

ARTÍCULO ORIGINAL

Costo efectividad y análisis de impacto presupuestario del óxido nítrico inhalatorio neonatal en un hospital, desde la perspectiva del sistema público de salud



Carlos Kilchemmann Fuentes^{a,b,*}, Carlos Vallejos Vallejos^{c,d} y Andrés Román Navarro^{a,d,e}

^a Servicio de Neonatología, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile

^b Facultad de Medicina, Escuela de Obstetricia y Puericultura, Universidad Mayor, Temuco, Chile

^c Facultad de Medicina, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

^d Centro de Excelencia Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud basada en Evidencias (CIGES), Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

^e Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

Recibido el 11 de diciembre de 2015; aceptado el 2 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 3 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Óxido nítrico;
Insuficiencia respiratoria;
Hipertensión pulmonar persistente;
Análisis costo-efectividad

Resumen El óxido nítrico inhalatorio (ONi) es actualmente la terapia de primera línea en la insuficiencia respiratoria hipoxémica grave del recién nacido; la mayor parte de los centros neonatales de regiones en Chile no cuentan con esta alternativa terapéutica.

Objetivo: Determinar el costo-efectividad del ONi en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria asociada a hipertensión pulmonar del recién nacido, comparado con el cuidado habitual y el traslado a un centro de mayor complejidad.

Pacientes y método: Se modeló un árbol de decisiones clínicas desde la perspectiva del sistema de salud público chileno, se calcularon razones de costo-efectividad incremental (ICER), se realizó análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, se estimó el impacto presupuestario, software: TreeAge Health Care Pro 2014.

Resultados: La alternativa ONi produce un aumento promedio en los costos de 11,7 millones de pesos por paciente tratado, con una razón de costo-efectividad incremental comparado con el cuidado habitual de 23 millones de pesos por muerte o caso de oxigenación extracorpórea evitada. Al sensibilizar los resultados por incidencia, encontramos que a partir de 7 casos tratados al año resulta menos costoso el óxido nítrico que el traslado a un centro de mayor complejidad.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.kilchemmann@mayor.cl (C. Kilchemmann Fuentes).

KEYWORDS

Nitric oxide;
Respiratory
insufficiency;
Persistent foetal
circulation syndrome;
Cost-benefit analysis

Conclusiones: Desde la perspectiva de un hospital regional chileno incorporar ONi en el manejo de la insuficiencia respiratoria neonatal resulta la alternativa óptima en la mayoría de los escenarios posibles.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cost effectiveness and budget impact analysis of inhaled nitric oxide in a neonatal unit from the perspective of the public health system

Abstract Inhaled nitric oxide (iNO) is currently the first-line therapy in severe hypoxaemic respiratory failure of the newborn. Most of regional neonatal centres in Chile do not have this therapeutic alternative.

Objective: To determine the cost effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of respiratory failure associated with pulmonary hypertension of the newborn compared to the usual care, including the transfer to a more complex unit.

Patients and method: A clinical decision tree was designed from the perspective of Chilean Public Health Service. Incremental cost effectiveness rates (ICER) were calculated, deterministic sensitivity analysis was performed, and probabilistic budget impact was estimated using: TreeAge Pro Healthcare 2014 software.

Results: The iNO option leads to an increase in mean cost of \$ 11.7 million Chilean pesos (€ 15,000) per patient treated, with an ICER compared with the usual care of \$23 million pesos (€ 30,000) in case of death or ECMO avoided. By sensitising the results by incidence, it was found that from 7 cases and upwards treated annually, inhaled nitric oxide is less costly than the transfer to a more complex unit.

Conclusions: From the perspective of a Chilean regional hospital, incorporating inhaled nitric oxide into the management of neonatal respiratory failure is the optimal alternative in most scenarios.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El óxido nítrico inhalatorio (ONi) es la terapia de primera línea en el manejo de la insuficiencia respiratoria hipoxémica con hipertensión pulmonar del recién nacido. Existe evidencia contundente sobre la eficacia de este tratamiento en reducir la incidencia de casos que requieren oxigenación con membrana extracorpórea y el resultado combinado de muerte o necesidad de ECMO¹, disminuir los días de hospitalización², la incidencia de fracaso en el tratamiento (índice de oxigenación mayor a 40) y los días de oxigenoterapia³. Debido al alto costo de implementación y suministro, la mayor parte de los centros neonatales de regiones en Chile no cuenta con esta terapia, debiendo trasladar a los recién nacidos que lo requieren a centros de mayor complejidad en la capital, o tratarlos con los recursos disponibles. No existen evaluaciones económicas previas, realizadas en Chile o en otros países latinoamericanos, sobre el óxido nítrico en recién nacidos. Se identificó en la literatura 5 evaluaciones económicas sobre esta terapia⁴⁻⁸, todas desarrolladas en centros norteamericanos, 2 se excluyeron del análisis por que incluían prematuros menores de 34 semanas^{9,10}; entre los estudios analizados existe concordancia sobre el costo efectividad del óxido nítrico en recién nacidos en distintos escenarios y con distintos umbrales de pago⁴⁻⁶.

El objetivo fue determinar la costo efectividad del ONi en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria asociada a hipertensión pulmonar del recién nacido, comparado con el cuidado habitual y el traslado a un centro de mayor complejidad, en la unidad de cuidados intensivos neonatal del hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, durante el año 2014.

Pacientes y método

Se realizó un análisis de costo efectividad, modelado a través de un árbol de decisiones clínicas (fig. 1), considerando como medida de efectividad: recién nacido dado de alta vivo, sin requerimiento de oxigenación extracorpórea. Los resultados de efectividad del óxido nítrico comparado con el cuidado habitual se obtuvieron desde una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis Cochrane, disminución del resultado combinado de muerte o necesidad de ECMO —RR: 0,65, IC 95%: 0,55 a 0,76³— y se sensibilizó por intervalos de confianza. Horizonte temporal: un año; perspectiva de la evaluación económica: sistema público de salud chileno. Se utilizó el software TreeAge Health Care Pro 2014. Alternativas comparadas: cuidado habitual, traslado aeromédico con óxido nítrico a centro de mayor complejidad y tratamiento con óxido nítrico en el hospital local. Criterios de inclusión: neonato igual o mayor a 34 semanas, clasificado

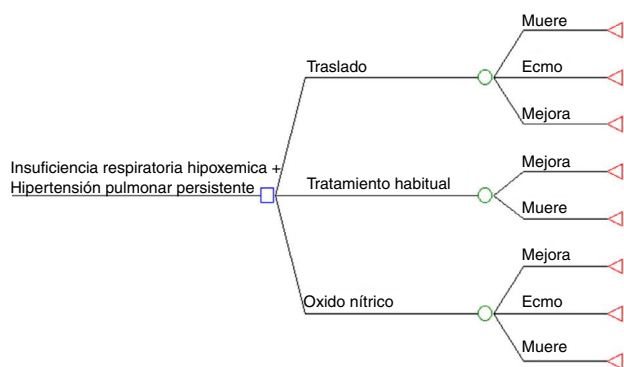


Figura 1 Análisis de costo efectividad-árbol de decisiones clínicas.

con una o ambas de las siguientes condiciones: insuficiencia respiratoria hipoxémica (índice de oxigenación igual o superior a 25) o hipertensión pulmonar persistente (clínica o ecocardiografía). Costos: se realizó microcosteo en pesos chilenos en función del arancel de prestaciones del Fondo Nacional de Salud (FONASA) del año 2014, el arancel del hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena del año 2014, el contrato de la empresa distribuidora de óxido nítrico (INOMAX®) y el presupuesto de 2 empresas de traslado aeromédico. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de una vía por las variaciones de costos en relación con el número de pacientes tratados y por las variaciones en los costos del cuidado habitual, y un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulación de Monte Carlo. El protocolo fue aprobado por la subdirección médica, la unidad de supervisión de investigaciones clínicas y la dirección del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena.

Resultados

Costos del cuidado habitual

Los costos promedios según la condición de egreso son los siguientes: sobrevivientes 4.276.068 de pesos chilenos (\$) (SD: 2.161.699 \$, rango: 2.440.730 \$, 10.051.903 \$), fallecidos 3.605.584 \$ (SD: 3.495.099 \$, rango: 1.056.550 \$, 9.516.631 \$), el costo promedio por paciente tratado con el cuidado habitual es de 3.710.400 \$ (SD: 2.161.699 \$, rango: 944.451 \$, 10.051.903 \$), sin diferencias significativas entre los costos del grupo egresados vivos y fallecidos ($p=0.91$). El costo monetario promedio por paciente trasladado a otro centro fue de 5.563.638 \$ (SD: 2.543.307 \$; rango: 4.885.412 \$, 21.158.180 \$). Costos del ONI: considerando la duración de la terapia publicada en los ensayos clínicos 48 a 96 h³, los costos clínicos y los costos asociados a la implementación de INOMAX®, el costo promedio por paciente tratado con óxido nítrico estimado es 5.984.125 \$ (SD: 3.001.033 \$, rango: 4.726.526 \$, 7.241.725 \$).

Análisis de costo efectividad

En el análisis se consideró como máxima disponibilidad a pagar 3 PIB per cápita por muerte evitada, considerando las recomendaciones de la OMS, monto que en nuestro país

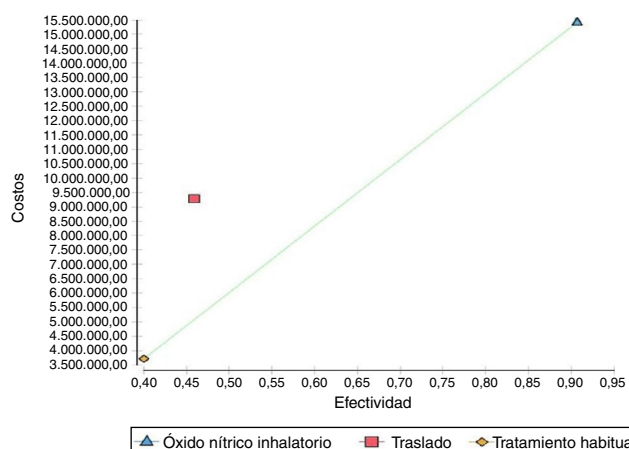


Figura 2 Plano costo-efectividad.

equivale a 40.932.555 \$ (septiembre de 2014). En la **figura 2** se observa el plano de costo-efectividad; la intervención en estudio se encuentra en el cuadrante NE del plano, por lo que se trata de una alternativa más costosa y a la vez más efectiva. El análisis de costo-efectividad indica como la alternativa óptima el óxido nítrico, los costos incrementales, las razones de costo-efectividad, las razones de costo-efectividad incremental y el beneficio monetario neto (**tabla 1**).

Análisis de sensibilidad determinístico

Costos fijos del óxido nítrico según la incidencia estimada; las categorías consideran cambios en la incidencia de la enfermedad de 3 a 8 casos al año, los costos totales se asignaron por el n.º de pacientes estimados (**fig. 3**). Este análisis demuestra que a partir de 7 casos tratados al año los costos incrementales del óxido nítrico son menores a los del traslado, y llega a ser tan rentable como un ICER de 7,2 \$ millones por muerte evitada. Estimamos que en cerca del 20% de los casos tratados con cuidado habitual, los costos son mayores a 7,7 \$ millones. En este rango los costos incrementales del óxido nítrico sobre el cuidado habitual disminuyen a 5,3 \$ millones y los costos promedios del traslado superan los del óxido nítrico (15,6 millones \$ vs 15,4 millones \$), por lo que esta alternativa se vuelve dominada por óxido nítrico con un ICER de -463,052 \$ por muerte evitada.

Análisis de sensibilidad probabilístico

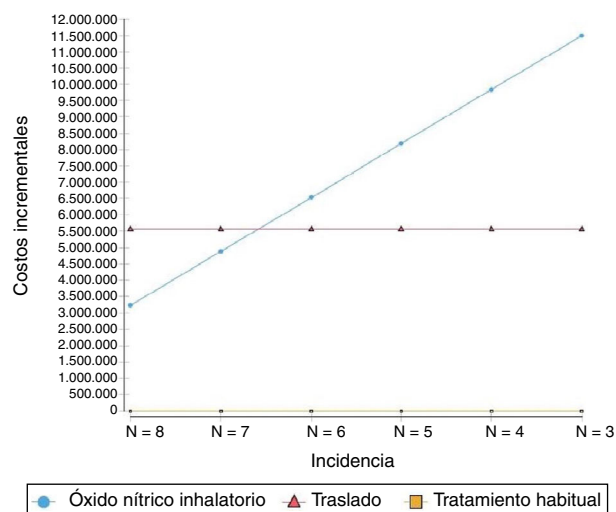
Considerando una disponibilidad a pagar de 2 PIB per cápita, la estrategia óptima en el 70% de los escenarios es el óxido nítrico, en el 27% de los escenarios es el cuidado habitual y solo en el 3% de estos es el traslado. En la curva de aceptabilidad, entre los valores de disponibilidad a pagar de 2 a 3 PIB per cápita (27.288.370 \$ a 40.932.555 \$), la probabilidad de que el óxido nítrico resulte costo efectivo aumenta de 70% a 94%, la probabilidad de que el cuidado habitual resulte costo efectivo disminuye de 7% a 3%, finalmente la probabilidad de que el traslado resulte una alternativa costo efectiva se mantiene cercana al 3% en todo el rango de disponibilidad a pagar.

Tabla 1 Ranking de costo-efectividad

Estrategia	Costos	C. incr	Efectividad	E. incr.	C/E incr.	BMN	C/E
T. habitual	3.710.400		0,4			12.670.808	9.271.364
Traslado	9.274.038	5.563.638	0,46	0,06	94.619.693	9.514.004	20.204.875
Óxido nítrico	15.418.845	11.708.445	0,91	0,51	23.102.694	21.706.982	16.999.829

Costos expresados en pesos chilenos.

BMN: beneficio monetario neto; C. incr: costo incremental; E. incr: efectividad incremental.

**Figura 3** Análisis de sensibilidad por incidencia.

Análisis de impacto presupuestario

En la [tabla 2](#) se muestran los costos financieros netos que incorporaría el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco, al dar cobertura al tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica neonatal con ONi. Considerando una incidencia de casos moderados o graves de 3 a 8 por año, los costos financieros netos presentan un aumento en 4,7 \$ millones por cada nuevo paciente tratado, sin embargo, los costos incrementales individuales presentan una disminución al aumentar el número de pacientes tratados. El mejor escenario posible se presenta a partir de los 6 casos tratados al año, ya que desde este punto los costos individuales son de menos de 8,8 millones de \$ por paciente.

Discusión

Armstrong et al. (2010) estimaron el costo efectividad de la administración precoz de óxido nítrico vs el inicio de la administración durante el traslado o en el centro

terciario, desde la perspectiva de un hospital, con datos de efectividad de un ensayo clínico realizado en Chile, que demostró menores costos para la administración precoz 13,1 millones de \$ vs 16,6 millones de \$. La curva de aceptabilidad entre las alternativas demostró que el ONi precoz tenía más de un 90% de probabilidad de ser el tratamiento más rentable⁴. Angus et al. (2003) estudiaron la costo efectividad del ONi desde una perspectiva social, modelando un árbol de decisiones con los resultados de 2 ensayos clínicos (n=483), y concluyen que ONi tiene un perfil favorable de costo-efectividad cuando se inicia, ya sea en los centros de ECMO o en hospitales locales. Desde esta perspectiva ONi resultó ser más eficaz y más económico, ahorro de costos de 1,1 millones de \$ por caso, a pesar de los costos de adquisición de 3,3 millones de \$, principalmente como resultado de la disminución de la necesidad de ECMO⁵. Lorch et al. (2004) evaluaron el impacto económico de la adición de óxido nítrico en el protocolo de tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente, utilizando un modelo de árbol de decisiones desde una perspectiva social, el óxido nítrico aumentó los costos en un promedio de 698,292 \$ por caso tratado, la relación coste efectividad incremental fue de 20,3 millones de \$ por muerte evitada y 11,6 millones de \$ por año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado. Los autores concluyen que ONi resulta costo efectivo, pero no para ahorrar costos en el tratamiento⁶. A diferencia de lo publicado por Angus et al. (2003), el óxido nítrico en nuestro análisis no permite ahorrar costos, incorporarlo en un hospital regional implica un aumento significativo de estos en 16,8 millones de \$ a 21,5 millones de \$ de incremento presupuestario al año. Estimamos un ICER comparado con el cuidado habitual de 23 millones de \$ por muerte o caso de oxigenación extracorpórea evitada, mayor a lo publicado por Lorch et al. (2004), los que estimaron un ICER de 18,3 millones de \$ por muerte evitada o 10,4 millones de \$ por QALY ganado. En el análisis de Armstrong et al. (2010), que compara el uso precoz vs tardío de óxido nítrico, esta primera alternativa presenta un perfil favorable de costo efectividad en el 90% de los escenarios, y una razón de costo efectividad de 16 millones

Tabla 2 Costos financieros netos

Incidencia anual	Costos terapia ONi	Facturación mínima	Arriendo de equipos	Costo financiero neto	Costo individual
3 casos	17.952.375 \$	11.318.391 \$	9.431.997 \$	38.702.763 \$	12.900.921 \$
4 casos	23.936.500 \$	10.060.792 \$	9.431.997 \$	43.429.289 \$	10.857.322 \$
5 casos	29.920.625 \$	8.803.193 \$	9.431.997 \$	48.155.815 \$	9.631.163 \$
6 casos	35.904.750 \$	7.545.594 \$	9.431.997 \$	52.882.341 \$	8.813.723 \$
7 casos	41.888.875 \$	6.287.995 \$	9.431.997 \$	57.608.867 \$	8.229.838 \$
8 casos	47.873.000 \$	5.030.396 \$	9.431.997 \$	62.335.393 \$	7.791.924 \$

ONi: óxido nítrico inhalatorio; \$: pesos chilenos.

de \$ por unidad de efectividad, similar a la estimada en nuestro análisis de 17 millones de \$ por unidad de efectividad, con un perfil de costo efectividad favorable entre el 70% al 94% de los escenarios posibles. Nosotros estudiamos los costos y los resultados clínicos de incorporar ONi al tratamiento de la insuficiencia respiratoria neonatal moderada o grave, y los comparamos con los del cuidado habitual y el traslado a un centro de mayor complejidad; nuestro estudio es pionero, ya que incluye la perspectiva del Sistema Público de Salud chileno, reportando un análisis de impacto presupuestario para un hospital regional, junto al número de pacientes necesario a tratar para que incorporar esta terapia resulte menos costoso que el traslado. Considerando el número de partos anual en la Región de la Araucanía en 13.024 (INE 2012), y el riesgo de presentar hipertensión pulmonar moderada o grave, estimamos que incorporar óxido nítrico podría beneficiar de 13 a 27 pacientes por año, si consideramos solo los casos más graves (20%), se tratarían 3 a 8 pacientes por año, número que incrementaría si consideramos los pacientes que eventualmente pueden derivarse de otros centros de la zona sur. La principal limitación en nuestro análisis es que se realizó en un solo centro, incorporar los resultados de distintos centros en otras regiones permitiría realizar comparaciones y conclusiones a nivel nacional.

Conclusiones

El ONi es un tratamiento costoso, genera un incremento significativo de costos a la institución, pero al mismo tiempo es la alternativa de mayor efectividad en evitar muertes o casos de oxigenación extracorpórea. Desde la perspectiva de un hospital regional chileno, incorporar óxido nítrico en el manejo de la insuficiencia respiratoria neonatal resulta la alternativa óptima en el 70% al 94% de los escenarios posibles. Los costos asociados a las cláusulas del contrato de óxido nítrico, la incidencia anual de casos y las variaciones en los costos de la práctica habitual parecen ser los parámetros que más influyen en las variaciones de costos incrementales y las razones de costo-efectividad. Finalmente, concluimos que si bien tratar un caso nuevo aumenta los costos financieros netos, los costos incrementales del óxido nítrico disminuyen al aumentar el número de pacientes tratados, efecto similar al observado en la razón de costo-efectividad incremental; a partir de 7 casos anuales resulta menos costoso incorporar óxido nítrico que trasladar a otro centro.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana

responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The diseases treated with ECMO: Focus on PPHN. *Semin Perinatol.* 2005;29:8-14.
2. Roofthoof MT, Elema A, Bergman KA, Berger RM. Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Med.* 2011;2011:858154, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/858154>
3. Finer N, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;7:CD000399.
4. González A, Fabres J, D'Apemont I, et al. Randomized controlled trial of early compared with delayed use of inhaled nitric oxide in newborns with a moderate respiratory failure and pulmonary hypertension. *J Perinatol.* 2010;30:420-4, <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2009.171>
5. Lowe CG, Trautwein JG. Inhaled nitric oxide therapy during the transport of neonates with persistent pulmonary hypertension or severe hypoxic respiratory failure. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1025-31.
6. Armstrong EP, Dhanda R. Cost-effectiveness of early compared to late inhaled nitric oxide therapy in near-term infants. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2795-800, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.533649>
7. Angus DC, Clermont G, Watson RS, Linde-Zwirble WT, Clark RH, Roberts MS. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide in the treatment of neonatal respiratory failure in the United States. *Pediatrics.* 2003;112:1351-60.
8. Lorch SA, Cnaan A, Barnhart K. Cost-effectiveness of inhaled nitric oxide for the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2004;114:417-26.
9. Zupancic JA, Hibbs AM, Palermo L, et al., NO CLD Trial Group. Economic evaluation of inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *Pediatrics.* 2009;124:1325-32, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-3214>
10. Watson RS, Clermont G, Kinsella JP, et al., Prolonged outcomes after nitric oxide investigators. Clinical and economic effects of iNO in premature newborns with respiratory failure at 1 year. *Pediatrics.* 2009;124:1333-43, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-0114>