

Coste-efectividad del tratamiento empírico de la neumonía nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con linezolid y vancomicina

C. León¹, J.M. Gómez Mateos¹, R. Catalá², M.J. Vázquez², L. Álvarez Rocha³, M.D. Nájera⁴, por el Grupo de Estudio de la Neumonía Nosocomial*

1 Complejo Hospitalario Nuestra Sra. de Valme. Sevilla.

2 Hospital de Móstoles. Madrid.

3 Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña.

4 Hospital J.M. Morales Meseguer. Murcia.

*Grupo de Estudio de la Neumonía Nosocomial: C. León, J.M. Gómez Mateos, R. Catalá, M.J. Vázquez, L. Álvarez Rocha, M.D. Nájera, C. Rubio-Terrés, M. García Vargas, E. Escudero López-Cepero.

Resumen

Objetivo: Los pacientes con neumonía nosocomial (NN) por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) que son tratados con linezolid presentan unas tasas de supervivencia y de curación clínica mayores que las de los tratados con vancomicina. Se evaluó el impacto económico de estos resultados para los hospitales españoles.

Métodos: Se elaboró un modelo de decisión, a partir de los resultados combinados de eficacia de dos ensayos clínicos, aleatorizados y doble ciego, en el que se describen los posibles resultados de un paciente que recibe un tratamiento empírico para la NN por SARM. El consumo de recursos fue estimado por un panel de cinco expertos en NN. Sólo se tuvieron en cuenta los costes directos sanitarios (€ 2006).

Resultados: La tasa de curación clínica fue un 11% mayor con linezolid que con vancomicina, con un coste incremental de 6.829 €. Las tasas de mortalidad fueron del 21% (linezolid) y del 34% (vancomicina), obteniéndose 1,9 años de vida ganados (AVG) por paciente tratado con linezolid (cohorte de 65 años de edad). El coste incremental por AVG y el coste de evitar una muerte con linezolid fueron de 406 € y 4.730 €, respectivamente. El modelo fue estable en el análisis de sensibilidad.

Conclusiones: Linezolid es coste-efectivo frente a vancomicina en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial por SARM en España, ya que el coste por AVG se encuentra por debajo de los 30.000-45.000 €.

Palabras claves: Neumonía nosocomial, SARM, linezolid, coste-efectividad.

Abstract

Objectives: Linezolid has proved efficient in the treatment of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections, including nosocomial pneumonia (NP). In patients with MRSA-NP, survival and clinical cure rates were higher in patients treated with linezolid (80% and 59%, respectively) than in those treated with vancomycin (63.5% and 35.5%, respectively). We aimed to assess the economic impact of such clinical outcomes in the Spanish setting.

Methods: A decision-analytical model from the hospital perspective was applied to pooled data from 2 prospective, randomized, controlled, double-blind studies. The model described possible treatment outcomes for patients beginning empiric therapy for MRSA-NP. Clinical and other parameters were obtained from published trials and from an expert panel, including 5 Spanish experts with a vast experience in NP treatment. Resource use was estimated by the expert panel. Only direct costs (€ 2006) were considered. The model assumed that some 50% of suspected MRSA patients had proven MRSA infections. Model outputs included costs per patient, cost per death prevented, cost per life-year gained (LYG) and cost per cure. Sensitivity analyses were carried out to test the robustness of the model.

Results: The overall clinical cure rate was 11% greater for linezolid than for vancomycin (71% versus 60%). Average total treatment cost was € 16,602 for linezolid versus € 15,823 for vancomycin-treated patients; incremental cost was € 6,829. Death rates were 21% (linezolid) versus 34% (vancomycin), with an average 1.9 LYG per linezolid patient in a 65-year-old cohort (13.6 versus 11.3 years). The incremental costs per LYG and death prevented infection were € 406 and € 4,730, respectively. Although the model was sensitive to variables like proven MRSA percentage and costs accrued by patients who die, overall conclusions remained the same when varying such parameter by 25%.

Conclusions: According to this model, linezolid is cost-effective versus vancomycin for MRSA suspected nosocomial pneumonia in Spain, with an additional cost per LYG and per death prevented below € 30,000-€ 45,000.

Key words: nosocomial pneumonia, MRSA, linezolid, cost-effectiveness.

Introducción

La adecuada elección del antibiótico, así como su correcta dosificación, son de vital importancia, tanto para la efectividad del tratamiento y la menor morbimortalidad de los pacientes, como para evitar el desarrollo de resistencias bacterianas. Además, en pacientes con bacteriemias y otras infecciones graves, el inicio temprano de un tratamiento antimicrobiano adecuado se ha relacionado con una mayor supervivencia^[1-6].

Una de las principales limitaciones en el tratamiento de las infecciones radica en el incremento de las resistencias bacterianas. En los últimos años, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha convertido en uno de los microorganismos resistentes cuya incidencia está aumentando de forma más llamativa en los hospitales españoles. Así, en la actualidad, más del 25% de los aislamientos de *S. aureus* son resistentes a meticilina^[7]. En el estudio VIRA, en el que participaron 40 hospitales españoles, la incidencia global de

SARM fue del 31,2% en 2004, lo que supuso un incremento significativo en comparación con 2001 (24,8%). Este estudio también evidenció la multi-resistencia en los aislamientos de SARM, ya que casi la mitad de las cepas fueron resistentes a tres antibióticos^[8,9].

Las resistencias bacterianas tienen influencia en la mortalidad y en los costes, al provocar una mayor morbilidad, prolongación de las estancias hospitalarias, mayores costes directos (debidos, asimismo, al aumento de la duración del tratamiento antibiótico y de las pruebas complementarias) e indirectos (por la pérdida de jornadas laborales), así como mayores posibilidades de transmisión y propagación de la infección^[10].

La neumonía nosocomial (NN) se define como la infección pulmonar que aparece en las 48-72 horas siguientes al ingreso hospitalario^[11]. Es la principal causa de muerte por infecciones contraídas en el hospital y la segunda causa más frecuente de infección nosocomial (10-20%), y da lugar a 5-10 casos por cada 1.000 admisiones y año^[12]. Los estudios epidemiológicos han identificado los patógenos más frecuentemente implicados en la NN: *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Un tratamiento empírico que cubra sólo los patógenos principales será suficiente en pacientes sin factores de riesgo para microorganismos resistentes. En pacientes con factores de riesgo, el tratamiento empírico debe consistir en antibióticos con un espectro más amplio. Entre los factores de riesgo más importantes para la aparición de microorganismos resistentes se encuentran los siguientes: comienzo tardío de la NN (5 días después de la admisión), uso reciente de antibióticos y ventilación mecánica.

Entre las bacterias multirresistentes de especial interés destacan: SARM, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Enterobacteriaceae* productoras de β -lactamasas de espectro extendido^[13]. Cada uno de estos organismos tiene su patrón específico de sensibilidad, que requiere un tratamiento antibiótico apropiado.

Vancomicina ha sido durante muchos años el antibiótico de elección para el tratamiento de los micro-

organismos grampositivos resistentes. Sin embargo, la aparición de resistencias a este glicopéptido, su escasa penetración en los tejidos y su toxicidad han puesto de manifiesto la necesidad de disponer de nuevas alternativas terapéuticas. Dos estudios han analizado el uso de linezolid como tratamiento alternativo a vancomicina^[14,15]. En ambos estudios, los pacientes eran aleatorizados a recibir linezolid y aztreonam o vancomicina y aztreonam, como tratamiento empírico de la NN. Los porcentajes de curación clínica y erradicación microbiológica fueron equivalentes en ambos grupos. El análisis conjunto de los pacientes con NN por SARM^[16] demuestra que el tratamiento con linezolid se relaciona con una mayor supervivencia y un incremento en las tasas de curación clínica. La mayor eficacia observada con linezolid podría estar relacionada con su mayor penetración tisular en el pulmón^[13,17,18]. Linezolid presenta, además, una buena tolerabilidad y tiene la ventaja sobre vancomicina de disponer de formulación oral, además de la intravenosa.

El objetivo del presente estudio es establecer el coste de la mayor eficacia de linezolid, en comparación con vancomicina, en el tratamiento empírico de la neumonía nosocomial por SARM en España.

Métodos

Modelo farmacoeconómico

El estudio consistió en un modelo farmacoeconómico, entendido como un esquema teórico que permite hacer simulaciones de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos^[19]. Se elaboró un modelo determinístico de análisis de decisión, conforme al árbol representado en la Figura 1, para lo cual se siguieron las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España publicadas en el año 2004^[19].

El modelo se elaboró a partir de otro previamente publicado^[20,21] mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las opciones comparadas^[19]. Además, un panel de cinco expertos clínicos españoles (1 infectólogo, 2 intensivistas y 2 farmacéuticos de

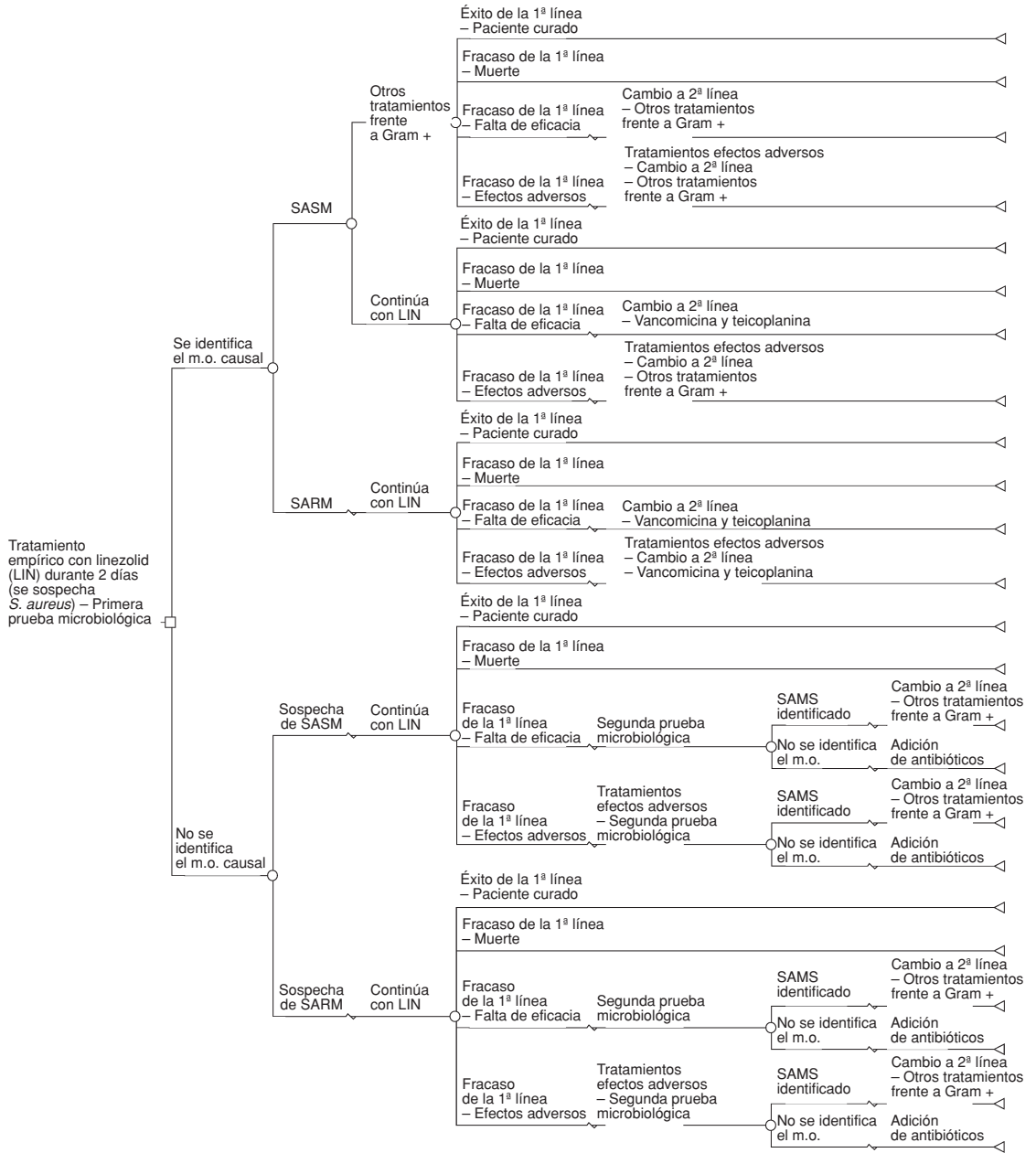


Fig. 1. Modelo farmacoeconómico del tratamiento empírico de la neumonía nosocomial con sospecha de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, con linezolid o vancomicina^[20,21].

Sólo se presenta el árbol del tratamiento empírico con linezolid. Abreviaturas: linezolid: LIN; m.o.: microorganismo; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

hospital) realizó estimaciones, mediante cuestionarios *ad hoc*, acerca de la utilización de recursos sanitarios y la práctica clínica habitual en el tratamiento de la NN por *S. aureus*.

El modelo describe la evolución y los efectos (clínicos y económicos) del tratamiento empírico de primera línea de la NN por SARM con linezolid o vancomicina (Figura 1). Conforme a lo indicado por el panel de expertos, se asumieron los siguientes tratamientos de segunda línea: (i) fracasos con linezolid: cloxacilina (si es *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina - SASM), vancomicina + rifampicina (si es SARM) o linezolid + imipenem-cilastatina (si no se identifica el microorganismo patógeno); (ii) fracasos con vancomicina: cloxacilina (si es SASM), linezolid (si es SARM) o linezolid + imipenem-cilastatina (si no se identifica el microorganismo patógeno). Las principales premisas y estimaciones consideradas en el modelo se resumen en la Tabla 1.

Tipo de análisis económico

El presente modelo económico se realiza mediante un análisis de coste-efectividad, utilizando datos de consumo de recursos y de efectividad obtenidos de ensayos clínicos publicados y de un panel de expertos consultado, y aplicando valores unitarios de costes españoles.

Perspectiva del análisis

El estudio se hizo desde la perspectiva de los hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) español, considerando únicamente los costes directos sanitarios relacionados con la enfermedad.

Horizonte temporal

El horizonte temporal del modelo se ajustó a la duración del tratamiento completo de un episodio de NN y al periodo de seguimiento de los pacientes. Se consideró que en los pacientes en los que fracasaba el antibiótico empírico (por ineficacia o por reacciones adversas) se procedería a interrumpir el mismo e instaurar un tratamiento de segunda línea.

La duración de los distintos periodos (tratamiento empírico o de primera línea y tratamiento de segunda línea) fue estimada por el panel de expertos antes mencionado (Tabla 1). Tanto a los costes como a los años de vida ganados (AVG) se les aplicó una tasa de descuento anual del 3,5%.

Eficacia y tolerabilidad

La eficacia fue estimada a partir de un análisis retrospectivo de dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego que incluyeron a 1.019 pacientes con NN y sospecha de infección por grampositivos, tratados con linezolid o vancomicina, de los cuales 339 y 160 presentaron NN documentadas por *S. aureus* y por SARM, respectivamente^[16]. La mayoría de los pacientes tratados con linezolid o vancomicina y con un SARM confirmado tuvieron una edad igual o superior a 65 años, en concreto el 67% y 73%, respectivamente^[16].

En el subgrupo de pacientes con NN por SARM, las tasas de supervivencia y de curación clínica (resolución de los signos y síntomas basales) fueron superiores con linezolid en comparación con vancomicina: 80% frente a 63,5% (supervivencia) y 59% frente a 35,5% (curación clínica), respectivamente (Tabla 1).

Las tasas de aparición de reacciones adversas (RA) que obligarían a cambiar el tratamiento antibiótico (trombocitopenia, insuficiencia renal, fiebre y diarrea) se obtuvieron de las respectivas fichas técnicas^[22-26] o de bibliografía publicada^[27] (Tabla 1).

La estimación de supervivencia para la cohorte de 65 años de edad, se hizo a partir de los datos de esperanza de vida del Instituto Nacional de Estadística^[28].

Estimación de los costes

La estimación de los costes de una enfermedad tratada con un determinado fármaco se hace mediante la identificación y cuantificación de los recursos sanitarios que conlleva y asignando a los recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se estimaron los costes medios para un paciente tipo con NN por SARM que recibiera un tratamiento con linezolid o vancomicina. Los costes unitarios de los recursos sanitarios utilizados

Tabla 1. Principales premisas y estimaciones consideradas en el modelo farmacoeconómico del tratamiento de la neumonía nosocomial con sospecha de infección por SARM, utilizando linezolid o vancomicina

| Categoría | Parámetros | Linezolid | Vancomicina | Referencias |
|---|---|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Clínica | Tasas de curación | | | |
| | SASM | 51,5% | 43,4% | 16 |
| | SARM | 59,0% | 35,5% | 16 |
| | Tasas de efectos adversos que obligan al cambio de antibiótico | 5,2% | 6,5% | 16 |
| Mortalidad | Tasas de mortalidad | | | |
| | SASM | 22,0% | 29,2% | 16 |
| | SARM | 20,0% | 36,5% | 16 |
| | Estancia hospitalaria y duración del tratamiento de los pacientes que fallecen (días) | | | |
| | Durante la 1ª línea de tratamiento | 7 | 7 | PE |
| | Después de la 1ª línea de tratamiento | 18 | 18 | PE |
| Microbiología | Tasa de sospecha de SARM en neumonía nosocomial | 50% | 50% | PE |
| | Tasa de infecciones sin patógeno identificado | 40% | 40% | PE |
| Tratamiento | Días de tratamiento antibiótico empírico antes del cambio | | | |
| | Por ineficacia | 3,2 | 3,2 | PE |
| | Por efectos adversos | 4,0 | 4,0 | PE |
| | Días de tratamiento i.v. en 1ª línea | | | |
| | SASM | 5,8 | 8,7 | PE |
| | SARM | 13,5 | 13,5 | PE |
| | Días de tratamiento oral en 1ª línea | 2,9 | 0 | PE |
| | Días de tratamiento i.v. en 2ª línea | | | |
| | SASM (cloxacilina) | | 10,3 | PE |
| | SARM (linezolid, linezolid+imipenem; vancomicina+rifampicina) | | 12,0 | PE |
| | Tratamientos antibióticos de 2ª línea | | | |
| | Fracasa la 1ª línea con linezolid | | | |
| | SASM | | cloxacilina | PE |
| | SARM | | vancomicina+rifampicina | PE |
| | Desconocido | | linezolid+imipenem-cilastatina | PE |
| | Fracasa la 1ª línea con vancomicina | | | |
| | SASM | | cloxacilina | PE |
| SARM | | linezolid | PE | |
| Desconocido | | linezolid+imipenem-cilastatina | PE | |
| Fracasa la 1ª línea con cloxacilina | | | | |
| SASM | | vancomicina | PE | |
| Dosis de los tratamientos antibióticos (mg) | | | | |
| linezolid | | 600 cada 12 h | 22 | |
| vancomicina | | 1.000 cada 12 h | 23 | |
| rifampicina | | 600 cada 12 h | 24 | |
| cloxacilina | | 4.000 cada 6 h | 25 | |
| imipenem | | 1.000 cada 8 h | 26 | |
| Hospitalización | Días de estancia hospitalaria (1ª línea) (UCI/Planta/Aislamiento/Total) | | | |
| | SASM | | 8,4/5,6/0/14 | PE |
| | SARM | | 10,8/7,2/10/18 | PE |
| | Días de estancia hospitalaria (2ª línea) (UCI/Planta/Aislamiento/Total) | | | |
| | SASM (imipenem o cloxacilina) | | 12,5/5,5/0/18 | PE |
| SARM (linezolid o vancomicina+rifampicina) | | 15/3/16/18 | PE | |

Tabla 1. Principales premisas y estimaciones consideradas en el modelo farmacoeconómico del tratamiento de la neumonía nosocomial con sospecha de infección por SARM, utilizando linezolid o vancomicina (*Continuación*)

| Categoría | Parámetros | Linezolid | Vancomicina | Referencias |
|--|---|-----------|-------------|-------------|
| <i>Hospitalización (continuación)</i> | Nº de pruebas con éxito (tratamiento de 1ª línea) | | | |
| | Bioquímica general | | 1,00 | PE |
| | Análítica completa | | 1,00 | PE |
| | Proteína C reactiva | | 0,50 | PE |
| | TC y otras exploraciones de imagen | | 0,00 | PE |
| | Radiografías | | 0,33 | PE |
| | Análítica parcial | | 1,00 | PE |
| | Gasometría arterial | | 1,00 | PE |
| | Aclaramiento de creatinina | | 0,00 | PE |
| | Nº de pruebas microbiológicas después del fracaso | | | |
| | Microorganismo conocido | | | |
| | Prueba de infección polimicrobiana | | 1,00 | PE |
| | Microorganismo desconocido | | | |
| | Test de Gram | | 1,00 | PE |
| | PCR | | 0,60 | PE |
| | Hemocultivos | | 1,00 | PE |
| | Análisis de esputo | | 1,00 | PE |
| Lavado broncoalveolar (con broncoscopia) | | 0,75 | PE | |
| Aspirado traquea | | 0,25 | PE | |
| Efectos adversos | Trombocitopenia | | | |
| | linezolid | | 1,0% | 22 |
| | vancomicina | | 2,1% | 23 |
| | cloxacilina | | 0,0% | 27 |
| | imipenem | | 0,0% | 26 |
| | Insuficiencia renal | | | |
| | linezolid | | 0,5% | 22 |
| | vancomicina | | 2,5% | 23 |
| | cloxacilina | | 0,0% | 27 |
| | imipenem | | 0,0% | 26 |
| | Fiebre | | | |
| | linezolid | | 4,0% | 23 |
| | vancomicina | | 4,8% | 23 |
| | cloxacilina | | 2,6% | 27 |
| | imipenem | | 0,0% | 26 |
| | Diarrea | | | |
| | linezolid | | 11,7% | 22 |
| | vancomicina | | 10,5% | 23 |
| | cloxacilina | | 2,9% | 27 |
| | imipenem | | 0,6% | 26 |
| | Días adicionales estancia hospitalaria (UCI/Planta) | | | |
| | Trombocitopenia | | 2,3/2,3 | PE |
| | Insuficiencia renal | | 4,5/4,5 | PE |
| | Fiebre | | 1,6/3,2 | PE |
| | Diarrea | | 1,4/2,8 | PE |
| | Nº de consultas al especialista | | | |
| | Trombocitopenia | | 1,2 | PE |
| Insuficiencia renal | | 2,0 | PE | |
| Fiebre | | 0,8 | PE | |
| Diarrea | | 0,0 | PE | |

Tabla 1. Principales premisas y estimaciones consideradas en el modelo farmacoeconómico del tratamiento de la neumonía nosocomial con sospecha de infección por SARM, utilizando linezolid o vancomicina (*Continuación*)

| Categoría | Parámetros | linezolid | vancomicina | Referencias |
|---|---------------------------------------|-----------|-------------|-------------|
| Efectos adversos (<i>continuación</i>) | Nº de pruebas con trombocitopenia | | | |
| | Hemograma completo | | 4,0 | PE |
| | Hemocultivo | | 1,3 | PE |
| | Tests de anticuerpos | | 1,0 | PE |
| | Test de trombo inducido | | 1,0 | PE |
| | Nº de pruebas con insuficiencia renal | | | |
| | Aclaramiento de creatinina | | 2,4 | PE |
| | Hematócrito y electrolitos | | 4,0 | PE |
| | Sesiones de diálisis (% de pacientes) | | 6,0 (11%) | PE |
| | Furosemida | | 100% | PE |
| | Nº de pruebas con fiebre | | | |
| | Hemograma completo | | 3,3 | PE |
| | Hemocultivo | | 3,3 | PE |
| | Análisis de orina | | 3,3 | PE |
| | Secreción traqueal | | 2,3 | PE |
| | Paracetamol | | 100% | PE |
| | Nº de pruebas con fiebre | | | |
| | Coprocultivo | | 1,8 | PE |
| | Metronidazol | | 70% | PE |

Abreviaturas: i.v.: vía intravenosa; PCR: *polymerase chain reaction* (reacción en cadena de polimerasa); PE: Panel de expertos; SASM: *S. aureus* sensible a metilicina; SARM: *S. aureus* resistente a metilicina; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

en el modelo se presentan en euros (€) de abril de 2007 (Tabla 2).

Los protocolos de los ensayos clínicos cuyos resultados fueron combinados por Wunderink y cols.^[16] no incluyeron la recogida de datos sobre el consumo de recursos sanitarios asociados a la NN, por lo que estos tuvieron que ser estimados por el panel de expertos.

Los costes considerados en el modelo fueron los siguientes: (i) adquisición del tratamiento antibiótico inicial y de rescate; (ii) pruebas diagnósticas, microbiológicas y de laboratorio; (iii) duración de los ingresos hospitalarios (en planta o en UCI), tanto en caso de éxito del tratamiento como cuando eran debidos a ineficacia o a RA a los antibióticos; (iv) consultas médicas; y, finalmente, (v) costes del tratamiento de las RA más frecuentes o que obligarían al cambio de antibiótico (Tabla 1).

El coste de la medicación se ha calculado a partir de los costes de adquisición (PVL, precios de venta del laboratorio) publicados en la base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos^[29,30]. Los costes de los demás recursos sani-

tarios se estimaron a partir de una base de datos de costes sanitarios españoles^[31] y de los precios públicos sanitarios de las Comunidades Autónomas^[32-37].

Caso base

Las principales asunciones del caso base del análisis (Tabla 1), de acuerdo a las estimaciones del panel de expertos y la bibliografía consultada, fueron las siguientes^[20,21]: (i) en la práctica clínica diaria, el 50% de los casos de sospecha de neumonía por SARM lo son realmente; (ii) los pacientes con sospecha de infección por SARM pueden ser tratados con otros antibióticos (p. ej., con aztreonam) para cubrir los microorganismos gramnegativos; (iii) la tasa de infección por SARM es la misma en los pacientes en los que se consigue identificar el microorganismo causal y en aquellos en los que la identificación no es posible; (iv) el hecho de que se produzca un fracaso de la primera línea de tratamiento no afecta a las probabilidades de curación con la segunda línea de terapia antimicrobiana; (v) el coste diario de los antibióticos destinados

Tabla 2. Costes unitarios utilizados en el análisis farmacoeconómico del tratamiento con linezolid o vancomicina de pacientes con neumonía nosocomial con sospecha de infección por SARM (€ de abril de 2007).

| Recurso (nº) | Coste (€) | Referencia |
|---|-----------|------------|
| Medicamentos | | |
| Linezolid (10 bolsas i.v. con 600 mg cada una)* | 596,17 | 30 |
| Vancomicina (1 vial de 1 g)* | 9,86 | 30 |
| Rifampicina (1 vial de 600 mg)* | 2,12 | 30 |
| Cloxacilina (1 vial de 1 g)* | 1,11 | 30 |
| Imipenem/cilastatina (1 vial de 500 mg)* | 43,09 | 30 |
| Furosemida (50 viales de 250 mg) | 61,04 | 30 |
| Paracetamol (20 comprimidos de 1 g) | 2,11 | 30 |
| Metronidazol (20 comprimidos de 250 mg) | 15,76 | 30 |
| Pruebas | | |
| Hemograma completo (1) | 13,32 | 31 |
| Hemocultivo (1) | 25,58 | 31 |
| Electrolitos en sangre (1) | 2,32 | 31 |
| Perfil bioquímico (1) | 6,24 | 31 |
| Gasometría arterial (1) | 28,03 | 31 |
| Test de trombo inducido (1) | 5,89 | 31 |
| Análisis de orina (1) | 6,24 | 31 |
| Aclaramiento de creatinina (1) | 5,48 | 31 |
| Coprocultivo (1) | 17,98 | 31 |
| Broncoscopia/lavado broncoalveolar (1) | 131,79 | 31 |
| Aspirado traqueal (1) | 12,55 | 31 |
| Análisis de esputo (1) | 5,68 | 31 |
| Proteína C reactiva (1) | 9,82 | 31 |
| Test de anticuerpos (1) | 18,19 | 31 |
| Test de Gram | 4,34 | 31 |
| Test para infección polimicrobiana | 26,56 | 31 |
| Test para SARM | 111,15 | 31 |
| PCR | 94,45 | 31 |
| Hemodiálisis (1 sesión) | 210,35 | 31 |
| Médico hemodiálisis (1 sesión= 3 horas) | 93,58 | 31 |
| Radiografía (1) | 20,20 | 31 |
| Tomografía axial computarizada (1) | 148,54 | 31 |
| Hospitalización y consultas | | |
| Coste de la estancia en UCI (1 día) | 1.015,00 | 32-37 |
| Coste de la estancia en planta (1 día) | 347,00 | 32-37 |
| Coste del aislamiento (1 día) | 522,00 | 32-37 |
| Consulta médica al especialista (1) | 21,87 | 31 |
| Reacciones adversas | | |
| Trombocitopenia (1 episodio) | 3.201 | Estimado |
| Insuficiencia renal (1 episodio) | 6.610 | Estimado |
| Fiebre (1 episodio) | 2.898 | Estimado |
| Diarrea (1 episodio) | 2.477 | Estimado |

*PVL: precio de venta del laboratorio.

Abreviaturas: i.v.: vía intravenosa; PCR: *polymerase chain reaction* (reacción en cadena de polimerasa); SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

a cubrir los gramnegativos no difiere entre pacientes infectados por SARM o SARM, ni entre los grupos de tratamiento; (vi) el coste diario, en

España, de la hospitalización en planta o en UCI es el promedio obtenido de los precios públicos sanitarios vigentes en seis Comunidades Autónomas¹³²⁻

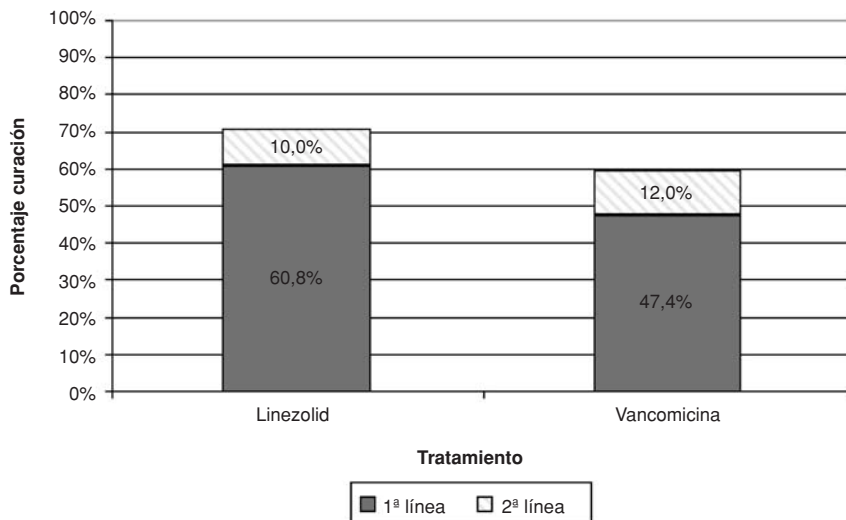


Fig. 2. Tasas de curación clínica obtenidas en el caso básico del modelo, según las líneas de tratamiento (70,8% con linezolid y 59,4% con vancomicina).

Los tratamientos antibióticos de segunda línea fueron: para linezolid, cloxacilina (SASM confirmado), vancomicina + rifampicina (SARM confirmado), linezolid + imipenem-cilastatina (m.o. desconocido); para vancomicina, cloxacilina (SASM confirmado), linezolid (SARM confirmado), linezolid + imipenem-cilastatina (m.o. desconocido). Abreviaturas: m.o.: microorganismo; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

^{37]}; (vii) los pacientes permanecen ingresados más tiempo del que dura el tratamiento antibiótico, por lo que no se consideraron gastos posteriores al alta hospitalaria; y, finalmente, (viii) la duración de la estancia y del tratamiento de los pacientes tratados con éxito con linezolid y vancomicina son iguales con ambos fármacos^[16].

Los resultados se expresan como coste total por paciente, coste por muerte evitada, coste por AVG y coste por paciente curado con la opción de linezolid frente a la de vancomicina. La robustez del modelo se evaluó mediante análisis de sensibilidad.

Análisis de sensibilidad

Para comprobar la estabilidad de los resultados del caso base y la consistencia de las estimaciones efectuadas, se hicieron varios análisis de sensibilidad simples unifactoriales (por tanto, se modificó una sola variable en cada análisis), para los factores siguientes: (i) número de días de aislamiento del

paciente tratado con linezolid (10 días; 7,5-12,5); (ii) estancia media de los pacientes con SARM que fallecen ($\pm 25\%$); (iii) número de días de aislamiento con vancomicina (10 días; 7,5-12,5); (iv) tasa real de SARM en las sospechas (50%; 38-63%); (v) número de días de tratamiento i.v. con vancomicina en SARM (13,5 días; 9,45-15,75); (vi) número de días de tratamiento i.v. con linezolid en SARM (13,5 días; 9,45-15,75); (vii) número de días de tratamiento oral con linezolid en SARM (0 días; 0-2); (viii) tasa de infecciones de origen desconocido (40%; 23-38%); (ix) número de días de tratamiento empírico antes del cambio de antibiótico (3,2 días; 1,95-3,25) (Tabla 1).

Resultados

Diferencias de eficacia

De acuerdo con los resultados del modelo, la tasa de curación con linezolid fue aproximadamente un

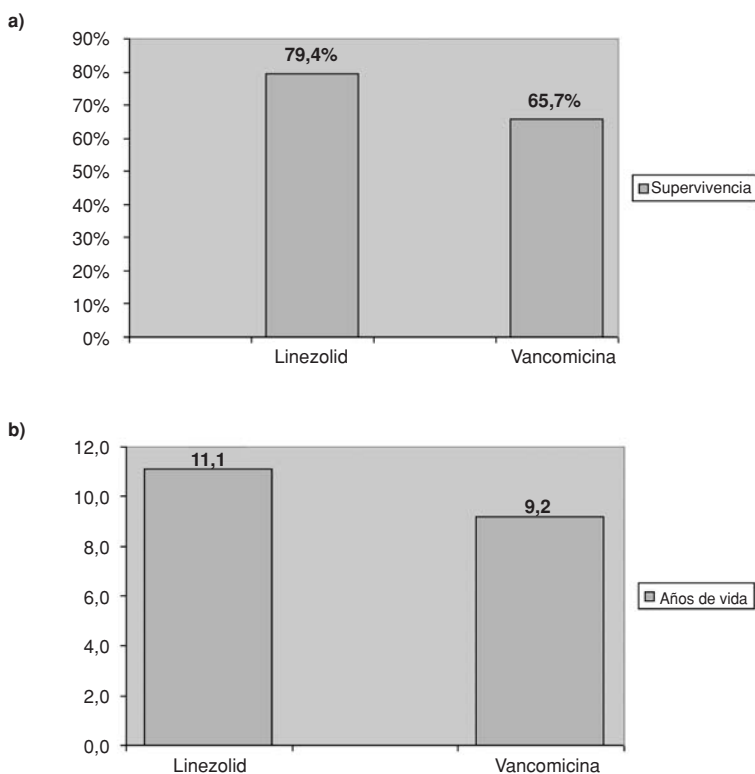


Fig. 3. Tasas de supervivencia (a) y años de vida ganados después del tratamiento (b).

Las estimaciones de supervivencia se refieren a una cohorte de pacientes de 65 años de edad, la edad de la mayoría de los pacientes reclutados en el ensayo clínico. La estimación de supervivencia para la cohorte de esa edad, se hizo a partir de los datos de esperanza de vida del Instituto Nacional de Estadística.

11% mayor que con vancomicina (70,8% frente a 59,4%) (Figura 2).

Las tasas de mortalidad fueron del 20,6% (linezolid) y del 34,3% (vancomicina) (o, lo que es lo mismo, las de supervivencia fueron del 79,4% y 65,7%, respectivamente), dando lugar en promedio a 1,9 AVG por paciente tratado con linezolid, en una cohorte de pacientes de 65 años de edad (13,6 frente a 11,3 años) (Figura 3a).

El promedio de esperanza de vida en un paciente de la misma cohorte tratado con linezolid sería también mayor en los tratados con linezolid (11,1 años) que en los tratados con vancomicina (9,2 años) (Figura 3b).

Diferencias de costes

Los costes medios totales por episodio de NN fueron de 16.602 € con linezolid y 15.823 € con vancomicina. Por tanto, el coste incremental por paciente tratado con linezolid fue de 779 €. La distribución de los gastos por recursos se indica en la Tabla 3.

Coste-efectividad incremental

El coste por paciente adicional curado fue de 6.829 €. Considerando los costes incrementales por episodio tratado, el coste de ganar un año de vida y de evitar una muerte con linezolid, fue de 406 € y 4.730 €, respectivamente (Tabla 4).

Tabla 3. Diferencia de costes del tratamiento con linezolid o vancomicina de pacientes con neumonía nosocomial con sospecha de infección por SARM (€ de abril de 2007). Cohorte de pacientes de 65 años de edad

| Recursos | Coste por episodio (€) | | |
|----------------------------|------------------------|---------------|------------|
| | Linezolid | Vancomicina | Diferencia |
| Hospitalización | 14.711 | 14.184 | 527 |
| Antibióticos | 1.106 | 497 | 609 |
| Pruebas | 731 | 1.072 | - 341 |
| Tratamientos concomitantes | 31 | 37 | - 6 |
| Tratamiento de las RA | 23 | 33 | - 10 |
| TOTAL | 16.602 | 15.823 | 779 |

Abreviaturas: RA: reacciones adversas.

Análisis de sensibilidad

Los resultados de los análisis de sensibilidad se representan mediante un diagrama de tornado en la Figura 5. Aunque el modelo fue sensible a variables como el porcentaje de casos comprobados de SARM y los costes derivados de los pacientes que fallecen, la variación de estos parámetros en un 25% no modificó las conclusiones globales.

Discusión

Según los resultados del presente modelo, linezolid es un tratamiento de la neumonía nosocomial por SARM más eficaz que vancomicina (con mayores tasas de curación y de supervivencia), pero también más caro que ésta, debido a su mayor coste de adquisición. El coste de ganar un año de vida y de evitar una

muerte con linezolid fue de 406 € y de 4.730 €, respectivamente. Estos costes están muy por debajo del valor máximo (de unos 30.000 € o 45.000 € por AVG y por año de vida ajustado por su calidad, respectivamente) que se consideraría asumible en España para la adopción de un nuevo tratamiento o de una nueva indicación^[38, 39].

Es de interés comprobar la concordancia de los resultados obtenidos en este estudio con los de los estudios de Grünewald y cols.^[20] y de Aiello y cols.^[21], en los que está basado el modelo desarrollado en el presente trabajo. En el primer estudio, realizado en Alemania, el coste de ganar un año de vida fue de 364 €, mientras que en el segundo, llevado a cabo en Argentina, fue de 626 USD (unos 467 € de mayo de 2007). Por tanto, los resultados fueron consistentes con los obtenidos en el modelo español.

Tabla 4. Coste-efectividad del tratamiento con linezolid o vancomicina de pacientes con neumonía nosocomial con sospecha de infección por SARM (€ de abril de 2007). Cohorte de pacientes de 65 años de edad

| Tratamiento empírico | Costes (e) | Tasa de curación | Tasa de mortalidad | Años de vida |
|------------------------------|------------|------------------|--------------------|--------------|
| Linezolid | 16.602 | 70,8% | 20,0% | 11,1 |
| Vancomicina | 15.823 | 59,4% | 36,5% | 9,2 |
| Diferencia | 779 | 11,4% | 16,5% | 1,92 |
| Coste-efectividad* | | | | |
| Coste por curación adicional | | 6.829 | | |
| Coste por muerte evitada | | | 4.730 | |
| Coste por año de vida ganado | | | | 406 |

* Los resultados de coste-efectividad realmente obtenidos pueden variar con respecto a los que se obtienen al aplicar la fórmula del coste-efectividad incremental, debido a que en la tabla no se indican todos los decimales de los valores.

Abreviaturas: SARM: *S. aureus* resistente a meticilina.

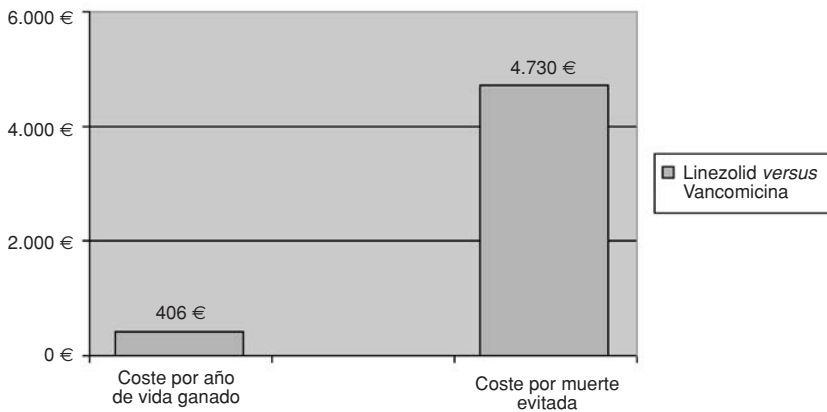


Fig. 4. Coste-efectividad incremental de linezolid frente a vancomicina.

Los tratamientos antibióticos de segunda línea fueron: para linezolid, cloxacilina (SASM confirmado), vancomicina + rifampicina (SARM confirmado), linezolid + imipenem (m.o. desconocido después de la segunda prueba); para vancomicina, cloxacilina (SASM confirmado), linezolid (SARM confirmado), linezolid + imipenem (m.o. desconocido después de la segunda prueba). Abreviaturas: m.o.: microorganismo; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

Limitaciones y consistencia del modelo

En la valoración de estos resultados debemos tener en cuenta una serie de limitaciones y consisten-

cias del estudio. En primer lugar, se trata de un modelo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad) basado en los resultados de ensayos clínicos no pragmáticos. Sin

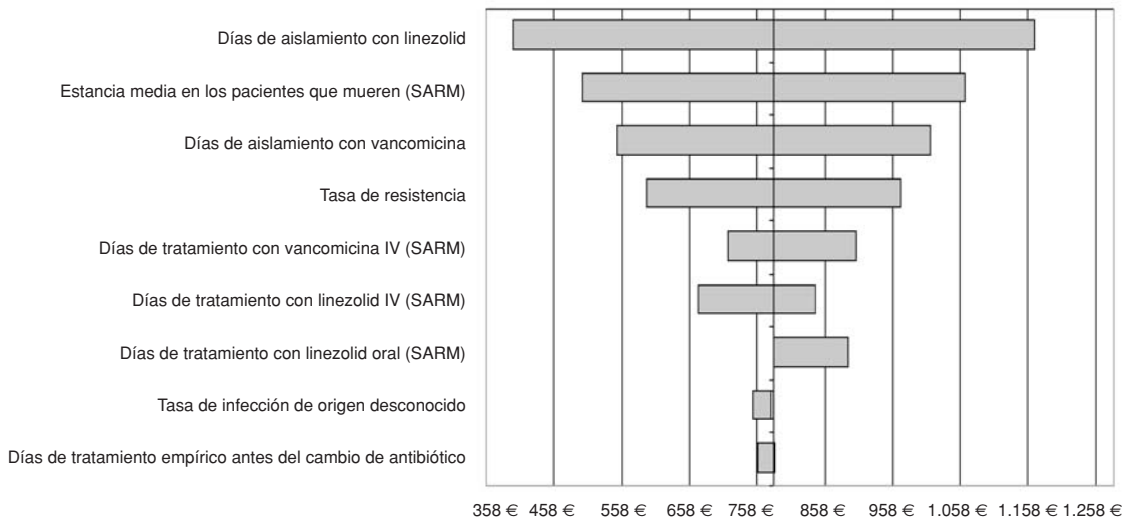


Fig. 5. Análisis de sensibilidad unifactorial de la diferencia (linezolid – vancomicina) en los costes totales del tratamiento.

Abreviaturas: IV: vía intravenosa; SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

embargo, los ensayos clínicos compararon directamente los tratamientos, por lo que no fue necesario hacer comparaciones indirectas de su eficacia. En segundo lugar, la utilización de recursos se estimó de manera retrospectiva según la valoración realizada por un panel de expertos españoles y lo indicado por guías españolas de actuación clínica (lo que reflejaría la práctica clínica en nuestro país) y a partir de los propios ensayos clínicos (lo que daría validez interna a las estimaciones). Finalmente, se hicieron varios análisis de sensibilidad que confirmaron la estabilidad de los resultados del caso básico en todos los escenarios.

Conclusión

Según los resultados de este modelo, puede concluirse que un mayor coste de adquisición no implica necesariamente que un tratamiento no sea coste-efectivo. De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos comparativos de linezolid y vancomicina, el primero de estos fármacos proporcionaría mayores tasas de curación y de supervivencia en los pacientes con neumonía nosocomial por SARM, con unos costes adicionales que podrían ser asumibles por el SNS.

Conflicto de intereses

Este trabajo ha sido financiado por Pfizer España.

Resultados preliminares de este trabajo fueron publicados en el Congreso Europeo de la ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*), que tuvo lugar en Dublín del 20-23 de Octubre de 2007.

Bibliografía

- Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002; 162: 682-8.
- Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Camus C, Hoff J, Bassen R, et al. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2002; 28: 686-91.
- Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1418-23.
- Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 745-51.
- Kang CI, Kim SH, Park SW, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3980-1.
- Lujan M, Gallego M, Fontanals D, Mariscal D, Rello J. Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: Effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med* 2004; 32: 876-8.
- Candel FJ, Matesanz M, Candel C, Betriu C, Picazo JJ. ¿Qué hacer frente al aumento de la resistencia a los antibióticos? *JANO* 2003; 64: 35-40.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Azahares E, Sánchez AB y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 503-10.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 517-25.
- Borraz C. Epidemiología de la resistencia a metilicina en cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en hospitales españoles. Tesis Doctoral. Barcelona: Universidad de Barcelona, 2006. Disponible en URL: http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-1027106-105221/CBO_TESIS_DOCTORAL.pdf (consulta: mayo de 2007).
- Serrano R. VII: Infecciones de las vías respiratorias inferiores. Sociedad Española de Medicina Interna. Disponible en URL: http://www.fesemi.org/grupos/e_infecciosas/publicaciones/prot_einf_2.pdf (consulta: mayo de 2007).
- Pachón J, Falguera M, Gudiol F, Sabriá M, Álvarez-Lerma F, Cordero E. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. Protocolos clínicos SEIMC. Disponible en URL: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos> (consulta: mayo de 2007).
- Azanza JR, Barberán J, García-Rodríguez JA, Llinares P, Mensa J, Picazo J, et al. Recomendaciones para el tratamiento de las infecciones nosocomiales producidas por microorganismos grampositivos. *Rev Esp Quimioterap* 2004; 17: 271-88.
- Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Linezolid (PNU-1007) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402-12.
- Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25: 980-92.
- Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV. Linezolid vs vancomycin analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1789-97.
- Conte JE, Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1475-80.
- Cruciani M, Gatti G, Lazzarini L, et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 865-89.

19. Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 578-83.
20. Grünewald T, De Cock E, Sorensen S, Baker T, Resch A, Hardewig J, et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nosocomial pneumonia in Germany. *Value in Health* 2004; 7: 758 (abs. PIN2).
21. Aiello EC, Barcelona LI, De Vedia L, Stamboulia D. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia in Argentina. *Value in Health* 2006; 9: A155 (abs. PIN8).
22. Ficha técnica: Zyvoxid 2 mg/ml Solución para perfusión (Linezolid). Pfizer, SA. Disponible en URL: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64106&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consulta: mayo de 2007).
23. Ficha técnica: Vancomicina Normon 1g E.F.G. (Vancomicina clorhidrato). Laboratorios Normon, SA. Disponible en URL: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62894&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consulta: mayo de 2007).
24. CHR IV monograph: Cloxacillin. Disponible en URL: <http://www.viha.ca/NR/rdonlyres/46C36BE4-C6DD-4B42-B4BB-67C75F66FC62/6383/cloxacillin.pdf> (consulta: mayo de 2007).
25. Ficha técnica: Rifaldin 600 mg inyectable i.v. (rifampicina). Marion Merrell SA. Disponible en URL: <https://sinaem4.aged.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=56487&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consulta: mayo de 2007).
26. Ficha técnica: Tienam 500 mg inyectable i.v. (imipenem-cilastatina). Madrid: Merck Sharp & Dohme, 1987.
27. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al for The Linezolid Skin and Soft Tissue Infections Study Group. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3408-13.
28. Instituto Nacional de Estadística. Indicadores demográficos básicos: esperanza de vida al nacimiento; total nacional. Esperanza de vida en hombres (año 1998). Disponible en URL: http://www.ine.es/inebase/cgi/axi?AXIS_PATH=/inebase/temas/t20/p318/10/&FILE_AXIS=idb011.px&CGI_DEF AULT=/inebase/temas/cgi.opt&COMANDO=SELECCION&CGL_URL=/inebase/cgi (consulta: mayo de 2007).
29. Nota informativa sobre los factores de PVL a PVP y PVPIVA 2005 y 2006 (RD 2420/2004 de 30 de diciembre - BOE de 31 de diciembre). Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 2005.
30. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: mayo de 2007).
31. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 2.2. Barcelona: Soikos, 2005.
32. Orden SLT/483/2005, de 15 de diciembre, por la que se regulan los supuestos y conceptos facturables y se aprueban los precios públicos correspondientes a los servicios que presta el Instituto Catalán de la Salud. Diario Oficial de la Generalidad de Cataluña, N° 4540, de 30 de diciembre de 2005: 43584.
33. Decreto 34/2006 de 19 de abril, por el que se establecen los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de los centros dependientes del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Boletín Oficial del Principado de Asturias, N° 105, 9 de mayo de 2006: 9353-8.
34. Resolución de 16-01-2006, del Sescam, sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. Diario Oficial de Castilla La Mancha, N° 19, 26 de enero de 2006: 1365-7.
35. Decreto 272/2005, de 27 de diciembre, por el que se establecen y regulan los precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios del Servicio Extremeño de Salud. Diario Oficial de Extremadura, N° 150, de 31 de diciembre de 2005: 18342-65.
36. Decreto 83/2004, do 15 de abril, polo que se establecen as tarifas dos servizos sanitarios prestados nos centros dependentes do Servizo Galego de Saúde e nas fundacións públicas sanitarias. Diario Oficial de Galicia, N° 85, de 4 de mayo de 2004: 6235-49.
37. Resolución 62/2006, de 13 de enero, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se actualizan las tarifas por prestación de servicios en los centros y establecimientos asistenciales del Servicio Navarro de Salud. Boletín Oficial de Navarra, N° 45, de 14 de abril de 2006. Disponible en URL: <http://www.cfnavarra.es/bon/064/f0603002.htm> (consulta: enero de 2007).
38. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria* 2002; 16 (4): 334-43.
39. De Cock E, Miravittles M, González-Juanatey JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de literatura. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2007; 4: 97-107.

Correspondencia: Carlos Rubio Terrés. HEALTH VALUE. Health Economics and Research of Outcomes Consulting. Virgen de Aránzazu, 21. 28034-Madrid.
Correo electrónico: crubioterres@healthvalue.org

