

ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vhri

Análisis de costo efectividad de ondansetrón para el tratamiento del vómito en niños menores de cinco años con gastroenteritis en Colombia

Sara Atehortúa, BEcon, MSc¹, Iván D. Flórez, MD, MSc^{2,3,*}, Mateo Ceballos, BEcon¹,
Claudia Granados, MD, MSc⁴, Luis E. Orozco, BEcon¹, Aurelio Mejía, BEcon, MSc⁵

¹Departamento de Economía, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Antioquia, Grupo de Economía de la Salud, Medellín, Colombia; ²Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación Pediciencias, Medellín, Colombia; ³Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada; ⁴Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ⁵Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, Bogotá, Colombia

ABSTRACT

Introduction: Ondansetron reduces hospitalization rates for diarrhea and vomiting in children, but is not yet routinely used. **Objective:** To estimate from a social perspective the relative cost-effectiveness of ondansetron for the treatment of vomiting in children with gastroenteritis and at risk of dehydration in Colombia. **Methods:** Cost-effectiveness analysis from a social perspective, including direct medical costs and costs for caregivers. With a decision tree we compared costs and health outcomes of usual treatment without antiemetic to usual treatment plus ondansetron in children under 5 years with gastroenteritis and vomiting. Effectiveness of intervention was measured as reduction in hospitalization rates, and the time horizon of the model was the episode. Probabilities were obtained from clinical trials and systematic reviews, measurement of resources use was based on protocols and expert opinions, while unit costs were obtained from Colombian tariff manuals. We performed a survey to estimate indirect costs for caregivers (n=81) that included questions

about wage loss, transportation, meals expenditures and other out-of-pocket payments. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were performed. **Results:** Usual treatment plus ondansetron is a dominant strategy compared to usual treatment without antiemetic yielding fewer hospitalizations and saving \$44,562 Colombian pesos (23,98USD) per episode. Ondansetron was dominant in 98,91% of simulations of the probabilistic analysis. **Conclusions:** Ondansetron is a dominant intervention that reduces hospitalization rates and costs for health system and caregivers. We recommend assessing the inclusion of this drug in the Colombian Health Benefit Plan for the treatment of gastroenteritis in children under 5 years. **Keywords:** Colombia, costo-efectividad, diarrea, gastroenteritis, hospitalización, niños, ondansetrón, vómito.

Copyright © 2015, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Published by Elsevier Inc.

Introducción

La enfermedad diarreica aguda (EDA) o gastroenteritis es la tercera causa de muerte en niños menores de cinco años en el mundo, siendo responsable de aproximadamente 1,5 millones de muertes anualmente [1]. Característicamente es una afección auto-limitada, pero un inadecuado manejo de los casos, y la presencia de algunos factores de riesgo pueden causar complicaciones y muerte [2]. En Colombia, su mortalidad ha disminuido en últimos años de 33,8 muertes por 100.000 habitantes en 1998 a 5,26 en 2010, pero aún sigue siendo una de las diez principales causas de muerte en niños menores de cinco años [3].

La complicación más frecuente de la gastroenteritis es la deshidratación y por ello, su abordaje clínico se basa en la

prevención y el tratamiento mediante la hidratación oral [2]. El vómito es un signo muy frecuente en estos pacientes, y en ocasiones puede ser incoercible, impidiendo una hidratación oral adecuada y causando necesidad de hidratación endovenosa y hospitalización. Para controlarlo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda ofrecer hidratación oral de manera pausada y desaconseja el uso de medicamentos antieméticos, porque el vómito puede controlarse con la misma hidratación [2]. Sin embargo, el uso de antieméticos ha sido controversial dado que, a pesar de una adecuada técnica de hidratación oral, en ocasiones el vómito resulta incontrolable, y se hace necesario acudir a la hidratación endovenosa.

La Guía de Práctica Clínica de EDA en niños menores de cinco años (GPC-EDA) de Colombia, recomienda el uso de ondansetrón

Conflict of interest: The authors have indicated that they have no conflicts of interest with regard to the content of this article.

* Corresponding Author: Iván D. Flórez, Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia. Calle 67 N° 51-27, Quinto Piso del Hospital Infantil San Vicente de Paúl, Fundación, Medellín, Colombia. Tel: + 57 4 2192480- +57 4 2192482.

E-mail: ivan.florez@udea.edu.co

2212-1099/\$36.00 – see front matter Copyright © 2015, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

Published by Elsevier Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2014.11.001>

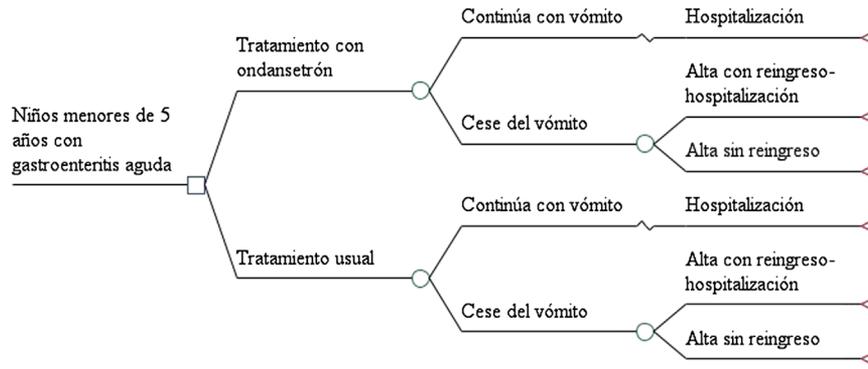


Figura 1 – Árbol de Decisiones.

en niños con alto riesgo de deshidratación por vómito o en casos con deshidratación en los que los niños no toleran la hidratación oral, ya que disminuye la necesidad de hospitalización por esta causa y la necesidad de líquidos endovenosos en el servicio de urgencias [4]. Además, desaconseja el uso de metoclopramida por sus efectos adversos como reacciones distónicas con espasmos musculares faciales y esqueléticos, así como crisis oculógicas que pueden ser importantes, muy sintomáticas y pueden ser confundidas con enfermedades graves [5-7], y tampoco recomienda el uso de alizaprida, dada la ausencia de evidencia de efectividad y seguridad en niños con gastroenteritis [4].

Pese a su efectividad, el uso de ondansetrón no es común en gastroenteritis y vómitos que impiden la hidratación oral, debido a limitaciones de disponibilidad y a que no está incluido en el plan de beneficios del sistema de salud del país para dicha indicación. Por esto, la GPC-EDA recomendó desarrollar evaluaciones económicas para determinar su costo-efectividad, que de existir, favorecería la implementación de dicha recomendación. El objetivo de este estudio fue determinar, desde una perspectiva social, la costo-efectividad de ondansetrón en el tratamiento de menores de cinco años con gastroenteritis y riesgo de deshidratación.

Materiales y Métodos

Análisis de costo-efectividad desde una perspectiva social, la cual incluyó tanto los costos médicos directos financiados por el sistema de salud, como los indirectos pagados por los padres o acompañantes del paciente durante la enfermedad. La población objetivo fueron niños menores de cinco años con un cuadro clínico de gastroenteritis y vómito, llevados a servicios de urgencias sin deshidratación pero en alto riesgo de estarlo; es decir, con vómito incoercible o incontrolable definido como: más de 3 vómitos en una hora o más de 5 en 4 horas. Se excluyeron pacientes con vómito con sospecha de sepsis, obstrucción intestinal, abdomen agudo o convulsiones. El horizonte temporal adoptado fue la duración del episodio agudo de vómito asociado a la diarrea, que en promedio es de tres días, por lo que no fue necesario utilizar tasa de descuento. Este es un horizonte de tiempo adecuado para comparar las intervenciones, ya que ondansetrón debe administrarse en cada episodio de diarrea que se requiera.

Las alternativas consideradas fueron la terapia de hidratación con ondansetrón, en comparación con el tratamiento usual, es decir, tratamiento de sostén sin ningún medicamento adicional en urgencias. No se realizaron comparaciones con otros medicamentos porque a la fecha no existe una recomendación clara y reconocida sobre el uso de algún antiemético como tratamiento habitual, y por el contrario, a pesar de que se recomienda no utilizar estos medicamentos de forma rutinaria, es frecuente encontrar en la práctica la prescripción de algunos de ellos,

incluso los que están contraindicados [2]. Para el caso base, siguiendo las recomendaciones de la GPC-EDA [4], se consideró como intervención una única dosis de ondansetrón vía oral en presentación de tabletas de 4 mg, por ser la presentación de mayor disponibilidad, considerando que 4 mg es precisamente la dosis recomendada como antiemético en niños con diarrea por la GPC de EDA y la usada en varios de los ensayos clínicos.

Para estimar los costos y beneficios esperados de ambas alternativas, se planteó un árbol de decisiones que refleja los diferentes desenlaces que puede experimentar un paciente durante la duración del episodio (Figura 1). En el árbol se asume que un paciente con gastroenteritis aguda, en riesgo de deshidratación y que se encuentra en sala de observación en urgencias, puede continuar vomitando y ser llevado a hospitalización, o ser dado de alta debido a que se ha podido controlar el vómito. En este último caso, el paciente tiene una probabilidad de reingresar nuevamente por reaparición y exacerbación del vómito en casa.

Como desenlace de efectividad se consideró el número de hospitalizaciones evitadas. Evitar la hospitalización por intolerancia a la vía oral es un evento importante a pesar de no ser un desenlace clínico final, puesto que ésta es una enfermedad autolimitada muy frecuente, y desde el punto de vista clínico, uno de los pilares del tratamiento es precisamente evitar la hospitalización, la cual se relaciona con mayores costos médicos directos, mayor morbilidad asociada como infecciones nosocomiales, mayor ansiedad del niño y de los padres, ausentismo escolar del niño, y ausentismo laboral de los padres, generando una carga económica importante [4,8,9].

Las probabilidades de transición se extrajeron de estudios clínicos identificados a partir de una revisión sistemática de literatura llevada a cabo por el grupo desarrollador de la GPC-EDA, en la cuál se revisaron las bases de datos de Medline, EMBASE, y Cochrane Library, con el fin de identificar revisiones sistemáticas publicadas en la literatura [4].

La más reciente revisión de Cochrane encontrada [9], considerada de alta calidad metodológica, fue utilizada para determinar la efectividad de la intervención y algunas de las probabilidades de transición. En esta revisión el riesgo de hospitalización por vómito durante la estadía en urgencias, con ondansetrón fue menor en comparación con placebo (RR 0,40; IC 95% 0,19-0,86), con una Reducción del Riesgo Absoluto (RAR) de 0,07 [8]. Sin embargo, dicha revisión no tenía información sobre la proporción de pacientes que luego de haber sido dados de alta tuvieron que reingresar a urgencias y requirieron hospitalización por vómito, por lo que fue necesario extraer esta información directamente de 4 ensayos clínicos controlados que midieron dicho desenlace, tres de los cuales se encontraban analizados dentro de la revisión de Cochrane [10-13]. En la Tabla 1 se presentan las probabilidades de cada evento en cada punto

Tabla 1 – Probabilidades de transición.

Alternativa	Variable	Valor en el caso base	Parámetros de la distribución beta	Fuente, referencia
Tratamiento con ondansetrón	Continuación del vómito y hospitalización	0,0302	n=7; N=232	[8]
	Cese del vómito	0,9698	n=225; N=232	[8]
	Cese del vómito y alta sin reingreso	0,9646	n=245; N=254	[9,10,11,12]
	Cese del vómito y alta con reingreso a hospitalización	0,0354	n=9; N=254	[9,10,11,12]
Tratamiento usual sin ondansetrón	Continuación del vómito y hospitalización	0,0987	n=23; N=233	[8]
	Cese del vómito	0,9013	n=210; N=233	[8]
	Cese del vómito y alta sin reingreso	0,9598	n=215; N=224	[9,10,11,12]
	Cese del vómito y alta con reingreso a hospitalización	0,0402	n=9; N=224	[9,10,11,12]

específico del árbol de decisiones utilizadas en el caso base con la respectiva referencia que la sustenta. Al final, la suma de todas las probabilidades en cada una de las dos alternativas, ondansetrón y no ondansetrón, suma 100%.

El cálculo de los costos médicos directos asociados a cada rama del modelo partió de la identificación y medición de los recursos consumidos. Lo anterior se realizó mediante la construcción de un caso tipo basado en la revisión de las recomendaciones clínicas de la GPC-EDA [4], las sugerencias de manejo de la OMS y la estrategia de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes en la Infancia (AIEPI) de dicha organización [2], los cuales representan los lineamientos más importantes para el manejo de la diarrea en muchos países en desarrollo incluyendo Colombia. Dicho caso tipo fue validado y modificado con base en un consenso informal de médicos pediatras expertos en el tema.

Para la valoración de los procedimientos se utilizó el manual tarifario colombiano del Instituto de Seguros Sociales –ISS– del año 2001, con un ajuste del 30% para el caso base, calculado a partir de una consulta sobre las tarifas usadas en las contrataciones de servicios de salud en el año 2010 por varias entidades representativas del país, con el fin de identificar cuál tarifa o manual tarifario y porcentaje de ajuste reflejaban la realidad de pagos y contrataciones del país (se asumió el mismo porcentaje para 2013). Una descripción más detallada del cálculo de este ajuste se puede encontrar en GPC-EDA [4]. El precio de los insumos (bomba de infusión) fue determinado a partir de una consulta a una comercializadora de insumos médico quirúrgicos de alcance nacional. Solo se incluye el costo de este equipo

debido a que se considera como el de mayor representatividad dentro del costo total de los insumos.

Para estimar el costo unitario de los medicamentos se empleó la información reportada en el canal institucional-laboratorio del Sistema de Información de Precios y Medicamentos –SISMED– colombiano, para el periodo enero a marzo de 2013. Los precios de cada presentación fueron ponderados por su participación en el mercado, los cuales comprenden tanto los medicamentos genéricos como las moléculas originales. En el caso base se calculó un precio promedio ponderado de \$788 para una tableta de 4 mg. El mismo procedimiento de costeo fue realizado para otros medicamentos considerados en la rehidratación oral y venosa. Los costos médicos directos de cada desenlace para el caso base se presentan en la Tabla 2.

Para estimar los costos médicos indirectos se realizaron 81 encuestas a los acompañantes de niños con un cuadro de diarrea o gastroenteritis con vómito que acudieron a los servicios de urgencias del Hospital Infantil La Misericordia y de la Clínica El Country, ambas instituciones de Bogotá, entre Septiembre de 2013 y marzo de 2014. En estas instituciones se atienden pacientes de ambos regímenes de aseguramiento y que provienen de diferentes niveles socioeconómicos. Las encuestas pretendieron capturar los costos que el acompañante y/o la familia del paciente han tenido que asumir por su enfermedad. En la encuesta se indagó sobre gastos de transporte, alimentación, pérdidas de productividad y otros gastos de bolsillo. Para cada variable se calculó el promedio diario ponderado por día, con el fin de incluir un costo diferencial para cada rama del modelo.

Tabla 2 – Costos de cada desenlace.

Variable	Continuación del vómito y hospitalización	Cese del vómito y alta sin reingreso	Cese del vómito y alta con reingreso a hospitalización
Caso base: Tarifas ISS+30% (costos directos) y Categoría B (costos indirectos)			
Directos	\$362.257 COP (194,7 USD)	\$37.463 COP (20,13 USD)	\$388.368 COP (208,74 USD)
Indirectos	\$348.405 COP (187,26 USD)	\$58.962 COP (31,69 USD)	\$454.465 COP (244,27 USD)
Total	\$710.22 COP (381,96 USD)	\$96.425 COP (51,82 USD)	\$842.833 COP (453,01 USD)
Valor Mínimo: Tarifas ISS+25% (costos directos) y Categoría A (costos indirectos)			
Directos	\$333.863 COP (179,44 USD)	\$34.326 COP (18,45 USD)	\$357.882 COP (192,35 USD)
Indirectos	\$179.265 COP (96,35 USD)	\$29.895 COP (16,06 USD)	\$229.869 COP (123,55 USD)
Total	\$513.128 COP (275,79 USD)	\$64.221 COP (34,51 USD)	\$587.751 COP (315,9 USD)
Valor Máximo: Tarifas ISS+48% (costos directos) y Categoría C (costos indirectos)			
Directos	\$390.651 COP (209,97 USD)	\$40.601 COP (21,82 USD)	\$418.854 COP (225,12 USD)
Indirectos	\$615.772 COP (330,97 USD)	\$107.428 COP (57,74 USD)	\$812.076 (436,48 USD)
Total	\$1.006.423 COP (540,94 USD)	\$148.029 COP (79,56 USD)	\$1.230.930 COP (661,6 USD)

Nota. Cambio de Pesos a dólares: 1USD = 1.860,5 COP.

Los gastos en transporte se determinaron con el número de viajes realizados y la forma de desplazamiento (taxi, transporte público urbano, vehículo particular), mientras que los gastos en alimentación se determinaron como el gasto total reportado entre el número de días que el paciente llevaba enfermo. Para el cálculo de las cuotas moderadoras y copagos pagados en el proceso de atención, se tuvieron en cuenta los valores de referencia fijados por el Ministerio de Salud y Protección Social para el 2013. Para el caso del régimen contributivo, tanto las cuotas como los copagos, se cobran de acuerdo a tres rangos (A, B y C), establecidos según el ingreso base de cotización en salarios mínimos legales mensuales vigentes (SMLMV), mientras que para los afiliados al régimen subsidiado las cuotas moderadoras son nulas y los copagos son del 10% del valor del servicio. Para cada rama del modelo se multiplicó el número de cuotas moderadoras y copagos pagados por el paciente típico por un valor promedio entre el caso del régimen subsidiado y contributivo. En el caso base se usó el rango B para el régimen contributivo.

En el caso de las pérdidas salariales se asumió que desde una perspectiva social deben tenerse en cuenta en el análisis los costos de oportunidad en los que se incurre por causa de la enfermedad del niño. En este sentido, no solo se estaría hablando de los salarios que el acompañante del paciente deja de percibir por dejar de trabajar, sino también de los salarios que son compensados por la empresa en los casos en los que aunque no se descuenta el salario a su trabajador, sí se debe ubicar transitoriamente a un reemplazo, o incluso duplicar las funciones de algún empleado no incapacitado. En los casos en los que el descuento salarial no ocurre, ni tampoco la empresa cubre los costos de quien está incapacitado, de todas formas la inasistencia se convierte en mayor carga laboral que luego se debe asumir en tiempo o en dinero por el trabajador. Debido a lo anterior, se modeló un escenario representativo para el país en el que se considera la pérdida salarial de acuerdo al número de SMLMV percibidos en cada rango de ingresos del régimen contributivo (A, B y C).

Los costos totales indirectos para cada rama se calcularon como la suma de cada una de las variables de costos indirectos descritas anteriormente. En la [Tabla 2](#) se presentan estos costos indirectos totales para el caso base.

Para tener en cuenta la incertidumbre contenida en el modelo y en las estimaciones de los parámetros, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos. En el análisis determinístico se modificó el precio de ondansetrón de acuerdo al valor más bajo y más alto en el SISMED: \$582 Pesos colombianos-COP (\$0,34 USD) y \$2.050 COP (\$1,10 USD) por cada tableta de 4 mg respectivamente. Adicionalmente se consideró un escenario en el cual no se incluyó el valor de la estancia en observación en urgencias en los costos de los desenlaces. Este escenario se planteó teniendo en cuenta que, según el manual tarifario del ISS, la estancia en observación en urgencias es cobrada únicamente si el paciente permanece más de dos horas en el servicio. Este escenario permite reflejar lo que pasaría en caso de que el niño pase menos de dos horas en observación, que si bien no es la práctica de facturación más común, puede presentarse.

Para la construcción del análisis de sensibilidad probabilístico se asumieron distribuciones beta para las probabilidades, con parámetro n y N presentados en la [Tabla 1](#). Para los costos directos se construyeron distribuciones uniformes tomando como mínimo del 25% y un máximo del 48% sobre la valoración de los procedimientos del manual del ISS 2001. Dichos valores fueron calculados con la misma encuesta mencionada anteriormente para el valor del 30%, y presentados en la [Tabla 2](#). Para los costos indirectos se asumió una distribución triangular, en donde los parámetros mínimo, promedio y máximo se calcularon a partir de los rangos de ingresos del régimen contributivo descritos anteriormente. Se consideró que una

distribución triangular era más adecuada debido a que el valor promedio (rango B) es el más probable, mientras que no lo son los mínimos y máximos, representado más adecuadamente la situación de ingresos del país. Los parámetros utilizados para los costos indirectos se presentan en la [Tabla 2](#).

La construcción del árbol de decisión y realización de los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando los programas TreeAge Pro 2009 y Stata version 10.0 software (Stata Corp, College Station, TX). El cambio de Pesos colombianos (COP), a dólares (USD) se hizo por $1860,8 \text{ COP} = 1 \text{ USD}$ (según Tasa Representativa del Mercado- TRM- para el 14/07/2014).

Resultados

En el caso base el tratamiento con ondansetrón genera una reducción de 0,0704 hospitalizaciones (aproximadamente 10% de niños con vómito en urgencias requieren hospitalización sino se usa ondansetrón, y utilizarlo disminuye este porcentaje a aproximadamente 3%), y una disminución de costos de \$44.562 COP (24,00 USD) por paciente con respecto al tratamiento usual sin ondansetrón. Alrededor de la mitad de dicha disminución se debe a los costos indirectos, pues considerando únicamente la perspectiva del tercer pagador a través del análisis de costos directos, esta se ubicaría en \$22.122 COP (11,89 USD) por paciente ([Tabla 3](#)). Lo anterior implica que el uso de ondansetrón es una estrategia dominante, y esto se debe a que la reducción en el número de hospitalizaciones genera un ahorro de recursos tal que supera el precio inicial del medicamento.

Estos resultados no se modifican ante variaciones en el precio del ondansetrón, en donde el ahorro de recursos sería de \$43.300 COP (23,27 USD) aún cuando el precio del ondansetrón tome el valor máximo de \$2.050 COP (1,10 USD) ([Tabla 4](#)). En el escenario que excluye el costo de la observación en urgencias también se puede verificar que los resultados no se modifican pues se produciría un ahorro de \$44.532 COP (23,93 USD). En el análisis de sensibilidad probabilístico, en el 98,91% de las simulaciones ondansetrón resultó ser una estrategia dominante ([Figura 2](#)).

Discusión

Los resultados de este análisis económico sugieren que ondansetrón es una estrategia dominante respecto al tratamiento de sostén habitual con hidratación oral para pacientes con gastroenteritis y alto riesgo de deshidratación por vómito. Esta conclusión se mantiene en los diferentes escenarios y análisis de sensibilidad, por lo que es muy probable que la incertidumbre en el modelo planteado y los parámetros, no modifiquen la dominancia de ondansetrón. En este estudio se tuvo en cuenta la mejor evidencia disponible respecto a costos y consecuencias de las alternativas con el fin de dar respuesta a una pregunta de investigación prioritaria que surgió de la GPC-EDA [4]. La presente conclusión soporta aún más la recomendación clínica de usar ondansetrón para evitar hospitalizaciones, y la refuerza desde el punto de vista económico y de la eficiencia.

Estos resultados coinciden con análisis de costo-efectividad realizados para Estados Unidos, España, Canadá y Reino Unido [14-17], en los cuáles ondansetrón fue igualmente una estrategia dominante, recomendando su uso como práctica rutinaria. Freedman [14] reporta que su uso rutinario en los pacientes elegidos podría prevenir aproximadamente 29.246 inserciones de catéteres endovenosos y 7.220 hospitalizaciones al año en Estados Unidos, y al precio del momento, ahorraría 65,6 millones USD a la sociedad, y 61,1 millones USD a las empresas de aseguramiento en salud. Por su parte, el estudio de costo-efectividad desarrollado dentro de la GPC de diarrea y vómito del Reino Unido encontró que

Tabla 3 – Resultados de costo efectividad.

Perspectiva	Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental
Perspectiva social	Ondansetrón	\$149.957 (80,60 USD)		0,0645 Hospitalizaciones		\$2.323.598 (1248,91USD)	
	Tratamiento usual	\$194.519 (104,55 USD)	\$44.562 (24,00 USD)	0,1349 Hospitalizaciones	-0,0704 Hospitalizaciones	\$1.441.684 (774,89USD)	Dominada
Perspectiva del pagador	Ondansetrón	\$60.110 (32,30USD)		0,0645 Hospitalizaciones		\$931.409 (500,62USD)	
	Tratamiento usual	\$82.232 (44,19 USD)	\$22.122 (11,89USD)	0,1349 Hospitalizaciones	-0,0704 Hospitalizaciones	\$609.463 (327,58 USD)	Dominada

Nota. Cambio de Pesos a dólares: 1USD = 1.860,5 COP.

Tabla 4 – Análisis de sensibilidad determinístico.

	Estrategia	Costo por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	C/E	Razón de C/E incremental
Análisis de sensibilidad sobre el precio del ondansetrón	Mínimo (\$578 COP) (0,31 USD)						
	Tratamiento con ondansetrón	\$149.747 COP (80,48 USD)		0,0645 Hospitalizaciones		\$2.320.344 (1247,16 USD)	
	Tratamiento usual	\$194.519 COP (104,55 USD)	\$44.772 COP (24,06 USD)	0,1349 Hospitalizaciones	-0,0704 Hospitalizaciones	\$1.441.684 (774,89 USD)	Dominada
	Máximo (\$2050) (1,10 USD)						
Escenario sin costo de observación en urgencias	Tratamiento con ondansetrón	\$151.219 COP (81,27 USD)		0,0645 Hospitalizaciones		\$2.343.153 (1259,42 USD)	
	Tratamiento usual	\$194.519 COP (104,56 USD)	\$43.300 COP (23,27 USD)	0,1349 Hospitalizaciones	-0,0704 Hospitalizaciones	\$1.441.684 (774,89 USD)	Dominada
	Tratamiento con ondansetrón	\$111.654 COP (60,01 USD)		0,0645 Hospitalizaciones		\$1.730.094 (929,90 USD)	
	Tratamiento usual	\$156.186 COP (83,94 USD)	\$44.532 COP (23,93 USD)	0,1349 Hospitalizaciones	-0,0704 Hospitalizaciones	\$1.157.578 (622,18 USD)	Dominada

Nota. Cambio de Pesos a dólares: 1USD = 1.860,5 COP.

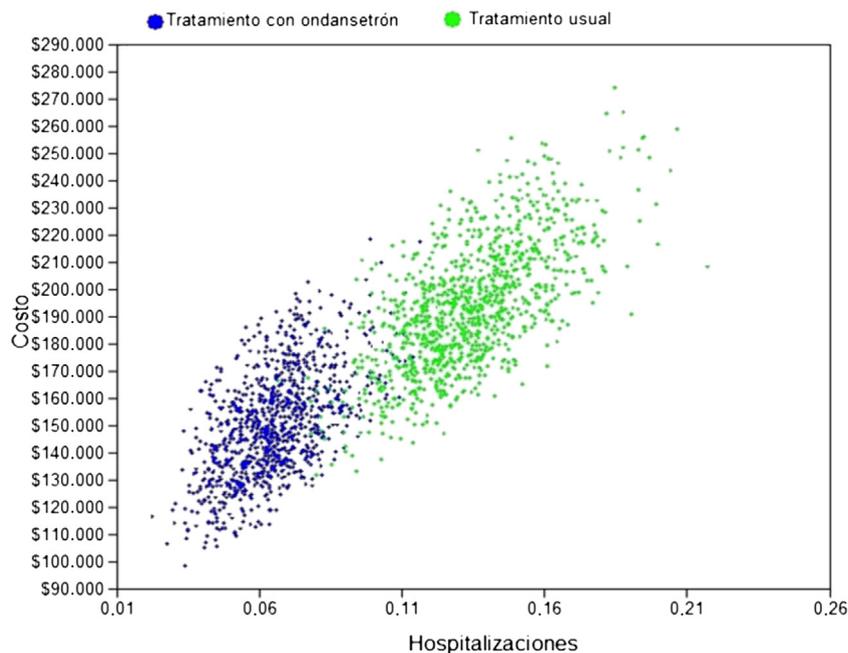


Figura 2 – sGráfico de dispersión (Resultado de las Simulaciones).

ondansetrón ahorraría (a precios de 2009), 51,68 £ por cada niño [16]. Por último, Hervás encontró un ahorro de 15.479 USD por año en un servicio de urgencias en España, con el uso de ondansetrón en niños con vómito, en comparación con no utilizarlo [17].

Desde décadas atrás, antieméticos como clorpromazina, prometazina y metocloramida han sido de uso común en niños con diarrea, aunque sus efectos adversos no son despreciables ni infrecuentes [18]. Por esto, su uso no ha sido recomendado por OMS [2], ni la Academia Americana de Pediatría [19]. Pero, en los últimos años, algunas GPC han mencionado que aunque los antieméticos no deben ser de uso rutinario, ondansetrón puede ser útil en algunos pacientes [16,20,21]. La GPC colombiana recomienda su uso en niños con alto riesgo de deshidratación y en quienes no toleran la hidratación oral, y desaconseja el uso de otros antieméticos [4], fundamentada en la evidencia sintetizada por Fedorowicz [9], donde ondansetrón mostró efectividad para disminuir hospitalización y necesidad de líquidos endovenosos por vómito. El único adverso importante descrito ha sido el aumento en las deposiciones diarreicas durante la hidratación, el cuál aunque se describió en los estudios clínicos, no tuvo una cuantificación clara en cuanto a gasto fecal y número de deposiciones, y adicionalmente resulta claro que no tuvo efecto en la hospitalización, ya que el grupo intervenido tiene menores tasas de hospitalización, por lo que se puede considerar ondansetrón como un medicamento seguro, en comparación con las fenotiazinas, las cuáles se relacionan con efectos adversos neurológicos importantes previamente descritos [5-7]. Es importante aclarar que el uso de ondansetrón no está aprobado en menores de 6 meses, por lo que aunque este es un grupo de riesgo, no es recomendable su uso en esta población y ante presencia de vómito incontrolable hará necesaria su hospitalización.

La evidencia sobre la efectividad de ondansetrón no es reciente, considerando que el primer ensayo clínico se realiza en los noventa [22], pero su uso no se generalizó porque inicialmente su costo era elevado [23]. La disminución en su costo, el aumento en la disponibilidad, la realización de estudios sobre su efectividad y la reciente evidencia de costo-efectividad en países desarrollados, han promovido su uso. Ahora, estudios de costo-efectividad en países en desarrollo como el presente,

permiten consolidar más la evidencia de su utilidad clínica y favorecer su uso generalizado.

Debe aclararse que los antieméticos no deben usarse rutinariamente en casos de diarrea o gastroenteritis con vómito, ya que el pilar del tratamiento es hidratación oral pausada y con una técnica adecuada. Pero, en caso de intolerancia a la vía oral a pesar de una correcta administración de las sales de rehidratación oral, ondansetrón es una estrategia altamente eficaz y costo-efectiva para evitar las punciones venosas innecesarias y disminuir la necesidad de hospitalización secundaria a vómito incontrolable.

La diseminación de esta recomendación puede tener barreras importantes en países en desarrollo por menor disponibilidad del medicamento, costos y retrasos en la adopción de esta recomendación por parte de médicos y pediatras. En cuanto a la disponibilidad, es importante anotar que existen presentaciones orales (tabletas y jarabe) y endovenosas (ampolla) de ondansetrón. Uno de los ensayos [10] utilizó jarabe, mientras otro utilizó ampollas de uso endovenoso [12], y el resto, tabletas de administración oral. En general no parecen existir diferencias entre la administración oral y la endovenosa, ya que la efectividad reportada es similar, aunque no existen estudios con comparaciones directas o indirectas entre ellas. Nuestro análisis de costos se basó en las tabletas por ser la presentación oral de mayor disponibilidad en Colombia, y desde el punto de vista clínico el interés de médicos y pediatras además de disminuir hospitalización, es evitar la punción venosa del niño, y el uso endovenoso se puede considerar una segunda opción. Podría considerarse que análisis adicionales incluyendo la presentación farmacéutica de jarabe o ampollas, podrían tener resultados distintos dependiendo del costo y disponibilidad de éstos, pero consideramos que la diferencia en los costos es capturada por el rango del análisis de sensibilidad sobre el precio del ondansetrón (Tabla 4).

Otro factor importante es la licencia para el uso de antieméticos en algunos países. La prescripción y uso de un medicamento en indicación o población distinta a la aprobada por la agencia regulatoria de cada país (denominado uso *off-label*), es frecuente en pediatría por la falta de presentaciones de medicamentos específicamente distribuidos para niños. Ondansetrón suele estar aprobado para uso en casos de vómito de causas distintas a diarrea o gastroenteritis (como por ejemplo en quimioterapia para cáncer), y

su uso en diarrea y gastroenteritis será considerado “off-label”, situación frecuente previamente descrita incluso en países con mas experiencia en su uso [24]. Dada la evidencia clínica y económica discutida, es prioritario que esta situación se tenga presente y se establezcan estrategias para abordarlas en cada país.

Otro antiemético cuya efectividad no se ha establecido, por la falta de evidencia a la fecha, es domperidona. Actualmente un estudio que compara ondansetrón y domperidona se encuentra en curso, y según resultados podría considerarse la necesidad de reevaluar las recomendaciones sobre cuál antiemético utilizar [25]. A la fecha, ondansetrón es el antiemético con mayor evidencia de efectividad, perfil de seguridad, y costo-efectividad para controlar el vómito en niños con gastroenteritis, evitar hidratación endovenosa y la hospitalización por esta causa.

A pesar de que estos resultados no son completamente extrapolables por fuera de Colombia, este estudio será una herramienta valiosa en el análisis de evidencia clínica y económica para la toma de decisiones en diferentes niveles de atención en salud, y servirá de base para el desarrollo de evidencia de costo-efectividad en otros países.

La principal limitación de este trabajo es la medición de efectividad como número de hospitalizaciones evitadas, lo cuál no es un resultado en salud, como tal, sino un desenlace intermedio. Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, es un desenlace que resulta relevante al tener en cuenta las características de la enfermedad la importancia de evitar hospitalizaciones en el tratamiento de la enfermedad.

Adicionalmente, la medida de efectividad de ambas alternativas se extrajo de una revisión sistemática y ensayos clínicos realizados en otros países, todos ellos desarrollados, lo que puede considerarse una limitación, pero la ausencia de evidencia específica en países en desarrollo, incluyendo Colombia, hizo necesario esta extrapolación. Aunque desde el punto de vista clínico no existen razones para considerar que la efectividad clínica neta de ondansetrón en nuestro medio sea diferente en niños en países en desarrollo, si pueden ocurrir algunas pequeñas diferencias en cuanto a las tasas de hospitalización en basal en nuestro país, con respecto a las encontradas en otros sitios, se espera que sean mínimas si la hidratación es realizada de forma adecuada. En todo caso si las tasa de hospitalización fuese mayor, en nuestro medio (mayor de 10% aproximado encontrado en la evidencia), se espera que el efecto de ondansetrón fuese mayor e incluso, este sea mas costo-efectivo.

Agradecimientos

Se agradece a los doctoras Sara Bernal y Diana Beltrán, quienes aplicaron las encuestas de costos indirectos en las instituciones hospitalarias de Bogotá, así como a la estudiante de economía Alejandra Restrepo por su apoyo en la digitalización de encuestas.

Source of financial support: Esta investigación contó con el apoyo de la Estrategia de Sostenibilidad 2011-2012 del Grupo de Economía de la Salud y del Centro de Investigaciones y Consultorías –CIC– de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad de Antioquia, así como recursos del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística de la Pontificia Universidad Javeriana. Los autores tuvieron independencia de la entidad financiadora en el proceso de generación de este conocimiento.

REFERENCIAS

- [1] Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2013;361:2226-34.
- [2] World Health Organization. The Treatment of Diarrhea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers, 2005. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593180.pdf>. [Consultado 20 octubre 2014].
- [3] Así Vamos En Salud. Indicadores en salud: Tasa de mortalidad por EDA en menores de 5 años, 2012. Disponible en: <http://www.asivamosensalud.org/indicadores/estado-de-salud/grafica.ver/12>. [Consultado 28 Agosto 2013].
- [4] Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad de Antioquia. Guía de práctica clínica para prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años. Guía No. 8. Bogotá, Colombia, 2013. Disponible en http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/Guias-PDF-Recursos/EDA/GPC_Comple_EDA.pdf. [Consultado 20 octubre 2014].
- [5] Casteels-Van Daele M, Jaeken J, Van der Schueren P, Van den Bon P. Dystonic reactions in children caused by metoclopramide. *Arch Dis Child* 1970;45:130-3.
- [6] Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. *Eur J Emerg Med* 2005;12:117-9.
- [7] İncecik F, Önlen Y, Cahit Özer C, Özcan K. Metoclopramide induced acute dystonic reaction. Two case report. *Marmara Med J* 2008;21:159-61.
- [8] MacIntyre UE, de Villers F. The economic burden of diarrheal disease in a tertiary level hospital, Gauteng, South Africa. *J Infect Dis* 2010;202(S1):S116-25.
- [9] Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD005506.
- [10] Ramsook C, Sahagun-Carreón I, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. A randomized clinical trial comparing oral ondansetrón with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis. *Ann Emerg Med* 2002;39:397-403.
- [11] Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. The role of oral ondansetrón in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: A randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2008;52:22-9.
- [12] Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. Ondansetrón decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2002;109:e62.
- [13] Freedman SB, Adler M, Seshari R, Powell EC. Oral ondansetrón for gastroenteritis in a pediatric emergency department. *N Eng J Med* 2006;354:1698-705.
- [14] Freedman SB, Steiner MJ, Chan KJ. Oral Ondansetrón Administration in Emergency Departments to Children with Gastroenteritis: An Economic Analysis. *PLoS Med* 2010;7:e1000350.
- [15] Tabbah MJ. Cost-Effectiveness of Ondansetrón Treatment in Vomiting Associated With Acute Gastroenteritis in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004;39(Suppl.1):S269-70.
- [16] Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. 2009. National Institute of Clinical Excellence (NICE); guidance. National Collaborating Centre for Women and Children's Health (UK); London; RCOG Press; 2009 Apr.
- [17] Hervas D, Armero C, Carrion T, et al. Clinical and economic impact of oral ondansetrón for vomiting in a pediatric emergency department. *Pediatr Emer Care* 2012;28:1166-8.
- [18] Kwon KT, Rudkin SE, Langdorf MI. Antiemetic use in pediatric gastroenteritis: A national survey of emergency physicians, pediatricians, and pediatric emergency physicians. *Clin Pediatr (Phila)* 2002;41:641-52.
- [19] Practice parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 1996;97:424-35.
- [20] Gutiérrez-Castrellón P, Polanco Allue I, Salazar-Lindo E. Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia Guía de practica clínica Ibero- Latinoamericana. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(220):e1-20.
- [21] Acute Gastroenteritis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for prevention and management of acute gastroenteritis in children age 2 months to 18 years.; disponible en: [http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/anderson-center/evidence-based-care/gastroenteritis/ Guideline 5, pages 1-20, Dec 21, 2011.](http://www.cincinnatichildrens.org/service/j/anderson-center/evidence-based-care/gastroenteritis/Guideline%205%20pages%201-20%20Dec%2021%202011)
- [22] Cubeddu LX, Trujillo LM, Talmaciu I, et al. Antiemetic activity of ondansetrón in acute gastroenteritis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:185-91.
- [23] Manteuffel J. Use of antiemetics in children with acute gastroenteritis: Are they safe and effective? *J Emerg Trauma Shock* 2009;2:3-5.
- [24] Zanon D, Galleli L, Rovere F, et al. Off-label prescribing patterns of antiemetics in children: a multicenter study in Italy. *Eur J Pediatr* 2013;172:361-7.
- [25] Marchetti F, Maestro A, Rovere F, et al. Oral ondansetrón versus domperidone for symptomatic treatment of vomiting during acute gastroenteritis in children: multicentre randomized controlled trial. *BMC Pediatrics* 2011;11:15.