

COSTOS MEDICOS DIRECTOS EN TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUISTICA CON COMPROMISO EN LA FUNCIÓN PULMONAR EN POBLACIÓN COMPRENDIDA ENTRE 5 Y 18 AÑOS

MEDICAL COSTS DIRECT IN TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS WITH COMMITMENT LUNG FUNCTION IN POPULATION BETWEEN 5 AND 18 YEARS

Sonia Buitrago G.¹, Karen Riaño J.², Jose Urrego N.³

¹Estudiante de pregrado del programa de Química farmacéutica. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales U.D.C.A. Bogotá. Cundinamarca. Colombia. sonbui@udca.edu.co;

²Estudiante de pregrado del programa de Química farmacéutica. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales U.D.C.A. Bogotá. Cundinamarca. Colombia. Karria@udca.edu.co;

³Químico Farmacéutico Especialista en Farmacología, Especialista en Epidemiología; MSc Toxicología, MSc Administración, PhD (C) Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA, Facultad de Ciencias, Programa de Química Farmacéutica, Calle 222 No. 55 – 37. Bogotá, Colombia. jurregol@udca.edu.co.

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad genética de la cual se han reportado más de 2000 mutaciones, siendo la mutación $\Delta F508$ (cromosoma 7) la más común con un promedio cercano al 70% a nivel mundial. Esta enfermedad se presenta cuando ambos padres son portadores del gen defectuoso y se caracteriza primordialmente por la producción de mucosidades espesas las cuales afectan diferentes órganos como intestino, páncreas y principalmente pulmones. A pesar de que el compromiso de la función pulmonar causa el 85% de los decesos, la expectativa de vida de los pacientes con fibrosis quística ha aumentado drásticamente en los últimos años, esto gracias al desarrollo de nuevos fármacos que permiten dar un mejor manejo a las numerosas complicaciones. En Colombia el pronóstico de esta enfermedad se realiza generalmente de manera tardía, cuando la afectación pulmonar ha causado daños sustanciales en los pacientes, con lo cual los costos tanto económicos como sociales al iniciar la farmacoterapia son mucho más elevados frente a los costos de iniciar un tratamiento precoz.

Palabras clave: Fibrosis Quística, Exacerbación, Mutación, Costos médicos, *Pseudomona aeruginosa*.

SUMMARY

Cystic fibrosis is a genetic disease which have more than 2000 mutations reported, being the $\Delta F508$ mutation (chromosome 7) the most common, with an average close to 70% worldwide. This disease occurs when both parents carry the defective gene and is characterized primarily by the production of thick mucus, which mainly affect different organs such as the intestine, pancreas and lungs. Although the collapse of lung function causes 85% of deaths, life expectancy of patients with cystic fibrosis has increased dramatically in recent years thanks to the development of new drugs, which allow a better management to the numerous complications. In Colombia, the diagnosis of this disease is usually performed late, when lung disease has caused substantial damage in patients. Both economic and social costs of pharmacotherapy are much higher than the costs of starting an early treatment.

Keywords: Cystic fibrosis, exacerbation, Mutation, medical costs, *Pseudomonas aeruginosa*.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística es una enfermedad autosómica recesiva. Se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes de población caucásica con una incidencia de 1 en 2,500 recién nacidos vivos.

Los pacientes con Fibrosis Quística se caracterizan por la producción de mucosidades espesas las cuales afectan principalmente la función pulmonar, aunque es importante tener en cuenta que esta enfermedad es multiorgánica y puede generar otras manifestaciones clínicas. (Cleveland, 2012).

Las mucosidades espesas se presentan debido a una alteración en el conducto de las células, “este conducto es el que permite regular a través de la entrada y salida de Cloro, la cantidad de agua que sale al exterior (Lisowska, 2012). Como resultado de esto se presentan infecciones pulmonares siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística” (Fong, 2009). La enfermedad pulmonar en la fibrosis quística está determinada por constantes obstrucciones en las vías respiratorias, infecciones bacterianas en donde la más común es la causada por *Pseudomona aeruginosa*, posterior inflamación lo que conlleva a bronquiectasias con un alto riesgo de que este cuadro termine en la muerte (Chmiel, *et al.*, 2002).

El defecto principal se localiza en cromosoma 7 del gen regulador de la transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), en donde la mutación más común corresponde a la dada en el alelo $\Delta F508$ la cual en un promedio mundial es la responsable de aproximadamente el 66% de los casos (Bobadilla *et al.*, 2002).

Debido a que por la naturaleza misma de esta enfermedad de origen genético, aun no se posee una cura, el tratamiento se basa fundamentalmente en medidas para extender y mejorar la vida de los pacientes. Con este fin, se han desarrollado nuevos medicamentos y tratamientos los cuales han derivado en avances significativos. En los últimos años los pacientes con fibrosis quística han mejorado su expectativa de vida, esto se debe en gran medida al diagnóstico oportuno y al tratamiento de la enfermedad pulmonar.

MATERIALES Y METODOS

Se evaluaron los eventos generadores de costos, clasificados en medicamentos y procedimientos por sexo y edad en las diferentes etapas de la enfermedad. Los costos fueron identificados, medidos y valorados de acuerdo a la metodología indicada en el Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud de la IETS. El horizonte temporal del presente estudio es de un año y la perspectiva es la del sistema de salud Colombiano es decir la de tercer pagador.

RESULTADOS Y DISCUSION

Para la consecución de los resultados de esta evaluación económica parcial de los costos médicos directos del tratamiento de fibrosis quística con compromiso en la función pulmonar en población comprendida entre 5 y 18 años, se evaluaron los eventos generadores de costos clasificados en medicamentos y procedimientos por sexo y edad teniendo en cuenta las diferentes características clínicas de la enfermedad.

La fibrosis quística es una enfermedad que afecta diversos órganos, principalmente el pulmón, este órgano se puede ver seriamente afectado debido a la alteración de secreciones, lo cual conlleva a que estos pacientes presenten diferentes características clínicas como se observa en el gráfico No. 1.

Del gráfico No. 1 es importante resaltar que las características clínicas durante la historia natural de la enfermedad son excluyentes entre sí, sin embargo un evento puede conllevar a otro e incluso concluir con la muerte. Cada una de estos eventos tiene unos costos asociados que dependen de las diferentes intervenciones que conllevan al uso de recursos. A continuación se presenta en detalle cada una de estas características clínicas:

Paciente sin colonización:

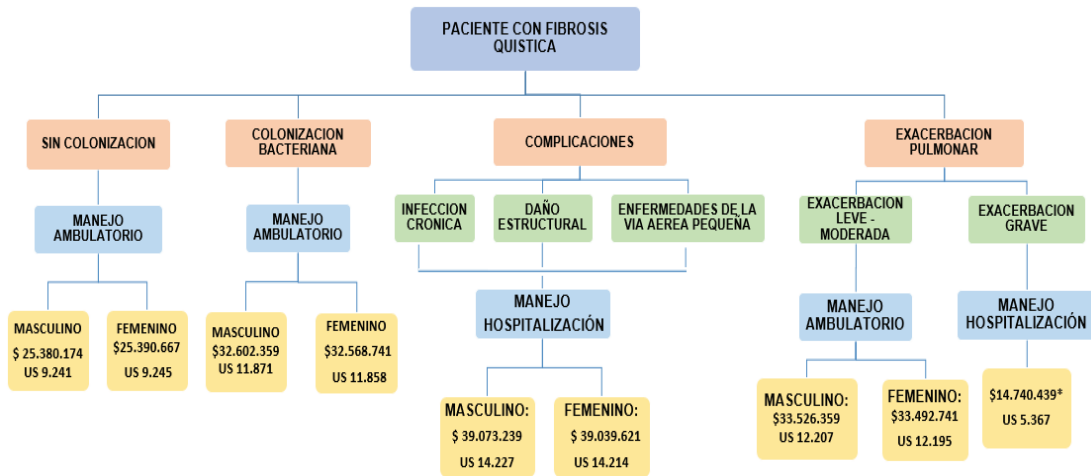
Los pacientes con FQ inician sin colonización, en esta etapa de la enfermedad los costos asociados se enfocan a los medicamentos usados en la terapia respiratoria con el objetivo de mantener los pulmones libres de esputo, prevenir colonización por microorganismos y daños en la función pulmonar.

Se encontró que el medicamento más costoso de la terapia es la dornasa alfa a pesar de estar regulada por la circular de precios de medicamentos (Circular 07 de 2013). Para el caso base (edad 12 años) en un horizonte de costeo de 1 año un paciente de sexo femenino requiere \$ 22.470.622 (US 8.182) y \$ 23.460.129 (US 8.542) para el sexo masculino.

La literatura describe que este medicamento es la única alternativa disponible en el país para mejorar el deterioro de la función pulmonar al disminuir la viscosidad de las secreciones y facilitar la expulsión del esputo en los pacientes con FQ. (Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, 2014). Al revisar la base de datos del INVIMA, se encontró que hay un único oferente en el país para este medicamento, adicionalmente no se encuentra incluido en el POS.

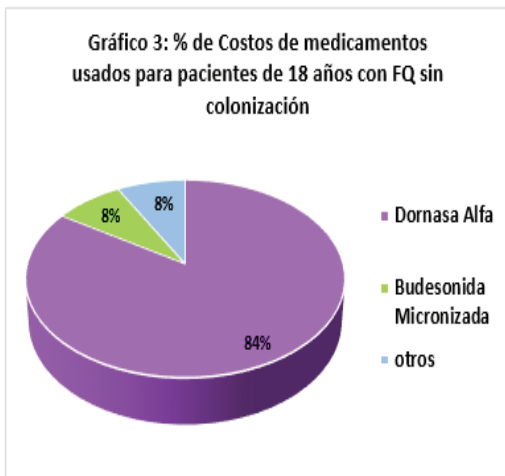
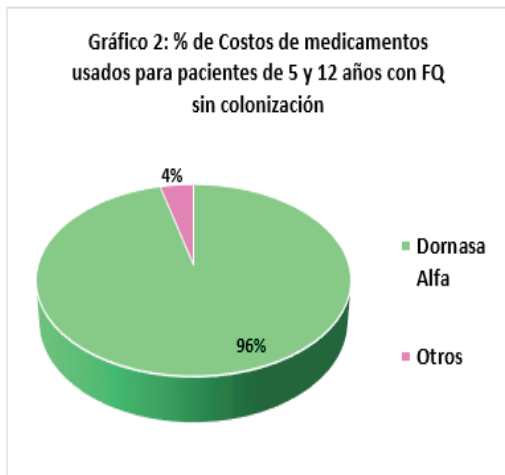
En los gráficos 2 y 3 se observa la proporción de costos de la terapia farmacológica, en las edades de 5 a 12 años los costos son similares para ambos sexos, mientras que para la edad de 18 años se evidencia que la proporción en cos-

Gráfico 1: Características clínicas de la FQ con compromiso en la función pulmonar



* Evento tomado de Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, 2014

tos es diferente; esta diferencia radica principalmente por el aumento de la dosificación y mayor frecuencia de uso a esta edad para la dornasa alfa y budesonida micronizada.



Paciente con colonización:

Durante la historia natural de la enfermedad los pacientes con FQ adquieren infecciones por diversos microorganismos, la mayoría de estos pacientes son colonizados en alguna etapa de la enfermedad. Los eventos que generan un aumento en los costos son los antibacteriales para uso sistémico debido a que es importante tratar las colonizaciones en estados iniciales para evitar progresiones a complicaciones o exacerbaciones.

En el gráfico No. 4 se evidencia el costo anual del tratamiento farmacológico; se observa que los costos son similares para cada una de las edades de referencia entre sexos, sin embargo los costos aumentaron considerablemente con la edad; una de las principales razones de este aumento es el estado de colonización y el deterioro en la función pulmonar; esto se evidencia en el porcentaje de uso. El consumo de Dornasa alfa para las edades comprendidas entre 6 a 14 años es de 18,3% mientras que para un paciente de 18 años el consumo es de 61,4%, el mismo comportamiento se evidencia con los broncodilatadores y antibacteriales para uso sistémico (Casas, 2008).

De los costos totales del tratamiento farmacológico; la Dornasa alfa y Tobramicina contribuyen con el 80% del presupuesto total del tratamiento farmacológico en los pacientes con colonización. Como se mencionó anteriormente, con respecto a la dornasa alfa se observa que en el país existe un solo registro sanitario.

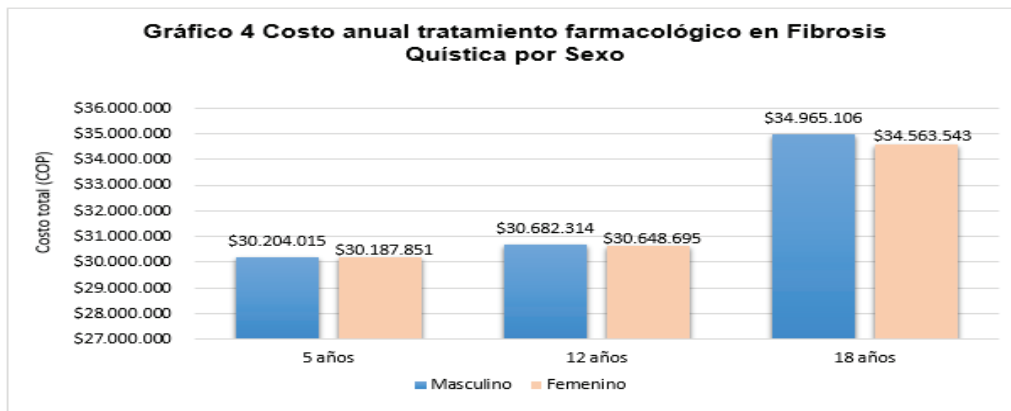
Con respecto al sexo y la edad y los costos de la dornasa alfa se observa un comportamiento similar al de los pacientes sin colonización, con la diferencia que en esta característica

clínica los antibacteriales para uso sistémico se introducen en el tratamiento farmacológico.

Para las edades de 5 a 12 años el antibiótico que consume el mayor porcentaje de presupuesto es la tobramicina inhalada. Para la edad de 13 a 18 años aumenta el costo total del tratamiento debido a la inclusión de tobramicina en otro sistema de entrega de fármaco (Tobramicina en polvo seco). Este comportamiento es debido al aumento de la edad donde se presenta un progresivo deterioro de la función pulmonar. De acuerdo con lo reportado por el Ministerio de Salud y

Protección Social, Colciencias en 2014, el 80% de los pacientes en este grupo de edad están colonizados principalmente por *Paeruginosa* y este precede a una infección crónica, razón por la cual se incluye en el tratamiento farmacológico la tobramicina en polvo seco que elimina el riesgo de infección que presentan los inhaladores convencionales por errores en el momento de la administración por parte del paciente.

Según Blau y colaboradores aproximadamente el 65% de los inhaladores están contaminados por malas prácticas de higiene, Según el Tercer consenso de granada lo lista



como un PRM de “conservación inadecuada”, (Sabogal, *et al.*, 2013) el cual puede dar lugar a un evento adverso, y posterior aumento de los costos debido al tratamiento de la complicación por causa de esta mala práctica. Adicionalmente este SENF contribuye a la adherencia al tratamiento por su facilidad de uso dado que requiere de 5 a 6 minutos diarios para ser administrado en contraste con los 40 minutos que se necesitan para la administración de los nebulizadores convencionales (Geller, *et al.*, 2011). Otra ventaja que presenta el polvo seco es que por su diseño con respecto al tamaño de partícula y área de contacto ingresa directamente a vías inmediatas lo que permite un mejor depósito pulmonar con dosis más bajas (Newhouse, *et al.*, 2003).

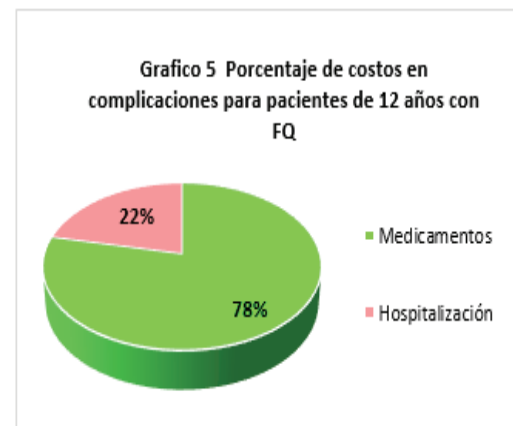
Paciente con complicaciones:

La infección de la vía aérea ocurre con frecuencia durante la historia natural de la enfermedad. Los pacientes con fibrosis quística sufren colonizaciones constantes y obstrucción de la vía aérea, que pueden ocasionar complicaciones como infecciones crónicas, bronquiectasias y enfermedades de la vía aérea pequeña principalmente.

Estas intervenciones se caracterizan por el manejo a nivel hospitalario, lo cual aumenta los costos considerablemente, tomando la edad base (12 años), para un paciente

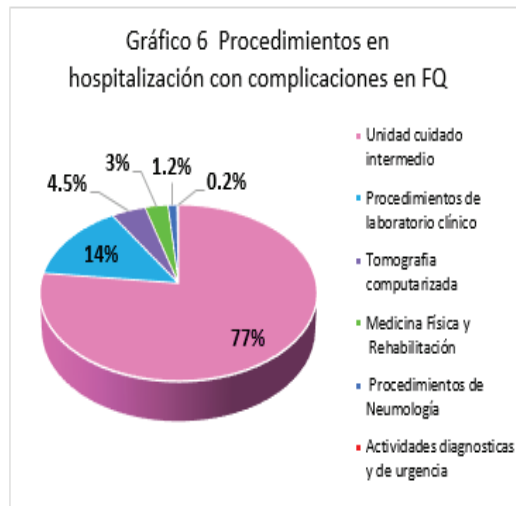
masculino el costo total del tratamiento anual fue de \$39.073.239 (US 14.227), un valor muy cercano fue el obtenido para un paciente de sexo femenino \$39.039.621 (US 14.214), de estos costos los medicamentos ocupan una proporción importante (ver gráfico 5), siguiendo el mismo comportamiento anteriormente descrito, es decir predomina la dornasa alfa seguido de la tobramicina.

tobramicina.



Estos pacientes requieren para su estancia una unidad de cuidado intermedio para evitar la sobreinfección y contro-

lar la infección debido a que en esta característica clínica, el paciente presenta un alto riesgo de exacerbación debido a la disminución del VEF₁. Otro factor que eleva los costos en los pacientes que presentan complicaciones son los procedimientos de laboratorio clínico; en donde se encuentran incluidos los cultivos especiales para microorganismos, prueba de proteína C reactiva, cuadro hemático y gases arteriales, debido a que en este estado el paciente es vulnerable y hay que monitorizar continuamente para observar la evolución del paciente. En el gráfico No. 6 se observa de manera detallada las intervenciones en pacientes con complicaciones.



Paciente con exacerbación:

Una de las características de los pacientes con FQ es la presencia de exacerbaciones, estas pueden ser leves moderadas y graves.

Las exacerbaciones leves y moderadas se caracterizan por ser intervenciones de manejo ambulatorio, los eventos que generan mayor costo son los medicamentos seguido de los procedimientos, entre ellos el que ocupa un mayor porcentaje son los procedimientos de laboratorio clínico con un 40% del costo total correspondiente a \$1.114.880, seguido de terapia respiratoria con un 33% correspondiente a \$924.000, esto debido a que los pacientes deben ser monitorizados periódicamente y adicionalmente deben recibir terapia respiratoria intensiva con un mínimo de 3 a 4 sesiones diarias que garantizan la mejoría del VEF₁ y disminuye las hospitalizaciones (Romero, *et al.*, 2004). Estos procedimientos anteriormente descritos son necesarios para evitar el empeoramiento de la exacerbación y el riesgo de muerte. Con respecto a los costos, el manejo de los medicamentos y procedimientos presenta un comportamiento similar al de los pacientes con colonización esto debe a que el manejo es

ambulatorio, la antibioticoterapia y procedimientos de laboratorio clínico se asemejan.

Las exacerbaciones graves son un evento clínico se caracteriza por un manejo a nivel hospitalario. Para calcular los costos de estos pacientes se obtuvo información a partir de datos reales provenientes de historias clínicas correspondientes a pacientes con FQ según lo reportado en la Guía Práctica Clínica.

VanDevanter| y colaboradores en el 2015 refieren que las exacerbaciones graves ocurren una vez al año; siendo este un estado transitorio, que presenta un costo asociado de \$14.740.439 (COP) el cual es adicional al tratamiento independiente de la etapa en la que se encuentre el paciente. Es importante resaltar el cuidado del paciente en el estado de colonización bacteriana debido a que en este evento el paciente puede contraer una exacerbación pulmonar y esta a su vez contribuye a la disminución del VEF₁ lo cual conlleva fácilmente al estado final de muerte, es por esta razón que es importante intensificar las monitorizaciones y la terapia farmacológica lo cual influye en el aumento en el uso de recursos.

En términos generales con respecto a las características clínicas se observó que el porcentaje de prescripción de los medicamentos se inclina en una mayor proporción por los antibacteriales para uso sistémico, seguido de los medicamentos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias; debido al compromiso de la función pulmonar durante el curso natural de la enfermedad, es importante prevenir el efecto de obstrucción bronquial por el espesamiento de las secreciones que conllevan a infecciones por diversos microorganismos por lo cual se hace necesario el uso en mayor proporción de estos dos grupos de medicamentos.

Los porcentajes de prescripción fueron consultados a un experto y según Casas, en su estudio de utilización de medicamentos en pacientes con fibrosis quística en el 2008; se encontró que los antibacteriales de uso sistémico empleados en pacientes con FQ, son prescritos en un mayor porcentaje (50%) entre este grupo los más empleados son "otros aminoglucosidos" como la Tobramicina nebulizada, Tobramicina en polvo seco, Gentamicina inyectable y Amikacina inyectable, estos medicamentos están destinados al manejo de *P. aereginosa* responsable de la colonización en el 80% de los pacientes, acelerando el deterioro clínico y de la función pulmonar que caracteriza la enfermedad, ocasionando el 90% de la muertes de los pacientes infectados (McPhail, *et al.*, 2008).

Con respecto al sexo se evidencia en cada uno de los eventos clínicos, que los costos son similares. Entre edades se obser-

va que a medida que aumenta la edad se elevan los costos considerablemente, esto se debe al aumento en la superficie corporal y al progresivo deterioro de la función pulmonar. Lo anterior concuerda con estudios encontrados en costos médicos directos en fibrosis quística.

En el análisis de costos reportado por Colombo y colaboradores en su estudio prospectivo concuerdan con los hallazgos encontrados en el presente trabajo con respecto al aumento de los costos por edad y de acuerdo a la gravedad de enfermedad pulmonar (Colombo, *et al.*, 2013).

De acuerdo con Baumann y colaboradores en el 2003 en su estudio de costos en pediatría en Alemania encontró que el costo anual de la enfermedad es de €23.989 (US 18.026). Este estudio coincide con el presente trabajo con respecto a que el tratamiento farmacológico es el responsable de la mayor proporción del presupuesto (47% de los costos totales); también se observa que los costos se elevan con la edad y de acuerdo al evento clínico. Este aumento se presenta considerablemente a la edad de 18 años, debido principalmente al manejo de la *Paeruginosa* y deterioro en función pulmonar. En el estudio refieren que el 49% de los pacientes estaban infectados por *Paeruginosa*, lo cual difiere a la proporción de infectados en Colombia que corresponde al 80%.

Otro estudio realizado en Alemania en el año 2009, evaluó el costo del tratamiento ambulatorio a través de un enfoque de microcosteo, encontrando que hay una carga financiera debido a la medicación llegando a los €21.604 (US 30.384) por paciente al año, este hallazgo se relaciona con los eventos encontrados en este trabajo donde observamos que hay una carga significativa con respecto a los costos en medicamentos, sin embargo los costos en medicamentos para los pacientes ambulatorios asciende a los US 11.159 y US 11.172 para sexo femenino y masculino respectivamente (Eidt, *et al.*, 2009).

En el año 2013 se publicó un estudio de costos en el cuidado de la fibrosis quística, esta publicación se asemeja a este trabajo debido a que se realizó un análisis por edad y estado de la enfermedad en Australia. Este estudio concluye que el costo promedio anual de la enfermedad es de US \$15.571, los costos para los pacientes con exacerbación leve, moderada y grave son de US \$10.151, US \$25.647 y US \$33.691 respectivamente, lo cual difiere con los hallazgos de este trabajo debido a que se incluyen los pacientes con trasplante de pulmón y se tomaron otro tipo de estadios (porcentaje de VEF₁) que difiere de la guía Colombiana (velocidad de disminución del VEF₁). Con respecto al uso de medicamentos el costo de la dornasa alfa es similar US 9.770 al año, mientras que en el presente estudio el costo es de US 8.182 y US 8.542 al año para los sexos femenino y masculino re-

spectivamente. Un hallazgo importante de esta publicación es que a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad los costos se elevan. (Van Gool, *et al.*, 2013).

En Francia en el año 2015 se realizó un estudio retrospectivo transversal en adultos y niños con FQ, calcularon los costos médicos directos (Con información proveniente de datos reales) a través de un cuestionario, en esta publicación se evidencia que el costo promedio anual es de €29.746 (US 33.115) por paciente, encontrando que los costos aumentan considerablemente con la edad y la gravedad de la enfermedad, este hallazgo guarda una correlación con el presente estudio como se observa en el gráfico No. 1 a medida que aumenta la edad y gravedad de los eventos clínicos se asocia a los costos elevados (Chevreul, *et al.*, 2015).

Para este mismo año en Eslovaquia se publicó una evaluación económica, en esta revisión de 5 años se evidencia un costo total promedio de €48.884 (US 54.420) para un paciente al año, en este estudio al igual que Chevreul concluye que uno de los factores que más eleva los costos es la hospitalización y se encontró una relación estadísticamente significativa entre el aumento de la edad y los costos. En los hallazgos del presente trabajo (ver gráfico No. 12) se observa que hay un aumento considerable en la hospitalización y este aumento se debe principalmente a la unidad de cuidado intermedio.

En los estudios anteriormente descritos se observa una similitud en los costos con respecto al manejo de los diferentes estados, medicación, manejo a nivel hospitalario y ambulatorio a pesar del uso de metodologías y enfoques diferentes. Con respecto a los insumos, en la revisión no se encuentra evidencia de los costos, se infiere que fueron calculados dentro de los costos de medicamentos.

CONCLUSIONES

Se identificaron, cuantificaron y valoraron los eventos generadores de costos médicos directos en el tratamiento de la fibrosis quística con compromiso en la función pulmonar por características clínicas durante la historia natural de la enfermedad en población comprendida entre 5 y 18 años. Los costos totales del tratamiento para los pacientes sin colonización corresponden a \$ 25.380.174 (US 9.241) y \$ 25.390.667 (US 9.245) para los sexos masculino y femenino respectivamente. Los costos para los pacientes con colonización bacteriana fueron los siguientes \$ 32.602.359 (US 11.871) y \$32.568.741 (US 11.858) para los sexos masculino y femenino respectivamente. Los pacientes con complicaciones presentan unos costos anuales de \$39.073.239 (US 14.227) para el sexo masculino y \$39.039.621 (US 14.214) para el sexo femenino. Los pacientes con exacerbación leve y moderada presentan unos costos anuales en el tratamiento

de \$33.526.359 (US 12.207) y \$ 33.492.741 (US 12.195) para los sexos masculino y femenino respectivamente y los pacientes con exacerbación grave presentan un único evento al año con un valor de \$ 14.740.439 (US 5.367) adicional al costo del tratamiento anual.

Se identificaron que los eventos de mayor impacto en el costo total del tratamiento de fibrosis quística con afectación en la función pulmonar fueron los medicamentos; de estos la dornasa es el principal medicamento que ocupa un elevado porcentaje en el costo total del tratamiento (alfa \$ 22.470.622 (US 8.182) \$ 23.460.129 (US 8.542) para el sexo masculino y femenino respectivamente) para todas las características clínicas en todas las edades, seguido de la tobramicina inhalada y la tobramicina en polvo seco. Otro evento que genera aumento en los costos es la hospitalización siendo la unidad de cuidado intermedio la responsable del 77% de este aumento seguido de los procedimientos de laboratorio clínico con el 14%.

El evento más importante durante la historia natural de la enfermedad es la exacerbación en esta característica se evidencia que dentro de los procedimientos, los pro de laboratorio clínico (44%) y terapia respiratoria (33%) son los responsables del aumento de los costos, con el fin de evitar la hospitalización por empeoramiento de la exacerbación.

Se generó información en costos; se evidencia que los costos aumentan considerablemente con la gravedad de la enfermedad. En las edades comprendidas entre 5 a 12 años los costos son similares, mientras que para la edad de 13 años en adelante la proporción es costos es diferente debido a la frecuencia de uso de los medicamentos por el progresivo deterioro de la función pulmonar. Se evidencia una mayor proporción en la prescripción de antibióticos y medicamentos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias con el fin de prevenir infecciones y obstrucciones bronquiales.

BIBLIOGRAFIA

- BAUMANN, U., STOCKLOSSA, C., GREINER, W., VON DER SCHÜLENBURG, J. M. G., & VON DER HARDT, H. (2003). Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2(2), 84-90.
- BLAU, H., MUSSAFFI, H., MEI ZAHAV, M., PRAIS, D., LIVNE, M., CZITRON, B. M., & COHEN, H. A. (2007). Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. *Child: care, health and development*, 33(4), 491-495.
- BOBADILLA, J. L., MACEK, M., FINE, J. P., & FARRELL, P. M. (2002). Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Human mutation*, 19(6), 575-606.
- CASAS, M. D. M. M. (2008) ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN ANDALUCÍA. ANÁLISIS COMPARATIVO Y FARMACOECONÓMICO.
- CHEVREUIL, K., BRIGHAM, K. B., MICHEL, M., RAULT, G., & NETWORK, B. R. R. (2015). Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their carers in France. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14(3), 384-391
- CLEVELAND, R. H. (ED.). (2012). *Imaging in Pediatric Pulmonology*. Springer Science & Business Media.
- COLOMBO, C., DACCÒ, V., ALICANDRO, G., LOI, S., MAZZI, S., LUCIONI, C., & RAVASIO, R. (2013). Cost of cystic fibrosis: analysis of treatment costs in a specialized center in northern Italy. *Advances in therapy*, 30(2), 165-175.
- FONG, I. W. (ED.). (2009). *Emerging issues and controversies in infectious disease*. Springer Science & Business Media.
- GELLER, D. E., WEERS, J., & HEUERDING, S. (2011). Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 24(4), 175-182..
- INSTITUTO DE EVALUACIÓN TECNOLÓGICA EN SALUD. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
- LISOWSKA, M. (2012). Fibrosis quística afectaría a uno de cada cinco mil recién nacidos. *Universidad, Ciencia y Desarrollo*, ISSN 1909-0501, V. 5 Fascículo 11 (2010).
- MCPHAIL, G. L., ACTON, J. D., FENCHEL, M. C., AMIN, R. S., & SEID, M. (2008). Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *The Journal of pediatrics*, 153(6), 752-757.

13. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL – COLCIENCIAS.,(2014) Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística ISBN: 978-958-8838-91-5 Obtenida de: <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Documents/Fibrosis%20Quística/GPC%20Fibrosis%20Qu%20C3%ADstica%20Completa.pdf>
14. Ministerio de Salud y Protección Social., (2013). *Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021: La salud en Colombia la construyes tú*. Obtenido de: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>
15. NEWHOUSE, M. T., HIRST, P. H., DUDDU, S. P., WALTER, Y. H., TARARA, T. E., CLARK, A. R., & WEERS, J. G. (2003). Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers. *Chest Journal*, 124(1), 360-366.
16. ROMERO, N., SAUCEDO, M., WOJTOWNIK, T., & MILANO, M. (2004). Fibrosis quística pulmonar: manejo de las exacerbaciones. *Revista de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina*, 138, 18-25.
17. SABOGAL, J.; DÍAZ E.; ESPINOSA I, (2013) *Fundamentos de Farmacovigilancia*, Bogota, Colombia: ISBN, pag. 36.
18. VAN GOOL, K., NORMAN, R., DELATYCKI, M. B., HALL, J., & MASSIE, J. (2013). Understanding the costs of care for cystic fibrosis: an analysis by age and health state. *Value in health*, 16(2), 345-355.
19. VANDEVANTER, D. R., PASTA, D. J., & KONSTAN, M. W. (2015). Treatment and demographic factors affecting time to next pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14(6), 763-769.