

Análisis farmacoeconómico del tratamiento de pacientes con exacerbación aguda de la bronquitis crónica con cefditoren pivoxilo o cefuroxima axetilo

C. Rubio-Terrés¹ y A. Domínguez-Gil²

1 HERO Consulting. Health Economics and Research of Outcomes. Madrid.

2 Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Salamanca.

Resumen

Objetivo: comparar la eficiencia de dos tratamientos antibióticos en la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC): cefditoren pivoxilo (CDTR-PI) y cefuroxima axetilo (CXA).

Métodos: *Diseño:* análisis retrospectivo, de minimización de costes, modelizado mediante un árbol de decisiones. *Horizonte temporal:* la duración del tratamiento antibiótico (5 días con CDTR-PI y 10 días con CXA). *Pacientes:* adultos, con diagnóstico clínico de EABC. *Eficacia de los tratamientos:* se determinó a partir de dos ensayos clínicos, aleatorizados y doble ciego, que compararon CDTR-PI y CXA en la EABC. En el caso básico se compararon las tasas de curación clínica obtenidas, por intención de tratar, con 200 mg cada 12 horas (5 días) de CDTR-PI y 250 mg cada 12 horas (10 días) de CXA, en 264 y 277 pacientes con EABC, respectivamente. *Perspectiva:* Sistema Nacional de Salud (costes directos sanitarios, en euros [€] de 2003). *Utilización de recursos y costes:* se calcularon a partir de guías de práctica clínica consensuadas por varias sociedades médicas españolas (SEPAR, SEQ, SEMES, SEMG, SEMERGEN, SEMFYC) y de los ensayos clínicos citados. Los costes de adquisición de los antibióticos, del fracaso del tratamiento inicial (antibióticos de rescate, pruebas diagnósticas y consultas adicionales) y por reacciones adversas, se obtuvieron de bases de datos de costes sanitarios españoles. *Análisis de sensibilidad:* se hicieron varios análisis de sensibilidad simples unifactoriales y multifactoriales del caso básico, considerando los valores mínimos y máximos de curación y costes, así como los resultados de los pacientes evaluables en uno u otro ensayo clínico.

Resultados: como ambos ensayos clínicos se diseñaron para demostrar equivalencia, no hubo diferencias significativas de eficacia entre los tratamientos (con tasas de curación clínica del 79,9-82,2% y del 82,7-79,0%, con CDTR-PI y CXA, respectivamente), por lo que se hizo un análisis de minimización de costes. En el caso básico, el coste medio de la enfermedad por paciente fue de 84,61 € con CDTR-PI y de 85,45 € con CXA, por lo que no hubo una diferencia relevante. Los resultados fueron estables en el análisis de sensibilidad, con diferencias siempre favorables a CDTR-PI, que oscilaron entre 1,04 y 14,14 € de ahorro por paciente tratado.

Conclusiones: según el presente modelo, el coste del tratamiento de la EABC con cefditoren pivoxilo podría ser equivalente al de cefuroxima axetilo y, en el mejor de

los casos, podría producir ahorros de hasta 14 €, aproximadamente, por paciente con EABC.

Pharmacoeconomic analysis of acute exacerbation of chronic bronchitis patients treatment with cefditoren-pivoxil or cefuroxime-axetil

Summary

Objective: to compare the efficiency of two antimicrobial treatments of acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB): cefditoren-pivoxil (CDTR-PI) and cefuroxime-axetil (CXA).

Methods: *Design:* retrospective cost-minimization analysis, using a decision tree. *Time horizon:* antimicrobial treatment duration (5 days with CDTR-PI and 10 days with CXA). *Patients:* adults with AECB clinical diagnostic. *Treatments efficacy:* estimated from two clinical trials, randomized, double-blind, that compared CDTR-PI and CXA in AECB. In the base case the clinical cure rates were compared by intention-to-treat, for 200 mg every 12 hours (5 days) of CDTR-PI and 250 mg every 12 horas (10 days) of CXA, in 264 and 277 AECB patients, respectively. *Perspective:* National Health System (health direct costs, in euros [€] of 2003). *Resources utilización and costs:* they were estimated from the clinical practice guidelines of several Spanish Medical Societys (SEPAR, SEQ, SEMES, SEMG, SEMERGEN, SEMFYC) and from the referenced clinical trials. Costs of antimicrobials, initial treatment failure (rescue antibiotics, diagnostic tests and extra visits) and due to adverse reactions, were obtained from a Spanish health costs database. *Sensitivity analysis:* several simple univariate and multivariate sensitivity analysis of the base case were done, considering the minimum and maximum values of cure and costs, and the evaluable patients results in both trials. **Results:** as clinical trials were designed to show equivalence, there were no significant differences in efficacy between the treatment options (clinical cure rate 79.9-82.2% and 82.7-79.0%, with CDTR-PI and CXA, respectively), and a cost-minimization analysis was performed. In the base case, the average cost of the disease per patient was 84.61 € with CDTR-PI and 85.45 € with CXA, without a relevant difference. The results were stable in the sensitivity analysys, with differences always favorable to CDTR-PI, ranging between 1.04 and 14.14 € of saving per patient treated.

Conclusions: according to this model, the AECB treatment cost with cefditoren-pivoxil could be equivalent to cefuroxime-axetil cost and, in the best scenario, cefditoren-pivoxil would result in a cost savings of up to around 14 € per patient with AECB.

Introducción

La bronquitis crónica (BC) se define por la presencia de tos y expectoración durante más de tres meses al año, a lo largo de dos o más años consecutivos^[1]. Los pacientes con BC experimentan generalmente entre 1 y 4 exacerbaciones agudas de la enfermedad (EABC) a lo largo de un año^[2]; la infección es la causa del 75% de las exacerbaciones del paciente. El agente etiológico es bacteriano en tres cuartas partes de las exacerbaciones de causa infecciosa, sobre

todo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydomphilia pneumoniae*, y menos frecuentemente *Pseudomonas aeruginosa*. El resto de las agudizaciones están causadas por virus o, excepcionalmente, por otros microorganismos. En el 25% de los episodios de exacerbación no se demuestra una etiología infecciosa^[3].

El 4% de la población general europea consulta a su médico al menos una vez al año por exacerbación respiratoria. En España, en más del 90% de los casos de exacerbación respiratoria se prescribe un trata-

miento antibiótico empírico, y se estudia la microbiología del esputo tan solo en el 5% de los pacientes^[3]. En 1996, las penicilinas (25% a 35%), las cefalosporinas (30%), los macrólidos (25% a 35%) y las fluoroquinolonas (10% a 20%) fueron los antimicrobianos más utilizados para el tratamiento de la EABC en nuestro país^[3-6].

Cefditoren pivoxilo es una nueva cefalosporina oral de tercera generación, con actividad bactericida, indicada en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, producidas por microorganismos sensibles (tiene actividad contra grampositivos y gramnegativos como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*, así como contra cepas sensibles a metilina de *Staphylococcus aureus*, entre otros)^[7]. Cefuroxima axetilo es una cefalosporina de segunda generación, indicada en el tratamiento de la EABC^[3].

El crecimiento progresivo del gasto sanitario y farmacéutico se debe al envejecimiento de la población, al aumento del nivel de vida y a la disponibilidad de nuevos fármacos. Por este motivo, además de los beneficios y los riesgos, actualmente se considera importante determinar la eficiencia (es decir, el coste por unidad de efectividad o el coste-efectividad) de los nuevos tratamientos^[8]. Este interés se ha puesto de manifiesto en España en el campo de los antibióticos^[9,10] y, en concreto, en el tratamiento de la EABC^[11,12] en los últimos años.

El objetivo del presente estudio era comparar la eficiencia del tratamiento de la EABC con cefditoren pivoxilo (CDTR-PI) o cefuroxima axetilo (CXA).

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 fármacos y que se elabora, siguiendo un protocolo establecido previamente, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las alternativas comparadas^[13].

Las características generales del análisis farmacoeconómico fueron las siguientes: tuvo un carácter retrospectivo, ya que se emplearon datos de eficacia y costes obtenidos previamente; se modelizó mediante un árbol de decisiones a partir de los resultados de curación clínica y de aparición de reacciones adversas (Figura 1); fue determinístico, por lo que se asumió que las probabilidades de los sucesos del árbol de decisiones serían valores fijos; se estimó un caso básico (con los datos más probables de entre los disponibles) y se hizo un análisis de sensibilidad para comprobar su estabilidad. Las principales premisas y estimaciones consideradas en el modelo se resumen en la Tabla I. Se utilizaron los siguientes programas informáticos: Microsoft, Excel 2000 y DATA, 3.5 for Healthcare de TreeAge Software.

Evaluación de la eficacia y la tolerabilidad

El tipo de análisis farmacoeconómico que debe aplicarse depende de que existan o no diferencias demostradas de eficacia entre los tratamientos. Se

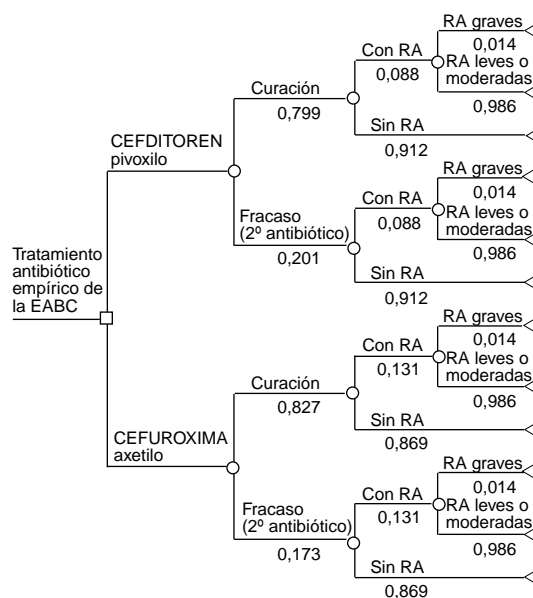


Fig. 1. Árbol de decisiones del análisis farmacoeconómico del tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC) con cefditoren pivoxilo o cefuroxima axetilo. Probabilidades del caso básico. RA: reacciones adversas.

Tabla I. Principales premisas y estimaciones consideradas en el caso básico del modelo farmacoeconómico del tratamiento de la EABC* con cefditoren pivoxilo (CDTR-PI) o cefuroxima axetilo (CXA)

Ítem	CDTR-PI	CXA	Referencia
1. Datos de eficacia a partir del ensayo clínico	ME303	ME303	14
2. Datos de toxicidad a partir del ensayo clínico	ME303	ME303	14
3. Criterio de curación clínica	IT	IT	14
4. Valores promedio de curación clínica (%)	79,9	82,7	14
5. Valores promedio de aparición de RA (%)	8,8	13,1	14
6. Valores promedio de RA graves (%)	1,4	1,4	14
7. Valores promedio de costes	Ver tabla III	Ver tabla III	-

* Abreviaturas: **EABC**: Exacerbación aguda de la bronquitis crónica; **IT**: intención de tratar.

dispone de dos ensayos clínicos (aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos y multicéntricos) que compararon CDTR-PI y CXA en pacientes adultos, ambulatorios u hospitalizados, con diagnóstico clínico de EABC^[14,15]. Las características generales y los resultados de eficacia de ambos ensayos clínicos se resumen en la Tabla II. En el estudio ME303 se compararon CDTR-PI (200 mg cada 12 horas, por vía oral, durante 5 días) con CXA (250 mg cada 12 horas, por vía oral, durante 10 días) en 264 y 277 pacientes con EABC, respectivamente^[14]. En el estudio de Henry y cols. se administraron las mismas dosis, pero ambos tratamientos tuvieron una duración de 10 días^[15]. El objetivo principal del estudio ME303 era la curación clínica (resolución de los signos y síntomas clínicos agudos de la EABC observados inicialmente, tales como disnea, tos, producción de esputo y fiebre). El análisis de los resultados se hizo por intención de tratar “modificada”; se evaluó a todos los pacientes aleatorizados con diagnóstico confirmado de EABC que recibieron al menos una dosis de uno de los tratamientos^[14]. Sin embargo, en el estudio de Henry y cols. solo se consideró la curación clínica de los pacientes evaluables respecto a la eficacia^[15]. La confirmación de la eficacia se hizo en el estudio ME303 al final del tratamiento, a los 11±1 días después de la inclusión del paciente, mientras que en el de Henry y cols. fue al final del seguimiento, a los 7 a 14 días después de terminar el tratamiento. Como ambos ensayos clínicos se diseñaron para demostrar equivalencia, no hubo diferencias significativas de eficacia entre los tratamientos, con tasas de curación clínica del 79,9%-82,2% y 82,7%-79,0%, (IC del 95%: -9,7% a 3,6% y -6,6% a 12,2%

por intención de tratar y en pacientes evaluables) con CDTR-PI y CXA, respectivamente^[14,15] (Tabla II).

Tipo de análisis

Dado que en los dos ensayos clínicos comparativos disponibles no hubo diferencias estadísticamente significativas, se hizo un análisis de minimización de costes siguiendo las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España^[16] y las directrices particulares de los análisis de minimización de costes publicadas por la Oficina Canadiense de Coordinación de la Evaluación de las Tecnologías Sanitarias^[17], la Universidad de Butler^[18] y los principios de buenas prácticas de modelización de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research^[19]. Finalmente, para elaborar el modelo se tuvieron en cuenta los análisis farmacoeconómicos españoles sobre el tratamiento de la EABC, previamente publicados^[11,12].

Perspectiva del análisis

El estudio se hizo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) teniendo en cuenta únicamente los costes directos sanitarios.

Horizonte temporal

El horizonte temporal del modelo se ajustó a la duración del tratamiento recomendado en las fichas técnicas de CDTR-PI y CXA y en el ensayo clínico ME303^[14,20,21]: 5 y 10 días, respectivamente.

Tabla II. Características y resultados de eficacia y toxicidad de dos ensayos clínicos aleatorizados, de grupos paralelos y multicéntricos, con doble enmascaramiento, en los que se compararon cefditoren pivoxilo (CDTR-PI) y cefuroxima axetilo (CXA) en el tratamiento de pacientes con exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC)^[14,15]

Estudios Ítem	CDTR-PI		CXA	
	ME303 ^[14]	Henry, 2001 ^[15]	ME303 ^[14]	Henry, 2001 ^[15]
Características basales de los pacientes				
Pacientes aleatorizados (N)	285	182	291	178
Edad (años) (media ± DE)	61,1 ± 14,9	53 ± 16	61,9 ± 14,1	53 ± 17
Mujeres (%)	24,6	57	24,7	57
Fumadores activos (%)	26,3	48	24,1	44
Duración (días) del episodio (media ± DE)	6,0 ± 6,8	9,4 ± 13	6,0 ± 6,8	9,3 ± 12,9
Pauta posológica				
Dosis por comprimido (mg)	200	200	250	250
Dosis diaria (mg)	400	400	500	500
Pauta de administración	Cada 12 h	Cada 12 h	Cada 12 h	Cada 12 h
Días de tratamiento (protocolo)	5	10	10	10
Número de pacientes				
Por intención de tratar revisada (IT) ⁽¹⁾	264	–	277	–
IT para la eficacia bacteriológica ⁽²⁾	85	186	84	188
Población analizable respecto a la eficacia (AE) ⁽³⁾	241	133	244	139
Para el análisis de la toxicidad ⁽⁴⁾	285	182	289	178
Eficacia clínica (%; IC del 95%)				
Curación clínica (IT) ^{(5) *}	79,9 (75,1-84,1)	–	82,7 (78,3-87,1)	–
Curación clínica (AE) ^{(5) **}	82,2 (77,4-87,0)	82,0 (75,5-88,5)	83,2 (78,5-87,9)	79,0 (72,3-85,7)
Eficacia bacteriológica (%; IC del 95%)				
Eficacia bacteriológica	72,8	73,0	67,0	72,0
Curación bacteriológica postratamiento (IT) ⁽⁶⁾	(64,2-81,4)	(66,6-79,4)	(57,5-76,5)	65,6-78,4)
Toxicidad (%; IC del 95%)				
Pacientes con reacciones adversas (RA) ⁽⁷⁾	8,8 (5,5-12,1)	19,0 (13,3-24,7)	13,1 (9,2-17,0)	23,0 (16,8-29,2)
Pacientes con RA graves ⁽⁸⁾	1,4	–	1,4	–

Notas sobre los estudios ME303 (M) y Henry, 2001 (H): (1) M: Todos los pacientes aleatorizados con diagnóstico confirmado de EABC y que recibieron como mínimo una dosis de uno de los tratamientos; H: no se analizó a los pacientes por intención de tratar; (2) M: Incluye todos los pacientes definidos en (1) con un patógeno aislado previamente o en el inicio del tratamiento mediante un cultivo; H: indica el número de patógenos aislados; (3) M y H: Todos los pacientes aleatorizados con diagnóstico confirmado de EABC y que recibieron como mínimo una dosis de uno de los tratamientos, exceptuando los casos en los que hubo una infracción importante del protocolo; (4) M y H: Todos los pacientes aleatorizados con diagnóstico confirmado de EABC y que recibieron como mínimo una dosis de uno de los tratamientos; (5) M: Curación o mejoría clínica evaluadas en la tercera visita, al final del tratamiento (el día 11 ± 1 a partir del día de la inclusión del paciente); H: igual, pero 7 a 14 días después de terminado el tratamiento; (6) M: Erradicación confirmada o mediante un cultivo negativo o supuesta por mejoría clínica con ausencia de esputo, en la tercera visita; H: erradicación confirmada en cualquier momento; (7) M: Todas las RA observadas durante el periodo de tratamiento activo (5 y 10 días con CDTR-PI y CXA, respectivamente); H: igual, pero observadas durante todo el estudio (8) M: Todas las RA que generalmente necesitaron un tratamiento específico y limitaron la actividad de los pacientes no hospitalizados; H: el artículo no especifica las RA graves.

* M: IC del 95% de la diferencia en las tasas de respuesta: – 9,7% a 3,6%; H: no se hizo un análisis por intención de tratar.

** M: IC del 95% de la diferencia en las tasas de respuesta: – 7,9% a 5,8%; H: IC del 95% de la diferencia en las tasas de respuesta: – 6,6% a 12,2%. IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

Árbol de decisiones y estimación de las probabilidades

El árbol de decisiones intenta representar con la mayor precisión posible los sucesos y las consecuencias que se producen en el proceso de la enfermedad (Figura 1). Las probabilidades asignadas al árbol (valores promedio e IC del 95%) se determinaron a partir de los resultados de los ensayos clínicos ME303 (caso básico) y Henry y cols. (análisis de sensibilidad) (Tablas I y II).

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 implica y asignando a los recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se calcularon los costes medios para un paciente tipo con EABC que recibiera un tratamiento con CDTR-PI o CXA. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el caso básico del modelo se presentan en euros (€) del año 2.003.

Se valoraron los costes de adquisición de los tratamientos antibióticos iniciales (CDTR-PI o CXA), los costes originados por el fracaso terapéutico de estos fármacos (por la administración de antibióticos de rescate, la realización de pruebas diagnósticas y consultas médicas extraordinarias), los costes por la aparición de reacciones adversas (RA) a CDTR-PI o CXA y, finalmente, los costes de las consultas habituales de atención primaria o a médicos especialistas (Tabla III).

Las pautas posológicas de los tratamientos consideradas en el modelo fueron las recomendadas en las fichas técnicas de los antibióticos comparados y empleadas en el ensayo clínico ME303^[14,20,21]. La utilización de los demás recursos sanitarios se determinó a partir de la bibliografía médica española y, en particular, mediante las recomendaciones y guías de actuación clínica españolas para el tratamiento de la EABC^[1,3].

Costes de adquisición

Se consideró que el coste medio de un tratamiento durante cinco días con CDTR-PI sería de 17,69 €

Tabla III. Costes de los recursos y procesos del tratamiento de la EABC con cefditoren pivoxilo (CDTR-PI) o cefuroxima axetilo (CXA) (euros de 2003)

Recurso o proceso	Coste	CDTR-PI	CXA	Diferencia
Todos los pacientes				
Tratamiento con CDTR-PI o CXA	Promedio	17,69	22,21	- 4,52
	Mínimo	15,33	17,22	- 1,89
	Máximo	20,05	26,35	- 6,30
Consultas habituales (ambos)	Promedio		43,00	
	Mínimo		35,85	
	Máximo		50,13	
Fracasos				
Antibióticos de rescate (incluido el tratamiento con CDTR-PI o CXA)	Promedio	40,81	45,33	- 4,52
	Mínimo	34,65	36,54	- 1,89
	Máximo	46,64	52,94	- 6,30
Pruebas extraordinarias (ambos)	Promedio		55,57	
	Mínimo		38,16	
	Máximo		98,94	
Consultas extraordinarias (ambos)	Promedio		80,83	
	Mínimo		66,80	
	Máximo		184,81	
RA leves o moderadas (ambos)	Promedio		0,49	
RA graves (ambos)	Promedio		16,22	

* **EABC**: exacerbación aguda de la bronquitis crónica; **RA**: reacciones adversas.

(un envase con 20 comprimidos de 200 mg o de 10 comprimidos de 400 mg de CDTR-PI tienen un precio de venta al público, IVA incluido, de 40,10 € y un envase de 500 comprimidos de 200 o 400 mg tiene un precio de 766,32 y 1532,63 €, respectivamente). Así mismo, se supuso que el coste medio de un tratamiento con CXA durante diez días sería de 22,21 € (se calculó un precio promedio de adquisición, a partir de los correspondientes a todas las especialidades con CXA disponibles en el mercado español, en envases de 12 o 500 comprimidos de 250 mg)^[22].

Coste de los antibióticos de rescate

En el caso básico del modelo se consideró que el fracaso de CDTR-PI o CXA sería detectado en la segunda visita médica (3±1 días después del inicio del tratamiento), por lo que el paciente con fracaso recibiría el tratamiento inicial durante 3 días y un antibiótico de rescate (asociado al de primera línea en el 50% de los casos y como monoterapia de sustitución en el 50% restante) durante 10 días más (en la situación de valores máximos se consideró que el antibiótico de rescate se administraría asociado al de primera línea en el 100% de los casos y que lo sustituiría en el 100% en la situación de valores mínimos, de acuerdo con una estimación de expertos clínicos españoles utilizada en otros estudios)^[11,12]. Según las recomendaciones para el tratamiento de la EPOC, consensuadas por varias sociedades médicas españolas (SEPAR, SEQ, SEMES, SEMG, SEMERGEN, SEMFYC), se consideró que el tratamiento antibiótico de rescate podría ser una quinolona como ciprofloxacino (1.000 mg/día) o levofloxacino (500 mg/día), administradas por vía oral^[1].

Costes por consultas médicas

Se consideraron las consultas al médico de atención primaria, tanto las extraordinarias, debidas a la ineficacia del tratamiento, como las habituales relacionadas con la EABC. Al igual que en un estudio español de 1.999, en el caso básico se supuso que un paciente con EPOC con obstrucción leve-moderada y agudización acudiría en el 50% de los casos a una consulta de atención primaria y en todos los casos a una consulta del

médico especialista. Se supuso, así mismo, que un paciente sin fracaso acudiría a una consulta (50% de atención primaria, 50% al especialista)^[23].

Costes por pruebas diagnósticas o microbiológicas

Las pruebas extraordinarias en la EABC (1 radiografía de tórax, 1 examen de esputo con tinción de Gram, 1 cultivo convencional de esputo, 0-0,5-1 espirometrías [el promedio de 0,5 espirometrías por paciente significa que el 50% de los sujetos se sometería a 1 espirometría] y 0-1 gasometrías) se determinaron a partir de las recomendaciones y directrices españolas^[1,3].

Costes por tratamiento de las RA

Las probabilidades de aparición de las RA posiblemente relacionadas con uno u otro tratamiento se obtuvieron de los ensayos clínicos comparativos^[14,15]. La mayoría de las RA serían leves y su tratamiento se asociaría a costes insignificantes por cada paciente tratado (analgésicos, antihistamínicos o antieméticos administrados durante periodos breves) o consistiría simplemente en la interrupción de la medicación. No obstante, estos pequeños costes se contabilizaron en el análisis.

La estimación del coste del tratamiento de las RA se hizo a partir del correspondiente a las RA que se registraron con mayor frecuencia en los ensayos clínicos de CDTR-PI y CXA^[14,15], en concreto los trastornos digestivos, como las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal. El tratamiento de estas RA, según las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria^[24], se haría con metoclopramida (10 mg, 3 veces al día, durante 2 días). Se calculó que una RA digestiva de carácter grave requeriría, además del tratamiento farmacológico, una consulta extraordinaria al médico de atención primaria.

Costes unitarios

Los costes unitarios empleados en el análisis farmacoeconómico se presentan en la Tabla IV. Los cos-

Tabla IV. Costes unitarios utilizados en el análisis farmacoeconómico del tratamiento de pacientes con EABC con cefditoren pivoxilo (CDTR-PI) o cefuroxima axetilo (CXA)

Recurso (nº, tipo)	Coste unitario (euros de 2003)	Referencia
CDTR-PI (20 comprimidos de 200 mg)*	40,10	22
CDTR-PI (10 comprimidos de 400 mg)*	40,10	22
CDTR-PI (500 comprimidos de 200 mg)*	766,32	22
CDTR-PI (500 comprimidos de 400 mg)*	1.532,63	22
CXA (12 comprimidos de 250 mg)*	14,20-15,81	22
CXA (500 comprimidos de 250 mg)*	430,41-470,43	22
Ciprofloxacino (20 comprimidos de 500 mg)*	13,83	22
Levofloxacino (200 comprimidos de 500 mg)*	648,74	22
Metoclopramida (30 comprimidos de 10 mg)*	2,43	22
Consulta de atención primaria (1)	10,32	25
Consulta de neumología (1)	75,67	25
Radiografía de tórax (1)	19,31	25
Examen de esputo, tinción de Gram (1)	4,29	25
Cultivo convencional de esputo (1)	14,56	25
Espirometría (1)	34,81	25
Gasometría (1)	25,97	25

* El precio de los fármacos es el precio de venta al público, con 4% de IVA.

EABC: Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.

tes de adquisición de los fármacos se obtuvieron de la base de datos de fármacos del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos^[22] y los costes de los demás recursos sanitarios se calcularon a partir de una base de datos de costes sanitarios españoles^[25].

Análisis del árbol de decisiones

El árbol de decisiones (Figura 1) se analiza mediante un método denominado análisis inverso (o *folding back* en inglés) que se inicia en las ramas terminales del árbol y consiste en multiplicar los costes (o los efectos) por las probabilidades de cada rama y, posteriormente, sumar los resultados de las ramas que nacen del mismo nudo, para obtener el valor del nudo correspondiente. Este proceso continúa de derecha a izquierda, hasta obtenerse un valor para cada alternativa comparada.

Tabla V. Costes medios por paciente tratado, resultantes del análisis farmacoeconómico del tratamiento con cefditoren pivoxilo (CDTR-PI) o cefuroxima axetilo (CXA) de pacientes con exacerbación aguda de la bronquitis crónica (euros de 2003)

Análisis incremental*	CDTR-PI	CXA	Coste
Caso básico	84,61	85,45	SDR
Análisis de sensibilidad**			
Costes mínimos	69,02	68,46	SDR
Costes máximos	122,54	121,59	SDR
LI del IC del 95%	89,73	90,55	SDR
LS del IC del 95%	79,29	80,35	- 1,06
Población AE	81,48	84,87	- 3,39
Pob. AE y costes mínimos	66,98	68,02	- 1,04
Pob. AE y costes máximos	116,56	120,29	- 3,73
Pob. AE y LI del IC del 95%	87,05	90,32	- 3,27
Pob. AE y LS del IC del 95%	75,91	79,42	- 3,51
Eficacia AE (Henry, 2001)	81,79	89,83	- 8,04
Ídem y costes mínimos	67,23	71,80	- 4,57
Ídem y costes máximos	117,15	131,29	- 14,14
Ídem y costes máximos y pauta de 10 días de CDTR-PI	125,85	131,29	- 5,44
Ídem y LI del IC del 95%	89,32	97,60	- 8,28
Ídem y LS del IC del 95%	74,26	82,07	- 7,81

* Los costes incrementales negativos indican el ahorro por paciente que se produciría en el caso de tratar con CDTR-PI en lugar de tratar con CXA. Al contrario para los resultados positivos.

** Diferencias respecto al caso básico (resultados promedio de costes, de eficacia por intención de tratar y de reacciones adversas a partir del estudio ME303).

AE: población analizable en cuanto a la eficacia; **IC del 95%:** intervalo de confianza del 95%; **LI:** límite inferior del IC del 95% de los resultados de eficacia y RA; **LS:** límite superior del IC del 95% de los resultados de eficacia y RA; **RA:** reacciones adversas; **SDR:** sin diferencias relevantes de costes (se considera que la diferencia de costes es relevante cuando es igual o superior a 1 euro).

Caso básico y análisis de sensibilidad

En el caso básico del estudio se consideraron los valores y supuestos descritos anteriormente. Para comprobar la estabilidad de los resultados del caso básico y la uniformidad de los cálculos efectuados, se hicieron varios análisis de sensibilidad simples unifactoriales (se modifica una sola variable en cada análisis) considerando los factores siguientes (Tabla III): (i) los valores mínimos y máximos de los costes, con los promedios de las tasas de curación y de RA del estudio ME303; (ii) los límites inferior y superior del IC del 95% de las tasas de curación del estudio ME303; (iii) las tasas de curación y de RA en la muestra de pacientes evaluables respecto a la eficacia del estudio ME303 (con costes medios, mínimos y

máximos y límites del IC del 95%); (iv) las tasas de curación y de RA en la muestra de pacientes evaluables respecto a la eficacia del estudio de Henry y cols.^[15] (asimismo, con costes medios, mínimos y máximos y límites del IC del 95%); (v) la situación anterior, con la pauta de 10 días de tratamiento con CDTR-PI utilizada en el estudio de Henry y cols.^[15].

Resultados

Caso básico

Los resultados del caso básico se presentan en la Tabla V. El coste total del tratamiento, en un paciente tipo, tratado con CDTR-PI sería de 84,61 €, mientras que con CXA ascendería a 85,45 €, por lo que no hubo una diferencia relevante en los costes con uno u otro tratamiento.

Análisis de sensibilidad

Los resultados fueron estables en el análisis de sensibilidad, con pequeñas diferencias siempre favorables a CDTR-PI, que oscilaron entre 1,04 y 14,14 € de ahorro por paciente tratado (Tabla V).

Discusión

Debido al diseño de los ensayos clínicos comparativos, CDTR-PI y CXA tuvieron una eficacia muy similar en el tratamiento de la EABC. El coste del tratamiento con ambos antibióticos fue, así mismo, muy parecido, aunque en el mejor caso para CDTR-PI se podría producir un ahorro de 14 € por paciente tratado, en comparación con CXA. Esta diferencia estuvo determinada por la aplicación de los costes máximos de los recursos sanitarios. El resto de las variables del modelo no tuvieron influencias significativas en los resultados (Tabla V).

Debilidades del modelo

En primer lugar, la eficacia se determinó a partir de los dos ensayos clínicos comparativos disponi-

bles, en los que no se recogieron los ingresos hospitalarios, por lo que no pudieron establecerse los costes por este concepto^[12]. Por otra parte, la utilización de recursos se determinó parcialmente a partir de guías españolas de actuación clínica, debido a la falta de disponibilidad de algunos datos en los ensayos y a la necesidad de simular la práctica clínica en España. Por último, el ensayo clínico no fue de diseño pragmático (de efectividad) sino de eficacia.

Virtudes del modelo

La mayoría de las estimaciones de la utilización de recursos se hizo a partir de guías de práctica clínica españolas, no mediante estimaciones teóricas. Además, se hicieron numerosos análisis de sensibilidad que confirman la estabilidad de los resultados del caso básico, aunque las diferencias fueron mayores cuando se aplicaron los costes máximos de los recursos, con los resultados de eficacia en los pacientes evaluables del estudio de Henry y cols.^[15]. Es de interés destacar que CDTR-PI fue un tratamiento más barato que CXA, incluso aunque durase 10 días, debido a la diferencia de eficacia, ligeramente favorable a CDTR-PI, observada en el estudio de Henry y cols.^[15].

Conclusión

Según los resultados del presente modelo, el coste del tratamiento de la EABC con cefditoren pivoxilo podría ser equivalente al de cefuroxima axetilo y, en el mejor de los casos, podría producir ahorros de hasta 14 €, aproximadamente, por paciente tratado.

Bibliografía

1. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Picazo JJ, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15: 375-85
2. Saint S, Flaherty KR, Abrahamse P, Martínez FJ, Fendrick AM. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy. *Clinical Therapeutics* 2001; 23: 499-512

3. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monsó E, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap* 2001; 14: 87-96
4. Huchon G, Gialdroni-Graci G, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: A European survey. *Eur Respir J* 1996; 9: 1590-5
5. Romero J, Rubio M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 289-98
6. Woodhead M, Gialdroni G, Huchon GJ, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T. Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: A European survey. *Eur Respir J* 1996; 9: 1596-1600
7. Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 2004; 64: 2597-618
8. Baron F. Pharmacoeconomic guidelines. Per country and international comparisons. Current situation and perspectives. Lyon: GYD Institut, 2000
9. Abad F, Martínez E, Fernández J, Galicia I. Farmacoeconomía del tratamiento con antibióticos. *Farmacoterapia* 1997; 14: 295-304
10. Azanza JR, Carmeán M, Cercós AC, Domínguez-Gil A, Escrivá J, Gobernado M, et al. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenterales de uso hospitalario. *Rev Esp Farmacoeconomía* 1997; marzo: 35-49
11. Bertrán MJ, Trilla A, Codina C, Carné X, Ribas J, Asenjo MA. Análisis de la relación coste-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
12. Rubio-Terrés C, Cots JM, Domínguez-Gil A, Herreras A, Sánchez Gascón F, Chang J, Trilla A. Análisis de minimización de costes del tratamiento de pacientes con exacerbación aguda de la bronquitis crónica con telitromicina o cefuroxima-axetilo. *SEMERGEN* 2002; 28 (supl. 2): 90
13. Milne RJ. Pharmacoeconomic models in disease management. A guide for the novice or the perplexed. *Dis Manage Health Outcomes Res* 1998; 4: 119-134
14. Kardos P, Grymbowski T, Coronel P, Rabes C, Höhne A. Efficacy of cefditoren-pivoxil compared to cefuroxime-axetil in patients with acute exacerbation of chronic obstructive bronchitis in adults. *Clinical Trial Report WIS-IL-1 ME 1207/ME 303*. Grünenthal/Tedec Meiji Farma/Laboratorios Andrómaco. 29 de marzo de 2001
15. Henry DC, Poling TL, Bettis RB, Hunt BJ, Cyganowski M, Hom RC. A double-blind, randomized study of cefditoren vs cefuroxime for AECB. *J Resp Dis* 2001; 22 (suppl. 8): 69-74
16. Rovira J, Antoñanzas F. Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *PharmacoEconomics* 1995; 8: 245-52
17. Baladi JF. A guidance document for the costing process. Version 1.0. Ottawa: Canadian Coordinating Office for the Health Technology Assessment (CCOHTA), 1996
18. Baskin LE. Beyond acquisition: using cost-minimization analysis to determine and compare the cost of equally effective medications. Indianapolis: Butler University College of Pharmacy and Health Sciences, 1998
19. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on good research practices – modeling studies. *Value in Health* 2003; 6: 9-17
20. Meicef 200 mg y 400 mg, comprimidos. Cefditoren pivoxilo. Ficha técnica. Tedec-Miji Farma, SA. Marzo de 2004. Disponible en URL: <http://sinaem.aged.es:83/presentacion/principal.asp> (consulta: junio de 2004)
21. Zinnat, comprimidos. Cefuroxima axetilo. Ficha técnica. Glaxo Wellcome, SA. Disponible en URL: <http://sinaem.aged.es:83/presentacion/principal.asp> (consulta: junio de 2004)
22. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: junio de 2004)
23. Figueras M, Brosa M, Gisbert R. El coste de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. *Rev Esp Farmacoeconomía* 1999; junio: 33-43
24. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Guía de actuación en Atención Primaria. Barcelona: SemFYC, 2002
25. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 1.5. Barcelona: Soikos, 2004