

Estudio fármaco-económico de costo-efectividad para el tratamiento con gemifloxacino en las neumonías adquiridas en la comunidad y las exacerbaciones de la bronquitis crónica en pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social

Estudo farmacoeconômico de custo-efetividade para o tratamento com gemifloxacino nas pneumonias adquiridas na comunidade e as exacerbações da bronquite crônica em pacientes do Instituto Mexicano de Seguro Social

Pharmacoeconomics Assessment of cost-effectiveness for the treatment of Community-Acquired Pneumonia and Chronic Bronchitis Exacerbations with gemifloxacin in patients attended at the Instituto Mexicano del Seguro Social

Guillermo Salinas-Escudero¹, Iris Contreras-Hernández², Joaquín Federico Mould-Quevedo³, Sergio Sanchez-García⁴, Teresa Juarez-Cedillo⁴, Juan Manuel Mejía-Arangur⁵

RESUMEN

Palabras clave:

gemifloxacino, EPOC, neumonías, neumonía adquirida en la comunidad, antimicrobianos, costo-efectividad, exacerbación de bronquitis crónica

Objetivo: Analizar la efectividad y los costos asociados a los antibacterianos utilizados en el tratamiento ambulatorio y hospitalario de pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) y exacerbaciones de la bronquitis crónica (EBC) desde la perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). **Métodos:** Evaluación costo-efectividad: Modelos de árbol de decisión y modelo de Markov (recurrencias de EBC). Se comparó levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, ceftriaxona, cefuroxima axetil versus gemifloxacino. Medida de efectividad: tasa de éxito clínico. **Resultados:** La efectividad de todos los antimicrobianos comparados varió entre el 83 y 98%, en todos los escenarios la mayor efectividad fue del gemifloxacino. Al evaluar el número de meses libres de recaídas en EBC el gemifloxacino mantuvo libres a los pacientes por 11.12 meses. Los costos para el tratamiento ambulatorio variaron entre €179,89 y €205,47, siendo el menos costoso el gemifloxacino. En el tratamiento hospitalario los costos estuvieron entre €1.814,36 y €4.817,57, en todos los casos el menor costo fue el de gemifloxacino. El gemifloxacino fue también la mejor opción costo-efectiva dominando a todos los demás tratamientos, aún en el análisis de sensibilidad cambiando sus costos, su efectividad y la presencia de efectos colaterales. **Conclusión:** Gemifloxacino resultó ser la opción más costo-efectiva para el tratamiento de NAC y EBC en el horizonte temporal de tres meses y mantuvo libre de recaídas a los pacientes con EBC por más tiempo en el espacio de un año.

RESUMO

Palavras-chave:

análise custo-efetividade, gemifloxacino, DPOC, pneumonias, pneumonias adquiridas na comunidade, antimicrobianos

Objetivo: Analisar a efetividade e os custos associados aos antibacterianos utilizados no tratamento ambulatorial e hospitalar de pacientes com pneumonias adquiridas na comunidade (PAC) e exacerbações da bronquite crônica (EBC) desde a perspectiva do Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS). **Métodos:** Avaliação de custo-efetividade: Modelos de árvore de decisão e modelo de Markov (recorrências da EBC). Comparou-se levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/

Recibido en: 13/01/2010 Aprobado para publicación en: 03/05/2010

1. Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México D.F., México; 2. Unidad de Investigación en Economía de la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social; México, DF, México; 3. División de Negocios Internacionales, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, México DF, México; 4. Unidad de Investigación en Servicios de Salud, Envejecimiento, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF, México; 5. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad de Atención Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF, México.

Fuentes de financiación: esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Pfizer México, sin que esto generara algún tipo de compromiso legal y/o sobre los resultados de la misma.

Conflicto de intereses: al momento de la realización del estudio, Joaquín Mould-Quevedo era empleado de Pfizer S.A

Autor de correspondencia: Dr. Joaquín Federico Mould-Quevedo. - Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Calle de la Puente No. 222, col. Ejidos de Huipulco, del, Tlalpan CP. 14380, México DF - Tel.: (+52) 5554831743 - Fax: (+52) 5550818597 - Correo electrónico: jfmq@alu.ua.es

Palavras-chave (continuação):
exacerbações da bronquite crônica

Keywords:

gemifloxacin, COPD, pneumonia, community-acquired pneumonia, antimicrobials, cost-effectiveness, acute exacerbations of chronic bronchitis

clavulanato, claritromicina, ceftriaxona, cefuroxima axetil com gemifloxacino. Medida de efetividade: taxa de sucesso clínico. **Resultados:** A efetividade de todos os antimicrobianos comparados variou entre 83% e 98% e, em todos os cenários, o mais eficaz foi o gemifloxacino. Ao avaliar o número de meses livres de recaídas em EBC o gemifloxacino manteve livres os pacientes por 11.12 meses. Os custos para o tratamento ambulatorial variou entre €179,89 e €205,47, sendo o menos custoso o gemifloxacino. No tratamento hospitalar os custos estiveram entre €1.814,36 e €4.817,57. Em todos os casos o menor custo foi o de gemifloxacino. O gemifloxacino foi também a melhor opção custo-efetiva dominando a todos os demais tratamentos, ainda na análise de sensibilidade mudando seus custos, sua efetividade e a presença de efeitos colaterais. **Conclusão:** Gemifloxacino resultou ser a opção mais custo-efetiva para o tratamento de PAC e EBC no horizonte temporário de três meses e manteve livre de recaídas os pacientes com EBC por mais tempo no espaço de um ano.

ABSTRACT

Objective: To assess effectiveness and associated costs to antibacterial treatments used within ambulatory and inpatient services in patients with community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) from the Social Security Mexican Institute perspective (IMSS). **Methods:** Cost-Effectiveness Evaluation: Decision tree models and a Markov model (AECB recurrences) were performed. Comparators were levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin, amoxicilin, clarithromycin, ceftriaxone, cefuroxime versus gemifloxacin. Effectiveness measure was the clinical successful rate. **Results:** The effectiveness among all antimicrobials in comparison varied between 83 y 98%, and in all scenarios the highest effectiveness was for gemifloxacin. When evaluating the months free of recurrence in patients with AECB, gemifloxacin remained an average of 11.12 free-months. Ambulatory treatment costs was estimated among €179, 89 and €205, 47, been gemifloxacin the less costly. Within the hospital setting the estimated costs were between €1.814, 36 and €4.817.57, been gemifloxacin the less costly alternative. Therefore, gemifloxacin result the most cost-effectiveness option dominating the rest of the analyzed treatments, even in the sensitivity analyses changing its costs, effectiveness levels and adverse events rates. **Conclusion:** Gemifloxacin resulted the most cost-effectiveness option for the treatment of CAP and AECB using a time horizon of three months and remained patients with CBE free of recurrences for a longer period of time during a year.

Introducción

En México las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) ocupan la séptima causa de muerte (Gutiérrez *et al.*, 2005) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ocupa el sexto lugar (Sansores *et al.*, 2003). Si se considera que las NAC y la EPOC ocupan un lugar muy importante en la mortalidad general en México y que las exacerbaciones de la bronquitis crónica se han venido incrementando de forma importante en los últimos años sobre todo en los países en vías de desarrollo (Barnes, 2007; Bradley *et al.*, 2008); debiera considerarse de gran importancia para los tomadores de decisiones el implementar nuevas herramientas que mejoren el diagnóstico, prevención y tratamiento de este tipo de padecimientos. No obstante, pareciera que estas enfermedades atraen muy poca la atención del personal médico, tomadores de decisiones e incluso de la industria farmacéutica (Barnes, 2007). De esta forma, la posibilidad de dar nuevos tratamientos debiera ser una de las prioridades más importantes para los sistemas de salud, no obstante estas decisiones deben ser tomadas con el apoyo de las evaluaciones económicas (Laupacis *et al.*, 1992).

Uno de los grandes problemas que enfrenta el tratamiento de las NAC y las exacerbaciones de la bronquitis crónica (EBC) es la frecuencia tan elevada de resistencia a los antibióticos convencionales (Calderón *et al.*, 1993). El tratamiento

inicial de las NAC y de las EBC es empírico, dado que por lo general no se tiene la identificación inicial del germen (Kuti *et al.*, 2002). Contrario a lo que se podría pensar, el mayor costo de un paciente hospitalizado no se genera por el tratamiento antimicrobiano ya que este sólo representa el 2.7% del total de los costos; en promedio los costos de hospitalización de una NAC se encuentra alrededor de los \$5,078 USD y el costo de los antimicrobianos se ubica alrededor de los \$139 USD. Lo que más contribuye en los gastos de la hospitalización es la terapia respiratoria (26%), la habitación y el personal médico (22%), los costos de otros medicamentos (17%) y los costos de pruebas de laboratorio (14%) (Traynor, 2006; Nicolau, 2009). Por lo que se considera que la prioridad en el tratamiento de los pacientes hospitalizados debiera centrarse en la disminución de la estancia hospitalaria y no en la disminución de los costos por la adquisición de los medicamentos antimicrobianos (Nicolau, 2009). Dado la gran mortalidad de éste tipo de padecimientos y el incremento constante de resistencia a este tipo de fármacos, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se ve en la necesidad de probar nuevas alternativas de tratamiento con el fin de evaluar si potencialmente le puedan resultar más costo-efectivas que con los tratamientos actualmente existentes en su formulario. El IMSS es una de

Tabla 1. Tratamientos comparadores para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad del IMSS

Medicamento	Neumonía		Exacerbaciones de la bronquitis crónica	
	Dosis diaria (Número de tomas)	Tiempo (días)	Dosis diaria (Número de tomas)	Tiempo (días)
Ceftriaxona	1 g	12	1 g	10
Cefuroxima	750 mg (2)	10.5	500 mg (2)	10
Amoxicilina/lavulanato	500/125 mg (3)	10	500/125 mg (3)	10
Gatifloxacino	400 mg	9.5	400 mg	10
Gemifloxacino	320 mg	5	320 mg	5
Moxifloxacino	400 mg	10	400 mg	7
Claritromicina	500 mg (2)	10	500 mg (2)	10
Levofloxacino	500 mg	10.5	500 mg	7

las Instituciones Públicas más grandes del mundo y cuenta con alrededor de 40 millones de personas con derecho a recibir atención médica por su red de hospitales y clínicas distribuidas por toda la República Mexicana (Frenk, 2006). El IMSS proporciona la atención médica y absorbe los gastos de la misma para todos sus afiliados, y para el tratamiento de las NAC y las EBC cuenta con los siguientes medicamentos: levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, ceftriaxona y cefuroxima axetil (Cuadro Básico de Medicamentos IMSS, 2008).

Por otro lado, el gemifloxacino es una quinolona de cuarta generación cuyo mecanismo de acción es alterar el metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos de la bacteria, muy activa contra cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos (Calvo & Martínez-Martínez, 2009). No obstante, debido a que recientemente se han incrementado los reportes en la literatura referentes a la resistencia a los antimicrobianos usados por el IMSS, incluyendo otras quinolonas como el levofloxacino, el presente estudio analiza las razones de costo-efectividad en el tratamiento antibacteriano de primera elección de gemifloxacino vs otros tratamientos existentes en un ámbito ambulatorio y hospitalario en pacientes con NAC y EBC desde la perspectiva del prestador de servicios públicos de salud (IMSS).

Material y Métodos

Tipo de evaluación económica

Se realizó una evaluación económica de costo-efectividad. Los resultados principales del análisis se expresaron según la razón costo-efectividad incremental (RCEI). Con esta razón se busca determinar si un tratamiento es más costo-efectivo que otro, si al compararse un tratamiento antimicrobiano de primera elección con su respectivo comparador, se obtiene una razón negativa (dominancia absoluta – más efectivo y me-

nos costoso) o el costo adicional por unidad de éxito adicional no es razonablemente elevado (más efectivo aunque con un costo ligeramente mayor) (Laupacis *et al.*, 1992). Las RCEI empleadas en la investigación se calcularon a través de la siguiente fórmula: $RCEI = \frac{Costes_A - Costes_B}{Efect_A - Efect_B}$

Donde la RCEI se obtiene de la división entre los costos totales netos (costos incrementales) y la efectividad neta (efectividad incremental) para dos intervenciones alternativas (A y B).

Tratamientos comparadores

Los tratamientos de primera elección comparados frente al uso de gemifloxacino para neumonía adquirida en la comunidad y EBC y que se encuentran descritos en el cuadro básico de medicamentos del IMSS fueron los siguientes antibióticos: levofloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, ceftriaxona y cefuroxima axetil. En la Tabla 1 se presentan las dosis empleadas dentro de la investigación para las NAC y las EBC que son las que se reportaron para el cuadro básico de medicamentos del IMSS (Cuadro Básico de Medicamentos IMSS, 2008).

Perspectiva de la Investigación

La perspectiva de la investigación fue la del proveedor de servicios públicos de salud (IMSS), por lo que la investigación consideró únicamente los costos médicos directos, los cuáles son todos aquellos que se encuentran relacionados con la intervención médica.

Modelo Económico

Se generaron cuatro árboles de decisiones donde se estimaron los costos y efectividades de los tratamientos comparados con gemifloxacino para las NAC y EBC en los ámbitos ambulatorio y hospitalario durante tres meses, para evaluar la evolución inmediata. Asimismo, se diseñó un modelo de

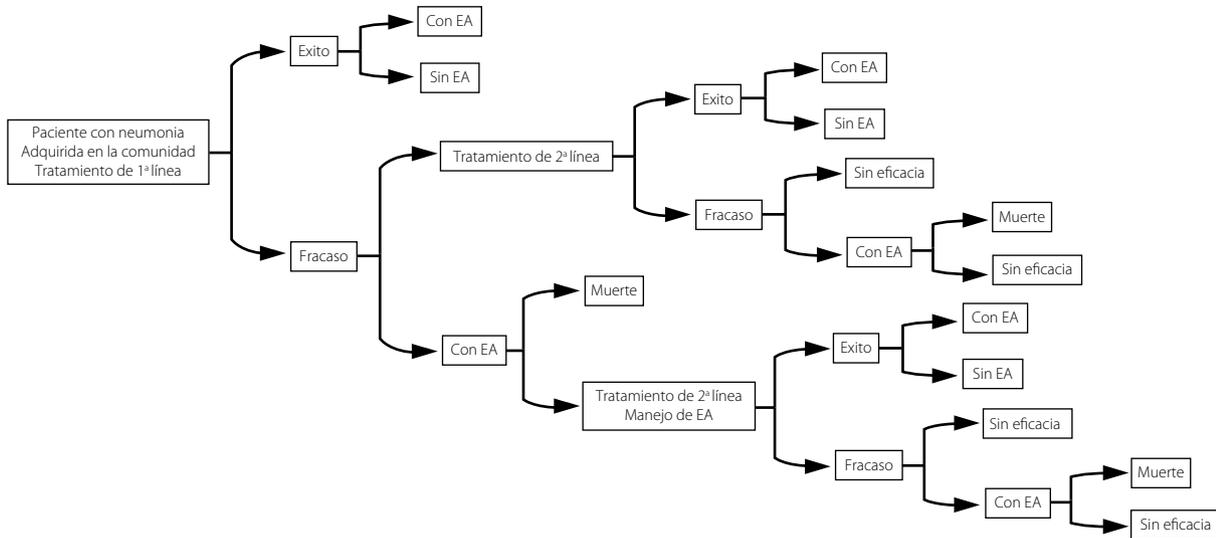


Figura 1. Modelo de Árbol de Decisión para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y exacerbaciones de la bronquitis crónica (EBC)

SIN EA: Paciente que no presentó eventos adversos

CON EA: Paciente que presentó eventos adversos

Si bien la figura sólo hace mención de las neumonías adquiridas en la comunidad, se siguen las mismas decisiones en las exacerbaciones de bronquitis crónicas.

Markov para estimar los costos y efectividades asociadas a las recurrencias por EBC para los pacientes con manejo hospitalario durante un año para evaluar la evolución a largo plazo.

Árbol de Decisiones

Para las NAC y para las EBC el árbol de decisiones es igual sólo que en uno se aplicaron las efectividades y costos ya sean ambulatorios u hospitalarios correspondientes para cada enfermedad e inician con la decisión de seleccionar alguno de los tratamientos de primera elección para el paciente (manejo ambulatorio u hospitalario) que fue atendido por presentar NAC o EBC, lo que puede conducir a dos resultados iniciales, la obtención de un tratamiento de primera elección exitoso o a uno con fallas, si el paciente tiene un tratamiento exitoso, éste podría ser con o sin eventos adversos. En la Figura 1 se grafica la secuencia a seguir en cada caso.

Los principales eventos adversos que se consideraron fueron el exantema cutáneo, vómito, diarrea, dolor de cabeza y mareos.

Modelo de Markov

El modelo realizado constó de 4 ciclos, cada uno de ellos con una duración de 3 meses para poder llevar a cabo el análisis propuesto de 12 meses en los pacientes con EBC.

En el caso de los pacientes que presentaron fracaso clínico durante el tratamiento farmacológico antibacteriano de primera elección y que tuvieron que ser atendidos con un tratamiento de segunda elección se asume que en cada

ciclo los pacientes podrían o no presentar una nueva exacerbación, la probabilidad de esta exacerbación se obtuvo de artículos que reportaban esta información; al final del ciclo el paciente haya o no presentado una EBC, regresa de acuerdo a la probabilidad de exacerbación al grupo inicial de con o sin exacerbaciones (Figura 2).

Horizonte temporal

Para NAC y EBC ambulatorias y hospitalarias fue de tres meses. En el modelo de Markov fue de 12 meses. Dado que los períodos de análisis no superaron el año no se empleó una tasa de descuento ni para los costos ni para las efectividades.

Medida de Efectividad

Para el caso de la evaluación de las NAC o las EBC en el ámbito ambulatorio, la medida de efectividad fue el porcentaje de éxito clínico o cura (el éxito clínico se define como el mejoramiento suficiente para no requerir terapia de antibióticos para la enfermedad al final de los tres meses del estudio). De igual manera, dentro de la evaluación de las NAC o las EBC en el ámbito hospitalario la medida de resultados fue el porcentaje de éxito clínico o cura así como los días de estancia hospitalaria esperados. En el modelo de Markov se empleó el número de meses libres de recurrencias.

Las medidas de efectividad empleadas dentro de los modelos se obtuvieron a través de una revisión sistemática de la literatura, la cual incluyó la revisión de las bases de datos: Ovid-Medline, Elsevier-Science Direct, Proquest, Ebsco-E-our-

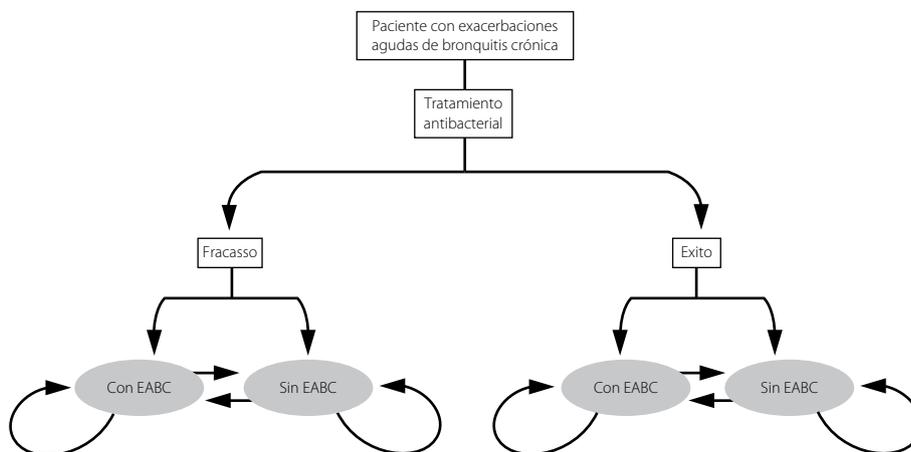


Figura 2. Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica. Modelo de Markov para recurrencias de EBC
 Sin EBC: Paciente que NO presentó un episodio de Exacerbación de Bronquitis Crónica en ese ciclo
 Con EBC: Paciente que presentó un episodio de Exacerbación de Bronquitis Crónica en ese ciclo.

nal services e Interscience. Los artículos revisados comprendieron el período entre 1990 a diciembre de 2008.

La revisión de la literatura para NAC consistió en: 280 ensayos clínicos, 10 revisiones sobre NAC y 3 guías clínicas sobre el manejo de las NAC. La información disponible para la mayoría de los comparadores presentó gran variabilidad en los valores correspondiente a las dosis diarias y a la duración para la mayoría de los diferentes comparadores, por tales motivos sólo se incluyeron 10 ensayos clínicos. La revisión de la literatura para EBC consistió en: 390 ensayos clínicos, 8 revisiones sobre bronquitis crónica y 6 guías clínicas. Adicionalmente, los estudios no reportaban información de eventos adversos atribuibles a los tratamientos comparadores, por lo cual sólo se emplearon 11 ensayos clínicos.

Utilización de recursos

NAC y EABC ambulatorios. Se realizó un panel de expertos, el cual incluyó la participación de 5 médicos (neumólogos) de los siguientes hospitales: Hospital No. 72 del Estado de México del IMSS, Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera" y del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. *NAC y EBC hospitalarios.* Se diseñó un estudio descriptivo de tipo encuesta. El lugar de investigación para obtener la información fue el área de archivo clínico del Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera" del Distrito Federal del IMSS. Se incluyeron al estudio, todos los pacientes adultos que fueron hospitalizados durante el año 2005 y que tuvieran como diagnóstico NAC. Los costos asociados para el tratamiento de los eventos adversos se obtuvieron mediante un panel de expertos institucionales para definir la cantidad de recursos (personal, medicamentos y exámenes de laboratorios) necesarios para el tratamiento de los mismos. Se identificaron 129 pacientes que se hospitalizaron con diagnóstico de entrada de NAC. Se excluyeron del análisis 16 pacientes por falta de consis-

tencia entre el diagnóstico inicial y el de egreso y 19 pacientes por no contar con información suficiente o incompleta.

Se identificaron 140 pacientes que se hospitalizaron con diagnóstico de entrada de EBC. Se excluyeron del análisis 13 pacientes por falta de consistencia entre el diagnóstico inicial y el de egreso y 10 pacientes por no contar con información suficiente o incompleta. Ya que el gemifloxacino no se encontraba en el cuadro básico de medicamentos del IMSS al momento de la revisión de expedientes; para dicho tratamiento se realizó el supuesto de que los pacientes presentarían una estancia hospitalaria semejante a la reportada en la literatura (Halpern *et al.*, 2002).

Costos

Sólo se consideraron los costos médicos directos que desembolsa y/o desembolsaría el IMSS por el tratamiento médico y sus consecuencias. El precio de todos los medicamentos así como la utilización de los recursos corresponden a los costos unitarios del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2006). Sólo el precio de tratamiento con gemifloxacino fue proporcionado por el Laboratorio Pfizer S.A. de C.V. dado que aún no se encontraba en el Cuadro Básico de Medicamentos del IMSS (Cuadro Básico de Medicamentos IMSS, 2008).

La estimación de los costos totales para cada uno de los diferentes tratamientos comparadores se calculó utilizando el costo estimado de la función de utilización de recursos obtenida de la encuesta que capturó los recursos utilizados en los casos de tratamiento exitoso y de tratamiento con fallas, posteriormente se les adicionó el costo correspondiente a los eventos adversos y el costo de la terapia antibacteriana de los diferentes comparadores, con lo cual se obtuvo el costo para cada uno de los diferentes resultados potenciales dentro del modelo para cada uno de los tratamientos en comparación dentro del estudio.

Análisis de Sensibilidad

Univariado

Dentro de la investigación se realizaron múltiples análisis de sensibilidad de tipo univariado (por ejemplo, se varió en $\pm 10\%$ el precio de gemifloxacino, y en $\pm 5\%$ la probabilidad del éxito clínico y la frecuencia de los eventos adversos con éste comparador). Los análisis de sensibilidad univariados se realizaron con el propósito de observar que tan robustas eran las conclusiones iniciales al modificar variables claves del modelo (tratamiento innovador).

Probabilístico

Se realizaron diversos análisis de sensibilidad probabilísticos a través de simulaciones de primer orden de Monte Carlo con 10,000 iteraciones. A manera de umbral correspondiente a la disponibilidad a pagar para cada enfermedad y modalidad, se utilizó el máximo costo que actualmente estaría erogando la institución según cada enfermedad. Se asumieron distribuciones triangulares para las variables de costos, precios de tratamiento y efectividades ($\pm 10\%$). Asimismo, se construyeron curvas de aceptabilidad para cada uno de las enfermedades incluyéndose a todos los comparadores analizados. El análisis de costo-efectividad y los análisis de sensibilidad se realizaron por medio del programa Tree Age Pro 2008 Suite®.

Resultados

Efectividades

Para NAC ambulatorio el fármaco que tuvo la mayor efectividad fue el gemifloxacino (95%), mientras que el que tuvo la efectividad más baja fue el moxifloxacino (87%). Con el NAC hospitalario el gemifloxacino volvió a ser el medicamento más efectivo con un 95%, seguido tanto por la claritromicina y el levofloxacino con un 94% en cada caso. Mientras que con las EBC ambulatorias el gemifloxacino tuvo un 98% de efectividad, seguida por el gatifloxacino (91%) y para el EBC hospitalario el que tuvo la peor efectividad fue la cefuroxima (83%) y la mejor efectividad la volvió a tener el gemifloxacino (98%) y con el 92% le siguió la ceftriaxona (Tabla 2). Con el EBC hospitalario a un año el gemifloxacino tuvo una efectividad de 11.2 meses libre de recurrencias, seguida por la ceftriaxona con 10.90 meses. En términos generales todos los grupos estuvieron muy parecidos (Tabla 3).

Costos

Con NAC ambulatorio el gemifloxacino, el levofloxacino y la amoxicilina estuvieron muy cercanas en los costos, con €181,77; €182,45 y €182,624 respectivamente. Con NAC hospitalario el gemifloxacino estuvo muy distante de los demás fármacos por casi mil euros de diferencia (Tabla 2), siendo el

fármaco que implicó menos costos. Para las EBC ambulatorias la diferencia fue muy pequeña entre el gemifloxacino (€179,89), levofloxacino (€180,11) y amoxicilina/clavulanato (€181,61), mientras que en las EBC hospitalarias las diferencias entre gemifloxacino y su siguiente fármaco fueron muy amplias €1985,73 vs €2.724.66 de la ceftriaxona (Tabla 2). En las EBC hospitalarias a un año el gemifloxacino tuvo un costo de €1.749.84 muy lejos de la ceftriaxona con €2.997.87.

Costo-Efectividad

NAC ambulatorio. El menor costo fue observado con el gemifloxacino y su RCE fue de €191.044 dominando a todos sus comparadores. El segundo lugar lo ocupó el levofloxacino y en último lugar se ubicó el moxifloxacino (Tabla 2 y Figura 3). *NAC hospitalario.* El gemifloxacino volvió a mostrar la mejor razón costo-efectividad (RCE) (€1,903.846), le siguió la claritromicina y el levofloxacino, no obstante una dominancia completa del gemifloxacino. El moxifloxacino volvió a quedar en último lugar (Tabla 2). *EBC ambulatorio.* Todos los tratamientos quedaron dominados por el gemifloxacino, que mostró una RCE de €184.501, lo cual estuvo ampliamente explicado por su gran efectividad (98%), sobre el levofloxacino que fue el que le estuvo más cercano pero su efectividad fue tan sólo del 88% (su RCE fue de €204.670). El tratamiento que tuvo la RCE más baja fue la cefuroxima (Tabla 2). *EBC hospitalario.* En este caso las diferencias de RCE de gemifloxacino con su siguiente competidor, ceftriaxona, fueron muy amplias (€2,036.645 vs €2,961.588). *Modelo de Markov para las recurrencias hospitalarias.* La RCE para gemifloxacino fue de €157.376 y de ceftriaxona de €275.041. La claritromicina quedó en último lugar con una RCE de €468.543. Todas las opciones fueron dominadas por el gemifloxacino.

Análisis de sensibilidad univariado

En todos los escenarios evaluados el gemifloxacino muestra ser el tratamiento más costo-efectivo, con excepción de cuando el gemifloxacino pierde un 5% su efectividad en el tratamiento de las NAC ambulatorias, entonces es dominado por la claritromicina y por el levofloxacino. No obstante no quedan muy distantes sus RCE (€204.033, €196.153, €194.420, respectivamente)

Análisis de Sensibilidad Probabilística

NAC ambulatoria. Dado que levofloxacino y gemifloxacino tuvieron las razones de costo-efectividad más bajas se hicieron las comparaciones entre ellos, encontrándose que en el 57.2% de los casos gemifloxacino es una estrategia dominante sobre levofloxacino. En las curvas de aceptabilidad gemifloxacino mostró entre el 40 a 45% de los casos como la opción más costo-efectiva independientemente de la disponibilidad a pagar. El levofloxacino estuvo entre el 32 y 37% (Figura 4). *NAC hospitalarias.* La claritromicina y el gemi-

Tabla 2. Resultados del Árbol de decisiones de Neumonía Adquirida en la Comunidad (tratamiento ambulatorio) - (Costos expresados en Euros de 2008)

Estrategia	Costo €	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	Razón de Costo Efectividad	Razón de Costo Efectividad Incremental
Gemifloxacino 320 mg 5 días	181768		0.95		191044	
Levofloxacino 500 mg 14 días	182455	1	0.94	-0.01	194.421 €	(Dominada)
Amoxicilina 500 mg (3) 7 días	182624	1	0.90	-0.05	203022	(Dominada)
Claritromicina 500 mg 10 días	184670	3	0.94	-0.01	196153	(Dominada)
Gatifloxacino 400 mg 10 días	189591	8	0.92	-0.03	206415	(Dominada)
Cefuroxima 750 mg (2) 7-14 días	190458	9	0.90	-0.05	211967	(Dominada)
Moxifloxacino 400 mg 7 días	196994	15	0.87	-0.09	228115	(Dominada)
Tratamiento Hospitalario						
Gemifloxacino 320 mg 5 días	1,814.364 €		0.95		1,903.846 €	
Claritromicina 500 mg (2)10 días	2,806.241 €	991877	0.94	-0.01	2,975.870 €	(Dominada)
Levofloxacino 1g 7-14 días	2,808.893 €	994528	0.94	-0.01	2,988.183 €	(Dominada)
Ceftriaxona 1g 10-14 días	2,842.204 €	1,027.845 €	0.91	-0.04	3,113.039 €	(Dominada)
Gatifloxacino 400 mg 10 días	2,842.286 €	1,027.921 €	0.92	-0.03	3,089.438 €	(Dominada)
Cefuroxima 750 mg (2) 7-14 días	2,869.438 €	1,055.079 €	0.90	-0.05	3,188.265 €	(Dominada)
Moxifloxacino 400 mg 10 días	2,916.498 €	1,102.133 €	0.87	-0.09	3,371.675 €	(Dominada)

floxacino tuvieron RCE muy bajas por lo que fueron comparadas y se obtuvo que el 100% de los casos el gemifloxacino es la estrategia dominante sobre claritromicina. También en el 100% de los casos es la opción más costo-efectiva independientemente de la disposición a pagar. *EBC ambulatoria*. Se consideró también en este caso a levofloxacino y gemifloxacino porque mostraron la razón costo-efectividad más baja; el 86% de los casos gemifloxacino mostró ser la opción dominante y el 14% de los casos levofloxacino fue superior a gemifloxacino. El gemifloxacino se muestra entre el 49 y 86% de los casos como la opción más costo-efectiva independientemente de la disponibilidad a pagar. El levofloxacino sólo muestra entre el 13 y 49% (Figura 4). *EBC hospitalarias*. Se compararon ceftriaxona y gemifloxacino y este último mostró que el 100% de los casos fue dominante sobre ceftriaxona, además de que fue la opción más costo-efectiva independientemente

de la disposición a pagar en el 100% de los casos. *Análisis de Monte Carlo*. Se hicieron mil iteraciones para realizar un análisis de componentes para el Modelo de Markov entre ceftriaxona y gemifloxacino y los resultados mostraron que en el 89% de los casos de gemifloxacino sería una estrategia dominante sobre ceftriaxona y que sólo en el 11% sería al revés; esto en la disminución de recurrencias en un año. Las curvas de aceptabilidad ubicaron al gemifloxacino entre el 98 y 88% de probabilidades de ser la opción más costo-efectiva, mientras que ceftriaxona se ubicó entre el 1 y 11% (Figura 5).

Discusión

El presente trabajo mostró que el gemifloxacino es una opción costo-efectiva en el tratamiento de las NAC y las EBC ambulatorias y hospitalarias, así como para evitar las recur-

Tabla 3. Resultados del Modelo de arkov para las recurrencias hospitalarias por Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica

Estrategia	Costo €	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	Razón de Costo Efectividad	Razón de Costo Efectividad Incremental
Gemifloxacino 320 mg 5 días	1,749.836 €		11.12		157376	
Ceftriaxona 1g (2) 7-14 días	2,997.867 €	1,248.025 €	10.90	-0.22	275041	(Dominada)
Gatifloxacino 400 mg 10 días	3,658.849 €	1,909.013 €	10.67	-0.45	342908	(Dominada)
Moxifloxacino 400 mg 7 días	4,104.915 €	2,355.079 €	10.52	-0.60	390371	(Dominada)
Cefuroxima 750 mg (2) 10 días	4,215.821 €	2,465.979 €	10.51	-0.60	400938	(Dominada)
Levofloxacino 500 mg 7-14 días	4,434.092 €	2,684.250 €	10.40	-0.72	426438	(Dominada)
Claritromicina 500 mg (2) 10 días	4,817.572 €	3,067.736 €	10.28	-0.84	468543	(Dominada)

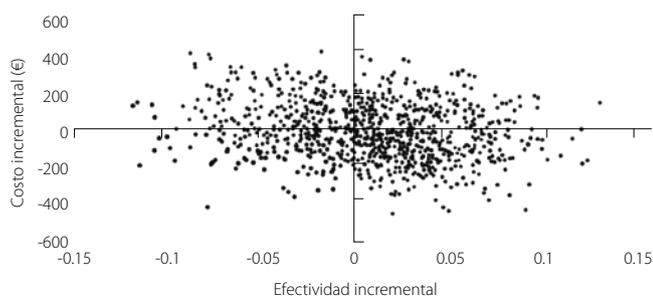
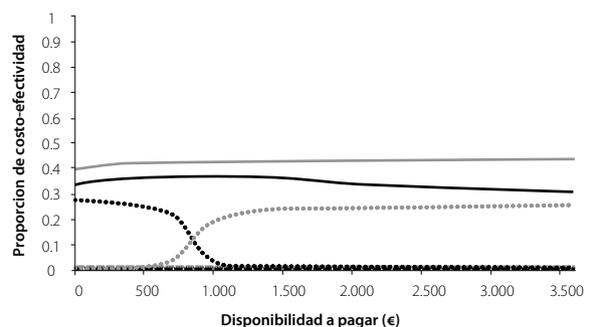


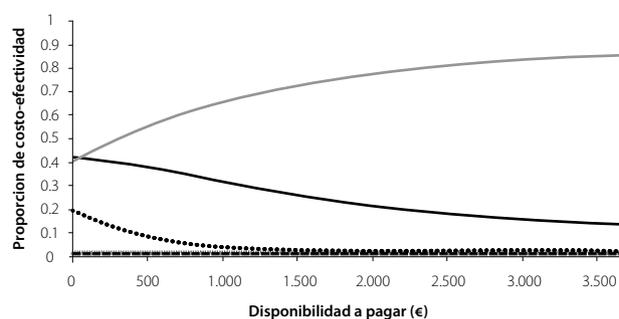
Figura 3. Plano de Costo-Efectividad del Modelo de Árbol de decisiones entre los tratamientos de Levofloxacino (comparador) y Gemifloxacino para las Neumonías Adquiridas en la Comunidad (ambulatorio)

rencias de EBC durante un año en el escenario del IMSS. Este es el primer estudio del que nosotros tenemos conocimiento que evalúa estos siete medicamentos al mismo tiempo para estos dos padecimientos.

Estos resultados son similares a lo reportado por diferentes autores donde han encontrado que el gemifloxacino es el medicamento que actualmente resulta más costo efectivo para tratar las NAC y las EBC ambulatorias y hospitalarias (Halpern *et al.*, 2002; Lode *et al.*, 2008). Como se identificó en la revisión sistemática hay dos factores que influyen fundamentalmente en esto: la falta de resistencia a este antimicrobiano y la poca frecuencia de efectos adversos (Halpern *et al.*, 2002; Lode *et al.*, 2008). La definición de curación y recuperación fue similar a lo que se ha reportado en otros estudios (Martin *et al.*, 2007; Vardakas *et al.*, 2008; Lavoie *et al.*, 2005). El horizonte temporal empleado en este estudio incluso fue mayor a lo que se ha reportado en anteriores estudios donde sólo abarcan entre diez y treinta días después de iniciado el trata-



— Levofloxacino ••• Amoxicilina/Clavulanato - - - Moxifloxacino Gatifloxacino
 — Gemifloxacino ••• Claritromicina - - - Cefuroxima



— Levofloxacino ••• Amoxicilina/Clavulanato - - - Moxifloxacino Gatifloxacino
 — Gemifloxacino ••• Claritromicina - - - Cefuroxima

Figura 4. Curva de Aceptabilidad de los diferentes comparadores en el tratamiento ambulatorio de pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad y Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica en el IMSS. En la parte superior se presenta la curva en neumonía adquirida en la comunidad y en la parte inferior las exacerbaciones de la bronquitis crónica.

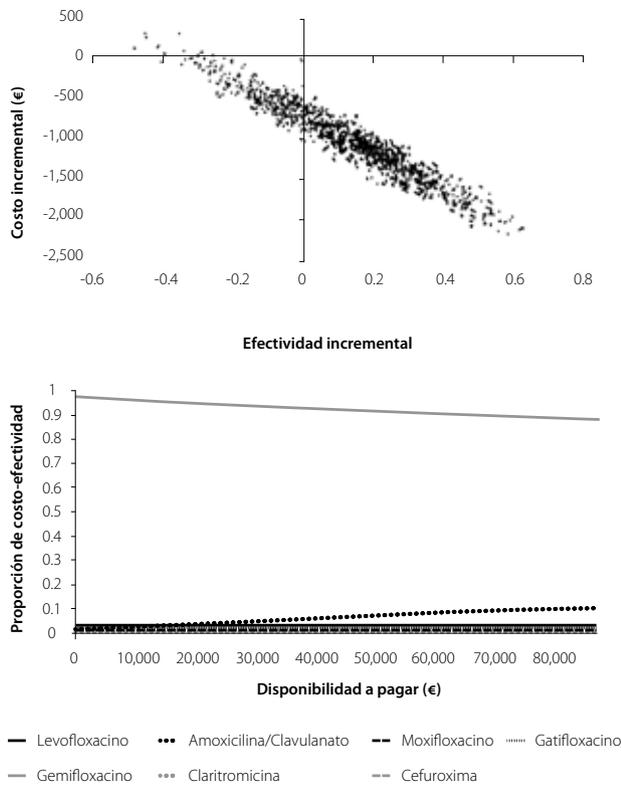


Figura 5. Plano de Costo-Efectividad del Modelo de Markov de recurrencias entre los tratamientos de Ceftriaxona (comparador) y Gemifloxacino para las Exacerbaciones de la Bronquitis Crónica
 a) Costo-Efectividad; b) Curva de aceptabilidad

miento (Martin *et al.*, 2007; Menéndez *et al.*, 2007; Seemungal *et al.*, 2009). Los efectos colaterales fueron catalogados de forma general como también ya ha sido reportado (Vardakas *et al.*, 2008). Además de que se llevó a cabo un análisis de sensibilidad para evaluar diferentes escenarios, donde se disminuyó la eficacia del tratamiento, se incrementó el número de efectos colaterales y se incrementó el precio del tratamiento (Traynor, 2006); prácticamente en todos se sigue mostrando el gemifloxacino como la mejor opción costo-efectivo; el levofloxacino muestra también que es una excelente opción siempre y cuando el gemifloxacino disminuyera un 5% su eficacia; no obstante, no logra mostrarse dominante sobre el gemifloxacino. Debido a que con levofloxacino existe una mayor frecuencia de resistencia, es poco factible que pueda superar a gemifloxacino (Lister, 2008; Fuller & Low, 2005). Actualmente se recomienda que el tratamiento de primera elección sea el tratamiento que muestre la menor resistencia antimicrobiana (Blondeau & Tillotson, 2008). Con este estudio se logra apreciar que el costo del medicamento no es el que más influye en los costos totales de la atención de los pacientes con NAC, sino la posibilidad de presentar resistencia y con lo cuál se puede incrementar el número de complicaciones, la estancia hospitalaria y el mayor número de medicamentos

concomitantes y de pruebas de laboratorio, lo cual a la larga resulta ser lo que más afecta el costo de la atención médica de los pacientes (Traynor, 2006; Trilla *et al.*, 2000).

Debido aún a la disponibilidad a pagar del IMSS por el gemifloxacino se presenta con estos datos como una opción costo-efectiva para el tratamiento de las NAC; no debe dejarse de lado que este tipo de padecimientos representan la sexta causa de muerte en México y que por lo general suele ser vista esta enfermedad sin la seriedad que se requiere; si no se toman decisiones definidas para disminuir las fallas terapéuticas en este tipo de padecimientos no se podrá disminuir la letalidad del mismo y tampoco se podrán abatir los costos que representan estos padecimientos (Barnes 2007).

El gemifloxacino también estuvo relacionado con la menor RCE en la atención de las EBC. El mayor número de exacerbaciones en estos pacientes se dan debido a una infección bacteriana (Bradley *et al.*, 2008), por lo que el tratamiento antimicrobiano es parte esencial del manejo de estos pacientes (Trilla *et al.*, 2000); de hecho se ha observado que los pacientes que reciben el tratamiento antimicrobiano dentro de las primeras 24 horas de que inicia la exacerbación tienen menos probabilidades de ser hospitalizados y de fallecer (Chandra *et al.*, 2009). Una de las principales razones por las que este tipo de pacientes requiere hospitalizarse es por el fracaso del tratamiento antimicrobiano (Trilla *et al.*, 2000), por lo que la elección de este medicamento es el punto nodal de la atención de los pacientes con EBC (Bradley *et al.*, 2008). El gemifloxacino fue el tratamiento que mostró ser el más costo-efectivo, se evaluaron diferentes escenarios donde se redujo su eficacia, se incrementó la frecuencia de eventos adversos y además se incrementó su costo y aún así no pudo ser dominada por ninguna otra opción de tratamiento; estos escenarios del análisis de sensibilidad se ha propuesto que es muy importante realizarlos para evitar la posibilidad de sesgos ocasionados incluso por el tipo de artículos que han sido publicados sobre el antimicrobiano (Traynor, 2006). Las re-hospitalizaciones son el factor más importante que influye en el incremento de los costos de la atención de los pacientes con EBC (Black & McDonald, 2009), además de ser un factor que influye directamente sobre la calidad de vida de los pacientes (Esteban *et al.*, 2009).

Las limitaciones más importantes del presente estudio son que es un estudio de modelaje lo cual requerirá de una validación prospectiva de sus hallazgos (Drummond *et al.*, 2005). No obstante los estudios de costo-efectividad forman una metodología relativamente rápida, para estimar las consecuencias económicas de un nuevo medicamento médico y provee la flexibilidad de incorporar dentro del análisis diferentes tratamientos, perspectivas y duración de los tratamientos (Drummond *et al.*, 2005; Pauker & Kassirer, 1978). También hay el problema de que la literatura que se usó para estimar las probabilidades no está hecha en México e incluso tampoco

en instituciones parecidas a las que tiene México; no obstante este error fue similar para todos los medicamentos lo cual pudo mitigar los efectos de este sesgo. También es una limitante que no se incluyeron en el estudio las consecuencias de largo plazo, cambios en la calidad de vida y sobre todo los dominios referentes a su actividad física, laboral, de interrelación interpersonal con sus familiares y otros miembros de la sociedad. No obstante ese tipo de información es más difícil que pueda generalizarse entre poblaciones de otros países lo que dificulta hacer comparaciones entre los estudios (Drummond *et al.*, 2005).

Conclusiones

Finalmente se puede señalar que en el IMSS sería una buena elección seleccionar al gemifloxacino como un tratamiento inicial para el manejo de los pacientes con NAC y con EBC tanto ambulatorios como hospitalarios, lo cual traería grandes ahorros al sistema de atención, pero sobre todo disminuiría de forma importante las complicaciones y la mortalidad de este grupo de pacientes.

Referencias

- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: a growing but neglected epidemic. *PLoS Med* 2007; 4:e112
- Black PN, McDonald CF. Interventions to reduce the frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med J* 2009; 85:141-7.
- Blondeau JM, Tillotson G. Role of gemifloxacin in the management of community-acquired lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:299-306.
- Bradley SQ, Wen QG, Don DS. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2008; 133:756-66
- Calderón JE, Echaniz AG, Conde GC, Rivera SR, Barriga AG, Solórzano SF et al. Resistencia y serotipificación de 83 cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de niños portadores asintomáticos y enfermos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:854-60
- Calvo J, Martínez-Martínez J. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:44-52.
- Chandra D, Tsai C-L, Camargo CA. Acute Exacerbations of COPD: Delay in Presentation and the Risk of Hospitalization. *COPD* 2009; 6:95-103.
- Cuadro Básico de Medicamentos IMSS. Web Instituto Mexicano del Seguro Social: www.imss.gob.mx. Acceso en marzo 2008
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien B, Stoddart GL. Economic evaluation using decision analytic modelling. En *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. New York: Oxford University Press; 2005. p. 278-322.
- Esteban C, Quintana JM, Moraza J, Aburto M, Egorola M, España PP, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med* 2009; 103:1201-8.
- Frenk J, Gonzalez-Pier E, Gomez-Dantes O, Lezana MA, Knaut FM. Comprehensive reform to improve health system performance in Mexico. *Lancet* 2006; 368:1524-34.
- Fuller JD, Low DE. A review of Streptococcus pneumonia infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41:118-21.
- Gutiérrez JP, Bertozzi SM. Vacunación contra influenza para adultos mayores en México: consideraciones económicas. *Salud Pública Mex* 2005; 47:234-9.
- Halpern MT, Palmer CS, Zodet M, Kirsch J. Cost-effectiveness of gemifloxacin: Results from the GLOBE study. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:1357-65
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Secretaria General. Aviso: Costes unitarios de la atención médica. *Diario Oficial de la Federación*. 9 de marzo de 2006 – Primera Sección pp. 106-107. (<http://dof.gob.mx/index.php>. Acceso Marzo 2006).
- Kuti JL, Capitano B, Nicolau DP. Cost-effective approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in the era of resistance. *Pharmacoeconomics* 2002; 20:513-28.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992; 46:473-81.
- Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992; 46:473-81.
- Lavoie F, Blais L, Castilloux A-M, Scalera A, LeLorier J. Effectiveness and cost-effectiveness of antibiotic treatments for community acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *Can J Clin Pharmacol* 2005; 12:e212-e7.
- Lister PD. Pharmacodynamics of levofloxacin against characterized ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Postgrad Med* 2008; 120:46-52.
- Lode HM, Schmidt-Ionias M, Stahlmann R. Gemifloxacin for community-acquired pneumonia. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17:779-86.
- Martin M, Quilici S, File T, Garau J, Kureishi A, Kubin M. Cost-effectiveness of empirical prescribing of antimicrobials in community-acquired pneumonia in three countries in the presence of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:977-89.
- Menéndez R, Reyes S, Martínez R, de la Cuadra P, Vallés JM, Vallterra J. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 29: 751-6.
- Nicolau DP. Containing Costs and Containing Bugs: Are They Mutually Exclusive? *J Manag Care Pharm*. 2009; 15(Suppl):S12-S17.
- Pauker SG, Kassirer JP. Medical progress—decision analysis. *N Engl J Med*. 1978; 316: 250-8.
- Sansores RH, Ramírez-Venegas A. Segundo consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003;16:7-50
- Seemungal TA, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4: 203-23
- Traynor K. Study examines adverse-drug-event costs for antimicrobials. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63:208-9.
- Trilla A, Asenjo MA, Bertrán MJ, Codina C, Carné X, Ribas J. Análisis de la relación costo-efectividad del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:445-51.
- Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179:1269-77.