

Evaluación de los costes de un proceso infeccioso e implicaciones de los errores de la prescripción antibiótica en su incremento.

Santiago Grau. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona

El aumento en el coste de los fármacos es un condicionante cada vez más importante para su prescripción. La situación económica actual no es ajena a la sensibilidad de los médicos, menos aún, cuando este colectivo está sometido cada vez a una mayor presión por parte de los gestores de los centros sanitarios y de las autoridades gubernamentales (1). Los antimicrobianos suelen tener un impacto presupuestario relativamente bajo con respecto a otras moléculas utilizadas principalmente en el tratamiento de patologías crónicas que son de dispensación hospitalaria para su uso ambulatorio. En este grupo de fármacos también se incluyen algunos antiinfecciosos, principalmente los destinados al tratamiento de la infección por VIH o la hepatitis C. Sin embargo, los antimicrobianos prescritos para los pacientes hospitalizados representan un elevado porcentaje del montante económico total de fármacos de un hospital y por ello son objeto de un riguroso seguimiento por parte de los responsables de los distintos servicios médicos, farmacéuticos y de los gestores de recursos (2). Se ha propuesto que un 10% de los pacientes que ingresan en un hospital adquieren una infección durante su estancia en el centro (3). El coste de las infecciones estimado por el CDC, alcanzó los 6.700 millones de dólares en USA frente a 1.700 en el Reino Unido (expresado en dólares USA del 2002). El coste de las 5 infecciones nosocomiales más relevantes en Cataluña superó, en el año 2013, los 30 millones de euros (4).

La evaluación de los costes de un proceso infeccioso puede efectuarse desde distintas perspectivas. La más frecuente es la que incluye análisis de coste-efectividad en el que se suelen comparar dos o más alternativas terapéuticas destinadas al tratamiento de una infección en concreto.

Sin embargo, también se efectúan estudios de costes que no van dirigidos a analizar el impacto de un antimicrobiano en concreto por lo que, adicionalmente al coste del fármaco utilizado, se incluye el impacto derivado de la atención médica especializada, de la atención de enfermería, la estancia hospitalaria tanto en unidades de hospitalización como en cuidados intensivos y también los costes producidos por bajas laborales y mortalidad (5). Otro aspecto que se está incluyendo cada vez con mayor frecuencia en los estudios económicos actuales es el impacto de las resistencias bacterianas. Estas pueden repercutir en la evolución del paciente por diversas razones entre las que destacan la presencia de genes que expresen una mayor virulencia, el retraso en la prescripción del antimicrobiano correcto y la necesidad de recurrir a moléculas de estrecho margen terapéutico habitualmente relacionadas con una mayor toxicidad (6). El impacto de las resistencias bacterianas puede analizarse desde la perspectiva hospitalaria, del paciente y social. La hospitalaria es la que se ha estudiado con mayor frecuencia e incluye aspectos como la morbi-mortalidad hospitalaria y los costes asociados a las resistencias. La perspectiva del paciente incluye la medida de la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria. No obstante, también deben considerarse los efectos indirectos a largo plazo como pueden ser aquellos derivados de infecciones producidas por determinados microorganismos que posteriormente generen aislamiento del paciente cuando se producen reingresos hospitalarios. La

información sobre el impacto de las resistencias en la sociedad es mucho más limitada. Hay que destacar que la metodología de los estudios sobre el impacto de las resistencias bacterianas no está exenta de limitaciones importantes que pueden generar elevadas discrepancias en los resultados obtenidos (tabla 1). (7).

Otro aspecto más novedoso utilizado en farmacoeconomía incluye la consideración de la actividad de los antibióticos como un proceso dinámico que puede modificarse con el tiempo. Así, un modelo basado en las variaciones de actividad antibacteriana de piperacilina/tazobactam y ertapenem en infecciones intraabdominales demostró que, a pesar de que piperacilina/tazobactam se asociaba a costes inferiores en comparación con ertapenem, la dinámica de la evolución de las resistencias a ambos antibióticos convertía a ertapenem en la alternativa más coste efectiva (8).

Desde el punto de vista clínico, se dispone de múltiples estudios que han evaluado el impacto de la terapia antibiótica inadecuada en el incremento de los costes (9). Destacan estudios efectuados en bacteriemias producidas por *E coli* productoras de blees (10), en pacientes con bacteriemia por gramnegativos que habían sido expuestos previamente a un tratamiento antibiótico (11) y en pacientes con infecciones intra-abdominales complicadas de origen comunitario (12). La terapia antibiótica inadecuada también se ha relacionado con una prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento en los costes en pacientes con infecciones postquirúrgicas (13). En estas infecciones, la utilización previa de antibióticos, las infecciones polimicrobianas, el aislamiento de *P aeruginosa* o *Enterococcus* spp y las incisiones abdominales se mostraron

como factores de riesgo independientes de una prescripción antibiótica inadecuada.

Una revisión sistemática junto con un metaanálisis se desarrollaron con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible sobre el impacto del tratamiento antibiótico inadecuado (14). Tras aplicar los criterios de calidad establecidos, se identificaron 27 artículos que cumplían los criterios de inclusión. Un total de 26 estudios presentó información sobre la mortalidad observándose, en general, cifras superiores en el grupo de pacientes que recibió terapia antibiótica inadecuada y destacando algunas experiencias en las que se alcanzaron tasas superiores al 60%. En 4 estudios se analizó el impacto en la estancia hospitalaria, El coste únicamente se analizó en dos estudios, en los que se observó un incremento estadísticamente significativo en el grupo de pacientes que recibió terapia antibiótica inadecuada.

Por otra parte, la introducción de programas de optimización de antibióticos se ha relacionado con una reducción en el consumo de antibióticos y en el coste de estos fármacos sin que la tasa de mortalidad ni la de reingresos se vieran afectadas (15).

Tabla 1. Limitaciones de los estudios económicos sobre el impacto de las resistencias bacterianas.	
Ajuste incorrecto de la estancia hospitalaria previa a la infección	Sobreestimar la estancia tiene un impacto elevado en el resultado final de los costes
Ausencia o fallo en la aplicación de puntuaciones de gravedad	La comorbilidad, presente en múltiples pacientes con infecciones por microorganismos resistentes, puede tener un impacto económico ajeno al derivado de la presencia de una infección por estos microorganismos.
Ausencia de ajuste por adecuación del tratamiento antibiótico	La inadecuación del tratamiento antibiótico puede generar prolongación de la estancia hospitalaria y aumento de los costes, variables no atribuibles en este caso a la presencia de infecciones por microorganismos resistentes
Ausencia de consideración de la exposición a la infección por microorganismos resistentes como tiempo-dependiente.	Cuando se considera el horizonte de exposición como un efecto que no se subsana con el tiempo el impacto de las resistencias es sobreestimado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Neumann PJ, Cohen JT. Measuring the value of prescription drugs. *N Engl J Med* 2015;373:2595-7.
- 2 - Paul M. Cost-effectiveness analysis in infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1705-6.
- 3 - Graves N. Economics and preventing hospital-acquired infection. *Emerg Infect Dis* 2004;10:561-6.
- 4 - Gudiol F, Limón E, Pujol M, Almirante B, Freixas N, Vallés J, et al. Central de resultats. Estimació econòmica dels costos derivats de les infeccions nosocomials a Catalunya (Programa VINCat). Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. 2015.
- 5 - Tiwari P, Rohit M. Assessment of costs associated with hospital-acquired infections in a private tertiary care hospital in India). *Value in Health Reg Issues* 2013;2:87-91.
- 6 - Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003;36:1433-7.
- 7 - Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know?. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:973-9.
- 8 - Grau S, Lozano V, Valladares A, Cavanillas R, Xie Y, Nocea G. Impact of a dynamic microbiological environment on the clinical efficacy of ertapenem and piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated community-acquired intra-abdominal infection in Spain: a cost-consequence analysis. *Appl Health Econ Health Policy* 2015;13:369-79.
- 9 - Davey PG, Marwick C. Appropriate vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl 3):15-21.

- 10 - Tumbarello M, Spanu T, Di Bidino R, Marchetti M, Ruggeri M, Trecarichi EM, et al. Costs of bloodstream infections caused by *E coli* and influence of extended-spectrum- β -lactamase production and inadequate initial antibiotic therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4085-91.
- 11 - Micek S, Johnson MT, Reichley R, Kollef MH. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect Dis* 2012;12:56.
- 12 - Chong YP, Bae I-G, Lee S-R, Chung J-W, Jun J-B, Choo EJ, et al (2015). Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for patients with community-onset complicated intra-abdominal infections. *PLoS ONE* 10 (4):e0119956.
- 13 - Eagye KJ, Kim A, Laohavaleeson S, Kuti JL, Nicolau DP. Surgical site infections: does inadequate antibiotic therapy affect patient outcomes?. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:323-31.
- 14 - Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2015;19:63.
- 15 - Boyles TH, Whitelaw A, Bamford C, Moodley M, Bonorchis K, Morris V, et al. Antibiotic stewardship ward rounds and dedicated prescription chart reduce antibiotic consumption and pharmacy costs without affecting inpatient mortality or re-admission rates. *PLoS ONE* 2013;8(12): e79747.

Bibliografía recomendada

- 1 - Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know?. Clin Microbiol Infect 2014;20:973-9.
- 2 - Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. Clin Infect Dis 2003;36:1433-7.
- 3 - Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, Vleugels A, Claes N. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. Critical Care 2015;19:63.

