

Influencia de las resistencias bacterianas sobre la eficiencia del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica en España

Ramón Sabés Figuera¹, José Luís Segú Tolsa², Jaume Puig-Junoy¹, Antoni Torres³, Carme Piñol⁴

1 Centre de Recerca en Economia i Salut (CRES). Universitat Pompeu Fabra (UPF). Barcelona.

2 Serveis Mèdics SA. Barcelona.

3 Hospital Clínic de Barcelona, Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria, IDIBAPS Red Gira y Red Respira. Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona. Barcelona.

4 Unidad de Farmacoeconomía y RR.II. Q. F. Bayer, S.A. Barcelona.

Resumen

Objetivo: Realizar un análisis coste-efectividad de los antibióticos orales utilizados en España en el tratamiento ambulatorio de las exacerbaciones de la bronquitis crónica (EBC) teniendo en cuenta la influencia de las resistencias bacterianas, supuestamente elevadas en la población española.

Métodos: La evaluación se realizó desde la perspectiva del financiador del sistema sanitario público. Se utilizó un modelo determinístico de análisis de decisión para simular el impacto de los diferentes tratamientos (moxifloxacino, telitromicina, azitromicina, amoxicilina-ácido clavulánico y claritromicina) tanto sobre la salud de los pacientes como sobre el consumo de recursos. La información para la construcción del modelo se obtuvo de publicaciones y de la opinión de diferentes expertos clínicos y farmacológicos.

Resultados: En el caso base, teniendo en cuenta los porcentajes estimados de resistencias en España, el tratamiento ambulatorio de las EBC con moxifloxacino aparece como tratamiento dominante respecto a los otros antibióticos evaluados. El coste medio por paciente tratado con moxifloxacino fue menor que el del resto de tratamientos evaluados y la efectividad del tratamiento, medida según pacientes libres de complicaciones o según pacientes que no requirieron ingreso hospitalario, fue mayor. El análisis de sensibilidad univariante puso de relieve la elevada sensibilidad de estos resultados respecto al patrón de resistencias bacterianas de cada uno de los tratamientos antibióticos. En ausencia de resistencias, azitromicina se convirtió en el tratamiento dominante.

Conclusiones: Este modelo farmacoeconómico sugiere que, en presencia de resistencias bacterianas, moxifloxacino puede representar una alternativa eficiente como tratamiento antibiótico de primera elección en pacientes con EBC cuando no es factible o simple discriminar la etiología clínicamente.

Palabras clave: evaluación económica, coste-efectividad, resistencias bacterianas, agudizaciones de la bronquitis crónica.

Abstract

Objective: To perform a cost-effectiveness analysis of the oral antibiotics used in Spain for the ambulatory treatment of exacerbations of chronic bronchitis, taking into account the influence of bacterial resistances, which are presumably high in the Spanish population.

Method: This evaluation is performed from the perspective of the public insurer. A deterministic decision analysis model was used to simulate the impact of treatment alternatives (moxifloxacin, telithromycin, azithromycin, amoxicillin-clavulanic acid, and clarithromycin) on both patient's health and resources use. The information used in the model comes from the best available evidence in the literature and the opinion of some clinical and pharmacological experts.

Results: In the base-case, taking into account the estimated resistance rates in Spain, moxifloxacin appears as a dominant alternative in the ambulatory treatment of exacerbations of chronic bronchitis when compared with the other antibiotics evaluated. Average cost per patient treated with moxifloxacin was lower than with the other alternatives; and, its effectiveness, measured as the number of patients free of complications and the number of patients not requiring hospitalization, was higher. Univariate sensitivity analysis results indicated that cost-effectiveness ratios were highly sensitive to the rate of bacterial resistances for each antibiotic treatment. In the absence of resistances, azithromycin became the dominant treatment.

Conclusions: This pharmacoeconomic model suggests that, in the presence of bacterial resistance, moxifloxacin could represent an efficient first-choice antibiotic treatment alternative for patients with exacerbated chronic bronchitis when it is not feasible or simple to discriminate the aetiology by clinical means.

Key words: economic evaluation, cost-effectiveness, bacterial resistances, exacerbations of chronic bronchitis.

Introducción

La bronquitis crónica 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. Se considera que un paciente está afecto de bronquitis crónica simple si su función respiratoria es normal, y de bronquitis crónica asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando presenta el trastorno ventilatorio obstructivo característico de la enfermedad, disminución de la FEV₁ y de la relación FEV₁/FVC^[1].

La incidencia en España de la EPOC se ha estimado en cifras entre el 8% y el 10% en la población mayor de 40 años^[2,3], aumentando hasta el 20% si se valora la incidencia en varones mayores de 65 años^[3].

Tanto en bronquitis crónica como en EPOC, el curso normal de la enfermedad puede verse alterado por episodios conocidos como exacerbaciones, que

implican un empeoramiento de la situación respiratoria basal, habitualmente con aumento de la expectoración, esputo purulento, aumento de la disnea o cualquier combinación de estos síntomas^[1]. La mayoría de estos episodios tienen un origen infeccioso.

El tratamiento habitual de estos episodios^[1] consiste en la administración de un fármaco antibiótico. El tratamiento es ambulatorio (y normalmente con antibióticos orales) en los pacientes con EPOC leve y moderada, y habitualmente empírico, basándose en la etiología habitual, en la evaluación de la gravedad del proceso y en los riesgos de etiología no habitual.

La elección del antibiótico inicial es crucial de cara a la correcta resolución del proceso. También desde el punto de vista de los costes sanitarios esta elección es muy importante, dado que en los pacientes en los que el tratamiento inicial no resuelve el proceso, la proporción de individuos que acaban ingresando en un hospital es elevada^[4], con el notable incremento del gasto que esto supone. Según este mismo

estudio, los casos en los que el antibiótico inicial fracasa son responsables del 63% del coste medio del tratamiento ambulatorio de una agudización.

En la elección del tratamiento antibiótico inicial, además de evaluar la etiología habitual, los factores de riesgo y la gravedad, se han de tener en cuenta los mecanismos de resistencia a algunos antibióticos que han desarrollado algunos patógenos causantes de las exacerbaciones y que provocan que un porcentaje importante de las infecciones causadas por estos patógenos sean inmunes a la acción de determinados antibióticos. Este factor es especialmente importante en España, dado que las tasas de resistencias bacterianas son de las más elevadas de Europa^[5].

En el ámbito internacional existen diferentes estudios de evaluación económica de los tratamientos antibióticos de la EPOC y las agudizaciones de la bronquitis crónica, aunque ninguno de ellos evalúa el impacto de las tasas de resistencias. En España se han realizado algunas aproximaciones al coste que supone el tratamiento de estas indicaciones^[4].

El objetivo del presente trabajo fue realizar una evaluación económica de los antibióticos orales utilizados en España en el tratamiento ambulatorio de las exacerbaciones de la bronquitis crónica, teniendo en cuenta el impacto de las resistencias bacterianas sobre la efectividad de los diferentes tratamientos antibióticos. La selección de las alternativas de tratamiento a someter a comparación se basó en las opiniones de expertos y en guías de práctica clínica. El método utilizado fue un análisis coste-efectividad y se adoptó la perspectiva del financiador del sistema sanitario público. Para evaluar la robustez de los resultados se realizaron diferentes análisis de sensibilidad respecto a las variables clave.

Pacientes y método

Modelo de decisión

El estudio se realizó mediante un modelo simple de análisis de decisión que permitió simular tanto los efectos sobre la salud (pacientes sin complicaciones u hospitalizaciones, por ejemplo), como los efectos sobre el consumo de recursos de los diferentes trata-

mientos evaluados. Se utilizó un modelo determinístico puesto que en el árbol de decisión las probabilidades de los diferentes sucesos estaban ya fijadas. En este modelo se definió el caso base con los datos más probables entre los disponibles. La solidez del caso base se evaluó mediante un análisis de sensibilidad.

La información necesaria para la construcción del modelo se extrajo de la evidencia publicada sobre diferentes aspectos (eficacia, tasas de resistencias, guías de práctica clínica, etc.) así como de la opinión de diferentes expertos clínicos y farmacológicos.

Tratamientos a comparar

En la elección de los tratamientos antibióticos incluidos en esta evaluación económica se siguió el siguiente criterio. De una serie de tratamientos recomendados conjuntamente por 2 expertos clínicos (ámbito ambulatorio y hospitalario) y que estuviesen incluidos en guías de práctica clínica en el ámbito sanitario español, se seleccionaron aquéllos de los que hubiese evidencia de eficacia en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica de forma ambulatoria, obtenida de ensayos clínicos controlados. Los tratamientos antibióticos elegidos fueron los siguientes (todos por vía oral):

- 400 mg de moxifloxacino una vez al día durante 5 días,
- 500 mg de azitromicina el primer día de tratamiento y 250 mg una vez al día durante 4 días,
- 500/125 mg de amoxicilina-ácido clavulánico tres veces al día durante 7 días,
- 800 mg de telitromicina una vez al día durante 5 días,
- 500 mg de claritromicina 2 veces al día durante 7 días.

El tratamiento consistente en 875/125 mg de amoxicilina-ácido clavulánico tres veces al día durante 7 días fue sugerido por los expertos, pero la falta de ensayos clínicos controlados y aleatorizados adecuados que proporcionasen evidencia sobre la eficacia de este tratamiento hizo desestimar su inclusión entre los tratamientos evaluados y en su lugar se evaluó el tratamiento con 500/125 mg de amoxicilina-ácido clavulánico tres veces al día durante 7 días.

Perspectiva del análisis y horizonte temporal

El análisis se realizó desde la perspectiva del financiador del sistema sanitario público español. Así pues, únicamente se tuvieron en cuenta los costes directos para el Sistema Nacional de Salud.

El horizonte temporal del modelo se ajustó a la resolución de los episodios, bien por solucionarse la exacerbación por éxito del primero o del segundo tratamiento antibiótico, bien por el ingreso del paciente en un centro hospitalario por fracaso de los tratamientos antibióticos. En ambos casos se trató de un período corto de tiempo (5-20 días), por lo cual, no fue necesario utilizar una tasa de descuento ni en los costes ni en las unidades de efectividad.

Estimación de la efectividad de los tratamientos antibióticos

Para estimar los valores de efectividad de los diferentes tratamientos en el modelo, se siguió un proceso en dos pasos. En primer lugar, en el árbol de decisión se diferenció entre los pacientes tratados que presentaban cepas con resistencia bacteriana al fármaco de tratamiento y los que no. Estos cálculos se realizaron basándose en la incidencia de los patógenos más frecuentemente causantes de las exacerbaciones y de sus tasas de resistencias bacterianas a los diferentes tratamientos antibióticos incluidos en el análisis en el ámbito español.

En segundo lugar, la estimación de la eficacia de los tratamientos comparados se realizó a partir de una revisión de la literatura internacional sobre ensayos clínicos controlados en exacerbaciones de la bronquitis crónica en la que uno de los fármacos comparados fuese uno de los tratamientos del estudio. Estos datos de eficacia se aplicaron al porcentaje de pacientes tratados que no presentaban cepas resistentes al fármaco de tratamiento. Esta forma de proceder es equivalente a suponer que en los ensayos seleccionados no hubo infecciones con resistencias a los tratamientos antibióticos evaluados. En el porcentaje de pacientes con cepas con resistencia bacteriana al fármaco de tratamiento evaluado se supuso que el tratamiento antibiótico inicial siempre fracasaba.

La Figura 1 muestra la estructura del árbol de decisión.

Estimación del porcentaje de pacientes con infecciones resistentes al tratamiento

Se supuso que las exacerbaciones de la bronquitis crónica podían ser debidas a cuatro posibles microorganismos causantes de la infección: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, patógenos atípicos y virus. Los datos de incidencia en el ámbito español de cada uno de estos organismos utilizados en el caso base se obtuvieron a partir de evidencia publicada^[6] sobre las causas más comunes de las exacerbaciones de la bronquitis crónica, así como de la consulta a los expertos clínicos para determinar el porcentaje de infecciones causado por cada organismo sobre el total (Tabla I).

A partir de estos datos de incidencia de los organismos causantes de las exacerbaciones y para determinar en el modelo qué porcentaje de éstos presentaba resistencias al antibiótico de tratamiento, se realizaron algunos supuestos previos:

- El 100% de las exacerbaciones de origen vírico se resolvían de forma espontánea.
- Las infecciones por patógenos atípicos no presentaban resistencias bacterianas a ninguno de los tratamientos.
- Las resistencias bacterianas al tratamiento con telitromicina eran idénticas a las del tratamiento con moxifloxacino. Este supuesto se debió a la imposibilidad de hallar evidencia o información sobre las tasas de resistencias de los principales patógenos a la telitromicina.

Con los datos de incidencia de los organismos causantes de las exacerbaciones y a partir de los datos de las resistencias bacterianas en el ámbito español de los patógenos *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* a los antibióticos evaluados, obtenidos de un estudio reciente^[5] (Tablas II y III), el modelo determinó el porcentaje de pacientes tratados que presentaban cepas con resistencias bacterianas al fármaco evaluado.

Como puede observarse en la Figura 1, uno de los supuestos utilizados en el modelo fue que un tratamiento antibiótico para una infección causada por una cepa con sensibilidad intermedia o reduci-

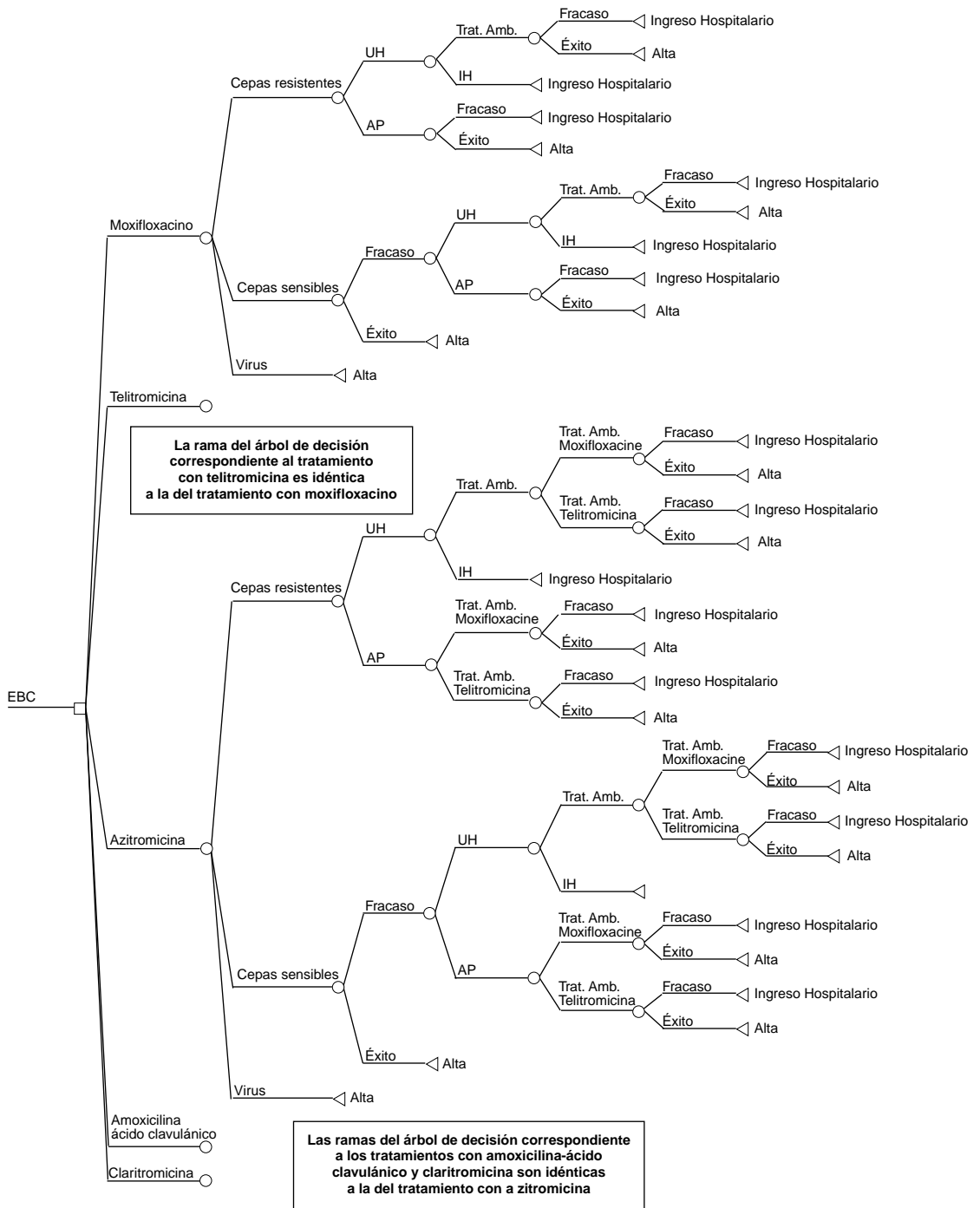


Fig. 1. Árbol de decisión.

Tabla I. Incidencia de gérmenes causantes de las exacerbaciones de la bronquitis crónica

Patógeno	Proporción de casos (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15
<i>Haemophilus influenzae</i>	35
Atípicos	15
Virus	35

Fuente: [6] y opinión de expertos.

da a ese antibiótico produciría un fracaso del tratamiento.

Estimación de la eficacia

Se realizó una revisión de la literatura científica sobre la eficacia de los antibióticos analizados en este estudio en el tratamiento de las exacerbaciones de la bronquitis crónica mediante una búsqueda en la base de datos Medline. Esta búsqueda se restringió al período comprendido entre enero de 1998 y febrero de 2004, y las palabras clave utilizadas fueron “exacerbations of chronic bronchitis” y “clinical trial” y los tratamientos antibióticos seleccionados (sólo tratamientos por vía oral). De los artículos hallados se seleccionaron los ensayos clínicos que tenían las siguientes características: estudios controlados, aleatorizados y doble ciego. Esta selección fue revisada y aprobada por los dos autores clínicos de forma independiente con el objetivo de asegurar que la eviden-

cia utilizada fuese de la mayor calidad posible. La Tabla IV proporciona información respecto a los estudios que fueron seleccionados y el valor de la eficacia, definida como curación clínica en la visita denominada de prueba de curación (alrededor de 20 días tras el inicio del tratamiento) en la población por protocolo de cada uno de los tratamientos según estos ensayos.

Consumo de recursos

Fracaso del tratamiento antibiótico inicial: En todos los tratamientos evaluados, el modelo supone una probabilidad del 62,2% de acudir a un centro de atención primaria e iniciar un segundo tratamiento antibiótico o de rescate, y una probabilidad del 31,8% de acudir a un servicio de urgencias hospitalario. Estas probabilidades se obtuvieron de un estudio prospectivo sobre pacientes con exacerbaciones de la bronquitis crónica tratados ambulatoriamente, realizado en España entre diciembre de 1996 y abril de 1997^[4].

En el caso de acudir a urgencias hospitalarias se utilizó el supuesto de que la probabilidad de que se produjera un ingreso hospitalario era del 52,8%, mientras la probabilidad de que se iniciase un segundo tratamiento antibiótico ambulatorio era del 47,2% restante^[4]. Tras fracasar el segundo tratamiento anti-

Tabla II. Resistencias bacterianas de las infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Antibiótico	Cepas con sensibilidad intermedia y reducida (%)	Cepas con sensibilidad reducida (%)
Amoxicilina-ácido clavulánico	10,9	4,9
Azitromicina	36,9	36,9
Claritromicina	36,9	036,9
Moxifloxacino	00,4	0,4

Fuente: elaboración propia a partir de [5].

Tabla III. Resistencias bacterianas de las infecciones por *Haemophilus influenzae*

Antibiótico	Cepas con sensibilidad intermedia y reducida (%)	Cepas con sensibilidad reducida (%)
Amoxicilina-ácido clavulánico	0	0
Azitromicina 0,3	0,3	
Claritromicina	25,6	1,5
Moxifloxacino	0	0

Fuente: elaboración propia a partir de [5].

Tabla IV. Eficacia de los tratamientos analizados

Tratamiento antibiótico	Eficacia (IC 95%) (%)	Fuente de información
Moxifloxacino	88,6 (84,7-92,5)	[7] y [8]
Telitromicina	86,3 (80,3-92,3)	[9] y [10]
Azitromicina	88,1 (84,0-92,1)	[7]
Amoxicilina-ácido clavulánico	82,1 (75,0-89,2)	[9]
Claritromicina	88,4 (84,9-91,9)	[8]

IC 95% = Intervalo de confianza con una probabilidad del 95%.

biótico ambulatorio el modelo supuso que siempre se produciría un ingreso hospitalario.

Segundo tratamiento antibiótico o de rescate: tras fracasar moxifloxacino, el tratamiento de rescate era telitromicina. Tras fracasar telitromicina, el tratamiento de rescate era moxifloxacino. En el resto de tratamientos evaluados, el tratamiento de rescate podía ser moxifloxacino o telitromicina, con igual probabilidad para ambas opciones.

Visitas a centros de atención primaria: además de las determinadas por el árbol de decisión, el modelo supuso una visita al inicio del tratamiento y, tras tratamiento ambulatorio (inicial o tras fracaso del tratamiento inicial), cuando se finalizó con alta, otra visita al final del mismo.

Visitas al servicio de urgencias hospitalarias: además de las determinadas por el árbol de decisión, el modelo supuso que siempre que se producía un ingreso hospitalario, éste venía precedido por una visita al servicio de urgencias.

Pruebas diagnósticas: el modelo supuso que el tratamiento era empírico y que por lo tanto no se realizaban pruebas para el diagnóstico de la exacerbación de la bronquitis crónica. Posteriormente, tras fracaso del primer tratamiento, se realizaban las siguientes pruebas: radiografía de tórax, examen de esputo, tinción de Gram y un cultivo convencional (independientemente de que se realizase una visita a atención primaria o a urgencias hospitalarias). No se tuvieron en cuenta otras pruebas adicionales por fallo del antibiótico de rescate.

Fármacos: en el modelo sólo se contempló la utilización de los fármacos antibióticos. En las ramas del árbol con éxito en el tratamiento antibiótico (independientemente de que fuera el primer tratamiento antibiótico o el segundo), éste tenía la duración definida anteriormente (5 ó 7 días). Se supuso

que si un tratamiento antibiótico fracasaba, éste se interrumpía tras haber transcurrido 2 días de tratamiento, independientemente de si se trataba del tratamiento antibiótico inicial o del segundo.

Ingreso hospitalario: el modelo supuso que tras un ingreso hospitalario había una estancia hospitalaria de 7,09 días en el servicio de neumología. Este valor se obtuvo de los días de estancia media del grupo relacionado con el diagnóstico número 88 (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), según datos del año 2002 del Ministerio de Sanidad y Consumo español^[11].

Costes unitarios

Los costes unitarios empleados en el análisis se muestran en la Tabla V y todos ellos están expresados en euros del año 2004. Los costes de adquisición de los medicamentos se obtuvieron del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas^[12]. Se calculó el coste unitario por tratamiento completo basándose en el coste medio por dosis diaria obtenido de los envases cuya dosificación se ajustaba más a las dosis requeridas para completar el tratamiento. Se supuso la inexistencia de copago en el coste de los fármacos por parte de los pacientes.

Los salarios medios de los profesionales sanitarios y los costes de los demás recursos sanitarios se estimaron a partir de una base de datos de costes sanitarios españoles^[13].

Análisis de sensibilidad

Para comprobar la solidez de los resultados del caso base, se realizaron diferentes análisis de sensibilidad univariante modificando los valores de las variables que se describen a continuación:

Tabla V. Costes medios unitarios utilizados en el caso base del análisis (€ del año 2004)

Recurso	Coste medio unitario (rango)	Fuente
Moxifloxacino (5 días)	24,65	[11]
Telitromicina (5 días)	35,10	[11]
Azitromicina (5 días)	14,05	[11]
Amoxicilina-ácido clavulánico (7 días)	7,18	[11]
Claritromicina (7 días)	22,39	[11]
Radiografía de tórax	18,77 (4,47-38,75)	[12]
Examen de esputo, tinción de Gram	3,82 (1,09-10,53)	[12]
Cultivo convencional de esputo	13,55 (6,59-19,6)	[12]
Visita atención primaria	7,93 (5,38-13,93)	[12]
Visita urgencias hospitalarias	60,27 (24,57-103,19)	[12]
1 día estancia servicio neumología hospitalario	304,82 (171,86-423,02) ^[12]	

— Tasas de eficacia: se utilizaron los valores de los intervalos de confianza del 95% de significación estadística;

— Costes unitarios: se utilizaron los valores extremos que se muestran en la Tabla V;

— Patrón de resistencias: se realizó un análisis suponiendo que sólo las infecciones con sensibilidad reducida a los respectivos antibióticos provocaban un fallo del tratamiento y otro análisis suponiendo inexistencia de resistencias bacterianas.

Tipo de evaluación económica y análisis del árbol de decisiones

Se realizó una evaluación económica del tipo coste-efectividad. Las dos unidades de efectividad utilizadas fueron el número de pacientes sin complicaciones (éxito del tratamiento antibiótico inicial) y el número de pacientes que requerían un ingreso hospitalario.

Se eligieron estas unidades de efectividad porque el modelo no contemplaba la posibilidad de fallecimientos; por ello no se pudieron utilizar otras medidas más habitualmente usadas en estudios de evalua-

ción económica, como por ejemplo los años de vida ganados.

Resultados

Caso base

Los resultados del caso base se presentan en las Tablas VI y VII. Con los supuestos y valores del caso base, el tratamiento con moxifloxacino fue dominante respecto a los otros tratamientos antibióticos evaluados (menor coste y mayor efectividad). El coste medio por paciente tipo tratado con moxifloxacino fue menor que el del resto de tratamientos evaluados y la efectividad del tratamiento, medida según pacientes libres de complicaciones o según pacientes que no requirieron un ingreso hospitalario, fue mayor.

Al desglosar el coste medio por paciente tratado con los diferentes tratamientos según el tipo de recursos empleados (fármacos, visitas a servicios de atención primaria, urgencias hospitalarias, estancias hospitalarias) se observó que en todos los tratamien-

Tabla VI. Resultados del análisis en el caso base (efectividad según número de pacientes sin complicaciones)

Tratamiento antibiótico	Pacientes sin complicaciones (%)	Coste medio (€) por paciente tipo tratado	Coste incremental por paciente adicional sin complicaciones
Moxifloxacino	92,53%	89,41	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	91,03%	104,50	Alternativa dominada
Azitromicina	87,28%	110,72	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	74,73%	184,02	Alternativa dominada
Claritromicina	79,64%	165,76	Alternativa dominada

Tabla VII. Resultados del análisis en el caso base (efectividad según número de pacientes con ingreso hospitalario)

Tratamiento antibiótico	Pacientes con ingreso hospitalario (%)	Coste medio (€) por paciente tipo tratado	Coste incremental por hospitalización evitada
Moxifloxacino	1,99%	89,41	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	2,22%	104,50	Alternativa dominada
Azitromicina	3,27%	110,72	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	6,49%	184,02	Alternativa dominada
Claritromicina	5,23%	165,76	Alternativa dominada

tos la mayor parte del coste se debía al consumo de recursos provocado por los pacientes que fueron hospitalizados (Tabla VIII).

Análisis de sensibilidad

Los resultados de los diversos análisis de sensibilidad univariante realizados se presentan en las Tablas IX y X. Los supuestos empleados en los análisis de sensibilidad afectan a los valores de la eficacia de los tratamientos, los costes unitarios de los recursos, la proporción de cepas con sensibilidad reducida y la presencia de resistencias bacterianas.

Con independencia de si se utiliza como medida de efectividad el número de pacientes libre de complicaciones o la proporción de pacientes que no requirieron ingreso hospitalario, moxifloxacino continuó siendo la alternativa de tratamiento dominante aun en el caso de considerar los límites superior e inferior del intervalo de confianza de los datos de eficacia, los límites superior e inferior del rango de variación de los costes unitarios, o en el caso de considerar sólo el porcentaje de cepas con sensibilidad reducida para determinar fracasos por resistencias bacterianas (supuestos 1 a 5 de las Tablas IX y X).

El análisis de sensibilidad puso de relieve la elevada sensibilidad de los resultados del caso base respecto de la presencia/ausencia de resistencias bacte-

rianas. En la hipótesis extrema de ausencia de cualquier tipo de resistencias bacterianas (supuesto 6 de las Tablas IX y X), el tratamiento con moxifloxacino dejó de ser el tratamiento dominante. En ausencia de resistencias azitromicina se convirtió en el tratamiento dominante. El coste incremental por paciente adicional sin complicaciones tratado con moxifloxacino comparado con el tratamiento con azitromicina fue de 2.945,7 € (Tabla IX). Cuando la unidad de efectividad fue la evitación de la hospitalización, el tratamiento con moxifloxacino pasó a ser una alternativa dominada.

Discusión

Evaluar clínica o económicamente la terapia farmacológica con objeto de aportar información para la toma de decisiones es complejo y, en la mayoría de las ocasiones, difícil con la información disponible. La información sobre resultados, necesaria para llevar a cabo estas evaluaciones, deriva fundamentalmente de ensayos clínicos controlados que, si bien garantizan un buen nivel de validez interna, tienen sus limitaciones a la hora de extrapolar las consecuencias a la práctica clínica real.

Aunque este problema existe en la evaluación de cualquier terapia farmacológica, en el caso de los

Tabla VIII. Desglose porcentual del coste medio según su origen

Tratamiento antibiótico	Coste de fármacos (%)	Visitas y pruebas (%)	Estancias hospitalarias (%)
Moxifloxacino	28,6	23,2	48,2
Telitromicina	33,5	20,7	45,9
Azitromicina	14,6	21,6	63,8
Amoxicilina-ácido clavulánico	6,4	17,3	76,3
Claritromicina	14,4	17,4	68,2

Tabla IX. Análisis de sensibilidad (efectividad según pacientes sin complicaciones)

Tratamiento antibiótico	Pacientes sin complicaciones (%)	Coste medio (€) por paciente tipo tratado	Coste incremental por paciente adicional sin complicaciones
Supuesto 1: Eficacia según límite superior del IC			
Moxifloxacino	95,05	67,36	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	94,93	77,54	Alternativa dominada
Azitromicina	89,70	85,84	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	78,16	142,00	Alternativa dominada
Claritromicina	81,39	137,59	Alternativa dominada
Supuesto 2: Eficacia según límite inferior del IC			
Moxifloxacino	90,00	117,1088	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	87,12	137,1241	Alternativa dominada
Azitromicina	84,86	140,0767	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	71,30	232,3814	Alternativa dominada
Claritromicina	77,88	197,1721	Alternativa dominada
Supuesto 3: Límite inferior del rango de variación de los costes unitarios			
Moxifloxacino	92,53	72,17	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	91,03	85,17	Alternativa dominada
Azitromicina	87,28	82,35	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	74,73	127,67	Alternativa dominada
Claritromicina	79,64	120,35	Alternativa dominada
Supuesto 4: Límite superior del rango de variación de los costes unitarios			
Moxifloxacino	92,53	130,47	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	91,03	149,11	Alternativa dominada
Azitromicina	87,28	170,47	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	74,73	290,85	Alternativa dominada
Claritromicina	79,64	254,17	Alternativa dominada
Supuesto 5: Utilización sólo del porcentaje de cepas con sensibilidad reducida para determinar fracasos por resistencias bacterianas			
Moxifloxacino	92,53	89,41	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	91,03	104,50	Alternativa dominada
Azitromicina	87,28	110,72	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	75,47	179,31	Alternativa dominada
Claritromicina	87,09	119,08	Alternativa dominada
Supuesto 6: Ausencia de resistencias bacterianas			
Moxifloxacino	92,58	89,062.945,71 €	
Azitromicina	92,24	79,18	–
Claritromicina	92,45	85,55	Alternativa dominada*
Telitromicina	91,08	104,19	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	88,39	96,98	Alternativa dominada

IC = Intervalo de confianza; *dominancia extendida.

antibióticos es, quizás, más complejo. Los ensayos clínicos con estos fármacos nos dan una información de gran importancia sobre su eficacia relativa y perfil de seguridad; no obstante los patrones de resistencias existentes en los diferentes entornos impiden, en

muchos casos, extrapolar directamente consecuencias a entornos concretos.

Los resultados de este estudio pusieron de relieve la elevada importancia de la elección de un tratamiento antibiótico eficiente y de la presencia y el

Tabla X. Análisis de sensibilidad (efectividad según pacientes con ingreso hospitalario)

Tratamiento antibiótico	Pacientes con ingreso hospitalario (%)	Coste medio (€) por paciente tipo tratado	Coste incremental por hospitalización evitada
Supuesto 1: Eficacia según límite superior del IC			
Moxifloxacino	1,07	67,36	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	1,09	77,54	Alternativa dominada
Azitromicina	2,21	85,84	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	4,69	142,00	Alternativa dominada
Claritromicina	4,00	137,59	Alternativa dominada
Supuesto 2: Eficacia según límite inferior del IC			
Moxifloxacino	3,18	117,11	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	3,61	137,12	Alternativa dominada
Azitromicina	4,53	140,08	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	8,58	232,38	Alternativa dominada
Claritromicina	6,61	197,17	Alternativa dominada
Supuesto 3: Límite inferior del rango de variación de los costes unitarios			
Moxifloxacino	1,99	72,17	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	2,22	85,17	Alternativa dominada
Azitromicina	3,27	82,35	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	6,49	127,67	Alternativa dominada
Claritromicina	5,23	120,35	Alternativa dominada
Supuesto 4: Límite superior del rango de variación de los costes unitarios			
Moxifloxacino	1,99	130,47	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	2,22	149,11	Alternativa dominada
Azitromicina	3,27	170,47	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	6,49	290,85	Alternativa dominada
Claritromicina	5,23	254,17	Alternativa dominada
Supuesto 5: Utilización sólo de porcentaje de cepas con sensibilidad reducida para determinar fracasos por resistencias bacterianas			
Moxifloxacino	1,99	89,41	<i>Alternativa dominante</i>
Telitromicina	2,22	104,50	Alternativa dominada
Azitromicina	3,27	110,72	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	6,30	179,31	Alternativa dominada
Claritromicina	3,32	119,08	Alternativa dominada
Supuesto 6: Ausencia de resistencias bacterianas			
Claritromicina	1,94%	85,55	12.169,50 €
Azitromicina	1,99%	79,18	–
Moxifloxacino	1,98%	89,06	Alternativa dominada
Telitromicina	2,20%	104,19	Alternativa dominada
Amoxicilina-ácido clavulánico	2,98%	96,98	Alternativa dominada

IC = Intervalo de confianza.

nivel de resistencias bacterianas en cada zona geográfica.

Ciertos microorganismos presentan en España tasas de resistencias muy superiores a las de otros entornos geográficos^[4] y, sin entrar a valorar las cau-

sas, esta situación dificulta la extrapolación directa de los resultados obtenidos en el tratamiento de patologías infecciosas con diferentes antibióticos en otros países. Esta limitación es especialmente relevante en patologías que pueden llegar a ser graves y que son

tratadas mayoritariamente de forma empírica, ya que las resistencias existentes a los patógenos habituales limitan la utilización de determinados fármacos en condiciones de práctica real, aunque estos mismos fármacos en condiciones experimentales en otros entornos con diferente patrón de resistencias obtengan buenos resultados.

Un ejemplo ilustrativo es el de las nuevas quinolonas activas frente al neumococo. Si bien los ensayos clínicos realizados mayoritariamente en EEUU no hallan diferencias en cuanto a eficacia entre los distintos tratamientos antibióticos, el patrón de resistencias del neumococo a los betalactámicos o a los macrólidos es muy diferente al de nuestro país y pone en entredicho la validez externa de estos ensayos.

El objetivo de esta evaluación fue valorar la eficiencia de los tratamientos antibióticos disponibles, de los cuales existiera información experimental básica de calidad, en el tratamiento empírico de las exacerbaciones infecciosas de la bronquitis crónica, teniendo en cuenta además, las características etiológicas y de resistencias existentes en nuestro entorno.

Los resultados obtenidos en el caso base indican que moxifloxacino, considerando los patógenos habituales y sus resistencias en nuestro medio, fue el tratamiento que consiguió mejores resultados en términos de eficacia clínica, medida tanto en porcentaje de pacientes sin complicaciones (92,53%), como en porcentaje de pacientes que requirieron ingreso hospitalario (1,99%); y, en términos económicos, presentó el coste medio por paciente tratado más bajo (89,41 euros) en comparación con cualquiera de las otras alternativas evaluadas. Moxifloxacino, fue también, el fármaco, de entre los evaluados, que presentó una mejor relación coste-efectividad, convirtiéndose en la terapia dominante en este estudio.

Los resultados del caso base pusieron en evidencia, además, que dentro del coste total derivado del tratamiento de la exacerbación infecciosa de la bronquitis crónica y sus consecuencias, el apartado más relevante es el que se refiere al coste de las hospitalizaciones, que supone entre el 45,9% y el 73,6% del coste total según las alternativas de tratamiento empírico utilizadas. El coste de la terapia empírica inicial, si bien es menor, es también relevante ya que

supone entre el 6,4% y el 28,6% según las opciones. Si bien moxifloxacino es una terapia relativamente cara en cuanto a coste directo, el diferencial de eficacia reduce los costes hospitalarios y como consecuencia produce menores costes totales.

Los resultados del análisis de sensibilidad pusieron de manifiesto la importancia de tener en cuenta el nivel de resistencias bacterianas en las evaluaciones económicas de este tipo de patologías. En el presente análisis se evidenció que, al considerar sólo la eficacia de los tratamientos y sus costes respectivos sin tener en cuenta el nivel de resistencias, moxifloxacino dejó de ser la alternativa dominante y fue azitromicina, un fármaco con altas resistencias bacterianas y bajo coste, el que se convirtió en dominante.

La integración de todo el proceso asistencial y de las consecuencias que derivan de la eficacia de los tratamientos es la forma más lógica de aportar información coherente desde una perspectiva de sistema sanitario. Medir únicamente el coste directo de la terapia farmacológica no necesariamente conlleva la toma de decisiones eficientes.

El estudio realizado tiene limitaciones evidentes que hay que poner sobre la mesa a la hora de extraer conclusiones y que, en algunos casos, se han intentado mitigar a través del análisis de sensibilidad.

La primera limitación es la derivada de la información utilizada. Los datos epidemiológicos sobre los gérmenes implicados en la patología y sus patrones de resistencias en España son relativamente escasos, tanto para hacer evaluaciones económicas como para cualquier nivel de toma de decisiones. Este punto es obviamente relevante ya que, en ausencia de diferencias en cuanto a resistencias o con otros patrones etiológicos, los resultados serían muy diferentes. Es difícil garantizar con la información hallada que el patrón epidemiológico considerado sea el real, sobre todo en cuanto a participación de los diferentes patógenos causales y en su patrón de resistencias. No obstante, aunque los datos utilizados provienen de un estudio realizado durante los años 2000 y 2001, son los más recientes que existían en las fechas de realización de este trabajo y son también los utilizados por la administración y las sociedades científicas a la hora de hacer recomendaciones. También debe considerarse que, a pesar de representar la información

más reciente disponible, la información utilizada sobre ciertos patrones de utilización de recursos no es reciente, como en el caso de las probabilidades de acudir a un centro de AP o a un servicio de urgencias hospitalario tras fracaso del tratamiento antibiótico inicial. Sin embargo esta variable no tiene una gran influencia sobre los resultados del análisis.

Otra limitación que habría que tener en cuenta es la suposición utilizada en nuestro modelo según la cual la presencia de un patógeno resistente al antibiótico es motivo de fracaso terapéutico en el 100% de los casos. No obstante, el análisis de sensibilidad realizado permite observar que, aun en ausencia total de resistencias, moxifloxacino presenta una buena relación coste-efectividad. Si se valora la efectividad según hospitalizaciones evitadas, los tratamientos dominantes serían los macrólidos; de todos modos, también es evidente que hoy en día, con la tasa de resistencias de los neumococos, supuestamente existentes en nuestro país, para los macrólidos y la gravedad que puede implicar la presencia de este germen, no serían una alternativa muy bien valorada por los clínicos.

Otra limitación importante es que el modelo de decisiones y consecuencias utilizado es necesariamente reduccionista y sitúa a todos los pacientes en el mismo nivel. No necesariamente, por ejemplo, las consecuencias de una exacerbación infecciosa de la bronquitis crónica por patógenos típicos son las mismas que las causadas por los atípicos. La gravedad de las primeras es mayor y sus consecuencias pueden ser mucho más importantes. En nuestro esquema se han valorado igual y eso supone en cierta forma, infravalorar globalmente aquellas alternativas que no son útiles frente a los patógenos atípicos (básicamente amoxicilina y ácido clavulánico).

No se ha incluido tampoco en el análisis una terapéutica utilizada en la práctica real por los clínicos de forma empírica, como es la amoxicilina asociada con ácido clavulánico a dosis altas (875 mg), cuya justificación teórica sería cubrir aquellos casos en los que el agente causal fuera un neumococo con sensibilidad reducida a la amoxicilina. La inclusión de esta alternativa podría mejorar los resultados de esta alternativa terapéutica; desgraciadamente no hemos encontrado información clínica experimental sobre

esta terapia, sobre la base de los criterios de inclusión de los estudios considerados. Por los mismos motivos, no se han incluido en el análisis terapias combinadas de macrólidos con betalactámicos que podrían tener la ventaja teórica de cubrir todo el espectro de patógenos.

El resto de resultados obtenidos en el estudio, ya sea en el caso base, ya en el análisis de sensibilidad, indican que el modelo es robusto en todos los aspectos, con excepción de las limitaciones ya consideradas.

Otro punto relevante a tener en cuenta y a mencionar en el tratamiento de esta patología es la necesidad o no de utilizar antibióticos en una exacerbación de la bronquitis crónica. Obviamente este estudio parte de la base de que las exacerbaciones que estamos modelizando son de origen infeccioso y se presentan en pacientes con la sintomatología y características necesarias para valorar como necesario el tratamiento antibiótico. No todas las exacerbaciones en un paciente con bronquitis crónica son susceptibles de ser tratadas con antibióticos. Las guías clínicas más usadas (GOLD o NICE) recomiendan el uso de antibióticos únicamente en presencia de síntomas clínicos de infección, fundamentalmente aumento del volumen de esputo, cambio de color del mismo y presencia de fiebre. En general no se recomendaría tratamiento antibiótico en pacientes que no presenten esputo purulento, salvo aquellos casos en los que haya sintomatología o imágenes radiológicas compatibles con una neumonía^[14].

Este estudio presupone, por tanto, una utilización adecuada del antibiótico en el cuadro de exacerbación. Es obvio que la utilización inadecuada de cualquier antibiótico es una práctica directamente ineficiente cuyo impacto no se ha calculado ni valorado. Los resultados obtenidos indican que, cuando se requiere una terapia antibiótica, moxifloxacino podría ser una alternativa eficiente en presencia del nivel de resistencias bacterianas que se presume en España.

Otro punto destacable para la toma de decisiones en terapia farmacológica es considerar con la máxima amplitud e integración el conjunto de acciones y consecuencias del tratamiento y la patología. El coste directo de los fármacos, a pesar de ser relevante, es

una pequeña parte del coste total y tomar decisiones únicamente en base a este parámetro puede generar respuestas globalmente ineficientes para el sistema.

También es cierto que esta visión integrada de la atención no es la habitual en nuestro sistema de salud, donde costes y consecuencias tienen sentido e importancia únicamente de forma compartimentada, no sólo a la hora de decidir qué fármaco usar. Así, para la atención primaria, desde un punto de vista económico, la utilización de un fármaco más caro supone un coste adicional aunque reduzca costes asistenciales en otros entornos; y para la atención hospitalaria el problema básico, en el mejor de los casos, es minimizar costes del proceso asistencial interno. Nadie o casi nadie incentiva una visión integrada y eso al final puede repercutir en la eficiencia global del sistema de forma negativa.

En conclusión, este modelo farmacoeconómico sugiere que, en presencia de resistencias bacterianas, moxifloxacino puede representar una alternativa eficiente como tratamiento antibiótico de primera elección en pacientes con exacerbaciones de la bronquitis crónica cuando no es factible o simple discriminar la etiología clínicamente.

Bibliografía

1. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap* 2002; 15 (4): 375-85.
2. Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (4): 152-8.
3. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118 (4): 981-9.
4. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121 (5): 1449-55.
5. Jones ME, Blosser-Middleton RS, Critchley IA, et al. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000-2001. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9 (7): 590-9.
6. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. EPOC: Tratamiento farmacológico. Monografía del Boletín Terapéutico Andaluz. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de Salud. Junta de Andalucía, 2004.
7. DeAbate CA, Mathew CP, Warner JH, et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2000; 94 (11): 1029-37.
8. Wilson R, Kubin R, Ballin I, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44 (4): 501-13.
9. Aubier M, Aldons PM, Leak A, et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2002; 96 (11): 862-71.
10. Zervos MJ, Heyder AM, Leroy B. Oral telithromycin 800 mg once daily for 5 days versus cefuroxime axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Int Med Res* 2003; 31 (3): 157-69.
11. Sistema Nacional de Salud año 1999. Explotación de Bases del Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD). Madrid: Ministerio de Sanidad, 2002.
12. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2004. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2004.
13. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios, Versión 2.1. Barcelona; Soikos S.L., 2004.
14. National Institute for Clinical Excellence, National Collaborating Center of Chronic Conditions. Chronic Obstructive Pulmonary disease in primary and secondary care. National Institute for Clinical Excellence, Febrero 2004. (Consultado en <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=104441>, el 1 de febrero de 2006).

Correspondencia: *Carme Piñol*, Unidad de Farmacoeconomía y Relaciones Institucionales. Química Farmacéutica Bayer, S. A. Pau Claris, 196. 08037 Barcelona. España. Tel. 93 495 67 49. Fax. 93 495 68 75. Correo electrónico: carmen.pinol.cp@bayer.es