



Farmacoeconomía aplicada al asma

Autora

Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor. Peset. Valencia, España

Correspondencia

Eva Martínez Moragón

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Doctor Peset

Av. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia, España

E-mail: evamartinezmoragon@gmail.com

Resumen

El asma es un problema de salud pública que implica una carga económica importante no solo para el paciente, sino también para el sistema sanitario. El coste aumenta con la edad del paciente y con la gravedad del asma, pero especialmente según el nivel de control. Independientemente de su gravedad, los pacientes mal controlados consumen más recursos (medicamentos, consultas médicas, urgencias y hospitalizaciones) y tienen más limitaciones en sus actividades diarias. La evaluación económica es una herramienta que puede permitir incorporar la eficiencia en la toma de decisiones sanitarias, si bien para ello es imprescindible identificar los costes relevantes y realizar una adecuada medición de los mismos. Aunque los pacientes con asma grave no controlada son solo una pequeña proporción dentro de los asmáticos (alrededor de un 3,9% de los que seguimos en nuestras consultas), son responsables de la mayoría de los recursos consumidos. Tras la introducción en el mercado de biológicos orientados al tratamiento del asma grave no controlada, existe gran interés por conocer el impacto farmacoeconómico que conlleva el empleo de estas terapias.

Introducción

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más comunes en todo el mundo y los últimos datos indican que su prevalencia aumenta tanto en niños como en adultos¹. Desde hace tiempo se conoce que genera una importante utilización de recursos sanitarios y unas fuertes pérdidas sociales². Las cifras estimadas de costes anuales que ocasiona son de 19,3 billones de euros en Europa³ y 56 billones en EE.UU. En España las estimaciones efectuadas antes de la introducción de biológicos en el tratamiento hablaban de 1.480 millones de euros si se considera el diagnóstico certero de asma y de 3.002 millones de euros si se considera el diagnóstico solo por la clínica⁴; lógicamente, en este momento las evaluaciones económicas referidas al asma deben ser distintas, debido al incremento del coste farmacológico que supone la adición de los fármacos biológicos.

Diversos estudios ponen de manifiesto que la carga de la enfermedad no está necesariamente asociada con el asma en sí misma, sino con su falta de control. Los efectos negativos de un inadecuado control del asma van desde un incremento en el riesgo de exacerbaciones o en el número de visitas a urgencias hasta en hospitalizaciones y muerte⁴⁻⁸. De hecho, los pacientes asmáticos no controlados presentan mayores costes y peor calidad de vida que los controlados⁹. En este sentido, con los biológicos que sirven para mejorar el control de los asmáticos graves conseguiríamos que los costes derivados de esta falta de control disminuyesen.

Se han publicado numerosos trabajos para cuantificar los costes del asma (o carga económica de la enfermedad), que confirman el importante impacto económico asociado a esta patología. Algunos estudios han resaltado que los principales costes de la enfermedad son los costes directos sanitarios (especialmente las hospitalizaciones y el coste farmacológico)⁴, mientras que otros han identificado fuertes pérdidas laborales (absentismo, bajas laborales temporales y permanentes)⁹. Las causas de estas discrepancias podrían deberse a diferencias metodológicas entre los estudios (distintas poblaciones y distintos métodos de medición de las pérdidas) o bien a que la diferencia temporal que existe

entre los trabajos hable de que estamos consiguiendo en España una evolución más adecuada de las personas con asma (mejora del control con disminución de costes indirectos y, en contrapartida, aumento de costes directos debido al precio de los fármacos controladores)¹⁰. Dentro del coste sanitario, en algunos trabajos las hospitalizaciones representaron la principal partida, mientras que en otros estudios los costes de la medicación son superiores. En general, los trabajos son difíciles de comparar debido a diferencias en los diseños de estudio, pero coinciden en que la mayor parte de los recursos sanitarios son consumidos por un reducido grupo de pacientes, que son los asmáticos graves mal controlados.

Análisis de evaluación económica en asma

La evaluación económica permite incorporar la eficiencia en la toma de decisiones sanitarias comparando los costes (sanitarios y sociales) con los beneficios de las intervenciones. Es imprescindible identificar los costes relevantes, así como realizar una adecuada medición y valoración de los mismos. En una evaluación económica, uno de los elementos clave es decidir la perspectiva del análisis y los costes que deberíamos incluir en el mismo. Como no es una tarea sencilla, recientemente se ha publicado la guía GECA, o Guía metodológica para la Estimación de Costes en Asma¹¹. El objetivo principal de esta guía es aportar recomendaciones metodológicas dirigidas a la identificación, medición y valoración de los recursos asociados al asma, con el fin de facilitar el diseño de estudios de costes, la comparación entre ellos y la identificación de las fortalezas y limitaciones de los mismos.

Como señalábamos, la perspectiva del estudio determina cuáles son los recursos que deben incluirse y excluirse del análisis. Desde la perspectiva del financiador sanitario, las pérdidas de producción ocasionadas por el asma, la contratación de servi-

cios privados de ayuda domiciliaria o los costes asociados a los cuidados no remunerados prestados por familiares y amigos a personas que padecen la enfermedad (cuidados informales) no son relevantes. En cambio, la consideración de la provisión de servicios sociales por parte del sector público o las partidas de pensiones por incapacidad o jubilaciones anticipadas sí que serán relevantes cuando la perspectiva a emplear sea la de las administraciones públicas¹¹.

Para conseguir que el estudio de costes sea transparente y comparable con otros realizados, es conveniente no centrar todos los esfuerzos en llegar a la cifra monetaria que resuma el coste de la enfermedad desde la perspectiva considerada, sino que antes se debe informar del uso y la medición de los recursos relevantes valorados en unidades físicas (cantidades). De este modo, es aconsejable indicar tanto las unidades físicas de los recursos valorados como los costes unitarios empleados en el análisis. Para la estimación de costes deben emplearse los costes medios totales (junto con los estadísticos de distribución correspondientes) y los costes de cada una de las partidas consideradas.

Existen diferentes opciones de clasificación, pero una posibilidad es dividir los costes en tres grandes grupos: los costes directos (sanitarios y no sanitarios), los costes indirectos y los costes intangibles (Tabla 1). En el primer grupo se medirían todos los costes sanitarios relacionados con el manejo del asma y el consumo de recursos relacionados con las consecuencias de la enfermedad, lo cual nos remite también a partidas de costes directos no sanitarios (como cuidadores, etc.). En segundo lugar tenemos las pérdidas laborales, incapacidades, merma de actividades o muertes asociadas al asma. Y en tercer lugar estarían los costes intangibles, que están relacionados con las posibles ganancias no obtenidas a causa del impacto emocional y la pérdida de calidad de vida que ocasiona en los pacientes o en sus familiares la enfermedad.

Tabla 1. Costes ligados al asma

| Costes directos | Costes indirectos | Costes intangibles |
|--|---|--|
| Sanitarios: consultas médicas, medicación, exploraciones complementarias, hospitalización | Absentismo laboral y escolar | Posibles ganancias no obtenidas por el impacto de la enfermedad |
| No sanitarios: cuidados personales familiares y/o profesionales (en el hogar o fuera del hogar en residencias, centros de día, etc.) | Incapacidades o jubilaciones anticipadas | Pérdida de calidad de vida de los pacientes o familiares por la enfermedad |
| Para el paciente: copagos sanitarios, seguro privado, adaptación de infraestructuras, etc. | Pérdida de trabajo de acompañantes, cuidadores, etc. | |
| | Presentismo o merma de productividad durante el trabajo | |
| | Muertes prematuras | |

Una evaluación económica puede incluir solo algunos de estos costes o bien su totalidad. Los costes directos son los más fáciles de cuantificar; sin embargo, es muy importante considerar también los indirectos, aunque dependen en gran medida del mercado laboral y de la protección social de cada país. Los costes intangibles aún son más difíciles de medir, dada su naturaleza poco cuantificable, y en la mayoría de los estudios no se incluyen, pero eso no significa que no puedan ser importantes para el paciente y sus allegados.

Principales estudios españoles de coste del asma

En 2009 se publicó una revisión sistemática de 68 estudios económicos en asma publicados entre 1966 y 2008 en la literatura internacional¹. Los autores de esta revisión concluyen que la hospitalización y los medicamentos son los factores que más determinan los costes directos, mientras que la pérdida de horas de trabajo y de escolarización determina los costes indirectos.

Los estudios españoles más antiguos fueron análisis parciales que contemplaban únicamente aspectos como el coste del tratamiento de mantenimiento⁷ o los costes hospitalarios de tratar una crisis de asma⁸. Con respecto a costes totales, el primer estudio español disponible fue el realizado en 1994 y publicado en 1996 en una comarca de la provincia de Barcelona (Osona)⁹. Según sus datos, los costes directos suponían aproximadamente una tercera parte del gasto total ocasionado por el asma y los costes indirectos (bajas laborales e invalideces) las otras dos terceras partes. Los fármacos representaban un 45% de los costes directos y el 19% del coste total. El coste medio por paciente asmático y año fue de 1.964 €, pero había diferencias en función de la edad y gravedad del asma. Además, se comprobó que cuando el asma estaba mejor controlada, el gasto disminuía. Así, los asmáticos bien controlados presentaban un gasto medio por paciente y año de 550 €, los controlados de modo regular uno de 746,3 € y los mal controlados un gasto de 1.451,3 €.

En 2009 se publica un amplio estudio multicéntrico y prospectivo, que abarca una muestra representativa del territorio español y analiza los costes globales durante un año de más de 600 pacientes adultos distribuidos en función de la gravedad de la enfermedad (estudio Asmacost)⁴. Si comparamos ambos estudios apreciamos que, quince años después, los costes medios por paciente asmático y año son algo inferiores, concretamente de 1.726 € frente a los 1.964 € del anterior estudio (datos ambos expresados en euros de 2007). Lo que ha cambiado sustancialmente es la distribución de esos gastos y los cambios más importantes son los siguientes: 1) han disminuido los gastos en todos los conceptos, excepto en el apartado de medicamentos (el gasto en fármacos representa el 32% del gasto total, frente al 19% del estudio previo); y 2) globalmente predominan los costes directos sobre los indirectos: hay menos invalideces y bajas laborales por asma, menos hospitalizaciones y jornadas de trabajo perdidas, lo cual parece compensar el aumento en el gasto ocasionado por los fármacos. Esta evolución en el manejo de la enfermedad representaría un beneficio global (no solo económico) para la

sociedad, sino un cambio fundamental para el estilo de vida del propio paciente con asma.

Resulta muy interesante señalar que la distribución de los costes difiere según el nivel de control: en los pacientes controlados los fármacos suponen el 87,6% del gasto, en los parcialmente controlados el 30,1% y en los no controlados el 16,2% (es en estos últimos donde son más elevados los costes indirectos, pues los días de trabajo perdidos y con limitación de sus actividades por la enfermedad ocasionan el 64% del coste total)¹².

En todos los trabajos se concluye que el coste del asma está fuertemente relacionado con la comorbilidad, la edad y la gravedad del asma. La misma cohorte de pacientes de la comarca de Osona (220 pacientes) es analizada diez años después en un estudio publicado por los mismos autores en 2011¹³; comprueban como el curso global de la enfermedad ha sido favorable, con mejoría de la calidad de vida de los pacientes y disminución de los costes relacionados con el asma (reducción mayor del 35% del coste por paciente). La comparación entre 1994 y 2004 muestra un aumento de los costes por medicamentos (de 423 euros de media anual a 592) junto a una reducción de las exacerbaciones y de las hospitalizaciones y, sobre todo, una reducción mayor del 50% de los costes indirectos (bajas e invalideces por asma). Pese a que el estudio está efectuado en un único centro, nos indica que el manejo del asma en nuestro país, siguiendo las guías de buena práctica clínica, nos ofrece resultados satisfactorios en cuanto a calidad de vida de los pacientes y reducción de los costes globales generados por la enfermedad. Recordemos que en Finlandia, el ambicioso programa nacional de manejo y control del asma 1994-2014 ha mostrado una reducción de un tercio del coste global de la enfermedad, con una disminución de las visitas a urgencias de un 40% y de las hospitalizaciones de un 50%¹⁴.

En el año 2013 se publica un interesante estudio realizado por alergólogos españoles, que estudia la pérdida de productividad y la utilización de recursos sanitarios en una serie amplia de más de 1.000 pacientes asmáticos adultos en edad laboral (18-65 años)¹⁵. En este estudio se valora el índice LWDE, que considera el número de días laborales perdidos y el número de días trabajados con sintomatología asmática combinados con el porcentaje de rendimiento laboral medio. El coste medio medido por el índice LWDE fue de 285,81 euros por paciente y mes (IC 95%: 252,71 - 318,92 euros), aunque los costes indirectos se incrementan en el grupo de edad comprendido entre 41 y 65 años (405 euros/mes), en los asmáticos más graves (698 euros/mes) y en los peor controlados (466,8 euros/mes) –datos expresados en euros del año 2011–.

Muy recientemente se ha publicado un estudio observacional retrospectivo de base poblacional efectuado en centros de atención primaria de Cataluña, que muestra que el coste total del asma se asocia con las exacerbaciones, la gravedad, la edad y la falta de adherencia¹⁶. Muchos estudios ponen de manifiesto que, a pesar de las nuevas opciones terapéuticas, el asma está mal controlada a nivel mundial y más de las dos terceras partes de los pacientes estudiados en cualquier serie tienen un mal control del asma¹⁷. Alrededor del 70% del coste total de la enfermedad

está determinado por su mal control y manejo; al mal control se atribuyen la mayoría de los gastos indirectos y muchos directos, especialmente los derivados de la hospitalización y urgencias¹⁸. Por ello, las intervenciones encaminadas a conseguir un control adecuado del asma son las que conducen a una reducción en el coste total que ocasiona la enfermedad y sobre todo mejoran la calidad de vida de nuestros pacientes.

Nuestras armas son, sin duda, el seguimiento de las guías de buena práctica médica, la mejor educación de los pacientes y el empleo adecuado de los diversos tratamientos preventivos disponibles en el mercado. Con ello se logrará que los asmáticos estén mejor controlados, utilicen menos recursos sanitarios y tengan menor pérdida de capacidad productiva^{19,20}.

Recientes datos del impacto del asma grave

Está bien establecido en diversos estudios que los pacientes con asma grave tienen significativamente más riesgo de hospitalizaciones o muertes que los pacientes con asma menos grave^{21,22}. Aunque los pacientes con asma grave no controlada son solo una pequeña proporción dentro de los asmáticos (alrededor de un 3,9% de los que seguimos en nuestras consultas, según datos del estudio multicéntrico español de Quirce et al.²³), son responsables de la mayoría de las muertes por asma (más del 60%). Además, dentro de los pacientes con asma grave, la calidad de vida está empeorada en aquellos con asma grave no controlada. Los asmáticos graves no controlados son los que más coste generan al sistema sanitario, con costes incrementados en todos los factores analizados: costes directos e indirectos. Como decíamos en la introducción del capítulo, en los últimos 10-12 años se han producido modificaciones terapéuticas sustanciales en el tratamiento del asma grave no controlada: la aprobación y comercialización de fármacos biológicos como tratamiento de mantenimiento adicional, buscando precisamente mejorar el control y el pronóstico evolutivo de los pacientes. Disponemos de omalizumab desde hace más de once años y de mepolizumab

desde hace casi dos años, y más recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico reslizumab y benralizumab.

Conocemos algunos datos referentes al coste del asma tratada con medicamentos biológicos en situación de práctica clínica habitual en nuestro país. En un estudio multicéntrico realizado en la Comunidad Valenciana (en prensa), que incluye a 186 pacientes tratados con omalizumab, se evaluó el impacto económico por la adición de omalizumab al tratamiento del asma grave no controlada considerando los costes directos (uso de recursos sanitarios + farmacológicos) y los indirectos (impacto de la enfermedad en la productividad laboral)²⁴. Se observó un descenso estadísticamente significativo del coste anual medio de recursos utilizados entre el periodo pre-omalizumab y el periodo post-omalizumab (1.768,08 € [IC 95%: 1.410,00 - 2.256,12] vs. 822,31 € [IC 95%: 609,44 - 1.240,50]; p = 0,001). Disminuyó el coste anual de exacerbaciones, de visitas a urgencias, de ingresos hospitalarios y de visitas médicas no programadas (Tabla 2). El coste farmacológico anual derivado del uso de glucocorticoides inhalados, LABA, antileucotrienos, anticolinérgicos, teofilina y glucocorticoides orales se redujo significativamente durante el periodo post-omalizumab. El coste medio de omalizumab por paciente y año fue de 11.472,14 € (IC 95%: 10.513,52 - 12.536,62). En el periodo post-omalizumab también disminuyó la media de los costes indirectos por paciente, de 714,95 € (IC 95%: 459,28 - 1.160,46) a 398,42 € (IC 95%: 155,12 - 958,43) (p < 0,001). El coste total anual por paciente pasa de 4.343,24 € (3.552,45 - 6.719,77) en el año previo al omalizumab a 13.753,87 € (12.705,36 - 15.066,53) en el año posterior, debido sobre todo al coste del fármaco; la efectividad del tratamiento hace que se consigan mejoras significativas en función pulmonar, control del asma, calidad de vida y AVAC (años ganados ajustados por calidad de vida). La RCEI (ratio de coste-efectividad incremental) por exacerbación evitada fue de 1.789,28 € (IC 95%: 1.019,13 - 3.038,12), y de 4.569,38 € (IC 95%: 3.442,86 - 6.075,05) por incremento de 3 puntos en el ACT. La RCUI (ratio de coste - utilidad incremental) por AVAC ganado fue de 50.239,98 € (IC 95%: 37.209,88 - 68.923,84).

Tabla 2. Uso de recursos antes y un año después de iniciar tratamiento con omalizumab en una serie de 186 pacientes²⁴

| Variables | Periodo Pre-omalizumab Media (IC 95%) | Año 1 Media (IC 95%) p ^a valor |
|---|--|---|
| N.º de visitas a urgencias hospitalarias | 0,96 (0,77 - 1,15) | 0,30 (0,19 - 0,41) p < 0,000 |
| N.º de visitas a urgencias AP | 2,01 (1,68 - 2,34) | 0,68 (0,47 - 0,89) p < 0,000 |
| N.º de ingresos hospitalarios | 0,49 (0,36 - 0,62) | 0,14 (0,06 - 0,22) p < 0,000 |
| Duración de estancia hospitalaria [días] | 3,28 (2,29 - 4,27) | 1,05 (0 - 43) p < 0,000 |
| N.º de visitas médicas no programadas AP | 1,43 (1,13 - 1,73) | 0,45 (0,32 - 0,57) p < 0,000 |
| N.º de visitas médicas no programadas especialista | 0,55 (0,36 - 0,74) | 0,20 (0,11 - 0,29) p < 0,000 |
| Días que el paciente ha estado de baja o sin poder asistir al trabajo debido al asma ^f | 18,42 (10,19 - 26,66) | 7,64 (0 - 16,33) p < 0,000 |

Como en los últimos años se están introduciendo en el mercado biológicos orientados al tratamiento del asma grave eosinofílica no controlada, existe gran interés en conocer el coste que los pacientes diana de estos fármacos generan. Kerkhof et al.²⁵ han publicado un amplio estudio poblacional en el Reino Unido que muestra como los pacientes con asma grave eosinofílica no controlada tienen un coste mayor que el resto de los asmáticos y un mayor uso de recursos sanitarios (ratio 3,9, IC 95%: 3,7 - 4,1). Como hemos señalado previamente, nuestro grupo de trabajo ha realizado recientemente un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en condiciones de práctica clínica habitual en doce hospitales, analizando los costes de los pacientes asmáticos graves no controlados durante el año previo a iniciar tratamiento biológico con omalizumab, y en este estudio hemos buscado las diferencias en cuanto al uso de recursos y costes en función de la eosinofilia (Tabla 3). De los 186 pacientes incluidos, 98 tenían eosinófilos séricos elevados, frente a 70 con menos de 300 eosinófilos en suero. No había diferencias en edad, función pulmonar ni gravedad y todos los pacientes estaban mal controlados, con una media de 8 ± 8 exacerbaciones/año tratadas con glucocorticoides orales en el grupo con eosinofilia y 7 ± 6 en el grupo sin eosinofilia ($p = 0,406$). No hubo diferencias en el número de ingresos ($0,43 \pm 0,88$ versus $0,66 \pm 0,93$) ni de

urgencias (media de dos al año en atención primaria y una al año en hospital en ambos grupos), pero cuando se hospitalizaban la estancia media fue superior en el segundo grupo ($2,20 \pm 5$ días frente a $5,56 \pm 8$, $p = 0,002$). Entre ambos grupos no hubo diferencias significativas en costes totales (4.276 euros de media al año en el primer grupo frente a 5.166 euros en el segundo), pero sí en el coste por uso de recursos (1.393 euros al año frente a 2.659, $p = 0,007$) y en el coste total por exacerbaciones (1.290 euros al año frente a 2.576, $p = 0,005$). La conclusión es que entre los pacientes con asma grave no controlada candidatos a recibir omalizumab en condiciones de práctica clínica habitual no existen diferencias totales en cuanto a impacto económico en función de la eosinofilia en sangre. Sin embargo, el coste directo por consumo de recursos es mayor en los pacientes sin eosinofilia, pues aunque no tienen mayor número de exacerbaciones estas generan un coste más alto; pensamos que ello se debe a que tienen peor respuesta a los glucocorticoides y son exacerbaciones con más lenta recuperación (datos aún no publicados, solo remitidos en forma de comunicación al congreso anual de SEPAR). Como estamos viendo, los estudios farmacoeconómicos en asmáticos graves no controlados son en este momento muy relevantes y nos van a ayudar a tomar decisiones terapéuticas.

Tabla 3. Costes directos e indirectos anuales por paciente con asma grave no controlada en función de los eosinófilos séricos²⁴ en una serie de 186 pacientes candidatos a recibir omalizumab

| Costes anuales | Sin eosinofilia (n=70) Media (DS) | Con eosinofilia (n=96) Media (DS) p ^a valor |
|--|---|---|
| Costes directos € | 4.057 (3.654) | 3.773 (11.070) p = 0,838 |
| Recursos € | 2.659 (3.578) | 1.393 (2.374) p = 0,007 |
| Exacerbaciones € | 2.576 (3.550) | 1.290 (2.337) p = 0,005 |
| Visitas a urgencias hospitalarias € | 205 (197) | 216 (249) p = 0,774 |
| Visitas a urgencias AP € | 197 (239) | 185 (268) p = 0,768 |
| Ingresos hospitalarios € | 2.153 (3.338) | 854 (2.096) p = 0,002 |
| Visitas médicas no programadas AP € | 39 (58) | 64 (88) p = 0,044 |
| Visitas médicas no programadas al especialista € | 43 (80) | 53 (132) p = 0,575 |
| Farmacológicos | 1.398 (492) | 2.359 (10.436) p = 0,443 |
| Costes indirectos € | 1.111 (3.043) | 500 (1.739) p = 0,105 |
| Coste total € | 5.166 (5.094) | 4.276 (11.161) p = 0,538 |

Bibliografía

1. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, Lynd L, Alasaly K, Swiston J, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2009;9:24.
2. National Institutes of Health. Global Strategy for asthma management and prevention. Publication n° 02-3659. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 2002.
3. Accordini S, Corsico AG, Braggion M, Gerbase MW, Gislason D, Gulsvik A, et al. The cost of persistent asthma in Europe: an international population-based study in adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160:93–101.
4. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio Asmacost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45:481–6.
5. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. Health economics of asthma: assessing the value of asthma interventions. *Allergy*. 2008;63:1581–92.
6. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J*. 1996;9:636–42.
7. Nieto A, Álvarez-Cuesta E, Boquete M, Mazón A, De la Torre F. The cost of asthma treatment in Spain and rationalizing the expense. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2001;11:139–48.
8. Borderías Clau L, Zabaleta Murguionda M, Riesco Miranda JA, Pellicer Ciscar, Hernández Hernández JR, Carrillo Díaz T, et al. Coste y manejo de una crisis asmática en el ámbito hospitalario de nuestro medio (estudio COAX en servicios hospitalarios). *Arch Bronconeumol*. 2005;41:313–21.
9. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12:1322–6.
10. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141:189–98.
11. Trapero M, Oliva J. GECA. Guía metodológica para la Estimación de Costes en Asma. 2017. Ed. Luzán 5 S.A. ISBN: 978-84-7989-872.
12. Dal Negro RW, Micheletto C, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of asthma in Italy: results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respir Med*. 2007;101:2511–9.
13. Serra-Batlles J, Plaza V, Comella A. Cambios en la clínica, la función pulmonar, la calidad de vida y los costes en una cohorte de pacientes asmáticos seguidos durante 10 años. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:482–7.
14. Kauppi P, Linna M, Martikainen J, Mäkelä MJ, Haahtela T. Follow-up of the Finnish asthma programme 2000-2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. *Thorax*. 2013;68:292–3.
15. Ojeda P, Sanz de Burgoa V; Coste Asma Study. Costs associated with workdays lost and utilization of health care resources because of asthma in daily clinical practice in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;24:234–41.
16. Sicras-Mainar A, Traseira-Lugilde S, Fernández-Sánchez T, Navarro-Artieda R. Persistencia al tratamiento y uso de recursos con corticosteroides y agonistas β -adrenérgicos de larga duración inhalados a dosis fijas para el tratamiento del asma: estudio retrospectivo de base poblacional. *Semergen* 2018;44:472–84. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.01.011>.
17. Gold LS, Smith N, Allen-Ramey FC, Nathan RA, Sullivan SD. Associations of patient outcomes with level of asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:260–5.
18. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J*. 2004;23:723–9.
19. Tan H, Sarawate C, Singer J, Elward K, Cohen RI, Smart BA, et al. Impact of asthma controller medications on clinical, economic, and patient-reported outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:675–84.
20. Williams SA, Wagner S, Kannan H, Bolge SC. The association between asthma control and health care utilization, work productivity loss and health-related quality of life. *J Occup Environ Med*. 2009;51:780–5.
21. Papiris S, Kotanidou A, Malagari K, Roussos C. Clinical review: severe asthma. *Crit Care*. 2002;6:30–44.
22. Watson L, Turk F, James P, Holgate ST. Factors associated with mortality after an asthma admission: a national United Kingdom database analysis. *Respir Med*. 2007;101:1659–64.
23. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:466–71.
24. Martínez Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, et al. Efectividad y análisis farmacoeconómico del tratamiento del asma grave con omalizumab en la práctica clínica. *Farm Hosp*. 2019 (en prensa).
25. Kerckhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018;73:116–24.