to LTRA. For those children with asthma that remain symptomatic, white Hispanics were more likely to respond to LTRA, blacks to ICS, and white non-Hispanics equally to LTRA or LABA step-up therapies; also, a better response to LABA step-up was found in children without a history of eczema, regardless of race, but in those with eczema, only non-Hispanics were more likely to respond equally to LABA or LTRA step-up therapies, and the substitution of glycine with arginine at position 16 in the ADRB2 gene predicts a lack of response to LABA. Finally, for children with severe greater than or equal persistent asthma, those exhibiting the presence of high FeNO, blood eosinophils, and BMI25 were more likely to benefit from omalizumab.


## ACKNOWLEDGMENTS

To the Doctoral Program in Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica of the Department de Pediatria, d'Obstetricia i Ginecologia i de Medicina Preventiva; Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. Dr. Rodriguez-Martinez CE is a PhD candidate at this program. We also would like to thank Mr. Charlie Barrett for his editorial assistance.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflict of interests.

## ORCID

Carlos E. Rodriguez-Martinez  <http://orcid.org/0000-0003-2560-6693>

Jose A. Castro-Rodriguez  <http://orcid.org/0000-0002-0708-4281>

## REFERENCES

- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Med.* 2012;18(5):716-725.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- British guideline on the management of asthma. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign153.pdf>
- Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):410-418.
- Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1608-1618.
- Pajor NM, Guilbert TW. Personalized medicine and pediatric asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(2):221-231.
- Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):233-242.
- Zeiger RS, Szeffler SJ, Phillips BR, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):45-52.
- Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF Jr., et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):411-416.
- Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):323-329.
- Rabinovitch N, Strand M, Stuhlman K, Gelfand EW. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1365-1371.
- Nwokoro C, Pandya H, Turner S, et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(10):796-803.
- Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(4):540-546.
- Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1077-1082.
- Gerald JK, Gerald LB, Vasquez MM, et al. Markers of differential response to inhaled corticosteroid treatment among children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;3(4):540-546.
- Rabinovitch N, Graber NJ, Chinchilli VM, et al. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):545-551.
- Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007;120(3):e702-e712.
- Lemanske RF Jr., Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med.* 2010;362(11):975-985.
- Malka J, Mauger DT, Covar R, et al. Eczema and race as combined determinants for differential response to step-up asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):483-485.
- Rabinovitch N, Mauger DT, Reisdorph N, et al. Predictors of asthma control and lung function responsiveness to step 3 therapy in children with uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):350-356.
- Lipworth BJ, Basu K, Donald HP, et al. Tailored second-line therapy in asthmatic children with the Arg(16) genotype. *Clinical Sci.* 2013;124(8):521-528.
- Rogers AJ, Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, et al. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome. *Pharmacogenomics.* 2009;10(8):1231-1242.

23. Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, et al. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(2):163-171.
24. Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, et al. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children. *Allergy.* 2011;66(12):1546-1552.
25. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1285-1291.
26. Park HW, Dahlin A, Tse S, et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):664-669.
27. Persson H, Kwon AT, Ramilowski JA, et al. Transcriptome analysis of controlled and therapy-resistant childhood asthma reveals distinct gene expression profiles. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):638-648.
28. Kho AT, McGeachie MJ, Moore KG, Sylvia JM, Weiss ST, Tantisira KG. Circulating microRNAs and prediction of asthma exacerbation in childhood asthma. *Respir Res.* 2018;19(1):128.
29. Ross MK, Yoon J, van der Schaar A, van der Schaar M. Discovering pediatric asthma phenotypes on the basis of response to controller medication using machine learning. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(1):49-58.
30. Chang TS, Lemanske RF Jr., Mauger DT, et al. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):363-369.
31. Wechsler ME, Szeffler SJ, Ortega VE, et al. Step-up therapy in black children and adults with poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1227-1239.
32. Basu K, Palmer CN, Tavendale R, Lipworth BJ, Mukhopadhyay S. Adrenergic beta(2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1188-1194.
33. Zuurhout MJ, Vijverberg SJ, Raaijmakers JA, et al. Arg16 ADRB2 genotype increases the risk of asthma exacerbation in children with a reported use of long-acting beta2-agonists: results of the PACMAN cohort. *Pharmacogenomics.* 2013;14(16):1965-1971.
34. Wu AC, Gay C, Rett MD, Stout N, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Pharmacogenomic test that predicts response to inhaled corticosteroids in adults with asthma likely to be cost-saving. *Pharmacogenomics.* 2015;16(6):591-600.
35. Szeffler SJ, Martin RJ. Lessons learned from variation in response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):285-292.
36. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):382-389.
37. Teague WG, Lawrence MG, Shirley DT, et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(6):1803-1812.
38. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(19):2034-2044.
39. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):650-657.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Predictors of response to medications for asthma in pediatric patients: A systematic review of the literature. *Pediatric Pulmonology.* 2020;55:1320-1331. <https://doi.org/10.1002/ppul.24782>





## 7. DISCUSSION

### **7.1. Trabajo No. 1: Inhaladores de dosis medida vs. nebulizadores para la administración de salbutamol para el tratamiento de exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad**

Para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos, la administración de salbutamol vía IDM+S en comparación con su administración vía NEB, se asoció con una mayor probabilidad de hospitalización evitada con menores costos de tratamiento, considerándose por lo tanto la primera como la estrategia dominante. Estos resultados y conclusiones fueron robustos a variaciones lógicas en las variables y parámetros de interés que se incluyeron en el modelo de costo-efectividad. La importancia de este estudio es que aporta evidencia adicional a la existente, la cual muestra las ventajas de la administración de salbutamol vía IDM+S con respecto a su administración vía NEB, en este caso mostrando su costo-efectividad. Una intervención que muestre que puede contribuir no sólo a disminuir la probabilidad de ingresos hospitalarios, sino también a disminuir los costos de una enfermedad con una prevalencia tan elevada y con una carga económica tan elevada, es altamente deseable, en especial en países de bajos y medianos ingresos como Colombia, donde los recursos para la salud son siempre escasos.

Adicionalmente los resultados del presente estudio también podrían contribuir a disminuir la gran brecha que existe entre la evidencia y la práctica clínica, facilitando el cambio de prácticas clínicas firmemente establecidas hace mucho tiempo a nuevas prácticas más eficientes, no sólo por parte de médicos y otros

profesionales de la salud, sino también por parte de padres y cuidadores de pacientes pediátricos asmáticos.

Los resultados de este estudio tienen similitud y apuntan hacia la misma dirección que otros reportados en la literatura que han mostrado que la implementación de políticas de cambio de NEB por IDM+S para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma en niños es costo-efectivo y podría reducir de forma significativa los costos hospitalarios derivados del tratamiento de estas crisis o exacerbaciones en un estimado del 63%.<sup>23</sup>

Doan y cols. compararon los costos incrementales y los efectos (hospitalización evitada) al utilizar IDM+S o NEB para la administración de broncodilatadores para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma de leves a moderadas en pacientes pediátricos tratados en un servicio de urgencias y encontraron que el uso de IDM+S en lugar de NEB puede resultar en ahorros de \$US154.95 por paciente, estando también asociado a una mayor eficacia clínica, considerándolo por lo tanto como la estrategia dominante.<sup>5</sup> De forma similar, Leversha y cols. en un ECA con doble enmascaramiento y controlado con placebo, compararon los costos y la efectividad del salbutamol administrado via IDM+S con su efectividad administrado via NEB en pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma de moderadas a severas y concluyeron que el IDM+S es una estrategia costo-efectiva porque se asoció con una menor probabilidad de hospitalización (60% vs. 33%,  $p=0.04$ ) y con menores costos totales de tratamiento (NZ\$1282 vs NZ\$825,  $p=0.03$ ).<sup>6</sup> También de acuerdo con los resultados de este estudio, Spin y cols. evaluaron los costos y las consecuencias del uso de IDM+S y del uso de

NEB para la administración de broncodilatadores en una muestra aleatoria de 822 pacientes pediátricos atendidos en el servicio de urgencias por crisis o exacerbaciones agudas de asma. Los autores encontraron que los pacientes tratados con IDM+S tuvieron una disminución en la tasa de hospitalización del 4.4% con respecto a los tratados con NEB ( $p < 0.05$ ) y una reducción de 25 horas del tiempo total de estancia hospitalaria ( $p < 0.001$ ), lo que significó un ahorro de \$US24 por paciente en el servicio de urgencias y de \$US180 en total por paciente ( $p < 0.001$ ).<sup>7</sup> De igual manera, Staggs y cols. comparó el tiempo de estancia y el costo de oportunidad de la administración de salbutamol vía IDM+S vs. NEB en 304 pacientes pediátricos atendidos por crisis o exacerbaciones leves de asma. El tiempo medio de estancia en el servicio de urgencias de los pacientes asignados a la administración de salbutamol vía IDM+S comparado con su administración vía NEB fue de 170 vs. 205 minutos, concluyendo los autores que la administración de salbutamol vía IDM+S se asocia a un mayor costo de oportunidad y ahorro de dinero.<sup>8</sup> De forma similar, estudios similares realizados en adultos, han mostrado menores costos asociados a la administración de salbutamol vía IDM+S en comparación con su administración vía NEB.<sup>24,115</sup>

Al interpretar y analizar los resultados de este estudio, es importante tener en cuenta que en el análisis de costo-efectividad no se tuvieron en cuenta los costos derivados del tiempo requerido por el personal de salud (terapeuta respiratoria o enfermera) para la administración del salbutamol con los dos métodos evaluados, ni el costo derivado del oxígeno necesario para la administración de NEB. A pesar de que este hecho favorece la costo-efectividad de la administración de

salbutamol vía NEB con respecto a su administración vía IDM+S, aun así el presente análisis mostró una mayor costo-efectividad de este último método de administración de salbutamol. Adicionalmente, este estudio no tuvo en cuenta la utilidad, es decir la conveniencia de utilizar NEB en lugar de IDM+S en pacientes que no cooperan con este último método de administración ya sea porque son muy pequeños o por el grado de dificultad que tienen.

## **7.2. Trabajo No. 2: Dexametasona vs. prednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad**

Para el tratamiento de crisis o exacerbaciones no severas de asma en pacientes pediátricos, la administración de prednisolona en comparación con la administración de dexametasona se asoció con una similar probabilidad de hospitalización evitada con menores costos de tratamiento, considerándose por lo tanto la primera como la estrategia dominante. Estos resultados y conclusiones fueron robustos a variaciones lógicas en las variables y parámetros de interés que se incluyeron en el modelo de costo-efectividad. La importancia de este estudio es que aporta evidencia adicional a la existente, la cual muestra las ventajas de la administración de prednisolona con respecto a la administración de dexametasona, en este caso mostrando su costo-efectividad. La prednisolona es uno de los SCs más ampliamente utilizados por los clínicos que tratan pacientes pediátricos asmáticos, generalmente administrado en un ciclo corto de 3 a 5 días de duración. Una intervención que comparada con otra se asocie con una similar probabilidad de hospitalización, con menores costos, de una enfermedad con una prevalencia tan elevada y con una carga económica tan elevada como lo es el asma pediátrica, es altamente deseable, en especial en países de bajos y medianos ingresos como Colombia, donde los recursos para la salud son siempre escasos.

Los resultados de este estudio tienen similitud y apuntan hacia la misma dirección que otros reportados en la literatura que han mostrado que ciclos de una a dos

dosis de dexametasona oral tienen una eficacia similar a ciclos de 3 a 5 días de prednisolona oral para el tratamiento de crisis o exacerbaciones agudas de asma en pacientes pediátricos, en desenlaces clínicamente importantes tales como tasa de hospitalización de pacientes tratados en el servicio de urgencias, consultas médicas no programadas posterior a la atención inicial, tiempo de estancia en el servicio de urgencias, tiempo de estancia intrahospitalario, proporción de pacientes con persistencia de síntomas a los 7-10 días después de la atención en el servicio de urgencias, proporción de niños con ausentismo escolar de al menos un día debido a síntomas de asma, proporción de niños cuyos padres faltaron al menos un día a sus trabajos debido a los síntomas de asma de sus hijos, el número promedio de días de ausentismo escolar y el número promedio de días sin que los padres de los niños asmáticos asistan al trabajo debido a los síntomas de asma de sus hijos.<sup>16,20,21,116,117</sup> De forma similar, los resultados de este estudio están de acuerdo con los reportados en la literatura que han mostrado que una dosis única de dexametasona intramuscular tiene una eficacia similar a 5 dosis de prednisolona, en desenlaces tales como tasas de hospitalización, consultas médicas no programadas y la evolución de los síntomas respiratorios en el seguimiento de los pacientes.<sup>19,118</sup> Sin embargo, es importante tener en cuenta que ninguno de estos estudios tiene un poder suficiente para demostrar equivalencia entre las intervenciones evaluadas, ni fueron diseñados para comparar los costos ni determinar la costo-efectividad de estas intervenciones. Vale la pena mencionar acá que a pesar de que los pacientes tratados con prednisolona tuvieron una significativa mayor probabilidad de presentar emesis como efecto secundario con respecto a los tratados con dexametasona y en el



modelo se asumió que a los pacientes con episodios de emesis era necesario repetirles la dosis completa del medicamento asociado con la emesis, aun así la estrategia de administración de prednisolona se asoció con menores costos totales con respecto a la estrategia de administración de dexametasona.

Sin embargo, los resultados de este estudio tienen resultados contrarios y no están de acuerdo con los reportados por Andrews y cols., quienes encontraron que dos dosis de dexametasona es no sólo clínicamente más efectiva sino también se asocia a menores costos totales de tratamiento con respecto a un ciclo de 5 días de prednisolona para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de urgencias.<sup>26</sup> Estos resultados contradictorios pueden ser debidos a diferencias en algunos de los parámetros de efectividad tales como la tasa de utilización de recursos en salud a las dos semanas posteriores al episodio de exacerbación de asma, los supuestos utilizados con relación a la asociación entre adherencia y efectividad de cada uno de los dos SCs evaluados, así como a diferencias en costos de medicamentos y otros costos unitarios entre países y a la inclusión o no de costos indirectos. Es importante tener en cuenta que a pesar del presente estudio mostró que para el tratamiento de crisis o exacerbaciones no severas de asma en pacientes pediátricos, la administración de prednisolona en comparación con la administración de dexametasona, se asoció con una similar probabilidad de hospitalización evitada con menores costos de tratamiento, no se tuvieron en cuenta las utilidades, es decir la conveniencia de la administración de uno a dos dosis de dexametasona en comparación con 5 dosis de prednisolona, la cual

puede asociarse con un mayor grado de satisfacción en los pacientes y/o sus padres y cuidadores, lo que podría traducirse en una mayor adherencia al tratamiento. Este hecho es importante para pacientes que tienen episodios recurrentes de asma o aquellos que tienen una pobre o baja adherencia al tratamiento con SCs, especialmente si se requieren varios días de tratamiento. De igual forma, no se tuvo en cuenta la palatabilidad de los dos medicamentos evaluados, aunque esta podría estar implícita, al menos en parte en la incidencia de emesis asociadas con estos medicamentos. Sin embargo, este hecho no parece ser tan importante en el caso del presente análisis debido a que se ha descrito que disminuyendo de 5 a 3 días la terapia con prednisolona, se logran similares desenlaces en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de urgencias por crisis o exacerbaciones de asma.<sup>119</sup> Adicionalmente, y como un hallazgo inesperado, un estudio que tuvo por objetivo determinar al nivel de adherencia a indicación de uso de SCs en pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma que habían requerido estancia en el servicio de urgencias u hospitalización, mostró que la adherencia a 5 días de terapia fue significativamente mayor que la obtenida con cursos más cortos de terapia.<sup>120</sup>

### **7.3. Trabajo No. 3: Predictores de respuesta a medicamentos para el tratamiento del asma pediátrica: una revisión sistemática de la literatura**

Al identificar no sólo características fenotípicas, sino también marcadores farmacogenéticos, epigenómicos y transcriptómicos útiles para predecir la respuesta a medicamentos controladores permite hacer recomendaciones específicas para un manejo personalizado y más eficiente de pacientes pediátricos con asma persistente. Aunque algunos de los predictores de respuesta a medicamentos controladores identificados son fácilmente medibles y están disponibles en centros hospitalarios de todos los niveles de atención, otros como los marcadores genéticos no están disponibles para uso clínico en este momento. A pesar de que comparado con la no realización de ningún estudio, se ha descrito que la realización de pruebas farmacogenéticas para asma es potencialmente costo-efectiva,<sup>121</sup> en este momento los estudios que han identificado y reportado características genotípicas como predictores de respuesta a medicamentos controladores para el tratamiento del asma persistente deben ser considerados como preliminares mientras se obtienen estudios prospectivos adicionales con un mayor tamaño de muestra que repliquen sus resultados.

Cuando se toman en conjunto los resultados de esta revisión sistemática de la literatura, se puede concluir que los pacientes que tienen elevados los marcadores de inflamación alérgica (es decir el asma que está mediada preferiblemente por marcadores Th2) o marcadores de enfermedad severa tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta favorable a los ICS, que son el grupo que por mucho tiempo se han considerado como la piedra angular del tratamiento de

los pacientes con asma persistente.<sup>122</sup> La vía inmunológica Th2 con el consecuente aumento en la producción de las citoquinas IL-4, IL-5, e IL-13 tienen un papel fundamental en el inicio y la perpetuación de la inflamación alérgica mediada por eosinófilos y en cambios del músculo liso que contribuyen con la patobiología del asma. Específicamente, los corticoesteroides ejercen muchos de sus efectos benéficos a través de la modulación de esta vía inmunológica Th2, lo que resulta en alteración en la producción de estas citoquinas y en la inflamación asociada con estas citoquinas.<sup>22</sup> Desafortunadamente, utilizando análisis de conglomerados (clusters) para evaluar patrones de granulocitos de lavado broncoalveolar en pacientes pediátricos con asma grave, se ha determinado que sólo una parte de los estos pacientes expresa este fenotipo altamente sensible a los corticoesteroides.

Es importante mencionar que aunque algunas estrategias terapéuticas tales como el uso intermitente de ICS y el uso de macrólidos como la azitromicina han mostrado en diferentes estudios producir efectos favorables en desenlaces clínicamente importantes tales como el tiempo a la primera crisis o exacerbación que requiere manejo con OCS y la probabilidad de progresión a síntomas del tracto respiratorio inferior,<sup>97,123</sup> y estas estrategias terapéuticas están siendo ampliamente utilizadas por los clínicos que tratan a pacientes con asma y/o sibilancias recurrentes, estas estrategias no se incluyeron en la revisión debido a que no se hay estudios que hayan reportado predictores a alguna de estas dos estrategias terapéuticas.

Al interpretar y analizar los resultados de este estudio, es importante tener en cuenta que algunos de estos predictores han sido identificados en estudios observacionales, en lugar de ECAs (cruzados). Aunque varios aspectos metodológicos de estos estudios observacionales deben ser tenidos en cuenta antes de considerar sus resultados tales como el escenario clínico donde se realizó el estudio, el protocolo, las variables y las estrategias utilizadas para controlar los posibles sesgos que se presenten, los predictores identificados pueden ser de utilidad para tomar decisiones clínicas mientras se dispone de RCTs cruzados que confirmen estos hallazgos.

#### **7.4. Discusión general**

El asma pediátrica es una enfermedad que tiene un importante impacto tanto clínico no sólo en los niños que la padecen sino también en sus padres y/o cuidadores y además un considerable impacto económico en el paciente y sus familias, en los sistemas de salud y en la sociedad en general.<sup>1,124</sup> Una gran proporción de esta carga clínica y económica del asma es resultado de un pobre control de la enfermedad, lo que ocasiona un aumento en el uso de servicios de salud por la presencia de síntomas respiratorios frecuentes, consultas médicas no programadas, consultas repetidas al servicio de urgencias y hospitalizaciones; ausentismo escolar y ausentismo laboral por parte de los padres y/o cuidadores de los niños afectados.<sup>2</sup> Aunque los medicamentos contribuyen de forma importante a los costos directos asociados con el asma, a medida que aumenta la severidad de la enfermedad los costos derivados del uso de servicios de salud representan una mayor proporción de los costos directos asociados con el asma.<sup>125</sup> Por lo tanto, estos costos derivados del asma y la gran carga económica relacionada con la enfermedad se pueden disminuir de forma importante si se indica y se usa una terapia controladora de forma adecuada. Debido a la alta prevalencia del asma y a los altos costos asociados con el pobre control de la enfermedad, la elección de una adecuada terapia controladora puede tener un significativo impacto en los costos totales asociados con la enfermedad.<sup>126</sup>

El pobre control del asma es considerado por muchos clínicos e investigadores como una gran paradoja, debido al impresionante avance en el conocimiento a fondo de la fisiopatología de la enfermedad que se ha obtenido en los últimos 20 a

30 años y a la disponibilidad de medicamentos controladores altamente eficaces que tienen un gran potencial en disminuir la inflamación de las vías aéreas y por ende la gran mayoría de síntomas de la enfermedad.<sup>127</sup> El pobre control de la enfermedad se ha reportado de forma consistente no sólo en países latinoamericanos,<sup>36</sup> sino también en países de Norteamérica, Europa, Asia y Oceanía mediante las encuestas AIR (por su sigla en inglés: Asthma Insights and Reality).<sup>128,129</sup> Específicamente, se reportó que, del total de 2184 adultos familiares de niños asmáticos encuestados en 11 países latinoamericanos, 56% reportaron síntomas diurnos, 51% despertares por síntomas nocturnos y más de la mitad reportaron consultas médicas no programadas, atención en el servicio de urgencias u hospitalizaciones por síntomas de asma en el año anterior.<sup>36</sup> En un estudio se reportó que sólo uno de 5 niños (5.8%) con asma en países de Europa occidental cumplieron con todos los criterios de control de asma propuestos en las guías GINA.<sup>129</sup> De forma similar otros estudios como el ISAAC (por su sigla en inglés: International Study of Asthma and Allergies in Childhood), reportó que en Bogotá, Colombia, dependiendo de la edad, entre el 80.9 y el 84.8% de los participantes, tuvieron entre uno a tres crisis o exacerbaciones de asma en el año anterior,<sup>30</sup> y en el estudio POMS (por su sigla en inglés: Patient Outcomes Management Survey) se reportó que el 90% de los niños tenían un inadecuado control del asma.<sup>130</sup>

Aunque las causas de esta gran paradoja debida al pobre control del asma son muy variadas, es importante comentar y analizar algunas de ellas debido al impacto que pueden tener en la práctica clínica. En primer lugar, se han descrito

variaciones no justificadas en la forma como se manejan los pacientes asmáticos en la práctica clínica, sin seguir las recomendaciones de manejo establecidas en Guías de práctica clínica (GPC) de asma basadas en la evidencia de buena calidad metodológica.<sup>131</sup> Por ejemplo, en el estudio realizado en 11 países latinoamericanos mencionado anteriormente, a pesar de que alrededor del 50% de los pacientes reportaron tener síntomas diurnos, despertares por síntomas nocturnos y uso de servicios de salud por síntomas de asma en el año anterior, sólo el 6% de ellos reportaron el uso de ICS, los medicamentos de primera línea recomendados en estas GPC.<sup>36</sup> A este respecto, a pesar de que las causas de la falta de adherencia por parte de los clínicos a seguir las recomendaciones dadas en las GPC son variadas, es importante mencionar factores relacionados con la naturaleza de las GPC o con la evidencia como tal (falta de una estructura comprensible, falta de utilidad en la práctica clínica, falta de aplicabilidad en el medio local, aspectos relacionados con costo-efectividad y falta de evidencia convincente) y con la expectativa en una mejoría de los desenlaces clínicos (si un clínico piensa o cree que una determinada recomendación no va a mejorar o impactar algún desenlace clínico que considera importante, es menos probable que siga esta recomendación).<sup>131,132</sup> En segundo lugar, la forma clínica de la enfermedad, y por tanto los patrones de uso de medicamentos pueden cambiar con la edad, lo que podría dificultar seguir siempre las recomendaciones dadas en las GPC. A este respecto, en comparación con los niños mayores y los adultos, el asma en pacientes preescolares suele tener una forma de presentación más intermitente, menos persistente, con síntomas desencadenados principalmente por infecciones virales del tracto respiratorio,<sup>29</sup> lo que podría dificultar o hacer que



sea menos apropiado por ejemplo el tratamiento continuo con ICS. Probablemente esta es una de las causas de la evidencia que muestra que, con respecto a los niños mayores, en los niños menores de 5 años es más frecuente el uso de SABAs y de corticoesteroides orales que el de ICS, a pesar de que esto no es la recomendación de la mayoría de GPCs.<sup>133,134</sup> En tercer lugar, las percepciones, actitudes y conocimiento del asma por parte de los padres y/o cuidadores de pacientes pediátricos asmáticos es un factor de suma importancia en el grado de control de la enfermedad de los niños.<sup>127</sup> Esto ocurre en primer lugar porque los padres y/o cuidadores son un vínculo clave entre los clínicos y los niños que padecen la enfermedad, y son precisamente los padres y/o cuidadores los que informan al clínico acerca de los síntomas de los niños, con base en los cuales este toma decisiones clínicas con respecto al tratamiento.<sup>127</sup> A este respecto, se ha descrito que los padres y/o cuidadores que perciben que un determinado medicamento controlador no es tan efectivo, es más probable que no lo administren a pesar de la recomendación médica acerca de su aplicación.<sup>135</sup>

Además de los factores mencionados que pueden asociarse con un pobre control del asma, es muy importante tener en cuenta que el asma es un trastorno heterogéneo caracterizado por un gran número de características clínicas, incluyendo la edad de inicio de los síntomas, los desencadenantes, atopia, la frecuencia y gravedad de los síntomas y la respuesta diferente a distintas terapias.<sup>29</sup> Diferentes biomarcadores que caracterizan el patrón inflamatorio, la función pulmonar y el grado de hipereactividad bronquial también pueden ser de utilidad para caracterizar los distintos fenotipos de la enfermedad.<sup>29</sup>

Uno de los objetivos que se busca al intentar mejorar el grado de control de asma en pacientes pediátricos, es disminuir no sólo el número de crisis o exacerbaciones de asma, sino también su severidad, medida como uso de servicios de salud para el tratamiento de estas crisis o exacerbaciones, debido a que como se mencionó anteriormente, los costos derivados del uso de servicios de salud representan una gran y significativa proporción de los costos directos asociados con la enfermedad.<sup>2</sup> Aunque lo ideal es que los pacientes asmáticos no presentaran crisis o exacerbaciones de su enfermedad, en caso de que estas se presenten y sea necesario administrar tratamiento intrahospitalario, sería ideal que los pacientes tuvieran tiempos de estancia cortos y no requirieran manejo en unidades de cuidado intermedio o cuidado intensivo.<sup>136</sup> Para lograr estos objetivos, minimizar la morbilidad y prevenir la mortalidad debidas a estas crisis o exacerbaciones de asma, es importante no sólo una adecuada valoración de su severidad, sino también optimizar la administración de los SABAs y los SCs, los cuales son considerados como el pilar de la terapia farmacológica de las estas crisis o exacerbaciones de la enfermedad.<sup>136</sup> Factores tales como una adecuada elección de estos medicamentos así como una apropiada administración de estos, tienen un papel determinante en dicha optimización.<sup>126</sup> Esta adecuada elección y apropiada administración de la terapia broncodilatadora y anti-inflamatoria sistémica, además de tener implicaciones y consecuencias clínicas, también puede tener consecuencias económicas, debido al ya mencionado importante impacto económico que tienen las crisis o exacerbaciones de asma.

Tal y como se mencionó anteriormente, factores relacionados con la naturaleza de las GPC o con la evidencia como tal, específicamente falta de evidencia convincente y aspectos relacionados con costo-efectividad, se han descrito estar asociados con una falta de adherencia por parte de los clínicos a seguir las recomendaciones dadas en las GPC.<sup>131,132</sup> A este respecto, las revisiones sistemáticas de la literatura, al representar el nivel más alto de evidencia dentro de la jerarquía de la evidencia, son insumos muy importantes y valiosos para las GPC, debido a que aportan, si tienen una buena calidad metodológica, evidencia convincente que puede favorecer a que los clínicos se adhieran a las recomendaciones dadas en estas GPC. Esto ocurre, entre otras cosas, porque las revisiones sistemáticas de la literatura se caracterizan por describir de forma explícita, objetiva y transparente todo el proceso de búsqueda, selección, exclusión y evaluación crítica de la evidencia disponible acerca de un determinado tema. Por lo tanto, es importante mencionar en este punto tres revisiones sistemáticas realizadas por nuestro grupo, con las cuales se aporta evidencia convincente y de buena calidad que permite identificar las terapias controladoras no sólo más efectivas sino también más costo-efectivas que se puede administrar en pacientes pediátricos asmáticos y que son de utilidad para dar las recomendaciones en las GPC basadas en la evidencia acerca del tema.

En la primera, se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar estudios que comparen la eficacia de los ICS en comparación con la eficacia de los antileucotrienos para el tratamiento de pacientes menores de 5 años con asma o con sibilancias recurrentes, considerando el número de episodios sibilantes y

puntajes diarios de síntomas como los desenlaces primarios. Con base en los ECAs con bajo riesgo de sesgo y en los experimentos abiertos con mayor tamaño de muestra se puede concluir que comparados con los antileucotrienos, los ICS se asocian con un mejor control de síntomas, una menor probabilidad de crisis o exacerbaciones y una menor probabilidad de requerir el uso de SCs de rescate. Con esta revisión sistemática de la literatura se puede concluir por lo tanto, que en pacientes preescolares con asma o sibilancias recurrentes, la terapia diaria con ICS parece ser más efectiva que la terapia con antileucotrienos para un mejor control de síntomas y una menor probabilidad de crisis o exacerbaciones de asma, especialmente en pacientes que requieren SCs de rescate, aunque la fuerza de la magnitud debe ser cuantificada en futuros estudios (Anexo1 ).<sup>137</sup>

Como complemento a la primera revisión sistemática, la segunda es una revisión sistemática de la literatura con meta-análisis publicada con la Colaboración Cochrane, que tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los antileucotrienos para el tratamiento de pacientes preescolares con sibilancias inducidas por virus, un fenotipo de asma que se caracteriza por la presencia de síntomas asociados exclusivamente con infecciones virales respiratorias. El desenlace primario fue el número de niños con uno o más episodios inducidos por virus que requirieron uno o más tratamientos con SCs de rescate. Para el tratamiento con terapia de mantenimiento con montelukast, los datos específicos obtenidos de un solo estudio, pertenecientes sólo a participantes con fenotipo sibilancias inducidas por virus, comparado con placebo, el tratamiento con montelukast diario no mostró una reducción estadísticamente significativa en el

número de episodios sibilantes que requirieron manejo con SCs de rescate (OR: 1.20, IC 95%: 0.70 a 2.06, evidencia de calidad moderada). Para el tratamiento con montelukast intermitente, comparado con placebo, los datos agrupados no mostraron una reducción estadísticamente significativa en el número de episodios sibilantes que requieren SCs de rescate (OR: 0.77, IC 95%: 0.48 a 1.25, evidencia de calidad moderada). Con esta revisión por lo tanto se concluye que en niños preescolares con el fenotipo de asma denominado sibilancias inducidas por virus, no hay evidencia de beneficio asociado con la terapia de mantenimiento o intermitente con anileucotrienos (montelukast) comparado con placebo, para reducir el número de niños con uno o más episodios inducidos por virus que requieren SCs de rescate y poca evidencia de beneficio clínico significativo para otros desenlaces secundarios. (Anexo 2).<sup>64</sup>

La tercera, es una revisión sistemática de la literatura diseñada para identificar toda la evidencia disponible que evalúe la costo-efectividad de las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento del asma. Se identificaron un total de 72 estudios, encontrando que para el tratamiento del asma persistente, el uso de ICS es costo-efectivo cuando se compara con el uso de antileucotrienos. En pacientes con un inadecuado control del asma recibiendo tratamiento con ICS, la adición de un broncodilatador de acción prolongada es costo-efectiva, especialmente cuando el broncodilatador de acción prolongada es formoterol y se utiliza tanto como terapia controladora, como terapia aliviadora. En pacientes con asma alérgica severa persistente, el omalizumab podría ser una opción terapéutica costo-efectiva en ciertos subgrupos de pacientes con formas severas de la enfermedad. Las

principales variables identificadas que definen la costo-efectividad de las diferentes terapias farmacológicas (drivers of the cost-effectiveness) son el costo y la tasa de crisis o exacerbaciones de asma, el costo y la tasa de uso de medicamentos para asma, el riesgo de mortalidad por asma y la tasa de utilización de recursos en salud por asma. Se concluye que los resultados de la mayoría de los estudios de costo-efectividad apoyan y están de acuerdo con las recomendaciones de las principales y más recientes Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo del asma tanto en pacientes pediátricos como adultos (Anexo 3).<sup>138</sup>

Teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas anteriormente, se hace evidente que un adecuado manejo tanto del asma aguda como del asma crónica en pacientes pediátricos es posible que tenga un efecto positivo no sólo en desenlaces clínicos, sino también económicos. Específicamente, aportar evidencia que permita una adecuada y temprana elección de la mejor terapia controladora para el manejo del asma persistente y evidencia que facilite una adecuada elección y una apropiada administración de la terapia broncodilatadora y anti-inflamatoria sistémica en pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma, puede contribuir a manejar la enfermedad de una forma más eficiente, es decir, logrando los mejores resultados con los recursos disponibles.

Los resultados del presente trabajo permiten dar recomendaciones concretas en la toma de decisiones sanitarias para lograr un manejo más eficiente y costo-efectivo del asma pediátrica, tanto aguda como crónica. Específicamente, administrando la terapia broncodilatadora via IDM+S y prednisolona para el tratamiento de las crisis

y exacerbaciones de asma y teniendo en cuenta características clínicas y biomarcadores para elegir la terapia controladora en el manejo crónico de la enfermedad, es posible que se logre impactar de forma positiva tanto desenlaces clínicamente importantes, como desenlaces económicos. Los estudios que se presentan en el presente trabajo muestran resultados que permiten manejar el asma pediátrica, tanto aguda como crónica, de una manera más eficiente, es decir, procurando lograr el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados. Los resultados del presente trabajo aportan evidencia que permiten dar recomendaciones que pueden contribuir no sólo a disminuir la carga de enfermedad del asma en la población pediátrica y a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y de todo su entorno familiar, sino también a disminuir los costos derivados del asma y la alta carga económica que conlleva la enfermedad, en especial en países de bajos y medianos ingresos.

## 7.5. Limitaciones

Los dos estudios de costo-efectividad mencionados tiene limitaciones que hay que tener en cuenta antes de interpretar y aplicar sus resultados y hallazgos. En primer lugar, las tasas de utilización de recursos y los costos unitarios utilizados en los modelos de los dos estudios fueron obtenidos de un único centro hospitalario y podrían no ser representativas de las del país entero. Sin embargo, estos datos fueron obtenidos de un centro hospitalario que atiende a las principales y más representativas aseguradoras de salud de Colombia y además fueron incluidos en amplios análisis de sensibilidad. En segundo lugar, las diferencias en los costos derivados de las intervenciones evaluadas podrían deberse a una imprecisión en sus estimaciones debido a que los 95% UI se superponen. Por lo tanto, no se podría tener al menos un 95% de confianza sobre cuál es la mejor intervención en cuanto a su valor económico.

Al interpretar y analizar los resultados del estudio que tiene por objeto identificar predictores de respuesta a tratamiento a asma, es importante tener en cuenta que algunos de estos predictores han sido identificados en estudios observacionales, en lugar de ECAs (cruzados). Aunque varios aspectos metodológicos de estos estudios observacionales deben ser tenidos en cuenta antes de considerar sus resultados tales como el escenario clínico donde se realizó el estudio, el protocolo, las variables y las estrategias utilizadas para controlar los posibles sesgos que se presenten, los predictores identificados pueden ser de utilidad para tomar decisiones clínicas mientras se dispone de RCTs cruzados que confirmen estos hallazgos. Adicionalmente, es importante mencionar que en caso de presentarse



una respuesta inadecuada o parcial a una determinada terapia utilizando los predictores identificados en la presente revisión, la terapia debe ser reforzada o cambiada en un período de tiempo que puede variar entre 1 a 3 meses. También es importante tener en cuenta que algunos de los estudios incluidos en la revisión analizaron pacientes preescolares con síntomas intermitentes, los cuales por tanto podrían ser pacientes sibilantes transitorios en lugar de pacientes con asma persistente. Por último, a pesar de que en esta revisión se realizó una búsqueda detallada en las bases de datos electrónicas mencionadas, la mayoría de los estudios incluidos se identificaron a través de la revisión de referencias bibliográficas de los estudios elegibles, lo cual hace probable que en la revisión no se hayan incluido algunos estudios relevantes.

## **7.6. Futuros desarrollos o líneas de investigación**

Es importante que se realicen futuros estudios de costo-efectividad que comparen dos o más alternativas sobre la base de sus costos y sus resultados o beneficios, que incorporen tasas de utilización de recursos y costos que sean obtenidos de diferentes fuentes para de esta forma asegurar una mayor representatividad de todo el país, e idealmente incorporar estos mismos datos de otros países con diferentes niveles de ingresos económicos, para de esta manera hacer comparaciones de costo-efectividad entre diferentes países que permitan a los tomadores de decisiones generar políticas en salud que tengan un mayor alcance e impacto.

Adicionalmente, con el objeto de proporcionar evidencia adicional en el campo de la medicina personalizada, es importante identificar predictores adicionales de respuesta a tratamiento en asma realizando estudios de ómica (omic studies), que aunque no tienen por el momento una amplia aplicación en la práctica clínica diaria, tienen un gran potencial para manejar el asma de una forma más precisa y eficiente.

## 7.7. Aplicaciones

Los resultados del presente trabajo aportan evidencia que permiten dar recomendaciones y tomar decisiones que pueden contribuir no sólo a disminuir la carga de enfermedad del asma en la población pediátrica y a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y de todo su entorno familiar, sino también a disminuir los costos derivados del asma y la alta carga económica que tiene la enfermedad, especialmente en Colombia y otros países con economías similares. Específicamente, según nuestros hallazgos y resultados, al recomendar en la gran mayoría de pacientes pediátricos usar IDM+S en lugar de NEB para administrar salbutamol y prednisolona en lugar de dexametasona para tratar crisis o exacerbaciones de asma, se está procurando brindar un mayor nivel de salud a partir de unos recursos dados, es decir se está manejando la enfermedad de una forma más eficiente. Esto ocurre porque, según nuestros hallazgos y resultados, eligiendo estas alternativas en lugar de sus comparadores, se están evitando un mayor número de hospitalizaciones, con menores costos totales asociados.

Adicionalmente, también según nuestros hallazgos y resultados, administrar cada una de las terapias controladoras con las que contamos en la actualidad para tratar el asma persistente de una forma dirigida, precisa y efectiva, es decir teniendo en cuenta ciertas características de pacientes y biomarcadores, muchos de ellos fácilmente medibles y obtenibles en cualquier nivel de atención, permite manejar el asma crónica de una forma más eficiente, pues facilita que estas terapias controladoras se administren de forma temprana a los pacientes que tienen una mayor probabilidad de beneficiarse con ellas. Este hecho podría

favorecer no sólo una mayor eficacia de estas terapias, sino también una menor posibilidad de que se presenten efectos adversos con su administración.



## 8. CONCLUSIONES

### **8.1. Trabajo No. 1: Inhaladores de dosis medida vs. nebulizadores para la administración de salbutamol para el tratamiento de exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad**

En Colombia, un país de medianos ingresos, comparado con la NEB, la administración de salbutamol vía IDM+S es una alternativa costo-efectiva y dominante, debido a que se asocia con una menor probabilidad de hospitalización y unos menores costos totales de tratamiento. Sin embargo, al tomar la decisión con respecto a la mejor alternativa terapéutica, es importante tener en cuenta las utilidades de los pacientes y/o sus padres y cuidadores, pudiendo ser la NEB la alternativa de elección en los pacientes pequeños que tienen un importante nivel de dificultad respiratoria.

## **8.2. Trabajo No. 2: Dexametasona vs. prednisolona para el tratamiento de las exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos: análisis de costo-efectividad**

En Colombia, un país de medianos ingresos, comparado con el uso de dexametasona oral, el uso de es una alternativa costo-efectiva y dominante, debido a que se asocia con una probabilidad de hospitalización similar y unos menores costos totales de tratamiento. Sin embargo, al tomar la decisión con respecto a la mejor alternativa terapéutica, es importante tener en cuenta las utilidades de los pacientes, pudiendo ser la dexametasona la alternativa de elección en los pacientes con exacerbaciones recurrentes de asma que tienen efectos adversos como emesis, o mala adherencia a la terapia con prednisolona.



### **8.3. Trabajo No. 3: Predictores de respuesta a medicamentos para el tratamiento del asma pediátrica: una revisión sistemática de la literatura**

Esta revisión sistemática de la literatura identifica una combinación de características de pacientes y biomarcadores que pueden ayudar a elegir una terapia más precisa y efectiva para tratar el asma en pacientes pediátricos. Estas características y biomarcadores pueden ser de utilidad para identificar los pacientes que tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta clínica favorable a los ICS, o a los anti-leucotrienos como terapias de primera línea; al aumento de dosis de ICS, o a la adición de broncodilatadores de acción prolongada o de antileucotrienos como terapia de segunda línea; o al omalizumab como terapia para pacientes con asma alérgica severa.

#### **8.4. Conclusiones generales**

- Las evaluaciones económicas, específicamente los estudios de costo-efectividad, y las revisiones sistemáticas de la literatura son dos clases de estudios agregativos útiles para proporcionar evidencia que favorece manejar el asma pediátrica tanto aguda como crónica de una manera más eficiente.
- La evidencia presentada puede contribuir no sólo a disminuir la carga de enfermedad del asma en la población pediátrica y a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados y de todo su entorno familiar, sino también a disminuir los costos derivados del asma y la alta carga económica que conlleva la enfermedad, en especial en países de bajos y medianos ingresos.
- El poder recomendar el uso de IDM+S en lugar de NEB para administrar salbutamol, y el uso de prednisolona en lugar de dexametasona para tratar crisis o exacerbaciones de asma con base en resultados de estudios de costo-efectividad, y el uso de ciertas características de los pacientes y biomarcadores para ayudar a elegir una terapia más precisa y efectiva para tratar el asma en pacientes pediátricos con base en una revisión sistemática de literatura, muestra que estos dos tipos de estudios son útiles como una ayuda para procurar el máximo nivel de salud a partir de unos recursos dados.




## 9. ANEXOS

### **9.1. Anexo 1: Publicación estudio:**

Jose A. Castro-Rodriguez, **Carlos E. Rodriguez-Martinez**, Francine M. Ducharme. **Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review.** *Pediatric Pulmonology* 2018; 53: 1670-77.<sup>137</sup>

**REVIEW**

# Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review

Jose A. Castro-Rodriguez MD, PhD<sup>1</sup>  | Carlos E. Rodriguez-Martinez MD, MSc<sup>2,3</sup>  | Francine M. Ducharme MD<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Pulmonology and Cardiology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup> Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Critical Care Medicine, School of Medicine, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup> Departments of Pediatrics and of Social and Preventive Sciences, University of Montreal, Montreal, Canada

<sup>5</sup> Research Centre, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

## Correspondence

Jose A. Castro Rodriguez, MD, PhD,  
Department of Pediatric Pulmonology and Cardiology, Division of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Lira 44, 1er Piso, casilla 114-D, Santiago, Chile.  
Email: jacastro17@hotmail.com

## Abstract

**Background:** Most international asthma guidelines recommend that children  $\leq 5$  years with asthma or recurrent wheezing be treated with daily low- moderate dose inhaled corticosteroids (ICS) as the preferred controller and leukotriene receptor antagonists (LTRA) as alternative therapy. There is no systematic review comparing the efficacy of ICS versus LTRA monotherapy in this age group.

**Objective:** To compare the efficacy of daily ICS versus LTRA in preschoolers with asthma or recurrent wheezing.

**Methods:** Randomized, prospective, controlled trials published by December 2017, with a minimum of 3-month therapy with daily ICS versus LTRA were identified. The co-primary outcomes were the number of wheezing episodes and daily symptom score. Secondary outcomes included unscheduled emergency visits, need of rescue systemic corticosteroids (SC), hospitalization for exacerbations, lung function, and adverse effects.

**Results:** Of 29 trials identified, six studies ( $n = 3204$  patients, 62% males, age range: 6-54 months) met the inclusion criteria; two were at low risk of bias. Five pertained to children with asthma; one to those with recurrent wheezing. No outcomes were similarly reported in the six studies, preventing meta-analysis. Based on trials at lowest risk of bias and the largest open-labelled studies, ICS was associated with better control of symptoms and less exacerbations than LTRA. And also less need for rescue SC. Insufficient data of high quality prevented firm conclusions on other secondary outcomes.

**Conclusions:** In preschoolers with asthma or recurrent wheezing, daily ICS appears more effective than daily LTRA for improving symptom control and decreasing exacerbations, particularly those requiring rescue SC, although the magnitude of benefit remains to be quantified.

## KEYWORDS

inhaled corticosteroids, meta-analysis, montelukast, persistent asthma, preschoolers, systematic review

**9.2. Anexo 2: Publicación estudio:** Brodlie M, Gupta A, **Rodriguez-Martinez CE**, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. **Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children (Review)**. Cochrane Database Syst Rev 2015 Oct 19;2015(10):CD008202.<sup>64</sup>

# Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children (Review)

Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2015, Issue 10

<http://www.thecochranelibrary.com>

**WILEY**

---

Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children (Review)  
Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.



**9.3. Anexo 3: Publicación estudio: Carlos E. Rodriguez-Martinez, Monica P.**

Sossa-Briceño, Jose A. Castro-Rodriguez. **Cost Effectiveness of  
Pharmacological Treatments for Asthma: A Systematic Review.**

*PharmacoEconomics* 2018; 36: 1165-1200.<sup>138</sup>

# Cost Effectiveness of Pharmacological Treatments for Asthma: A Systematic Review

Carlos E. Rodriguez-Martinez<sup>1,2</sup>  · Monica P. Sossa-Briceño<sup>3</sup> · Jose A. Castro-Rodriguez<sup>4</sup>

© Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018

## Abstract

**Objective** The objective of this article was to summarize the findings of all the available studies on alternative pharmacological treatments for asthma and assess their methodological quality, as well as to identify the main drivers of the cost effectiveness of pharmacological treatments for the disease.

**Methods** A systematic review of the literature in seven electronic databases was conducted in order to identify all the available health economic evidence on alternative pharmacological treatments for asthma published up to April 2017. The reporting quality of the included studies was assessed using the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement.

**Results** A total of 72 studies were included in the review, classified as follows: medications for acute asthma treatment ( $n = 5$ , 6.9%); inhaled corticosteroids (ICS) administered alone or in conjunction with long-acting  $\beta$ -agonists (LABA) or tiotropium for chronic asthma treatment ( $n = 38$ , 52.8%); direct comparisons between different combinations of ICS, ICS/LABA, leukotriene receptor antagonists (LTRA), and sodium cromoglycate for chronic asthma treatment ( $n = 14$ , 19.4%); and omalizumab for chronic asthma treatment ( $n = 15$ , 20.8%). ICS were reported to be cost effective when compared with LTRA for the management of persistent asthma. In patients with inadequately controlled asthma taking ICS, the addition of long-acting  $\beta$ -agonist (LABA) preparations has been demonstrated to be cost effective, especially when combinations of ICS/LABA containing formoterol are used for both maintenance and reliever therapy. In patients with uncontrolled severe persistent allergic asthma, omalizumab therapy could be cost effective in a carefully selected subgroup of patients with the more severe forms of the disease. The quality of reporting in the studies, according to the CHEERS checklist, was very uneven. The main cost-effectiveness drivers identified were the cost or rate of asthma exacerbations, the cost or rate of the use of asthma medications, the asthma mortality risk, and the rate of utilization of health services for asthma.

**Conclusions** The present findings are in line with the pharmacological recommendations for stepwise management of asthma given in the most recent evidence-based clinical practice guidelines for the disease. The identified reporting quality of the available health economic evidence is useful for identifying aspects where there is room for improvement in future asthma cost-effectiveness studies.

---

✉ Carlos E. Rodriguez-Martinez  
carerodriguezmar@unal.edu.co

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 45 No. 26–85, Bogota, Colombia

<sup>2</sup> Department of Pediatric Pulmonology and Pediatric Critical Care Medicine, School of Medicine, Universidad El Bosque, Av. Cra 9 No. 131A–02, Bogota, Colombia

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 45 No. 26–85, Bogota, Colombia

<sup>4</sup> Division of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Catolica de Chile, Av Libertador Bernardo O'Higgins 340, Santiago, Región Metropolitana, Chile



## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2014;18:1269-78.
2. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma research and practice 2017;3:1.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
4. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. The Journal of pediatrics 2004;145:172-7.
5. Doan Q, Shefrin A, Johnson D. Cost-effectiveness of metered-dose inhalers for asthma exacerbations in the pediatric emergency department. Pediatrics 2011;127:e1105-11.
6. Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. The Journal of pediatrics 2000;136:497-502.
7. Spin P, Sketris I, Hill-Taylor B, Ward C, Hurley KF. A Cost Analysis of Salbutamol Administration by Metered-Dose Inhalers with Spacers versus Nebulization for Patients with Wheeze in the Pediatric Emergency Department: Evidence from Observational Data in Nova Scotia. Cjem 2017;19:1-8.

8. Staggs L, Peek M, Southard G, et al. Evaluating the length of stay and value of time in a pediatric emergency department with two models by comparing two different albuterol delivery systems. *Journal of medical economics* 2012;15:704-11.
9. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013:Cd000052.
10. Turner MO, Gafni A, Swan D, FitzGerald JM. A review and economic evaluation of bronchodilator delivery methods in hospitalized patients. *Archives of internal medicine* 1996;156:2113-8.
11. Cotterell EM, Gazarian M, Henry RL, O'Meara MW, Wales SR. Child and parent satisfaction with the use of spacer devices in acute asthma. *Journal of paediatrics and child health* 2002;38:604-7.
12. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PloS one* 2012;7:e35797.
13. BTS 219. British Guideline on the Management of Asthma. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2007. <http://www.sign.ac.uk/guidelines>. Accessed January 28, 2020.
14. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007:Cd000195.
15. Emerman CL, Cydulka RK, Crain EF, Rowe BH, Radeos MS, Camargo CA, Jr. Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma

among children presenting to the emergency department. *The Journal of pediatrics* 2001;138:318-24.

16. Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *The Journal of pediatrics* 2001;139:20-6.

17. Cronin J, Kennedy U, McCoy S, et al. Single dose oral dexamethasone versus multi-dose prednisolone in the treatment of acute exacerbations of asthma in children who attend the emergency department: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:141.

18. Gates A, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for Croup in Children. *JAMA pediatrics* 2019;173:595-6.

19. Gordon S, Tompkins T, Dayan PS. Randomized trial of single-dose intramuscular dexamethasone compared with prednisolone for children with acute asthma. *Pediatric emergency care* 2007;23:521-7.

20. Altamimi S, Robertson G, Jastaniah W, et al. Single-dose oral dexamethasone in the emergency management of children with exacerbations of mild to moderate asthma. *Pediatric emergency care* 2006;22:786-93.

21. Greenberg RA, Kerby G, Roosevelt GE. A comparison of oral dexamethasone with oral prednisone in pediatric asthma exacerbations treated in the emergency department. *Clinical pediatrics* 2008;47:817-23.

22. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine* 2012;18:716-25.

23. Breuer O, Shoseyov D, Kerem E, Brooks R. Implementation of a Policy Change: Replacement of Nebulizers by Spacers for the Treatment of Asthma in Children. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2015;17:421-4.
24. Dhuper S, Chandra A, Ahmed A, et al. Efficacy and cost comparisons of bronchodilator administration between metered dose inhalers with disposable spacers and nebulizers for acute asthma treatment. *The Journal of emergency medicine* 2011;40:247-55.
25. Cruz Á A, Stelmach R, Ponte EV. Asthma prevalence and severity in low-resource communities. *Current opinion in allergy and clinical immunology* 2017;17:188-93.
26. Andrews AL, Wong KA, Heine D, Scott Russell W. A cost-effectiveness analysis of dexamethasone versus prednisone in pediatric acute asthma exacerbations. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2012;19:943-8.
27. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;109:410-8.
28. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2016;138:1608-18.e12.
29. Pajor NM, Guilbert TW. Personalized Medicine and Pediatric Asthma. *Immunology and allergy clinics of North America* 2019;39:221-31.
30. Garcia E, Aristizabal G, Vasquez C, Rodriguez-Martinez CE, Sarmiento OL, Satizabal CL. Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms

in school children aged 6-7 and 13-14 yr old in Bogotá, Colombia. *Pediatric allergy and immunology* : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 2008;19:307-14.

31. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.

32. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet (London, England)* 2006;368:733-43.

33. Dennis R, Caraballo L, García E, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Annals of allergy, asthma & immunology* : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2004;93:568-74.

34. Dennis RJ, Caraballo L, García E, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC pulmonary medicine* 2012;12:17.

35. Rodriguez Martinez C, Sossa M, Goss CH. Factors associated with severe disease in a population of asthmatic children of Bogota, Colombia. *The Journal of asthma* : official journal of the Association for the Care of Asthma 2008;45:141-7.

36. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 2005;17:191-7.



37. Bergquist P, Crompton GK. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *The European respiratory journal* 2001;18:248.
38. Reyes MA ADG, Leal Quevedo FJ. Neumología Pediátrica. Infección, Alergia y Enfermedad Respiratoria en el Niño In: Panamericana EM, ed. Quinta edición ed. Bogotá; 2006:465-81.
39. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172:1253-8.
40. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;111:661-75; quiz 76.
41. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2003;33:573-8.
42. Lau S, Nickel R, Niggemann B, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatric respiratory reviews* 2002;3:265-72.
43. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171:231-7.

44. Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;181:1200-6.
45. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
46. Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;127:1505-12.e14.
47. von Mutius E. Trajectories of childhood wheeze. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;127:1513-4.
48. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatric respiratory reviews* 2011;12:160-4.
49. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. The New England journal of medicine* 1995;332:133-8.
50. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
51. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;59:563-8.

52. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *The European respiratory journal* 2003;21:834-41.
53. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *The European respiratory journal* 2008;32:585-92.
54. Bhatt JM, Smyth AR. The management of pre-school wheeze. *Paediatric respiratory reviews* 2011;12:70-7.
55. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *The European respiratory journal* 2008;32:1096-110.
56. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatric pulmonology* 2007;42:407-20.
57. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000: Cd001107.
58. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Archives of disease in childhood* 1995;72:317-20.
59. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171:315-22.

60. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Archives of disease in childhood* 1990;65:407-10.
61. Garcia-Marcos L, Martinez FD. Multitrigger versus episodic wheeze in toddlers: new phenotypes or severity markers? *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:489-90.
62. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:519-26.e1-7.
63. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2010;99:56-60.
64. Brodlië M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, Castro-Rodriguez JA, Ducharme FM, McKean MC. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;2015:Cd008202.
65. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing. *Pediatric pulmonology* 2011;46:1175-81.
66. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:1403-6.

67. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;114:1282-7.
68. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *The European respiratory journal* 2003;22:767-71.
69. Caudri D, Wijga A, CM AS, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124:903-10.e1-7.
70. Brand PL. The Asthma Predictive Index: not a useful tool in clinical practice. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;127:293-4.
71. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;127:1466-72.e6.
72. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Rodríguez-Martínez CE. The asthma predictive index remains a useful tool to predict asthma in young children with recurrent wheeze in clinical practice. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;127:1082-3.
73. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *The New England journal of medicine* 2006;354:1985-97.

74. Expert Panel Report 3 (EPR 3): guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007. Available at: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm)

Date last updated: August 28, 2007. (Fecha consulta: marzo 29 de 2020). .

75. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Custovic A. Infantile and preschool asthma. In: Carlsen K-H and Gerritsen J (editors). PAEDIATRIC ASTHMA. Eur Respir Monogr. Norwich, UK, Copyright ERS 2012; 56:10-21. .

76. Becker AB. Asthma in the preschool child: still a rose by any other name? The Journal of allergy and clinical immunology 2008;122:1136-7.

77. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. The American review of respiratory disease 1992;146:888-94.

78. Kuehni CE, Frey U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. The European respiratory journal 2002;20:880-9.

79. Vasbinder E, Dahhan N, Wolf B, et al. The association of ethnicity with electronically measured adherence to inhaled corticosteroids in children. European journal of clinical pharmacology 2013;69:683-90.

80. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Jr., et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Pediatric pulmonology 2011;46:1-17.

81. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways

obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54:103-7.

82. Leone FT, Mauger EA, Peters SP, et al. The utility of peak flow, symptom scores, and beta-agonist use as outcome measures in asthma clinical research. *Chest* 2001;119:1027-33.

83. Yu IT, Wong TW, Li W. Using child reported respiratory symptoms to diagnose asthma in the community. *Archives of disease in childhood* 2004;89:544-8.

84. Brouwer AF, Roorda RJ, Brand PL. Home spirometry and asthma severity in children. *The European respiratory journal* 2006;28:1131-7.

85. Joseph-Bowen J, de Klerk NH, Firth MJ, Kendall GE, Holt PG, Sly PD. Lung function, bronchial responsiveness, and asthma in a community cohort of 6-year-old children. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;169:850-4.

86. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* 2002;57:120-6.

87. Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005;94:366-71.

88. Verini M, Peroni DG, Rossi N, et al. Functional assessment of allergic asthmatic children while asymptomatic. *Allergy and asthma proceedings* 2006;27:359-64.

89. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1997;100:452-7.
90. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergadá I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatric pulmonology* 2004;37:111-5.
91. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *The New England journal of medicine* 2012;367:904-12.
92. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ (Clinical research ed)* 2003;326:621.
93. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics* 2011;128:e1147-54.
94. Robinson CA. FDA's recommendations on the use of long-acting  $\beta_2$  agonists in the management of asthma. *The Annals of pharmacotherapy* 2010;44:1651-4.
95. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124:1210-6.
96. Thomas A, Lemanske RF, Jr., Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:915-24; quiz 25-6.



97. Martínez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2011;377:650-7.
98. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2006;117:563-70.
99. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F. [Economic assessment in medicine]. *Medicina clinica* 2004;122:379-82.
100. Sacristán JA, Rovira J, Ortún V, García-Alonso F, Prieto L, Antoñanzas F. [Utilization of economic assessments of health interventions]. *Medicina clinica* 2004;122:789-95.
101. Higgins AM, Harris AH. Health economic methods: cost-minimization, cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit evaluations. *Critical care clinics* 2012;28:11-24, v.
102. Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badia X, Antoñanzas F, del Llano J. [Analysis of costs and results of the economic assessment of health interventions]. *Medicina clinica* 2004;122:423-9.
103. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badia X, Cobo E, García Alonso F. [Methods to perform economic assessments of health interventions]. *Medicina clinica* 2004;122:578-83.
104. Antoñanzas F. [Economic evaluation papers in Gaceta Sanitaria: some reflections]. *Gaceta sanitaria* 2003;17:351-2.

105. 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 Republica de Colombia. Available from: [http://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPM CadenaComercializacionCircu2yPA\\_028\\_2\\_2.aspx](http://web.sispro.gov.co/WebPublico/Consultas/ConsultarCNPM CadenaComercializacionCircu2yPA_028_2_2.aspx) (last accessed 15 January 2020).
106. Banco de la Republica, Colombia. Series estadísticas. Tasas de cambio. Santa Fe de Bogota: Banco de la Republica; 2011. Available: [http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see\\_ts\\_cam.htm](http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_cam.htm) (last accessed 19 January 2020).
107. 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. *Medical care* 1994;32:150-63.
108. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, O'Brien BJ. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* 2002;22:290-308.
109. Luce BR, Shih YC, Claxton K. Introduction. Bayesian approaches to technology assessment and decision making. *International journal of technology assessment in health care* 2001;17:1-5.
110. Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making* 1998;18:S68-80.

111. Nitchingham D, Hawcutt D, Fernandes R, et al. Efficacy of Dexamethasone or prednisolone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. Presented at: 2019 International European Respiratory Society Congress; 2019.
112. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Metered-dose inhalers vs nebulization for the delivery of albuterol in pediatric asthma exacerbations: A cost-effectiveness analysis in a middle-income country. *Pediatric pulmonology* 2020;55:866-73.
113. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Dexamethasone or prednisolone for asthma exacerbations in children: A cost-effectiveness analysis. *Pediatric pulmonology* 2020;55:1617-23.
114. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Predictors of response to medications for asthma in pediatric patients: A systematic review of the literature. *Pediatric pulmonology* 2020;55:1320-31.
115. Mason N, Roberts N, Yard N, Partridge MR. Nebulisers or spacers for the administration of bronchodilators to those with asthma attending emergency departments? *Respiratory medicine* 2008;102:993-8.
116. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, et al. A Randomized Trial of Single-Dose Oral Dexamethasone Versus Multidose Prednisolone for Acute Exacerbations of Asthma in Children Who Attend the Emergency Department. *Annals of emergency medicine* 2016;67:593-601.e3.
117. Paniagua N, Lopez R, Muñoz N, et al. Randomized Trial of Dexamethasone Versus Prednisone for Children with Acute Asthma Exacerbations. *The Journal of pediatrics* 2017;191:190-6.e1.

118. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *The Journal of pediatrics* 2000;136:298-303.
119. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. *The Medical journal of Australia* 2008;189:306-10.
120. Butler K, Cooper WO. Adherence of pediatric asthma patients with oral corticosteroid prescriptions following pediatric emergency department visit or hospitalization. *Pediatric emergency care* 2004;20:730-5.
121. Wu AC, Gay C, Rett MD, Stout N, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Pharmacogenomic test that predicts response to inhaled corticosteroids in adults with asthma likely to be cost-saving. *Pharmacogenomics* 2015;16:591-600.
122. Szeffler SJ, Martin RJ. Lessons learned from variation in response to therapy in clinical trials. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;125:285-92; quiz 93-4.
123. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauer DT, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:2034-44.
124. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *The New England journal of medicine* 1992;326:862-6.

125. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *The European respiratory journal* 2002;19:61-7.
126. Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002;20:183-94.
127. Gustafsson PM, Watson L, Davis KJ, Rabe KF. Poor asthma control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice. *International journal of clinical practice* 2006;60:321-34.
128. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;114:40-7.
129. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *The European respiratory journal* 2000;16:802-7.
130. Holt S, Kljakovic M, Reid J. Asthma morbidity, control and treatment in New Zealand: results of the Patient Outcomes Management Survey (POMS), 2001. *The New Zealand medical journal* 2003;116:U436.
131. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *Jama* 1999;282:1458-65.
132. Cochrane LJ, Olson CA, Murray S, Dupuis M, Tooman T, Hayes S. Gaps between knowing and doing: understanding and assessing the barriers to optimal health care. *The Journal of continuing education in the health professions* 2007;27:94-102.

133. Rodriguez-Martinez CE, Nino G, Castro-Rodriguez JA. Cost-utility analysis of daily versus intermittent inhaled corticosteroids in mild-persistent asthma. *Pediatric pulmonology* 2015;50:735-46.
134. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;110:58-64.
135. Lim SH, Goh DY, Tan AY, Lee BW. Parents' perceptions towards their child's use of inhaled medications for asthma therapy. *Journal of paediatrics and child health* 1996;32:306-9.
136. Pardue Jones B, Fleming GM, Otilio JK, Asokan I, Arnold DH. Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2016;53:607-17.
137. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. *Pediatric pulmonology* 2018;53:1670-7.
138. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Cost Effectiveness of Pharmacological Treatments for Asthma: A Systematic Review. *PharmacoEconomics* 2018;36:1165-200.