

Carlos Rubio-Terrés<sup>1</sup>  
Dario Rubio-Rodríguez<sup>1</sup>  
Nuria Majos<sup>2</sup>  
Santiago Grau<sup>3</sup>

# Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con daptomicina y vancomicina

<sup>1</sup>HEALTH VALUE. Madrid.

<sup>2</sup>Novartis Farmacéutica. Barcelona.

<sup>3</sup>Hospital del Mar. Barcelona.

---

## RESUMEN

**Introducción.** La creciente morbilidad, la elevada mortalidad y el coste relacionado con las bacteriemias producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) constituyen un importante problema de salud pública. Se efectuó un análisis farmacoeconómico, para comparar la eficiencia de daptomicina (DAP) frente a vancomicina (VAN) en el tratamiento de esta infección.

**Métodos.** Análisis retrospectivo, determinístico y probabilístico, de coste-efectividad. La eficacia de los tratamientos se estimó a partir de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, en el que se compararon DAP (6 mg/kg IV al día) y VAN (1 g IV cada 12 horas), ambos con o sin gentamicina (1 mg/kg IV cada 8 horas). La utilización de recursos se estimó a partir del ensayo clínico, de las fichas técnicas de los medicamentos y de fuentes españolas; los costes unitarios se obtuvieron asimismo de fuentes españolas. Se realizaron un análisis probabilístico de Monte Carlo y análisis determinísticos.

**Resultados.** En el ensayo clínico las tasas de curación clínica fueron mayores con DAP (44,4%; IC95% 43,5-45,4%) que con VAN (31,8%; IC95% 30,9-32,7%) sin significación estadística ( $p=0,2203$ ) pero con impacto económico. Con DAP se producirían menos costes debidos a los fracasos del tratamiento (antibióticos de rescate, pruebas adicionales, prolongación de la estancia hospitalaria y reacciones adversas) que con VAN. En el caso base el coste medio de la enfermedad por paciente fue de 12.329 € con DAP y 12.696 € con VAN (diferencia de 367 €). DAP fue el tratamiento dominante (más eficaz, con menores costes que VAN) tanto en el análisis probabilístico como en los determinísticos. En la simulación de Monte Carlo DAP fue el tratamiento más coste-efectivo en el 100% de las 10.000 simulaciones efectuadas, para una disponibilidad a pagar de 12.000 € por curación adicional (coste aproximado de un episodio de bacteriemia por SARM).

**Conclusiones.** De acuerdo con este modelo, daptomicina es más coste-efectiva que vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM. El mayor coste de adquisición de daptomicina no implica un mayor coste del tratamiento de esta infección.

**Palabras clave:** bacteriemia, daptomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, vancomicina.

## Pharmacoeconomic analysis of the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with daptomycin or vancomycin

### ABSTRACT

**Introduction.** The increased morbidity, mortality and high costs associated with bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a major public health problem. Pharmacoeconomic analysis was performed to compare the efficiency of daptomycin (DAP) against vancomycin (VAN) in the treatment of this infection.

**Methods.** Retrospective, deterministic and probabilistic cost-effectiveness analysis. The effectiveness of the treatments was estimated from the results of a randomized clinical trial, which compared DAP (6 mg / kg IV daily) and VAN (1 g IV every 12 hours), both with or without gentamicin (1 mg / kg IV every 8 hours). Resource utilization was estimated from the clinical trial of the drug datasheets and Spanish sources, the unit costs were obtained also from Spanish sources. Monte Carlo probabilistic analysis and deterministic analysis were performed.

**Results.** The clinical trial cure rates were higher with DAP (44.4%, 95% CI 43.5 to 45.4%) than with VAN (31.8%, 95% CI 30.9 to 32.7%) not statistically significant ( $p = 0.2203$ ) but with economic impact. With DAP would occur less costs due to treatment failure (rescue antibiotics, additional tests, prolonged hospital stay and adverse reactions) than with VAN. In the base case the average cost of disease per patient was € 12,329 to € 12,696 with DAP and VAN (difference of 367 €). DAP treatment was dominant (more effective, with lower costs than VAN) both in the deterministic and probabilistic analysis.

---

Correspondencia:  
Carlos Rubio Terrés  
HEALTH VALUE  
C/ Virgen de Aránzazu, 21. 5<sup>º</sup>B.  
28034, Madrid.  
E-mail: crubioterres@healthvalue.org

In the Monte Carlo simulation, DAP was the most cost-effective treatment in 100% of the 10,000 simulations, for a willingness to pay € 12,000 per additional cure (approximate cost of MRSA bacteraemia episode).

**Conclusions.** According to this model, daptomycin is more cost-effective than vancomycin in treating MRSA bacteremia. The higher cost of acquisition of daptomycin does not imply a higher cost of treating this infection.

**Key words:** Bacteremia. Daptomycin. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Vancomycin.

## INTRODUCCIÓN

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

Una de las limitaciones principales para el tratamiento de las infecciones radica en el incremento de las resistencias bac-

terianas<sup>7</sup>. Éstas tienen costes en vidas humanas y costes monetarios, al provocar una mayor morbilidad, prolongación de la estancia hospitalaria, mayores costes directos (debidos, así mismo, 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 contagio y propagación de la infección<sup>8</sup>.

Uno de los microorganismos resistentes cuya incidencia está aumentando de forma más llamativa en los últimos años en los hospitales españoles es *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). En el estudio VIRA, en el que participaron 40 hospitales españoles, la incidencia global de SARM fue del 29,0% en el año 2006<sup>7</sup>.

La bacteriemia conforma un síndrome clínico complejo y en constante transformación que ocasiona una importante y creciente morbimortalidad<sup>9</sup>, siendo las bacteriemias originadas por SARM un problema cada vez más importante en los hospitales españoles<sup>7</sup>.

Según un estudio español publicado en 2009, el coste de un episodio de bacteriemia por SARM alcanzó una media de 11.044 €<sup>10</sup>.

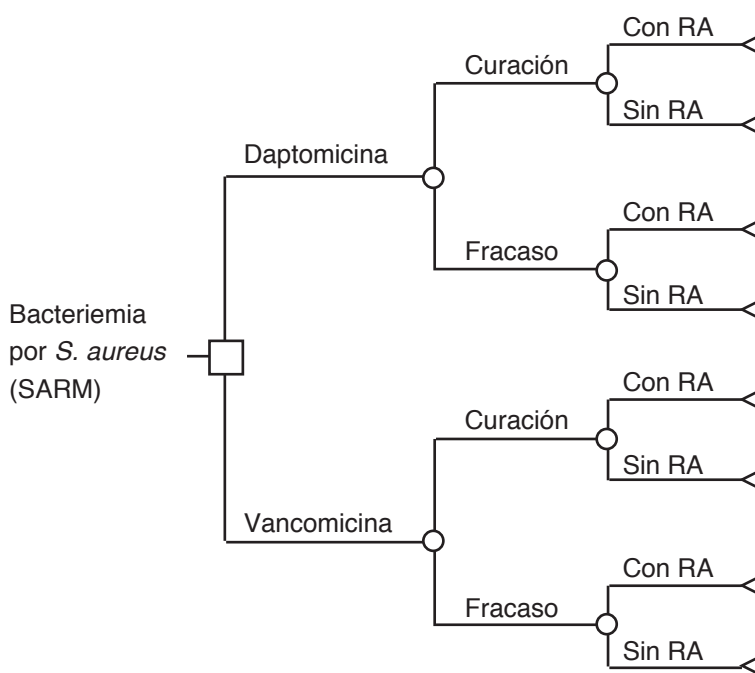


Figura 1

Árbol de decisiones del tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con daptomicina o vancomicina.

Curación: se produjo curación clínica en la población por intención de tratar en la consulta realizada a los 42 días de finalizarse el tratamiento. Fracaso: no se observó curación clínica en dicha consulta, o bien se produjo alguno de los siguientes resultados: fracaso microbiológico, muerte del paciente, no se obtuvo sangre para el hemocultivo, el paciente recibió o pudo haber recibido antibióticos fuera del estudio, o se produjo el abandono prematuro del tratamiento por fracaso clínico, microbiológico o por efectos adversos. Abreviaturas: RA: reacciones adversas; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

**Tabla 1** Características de los pacientes, tasas de curación clínica y tolerabilidad del tratamiento de la bacteriemia originada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con daptomicina (DAP) o vancomicina (VAN) observadas en el ensayo clínico aleatorizado de Fowler et al<sup>12</sup>

Características de los pacientes (todas las bacteriemias por <i>S. aureus</i> )		
Características	DAP (N=120)	VAN (N=115)
Edad - años, mediana (intervalo)	50,5 (21-87)	55,0 (25-91)
Sexo femenino - %	41,7	38,3
Infección con SARM - %	37,5	38,3
Endocarditis basal confirmada o posible - %	75,0	79,1
Bacteriemias indicadas para DAP - n° (%) <sup>a</sup>	111 (92,5)	106 (92,2)
Bacteriemias no complicadas - n° (%)	32 (28,8)	29 (27,3)
Bacteriemias complicadas - n° (%)	79 (71,2)	77 (72,7)
Bacteriemias no indicadas para DAP - n° (%) <sup>b</sup>	9 (7,5)	9 (7,8)
Eficacia frente a SARM		
Tipos de bacteriemia	Tratamientos	Curación clínica [%] (IC95%)
Todas <sup>a</sup>	DAP	44,4 <sup>c</sup> (29,9-58,9)
	VAN	31,8 (18,0-45,5)
No complicadas <sup>a</sup>	DAP	60,0 <sup>c</sup> (60,0-60,0)
	VAN	45,4 (45,4-45,4)
Complicadas <sup>a</sup>	DAP	46,7 <sup>c</sup> (28,8-64,5)
	VAN	31,0 (14,2-47,9)
Tolerabilidad		
Tipos de reacción adversa	DAP [%] (IC95%)	VAN [%] (IC95%)
Todas las reacciones adversas	51,7 (42,7-60,6)	45,2 (36,1-54,3)
Las que dieron lugar a la interrupción del tratamiento (fracaso terapéutico)	6,7 (2,2-11,1)	14,8 (8,3-21,3)

<sup>a</sup> En el análisis farmacoeconómico, se consideran solamente las bacteriemias producidas por *Staphylococcus aureus*, incluidas aquellas que cursan con endocarditis infecciosa derecha, debidas a cepas resistentes a la meticilina, tanto no complicadas (sin endocarditis infecciosa, sin evidencia de infección sistémica ni de infección de prótesis valvular) como complicadas (con diagnóstico confirmado o posible de endocarditis infecciosa o sin endocarditis infecciosa pero con dos hemocultivos positivos para *S. aureus*, en un plazo de 5 días, y/o evidencia de infección sistémica en tejidos profundos).

<sup>b</sup> Bacteriemias producidas por *Staphylococcus aureus* que cursen con endocarditis infecciosa izquierda.

<sup>c</sup> No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos comparados.

DAP: daptomicina; IC95%: intervalo de confianza del 95%; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VAN: vancomicina (en el tratamiento de cepas de SARM).

**Tabla 2** Principales premisas adoptadas en el modelo farmacoeconómico del tratamiento de la bacteriemia originada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con daptomicina (DAP) o vancomicina (VAN)

Nº	Premisas	DAP	VAN	Referencias
1	Dosis de DAP y VAN	6 mg/kg IV al día	1 g IV cada 12 h	12
2	Dosis de Gentamicina (GEN)	1 mg/kg IV cada 8 h	1 mg/kg IV cada 8 h	12
3	Pacientes tratados con GEN (%)	0,8	93,0	12
4	Duración de la infusión o inyección IV por dosis de DAP y VAN (minutos)	35	60	19,20
5	Duración de la infusión o inyección IV por dosis de GEN (minutos)	30	30	23
6	Duración del tratamiento con DAP y VAN (mediana) (días)	14	15	12
7	Duración del tratamiento con GEN (mediana) (días)		4	12
8	Vigilancia de la infusión IV por la enfermera (min)	1 min de vigilancia por cada 15 min de infusión los primeros 60 min; después, 1 min de vigilancia por cada 30 min de infusión		24
9	Pruebas de laboratorio con DAP y VAN (frecuencia)	Creatina fosfoquinasa (semanal)	Niveles plasmáticos de VAN (semanal)	20,23
10	Coste hostelero de la estancia (% del coste total)		65	25
11	Ingreso en el Servicio de Enfermedades Infecciosas/Medicina Interna (%)		40/60	Opinión de Expertos
12	Antibiótico de rescate en bacteriemia por SARM (dosis)	LIN (1200 mg IV al día)	DAP (10 mg/kg/día IV) y GEN (1 mg/kg IV cada 8 horas)	18
13	Pruebas de laboratorio con linezolid (frecuencia)	Hemograma completo (3 por tratamiento) Función renal (creatinina) (2 por tratamiento)		17
14	Duración del tratamiento antibiótico de rescate (días)	16 días adicionales en planta del hospital (sin admisión en la UCI)		17
15	Coste promedio de las reacciones adversas más frecuentes, estimado a partir de las siguientes	Anemia, diarrea, vómitos (grado 2)		-
16	Coste promedio de las reacciones adversas, que obligaron al cambio de tratamiento, estimado a partir de las siguientes	Derrame pleural (GRD 86), insuficiencia renal (GRD 316), trombocitopenia (grado 2)		-

DAP: daptomicina; LIN: linezolid; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico; IV: vía intravenosa; UCI: unidad de cuidados intensivos, VAN: vancomicina.

La vancomicina (VAN) es el tratamiento de elección en la bacteriemia por SARM<sup>9</sup>. La daptomicina (DAP) es un nuevo antibiótico lipopéptido cíclico con actividad bactericida *in vitro* frente a las bacterias gram-positivas, incluyendo el SARM<sup>11</sup>. En un reciente ensayo clínico las tasas de curación clínica fueron mayores con DAP (44,4%; IC95% 29,9-58,9%) que con VAN (31,8%; IC95% 18,0-45,5%) sin que se alcanzara significación estadística ( $p=0,2203$ ) pero probablemente con relevancia económica<sup>12</sup>.

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficiencia de ambos tratamientos antibióticos (DAP y VAN) en el tratamiento de la bacteriemia por SARM en España mediante un análisis farmacoeconómico.

## 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. El modelo se elaboró, a partir de un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, toxicidad y costes de las opciones comparadas<sup>13</sup>. Se desarrolló un modelo de análisis de decisión, conforme al árbol representado en la figura 1.

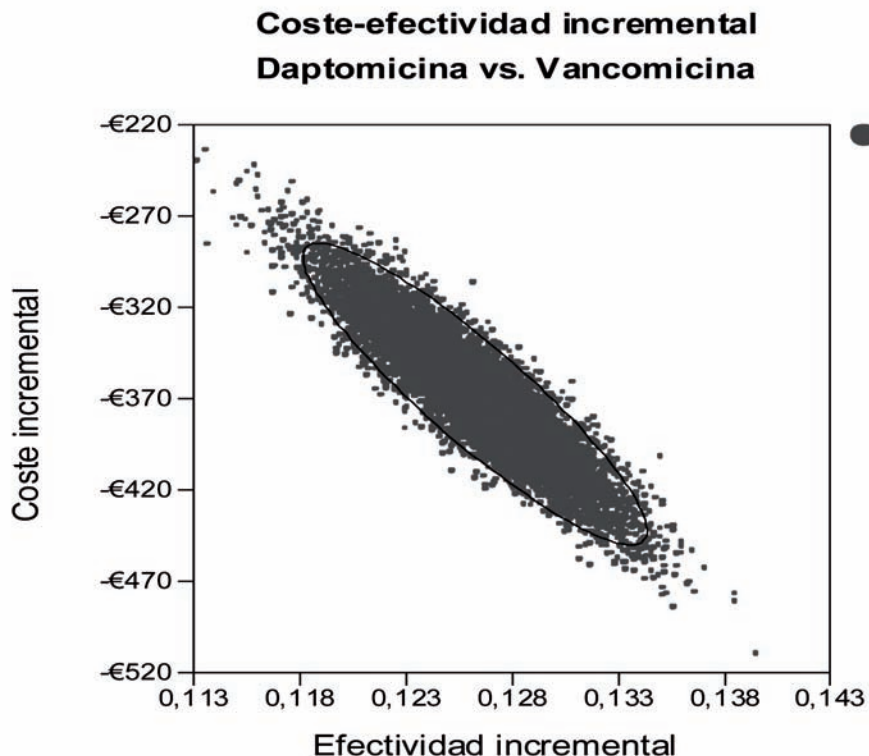


Figura 2

Análisis probabilístico de coste-efectividad incremental, realizado mediante una simulación de Monte Carlo (10.000 iteraciones, cohorte de 1.000 pacientes). Daptomicina es el tratamiento dominante (más eficaz, con menores costes que con vancomicina) para una disponibilidad a pagar de 12.000 € por curación adicional.

### Estimación 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 dispone de un ensayo clínico aleatorizado<sup>12</sup> que comparó DAP y VAN en pacientes adultos, de ambos sexos, con bacteriemia y uno o más hemocultivos positivos para *S. aureus*. Se trataron en total 235 pacientes (120 con DAP y 115 con VAN). En el presente modelo solo se analizaron los pacientes que tuvieron infección por SARM: 45 y 44 pacientes, respectivamente.

Las características generales de todos los pacientes y los resultados de eficacia y tolerabilidad del ensayo clínico para los pacientes con SARM se resumen en la tabla 1. La dosis de DAP fue de 6 mg/kg por vía intravenosa (IV) al día y se administraron 1.000 mg IV de VAN cada 12 horas. Ambos grupos de pacientes pudieron recibir o no gentamicina (GEN) (1 mg/kg IV cada 8 horas)<sup>12</sup>.

El ensayo clínico fue diseñado para demostrar la equivalencia (no inferioridad) de los tratamientos (se consideró que la eficacia de DAP no sería inferior a la de VAN, en el caso de que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la prueba estadística de significación bilateral no fuera menor del 20%). Los resultados (por intención de tratar modificada) confirmaron que no hubo diferencias significativas de eficacia entre los tratamientos, con una tasa de

curación clínica por intención de tratar modificada del 44,4% y del 31,8% con DAP y VAN, respectivamente, sin que se alcanzara significación estadística ( $p=0,2203$ ) pero probablemente con relevancia económica<sup>12</sup>.

Cuando se efectuaron subanálisis de los pacientes con bacteriemias complicadas frente a las no complicadas, tampoco se observaron diferencias significativas de eficacia entre DAP y VAN (tabla 1).

### Tipo de análisis

En el ensayo clínico comparativo se confirmó la equivalencia estadística de la eficacia de DAP y VAN<sup>12</sup>. Sin embargo, el hecho de que la diferencia observada en las tasas de curación (12,6% mayor con DAP) pudieran ser clínica y económicamente relevantes, aconsejaron la realización de un análisis de coste-efectividad, para lo que se siguieron las directrices generales para la realización de análisis farmacoeconómicos en España publicadas en el año 2.004<sup>13</sup>.

### Perspectiva del análisis

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

**Tabla 3** Costes unitarios utilizados en el modelo farmacoeconómico del tratamiento de la bacteriemia originada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con daptomicina (DAP) o vancomicina (VAN) (€ de febrero 2007)

Recurso (nº, tipo)	Coste unitario medio (€) (mínimo-máximo)	Referencias
<b>Medicamentos<sup>a</sup></b>		
Daptomicina (1 inyectables de 500 mg)	92,51	26
Vancomicina (1 inyectable de 1.000 mg)	6,90	26
Gentamicina (1 bolsa inyectable de 80 mg)	0,83	26
Linezolid (1 bolsa inyectable de 600 mg)	551,45	26
Cloruro sódico 0,9% (1 bolsa de 50 mL)	0,89	26
Agua estéril para inyección (1 ampolla de 20 mL)	0,29	26
<b>Servicios médicos</b>		
Ingreso en el Servicio de Enfermedades Infecciosas (1 día)	764,21 (611,37-764,21)	27
Ingreso en el Servicio de Medicina Interna (1 día)	463,11 (370,49-555,74)	27
Administración IV por una enfermera (1 minuto de jornada laboral)	0,28	27
<b>Pruebas de laboratorio</b>		
Creatín fosfoquinasa en plasma (1 prueba)	7,37 (5,90-8,85)	27
Monitorización de niveles plasmáticos de VAN (1 prueba)	66,07 (52,85-79,28)	27
Hemograma completo (1 prueba)	14,43 (11,51-18,82)	27
<b>Reacciones adversas (por acontecimiento)</b>		
Las más frecuentes:		
Anemia	917,61 (414,36-2793,63)	28
Diarrea	619,77 (71,88-2461,67)	28
Vómitos	1108,21 (28,68-3891,81)	28
Las que obligaron al cambio de tratamiento:		
Derrame pleural (GRD 86)	3677,36 (2772,33-5077,24)	27
Insuficiencia renal (GRD 316)	4095,89 (1844,64-6264,87)	27
Trombocitopenia (de grado 2)	46,41 (34,80-58,01)	27

<sup>a</sup>Se indican los precios de venta del laboratorio (PVL) con el descuento del 7,5% o 15,0% correspondiente. Abreviaturas: DAP: daptomicina; IV: vía intravenosa; GRD: grupo relacionado por el diagnóstico; VAN: vancomicina.

### Horizonte temporal

El horizonte temporal del modelo se ajustó a la duración del tratamiento y al periodo de seguimiento de los pacientes para la evaluación de la eficacia y la tolerabilidad de los antibióticos administrados en el ensayo clínico<sup>12</sup>: el tratamiento antibiótico de la bacteriemia por *S. aureus* tuvo una mediana de duración de 14 y 15 días para DAP y VAN, respectivamente (para el conjunto de bacteriemias por *S. aureus*); la confirmación de eficacia se hizo en una consulta efectuada 42 días después de la última dosis del antibiótico.

### 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 bacteriemia por SARM que recibiera un tratamiento con DAP o VAN. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el caso básico del modelo se presentan en Euros (€) de octubre de 2011.



**Tabla 4** Caso base<sup>a</sup> del análisis de coste-efectividad (€ de octubre de 2011) del tratamiento de la bacteriemia originada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con daptomicina (DAP) o vancomicina (VAN). Simulación de Monte Carlo (10.000 análisis, cohorte de 1.000 pacientes)

	Daptomicina	Vancomicina	Diferencias
Costes por paciente (€)	12.329	12.696	-367
IC95% de los costes (€) <sup>b</sup>	12.233-12.425	12.612-12.780	-
Eficacia (curación clínica) (%)	44,4	31,8	12,6
IC95% de la eficacia (%) <sup>b</sup>	43,5-45,4	30,9-32,7	-
Coste-efectividad incremental	Daptomicina fue el tratamiento dominante en el 100% de las simulaciones <sup>c</sup>		

<sup>a</sup>Caso base: valores medios de costes y efectividad.

<sup>b</sup>Los IC95% se obtuvieron mediante un análisis probabilístico de Monte Carlo.

<sup>c</sup>Un tratamiento dominante es aquel que es más eficaz, con menores costes, que el de comparación. IC95%: intervalo de confianza del 95%; DAP: daptomicina; VAN: vancomicina.

En la tabla 2 se indican las premisas y estimaciones tomadas para el modelo farmacoeconómico. Se valoraron los costes siguientes: (i) de adquisición de los tratamientos antibióticos iniciales y de los antibióticos de rescate en los fracasos terapéuticos; (ii) de la administración intravenosa (IV) de dichos tratamientos; (iii) de la duración de los ingresos hospitalarios, tanto en caso de éxito del tratamiento como los debidos a ineficacia o a reacciones adversas (RA) a los antibióticos; (iv) de las pruebas de laboratorio; y, finalmente, (v) por el tratamiento de las RA más frecuentes o que obligaron al cambio de antibiótico (tabla 2).

#### a) Costes de adquisición

En el modelo se consideraron (por tratarse, en su mayoría, de especialidades de uso o diagnóstico hospitalario) los precios de venta del laboratorio (PVL) obtenidos a partir de los precios de venta al público (PVP) más el 4% de IVA, aplicando el descuento correspondiente (7,5%) y utilizando las fórmulas de conversión publicadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios<sup>14-16</sup>.

El PVL considerado para DAP (1 inyectable de 500 mg), con un descuento del 7,5%, fue de 92,51€. Los PVL de VAN (inyectable de 1000 mg) y de GEN (bolsa inyectable de 80 mg) fue de 6,90€ y 0,83€, respectivamente.

La duración del tratamiento antibiótico se obtuvo del ensayo clínico<sup>12</sup>: 14 días con DAP y 15 días con VAN (tabla 2). El 0,8% y el 93,0% de los pacientes tratados con DAP y VAN, respectivamente, fueron también tratados con GEN durante 4 días<sup>12</sup>.

Se estimó que, en caso de fracaso clínico (por ineficacia o por RA) con el primer tratamiento antibiótico, se administraría un antibiótico de rescate con una extensión de la duración del ingreso de 16 días, de acuerdo con la estimación de un panel de expertos españoles, adoptada en un modelo farmacoeconómico publicado en 2.005<sup>17</sup>. Se consideraron los siguientes antibióticos de rescate: (i) en el fracaso de VAN, se administran dosis altas de DAP (10 mg/kg/día IV) y GEN (1 mg/kg IV cada 8 horas); y (ii) en el

fracaso a DAP, se administra linezolid (LIN) 600 mg PO/IV dos veces al día<sup>18</sup>.

Las dosis de VAN y GEN (mg/kg) se calcularon, considerando el peso promedio de los españoles adultos, de acuerdo con las estadísticas del Ministerio de Sanidad y Consumo (76 kg en hombres y 65 kg en mujeres)<sup>19</sup>.

#### b) Costes de la administración IV de los antibióticos

Para estimar el coste de la administración IV de DAP, VAN, GEN y LIN, se tuvieron en cuenta los factores siguientes: (i) la duración de la infusión IV recomendada en la ficha técnica de los antibióticos; (ii) los diluyentes y pautas recomendadas para su reconstitución; y (iii) el tiempo dedicado por la enfermera en la vigilancia de la buena marcha de la infusión IV.

La duración recomendada de la infusión IV es de 30 minutos con DAP<sup>20</sup>, 60 minutos con VAN<sup>21</sup>, 75 minutos con LIN y 30 minutos con GEN<sup>22,23</sup>.

Para la reconstitución de todos ellos se recomienda el cloruro sódico al 0,9%<sup>20-22</sup>. Respecto al tiempo de vigilancia de la enfermera, se consideró 1 minuto de vigilancia por cada 15 minutos de infusión IV durante los primeros 60 minutos y, después, 1 minuto de vigilancia por cada 30 min de infusión, de acuerdo con un documento de consenso español<sup>24</sup> (tabla 2).

#### c) Costes del ingreso hospitalario

De acuerdo con el ensayo clínico de Fowler et al.<sup>12</sup> se estimó que la duración de la estancia hospitalaria fue equivalente a la duración del tratamiento antibiótico, indicada anteriormente (tabla 2). Para evitar el doble recuento de costes, ya que el coste del ingreso hospitalario comprende los de los medicamentos, de las pruebas, de los materiales y los de personal, éstos se sustrajeron del coste total. Para ello, se consideró que el coste por farmacia es el 4,2%, el coste por pruebas el 7,4%, el de suministros el 5,5%, y que el de personal facultativo supone el 21,3% del coste de la estancia en el hospital, conforme a un estudio realizado en 29 hospitales españoles<sup>25</sup>. Por

Tabla 5

**Análisis de sensibilidad del análisis de coste-efectividad (€ de octubre de 2011) del tratamiento de la bacteriemia originada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) con daptomicina (DAP) o vancomicina (VAN).**

Análisis	Coste-efectividad incremental (€)
Caso base	Domina Daptomicina <sup>a</sup>
<b>Análisis de sensibilidad determinísticos</b>	
Efectividad media y costes mínimos	Domina Daptomicina <sup>a</sup>
Efectividad media y costes máximos	Domina Daptomicina <sup>a</sup>
Efectividad mínima y costes medios	Domina Daptomicina <sup>a</sup>
Efectividad máxima y costes medios	Domina Daptomicina <sup>a</sup>
Efectividad y costes mínimos	Domina Daptomicina <sup>a</sup>
Efectividad y costes máximos	Domina Daptomicina <sup>a</sup>
Solo las bacteriemias no complicadas	Domina Daptomicina <sup>a</sup>
Solo las bacteriemias complicadas	Domina Daptomicina <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Un tratamiento dominante es aquel que es más eficaz, con menores costes, que el de comparación.  
Abreviaturas: DAP: daptomicina; VAN: vancomicina.

tanto, al coste de la estancia hospitalaria se le sustrae en total aproximadamente un 35% del mismo, por lo que se computa solo el 65%.

#### d) Costes de las pruebas de laboratorio

Se consideraron únicamente las pruebas recomendadas en las fichas técnicas de los antibióticos, en guías clínicas *ad hoc*, o en estudios previos: (i) una determinación semanal de los niveles de creatina fosfoquinasa para los pacientes tratados con DAP<sup>20</sup>; (ii) la medición inicial y luego semanal de los niveles plasmáticos de VAN<sup>23</sup> y, finalmente, (iii) un hemograma completo (3 por tratamiento) con LIN<sup>17</sup>.

#### e) Costes por tratamiento de las RA

Para la estimación del coste de las RA en el paciente que es tratado con éxito, se consideró el coste promedio de tres RA frecuentes en el ensayo clínico con DAP y VAN (anemia, diarrea y vómitos de grado II)<sup>12</sup> (tabla 2). Para la estimación del coste de las RA graves que obligaron a interrumpir el tratamiento antibiótico inicial, se estableció el coste promedio de tres RA observadas así mismo en el ensayo clínico, conforme a sus Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) o el índice de gravedad: el derrame pleural (GRD 86), la insuficiencia renal (GRD 316) y la trombocitopenia de grado II (tabla 2)<sup>12</sup>.

#### Costes unitarios

Los costes unitarios empleados en el análisis farmacoeconómico se muestran en la tabla 3. Los costes de adquisición de los medicamentos se obtuvieron de la Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos<sup>26</sup>. Los costes de los demás recursos sanitarios (ingresos hospitalarios, costes de administración, pruebas de laboratorio y GRD) se estimaron a partir de una base de datos de costes sanitarios españoles que recoge los precios públicos sanitarios de las co-

munidades autónomas<sup>27</sup> actualizados a octubre de 2011. Los costes unitarios de las reacciones adversas más frecuentemente observadas (anemia, diarrea y vómitos) se obtuvieron de un estudio español previamente publicado<sup>28</sup>.

#### Caso base y análisis de sensibilidad

En el caso base del estudio, se consideraron los valores medios de los costes y de la efectividad. Se hizo un análisis probabilístico mediante simulaciones de Monte Carlo de segundo orden, conforme a la recomendación del *National Institute for Clinical Excellence* del Reino Unido<sup>29</sup>. Las variables consideradas en la simulación de Monte Carlo fueron las tasas de curación clínica o de fracaso y las tasas de RA con DAP y VAN. Estas variables se analizaron asumiendo distribuciones triangulares<sup>30</sup>. Estas distribuciones se utilizan habitualmente en los procesos de modelización, cuando se dispone de datos limitados acerca de la distribución real de las variables, pero pueden estimarse los valores mínimos y máximos de las mismas<sup>31</sup>. Para asegurar la estabilización de las desviaciones estándar se hicieron 10.000 iteraciones en cada simulación para una cohorte hipotética de 1.000 pacientes. El análisis probabilístico se hizo para una disponibilidad a pagar de 12.000€ por curación adicional (aproximadamente, el coste promedio del tratamiento antibiótico de un paciente con bacteriemia por SARM).

Para comprobar la estabilidad de los resultados del caso base y la consistencia de las estimaciones efectuadas, también se hicieron varios análisis de sensibilidad simples unifactoriales (se modifica una sola variable en cada análisis) considerando los factores siguientes: (i) los costes mínimos y máximos de los recursos sanitarios; (ii) los límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95% (IC95%) del resultado de eficacia por intención de tratar modificada; (iii) los resultados de eficacia en las bacteriemias complicadas o no complicadas.



## RESULTADOS

En el ensayo clínico las tasas de curación clínica fueron mayores con DAP (44,4%; IC95% 43,5-45,4%) que con VAN (31,8%; IC95% 30,9-32,7%) sin significación estadística ( $p=0,2203$ ) pero con impacto económico. Con DAP se producirían menos costes debidos a los fracasos del tratamiento (antibióticos de rescate, pruebas adicionales, prolongación de la estancia hospitalaria y reacciones adversas) que con VAN. Como consecuencia, en el caso base (análisis probabilístico de Monte Carlo) el coste medio de la enfermedad por paciente fue de 12.329€ con DAP y 12.696€ con VAN (diferencia de 367€) (figura 2, tabla 4). DAP fue el tratamiento dominante (más eficaz, con menores costes que VAN) en el 100% de las 10.000 simulaciones efectuadas, para una disponibilidad a pagar de 12.000€ por curación adicional (coste aproximado de un episodio de bacteriemia por SARM). DAP fue, asimismo, el tratamiento dominante en los análisis de sensibilidad determinísticos (tabla 5).

## DISCUSIÓN

Se realizó un estudio farmacoeconómico en pacientes con bacteriemia por SARM en el que se comparó la utilización de DAP frente a VAN. El coste medio del tratamiento con DAP mostró una reducción de 367€ frente al tratamiento con VAN. Asimismo, el análisis probabilístico mostró a DAP como el tratamiento dominante en el 100% de las simulaciones efectuadas.

En la valoración de estos resultados debe considerarse, en primer lugar, que se trata de un modelo teórico (que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad) basado no obstante en los resultados de un ensayo clínico que comparó directamente los tratamientos, pero que no tuvo un diseño pragmático, a pesar de lo cual sus resultados pueden considerarse como estimaciones para un paciente tipo, que pueden ser útiles como una herramienta para la toma de decisiones clínicas<sup>13</sup>. Por otra parte, en el modelo se consideró la duración del tratamiento antibiótico para el conjunto de las bacteriemias por *S. aureus* (14 y 15 días para DAP y VAN, respectivamente) debido a que no se dispone en la publicación del ensayo clínico del dato referido a las bacteriemias por SARM<sup>12</sup>. Sin embargo, también deben señalarse como consistencias del modelo: (i) que la utilización de recursos considerada en el análisis se obtuvo a partir de un ensayo clínico aleatorizado<sup>12</sup>; (ii) que se adaptaron a la práctica clínica española mediante las recomendaciones de guías de actuación clínica y consensos españoles<sup>9,17,23,24</sup>; y (iii) que los costes unitarios se obtuvieron a partir de bases de datos españolas<sup>26,27</sup>.

Para intentar minimizar las limitaciones del modelo, en el caso base se tomaron premisas conservadoras y valores promedio y se hizo un análisis probabilístico que, al igual que los análisis de sensibilidad determinísticos, confirmaron en todos los supuestos la estabilidad de los resultados obtenidos en el caso base.

La mayor eficiencia del tratamiento de la bacteriemia por SARM con DAP, en comparación con VAN, se ha constatado en

otros análisis económicos previamente publicados<sup>30,32</sup>.

Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían confirmarse en ensayos clínicos pragmáticos y aleatorizados, en los que se comparase la utilización de recursos sanitarios de las opciones terapéuticas evaluadas. Mientras tanto, de acuerdo con los resultados del modelo, puede concluirse que, en comparación con VAN, DAP es un tratamiento más eficiente de las bacteriemias por SARM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Culebras E, Gómez M, López F y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 617-28.
8. Borraz C. Epidemiología de la resistencia a meticilina 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](http://www.tesisenxarxa.net/ TESIS_UB/AVAILABLE/TDX-1027106-105221//CBO TESIS_ DOCTORAL.pdf) (consulta: abril de 2007).
9. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 111-30.
10. Rubio-Terrés C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L, on behalf of the Cost of Resistance Study group. Cost of bacteraemia caused by methicillin-resistant vs. methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in Spain: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 722-8.

11. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 994-1000.
12. Fowler VG, Boucher HW, Ralph G, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al, for the S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65.
13. 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 Clí (Barc)* 2004; 122: 578-83.
14. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Listado elaborado por el Consejo General con los medicamentos afectados por el Real Decreto-ley 8/2010, dispensables en Oficina de Farmacia (excluidos envases clínicos y hospitalarios) en estado de alta. Disponible en URL: <http://cofcaceres.portalafarma.com> (consulta: noviembre de 2011).
15. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010- Octubre 2011. Disponible en URL: [www.mspes.profesionales/farmacia/pdf/deduccionesOct2011.pdf](http://www.mspes.profesionales/farmacia/pdf/deduccionesOct2011.pdf) (consulta: noviembre de 2011).
16. Información orientativa sobre los factores de conversión del PVL a PVP y PVP IVA, aplicables a partir del 1 de julio de 2010 (Real Decreto-ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud, BOE 27 marzo de 2010). Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 2010.
17. Grau S, Mateu-de Antonio J, Soto J, Marín-Casino M, Salas E. Pharmacoeconomic evaluation of linezolid versus teicoplanin in bacteremia by Gram-positive microorganisms. *Pharm World* 2005; 27: 459-64.
18. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e18-e55.
19. Instituto de formación sanitaria. Peso de los Españoles. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en URL: [http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Cap.\\_1\\_Poblaci\\_n.xls](http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Cap._1_Poblaci_n.xls) (consulta: abril de 2007).
20. Ficha técnica: Cubicin 500 mg polvo para concentrado para solución para perfusión (daptomicina). Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (consulta: noviembre de 2011).
21. Ficha técnica: Vancomicina Normon 1g E.F.G. (Vancomicina clorhidrato). Laboratorios Normon, SA. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (consulta: noviembre de 2011).
22. Ficha técnica: Gentamicina Braun. B. Braun Medical, SA. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar> (consulta: noviembre de 2011).
23. Álvarez-Lerma F, Olaechea P, Grau S, Marín M, Domínguez A, Martínez-Lanao J, et al; Grupo de Estudio de Infecciones en el paciente crítico (GEIPC-SEIMC). Recomendaciones para la monitorización de antibióticos en pacientes críticos ingresados en UCI. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26: 230-9.
24. Azanza JR, Cameán 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; 3: 35-49.
25. INSALUD. Proyecto coste por proceso. Hospitales INSALUD. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
26. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalafarma.com/home.nsf> (consulta: noviembre de 2011).
27. Base de datos de costes sanitarios. Versión 2. Madrid: Health Value, 2011.
28. Llibre-Codina JM, Casado-Gómez MA, Sánchez-de la Rosa R, Pérez-Eliás MJ, Santos-González J, Miralles-Álvarez C, et al. Costes de la toxicidad asociada a los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa en pacientes con infección por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 98-107.
29. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London: NICE; 2004.
30. Bounthavong M, Zargazadeh A, Hsu DI, Vanness DJ. Cost-Effectiveness Analysis of Linezolid, Daptomycin, and Vancomycin in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Complicated Skin and Skin Structure Infection Using Bayesian Methods for Evidence Synthesis. *Value in Health* 2011; 14: 631-9.
31. Baca E, Rubio-Terrés C. Análisis farmacoeconómico del trastorno depresivo mayor con venlafaxina retard o duloxetina. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles* 2006; 3: 89-98.
32. Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-Effectiveness of Daptomycin versus Vancomycin and Gentamicin for Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and/or Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 691-8.