

Recibido: 21 de agosto de 2002

Aceptado: 12 de noviembre de 2002

Maribel Salas,¹
J. Jaime Caro,²
Fernando Molinar³

Cefepime-metronidazol versus cefotaxima-metronidazol en infecciones intraabdominales. Estudio farmacoeconómico

RESUMEN

Introducción: las infecciones intraabdominales generalmente son causadas por flora bacteriana mixta, de ahí que su tratamiento requiera la combinación de antimicrobianos.

Objetivo: determinar el impacto económico de la combinación de cefepime-metronidazol comparada con cefotaxima-metronidazol, para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas.

Material y métodos: estudio económico en el cual fueron incluidos 60 adultos con diagnóstico de infección intraabdominal complicada, quienes participaron en un ensayo clínico aleatorizado en el cual se comparó la combinación cefepime-metronidazol con cefotaxima-metronidazol. Se obtuvo información sobre uso de recursos y costos por parte de los participantes. El estudio económico se realizó considerando la perspectiva del hospital; en el análisis no se aplicó ningún descuento.

Resultados: la efectividad clínica y bacteriológica fue similar entre los dos grupos. El costo total promedio por paciente fue menor en el grupo que utilizó cefepime-metronidazol (\$189 746, US \$19 422) en comparación con el otro grupo (\$200 921, US \$20 567).

Conclusión: la combinación cefepime-metronidazol redujo el costo total promedio, originando un ahorro de casi \$11 200 (US \$1146) por paciente.

SUMMARY

Introduction: Intraabdominal infections are caused by mixed microorganisms and thus require a combination of antimicrobial agents.

Objectives: To determine cost-effectiveness of the combination cefepime-metronidazole compared to cefotaxime-metronidazole in treatment of patients with intraabdominal infections.

Design: Economic study based on a randomized clinical trial comparing cefepime-metronidazole to cefotaxime-metronidazole. The clinical trial was carried out at the Intensive Care Unit of the Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social in Mexico City. Sixty adults with diagnosis of complicated intraabdominal infection were included. Information concerning resource use and costs was collected for all patients. The perspective of the study was that of a third-party payer and no discounting was applied.

Results: Clinical and bacteriologic efficacy was similar in the two groups. Total costs per patient were lower in the study group (\$189,746 U.S. \$19,422) compared to control group (\$200,921, M.N. U.S. \$20,567).

Conclusion: The combination of cefepime-metronidazole reduces average total costs, resulting in savings of approximately \$11,200 (U.S. \$1146) per patient.

¹MD, DSc, FACP,
Caro Research Institute,
Boston, MA

²MDCM, FRCPC,
FACP,
División de Medicina
Internacional, Royal Victoria,
Universidad de McGill,
Montreal, PQ, Canadá

³MD, director
del Hospital
de Especialidades,
Centro Médico
Nacional La Raza,
Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Distrito Federal, México

Comunicación con:

Maribel Salas,
Tel.: 978 371 1660.
Fax: 978 371 2445.

Dirección electrónica:
msalas@caroresearch.com

Palabras clave

- ✓ farmacoeconomía
- ✓ cefepime
- ✓ metronidazol
- ✓ infecciones intraabdominales

Key words

- ✓ pharmacoconomics
- ✓ cefepime
- ✓ metronidazole
- ✓ intraabdominal infections

Introducción

Las infecciones intraabdominales representan un paradigma de las infecciones mixtas para cuyo tratamiento debe administrarse antibiótico.¹ Incluyen todas las formas de peritonitis bacte-

riana, abscesos intraabdominales e infecciones de órganos abdominales.²

Debido al carácter mixto de la flora bacteriana involucrada, para el manejo de las infecciones intraabdominales con frecuencia se requiere la combinación de antimicrobianos.

El uso de cefepime como monoterapia ha demostrado efectividad y seguridad en estudios *in vitro* y en ensayos clínicos.^{3,4} Combinado con metronidazol es particularmente eficaz en el tratamiento de pacientes con infecciones severas.⁵ Algunos ensayos clínicos han demostrado que la combinación cefepime-metronidazol produce una respuesta clínica y bacteriológica mayor de 80 % comparada con gentamicina-clindamicicina o imipenem-cilastatina.^{6,7}

Las infecciones intraabdominales conllevan altos costos y alto riesgo de morbilidad,⁸ por lo que su manejo requiere una selección cuidadosa de los antimicrobianos. Si bien las cefalosporinas son eficaces, su uso se asocia con altos costos al igual que otros antimicrobianos administrados en forma intravenosa.

Ante esta situación se decidió realizar un estudio económico basado en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, que comparó la combinación cefepime-metronidazol con cefotaxima-metronidazol, en individuos que presentaban infecciones intraabdominales severas. El objetivo fue determinar el impacto económico de una y otra combinación en el tratamiento de dichas infecciones.

Material y métodos

El estudio económico incluyó a 60 pacientes hospitalizados, mayores de 18 años de edad, con infección intraabdominal complicada, participantes de un ensayo clínico cuyo objetivo fue comparar la combinación cefepime-metronidazol con cefotaxima-metronidazol. El ensayo clínico fue realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, de noviembre de 1997 al mes de abril de 2000. Se consideró infección intraabdominal complicada aquella que requirió un procedimiento quirúrgico para su diagnóstico y tratamiento; incluyó el proceso infeccioso secundario a diverticulitis, traumatismo penetrante de colon, infección posoperatoria después de una laparotomía exploradora, apendicitis perforada o gangrenosa, drenaje quirúrgico o escruramiento anastomótico.

Para la participación de los pacientes en el ensayo clínico, éstos o los responsables legales

firmaron la carta de consentimiento informado. Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión fueron asignados en forma aleatoria al grupo de estudio o al grupo de comparación. El grupo de estudio recibió 2 g de cefepime cada 12 horas y metronidazol. El grupo de comparación recibió 2 g de cefotaxima cada ocho horas y metronidazol; la dosis de impregnación de este último correspondió a 15 mg/kg y la dosis de mantenimiento a 7.5 mg/kg cada seis horas.

Durante el periodo de hospitalización todos los antimicrobianos fueron administrados por vía intravenosa, si bien las cefalosporinas no en forma simultánea con el metronidazol. La administración de los medicamentos cesó cuando el paciente estuvo afebril durante 48 horas, cuando fue egresado por resolución de la leucocitosis y restablecimiento del funcionamiento renal, o bien al cabo de 14 días de tratamiento. Una vez terminado éste, se procedió a evaluación clínica y bacteriológica.

Evaluación clínica

La eficacia clínica se valoró mediante la ausencia de fiebre y de sensibilidad abdominal. La respuesta clínica se registró de la siguiente forma:

- *Curación:* una vez abatido el cuadro clínico de infección intraabdominal.
- *Mejoría:* disminución de la sintomatología; no se justificó un cambio de antimicrobiano.
- *Fracaso:* el cuadro clínico de infección intraabdominal persistió por lo que se requirió tratamiento por más de 14 días o cambio de antimicrobiano.

Evaluación bacteriológica

- *Curación:* erradicación del microorganismo original.
- *Fracaso:* cultivo de algún patógeno, ya fuera uno aislado previamente o uno nuevo.
- *Superinfección:* presencia de un microorganismo y progresión del cuadro clínico inicial.
- *Infección de la herida:* existencia del cuadro clínico compatible y aislamiento del micro-

organismo en el sitio de entrada de la intervención quirúrgica o lesión abdominal.

Periodo de estudio

Comprendió desde el inicio de la administración de cefepime o cefotaxima hasta la evaluación final del tratamiento. En forma adicional se registró todo el periodo de hospitalización de cada paciente.

Utilización de recursos

Se diseñó una hoja especial para recolección de datos, en donde se registró la frecuencia de los recursos consumidos durante el periodo de estudio. Esta información incluyó días de estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o en otro servicio del hospital; número y tipo de exámenes de laboratorio, estudios de gabinete, medicina nuclear y otros especiales; número y tipo de cirugía; dosis, frecuencia y duración del tratamiento antimicrobiano. La información se extrajo de los expedientes clínicos, registros en la UCI y hoja de recolección de datos del ensayo clínico.

Costos

La Dirección de Finanzas y Sistemas de la Contraloría General del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) proporcionó la información de los costos, los cuales fueron obtenidos durante los años 2000 y 2001, e indicados en pesos mexicanos. Con fines comparativos, los costos se presentan también en dólares, con una tasa de conversión promedio de 0.102362, vigente para enero de 2001.⁹

La mayor parte de los costos correspondieron a los procedimientos quirúrgicos (\$18 736, US \$1918), día-paciente en la UCI (\$12 516, US \$1281) y a día-paciente en otro servicio (\$3286, US \$336). Los costos de los medicamentos para el IMSS se obtuvieron directamente del proveedor. El costo de la combinación de cefepime y metronidazol fue de \$146.85 (US \$ 15), mientras que el de la combinación de cefotaxi-

ma y metronidazol fue de \$50.85 (US \$ 5.21). El proveedor proporcionó el cefepime, no incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos durante el periodo 1997 a 2000. Los costos de otros medicamentos se extrajeron de la información publicada por el IMSS.¹⁰ Dada la corta duración del proceso no se consideró necesario calcular descuento para ninguno de los costos.

Análisis

En el análisis económico se consideró la perspectiva del hospital (costos directos y recursos consumidos durante el periodo de hospitalización). La *t* de Student sirvió para comparar los resultados clínicos de las variables paramétricas; la prueba exacta de Fisher o χ^2 , para variables no paramétricas. Se estableció 0.05 como nivel de probabilidad alpha.

Resultados

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos participantes del ensayo clínico en relación con edad, sexo o severidad de la enfermedad. Los diagnósticos fueron similares entre los dos grupos, aunque en el de cefotaxima-metronidazol hubo seis pacientes más con absceso intraabdominal, mientras que en el de estudio, más pacientes con piocolecisto. Los patógenos más aislados en la herida quirúrgica o el abdomen fueron *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, enterococos y *Pseudomonas spp.* (cuadro I).

Aun cuando no existieron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad clínica y bacteriológica entre los grupos, 55 % de los pacientes con cefepime-metronidazol tuvo curación clínica comparado con 37 % del grupo con cefotaxima-metronidazol. Desde el punto de vista bacteriológico, 45 % del grupo cefepime-metronidazol obtuvo curación versus 32 % observado en el grupo con cefotaxima-metronidazol. En el grupo cefotaxima-metronidazol existieron siete pacientes con persistencia del microorganismo en los cultivos del sitio de infección y uno con superinfección; en el grupo de cefepime-metronidazol se presentó persistencia

del patógeno en sólo cuatro pacientes y no se informó de superinfecciones.

El tratamiento duró en promedio nueve días para el grupo cefotaxima-metronidazol y 11 en el grupo cefepime-metronidazol; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.01$). No se reportaron efectos adversos secundarios a la administración de los antimicrobianos. El número de defunciones fue similar en ambos grupos (seis y siete, respectivamente).

Desde el punto de vista económico no existieron diferencias entre los grupos en relación con el número de exámenes de laboratorio, gabinete, medicina nuclear, cultivos y estudios especializados. Los pacientes del grupo control tuvieron más días de estancia hospitalaria en la UCI. Los costos totales promedio por paciente fueron mayores para el grupo de cefotaxima-metronidazol (\$200 921, US \$20 567) que para los pacientes del grupo cefepime-metronidazol

(\$189 746, US \$19 423). Los días de estancia hospitalaria y cirugías fueron los rubros que generaron más costos (figura 1). En el grupo cefepime-metronidazol, la cirugía comprendió 62 % de los costos totales seguida por hospitalización (31 %); en el grupo de cefotaxima-metronidazol, la cirugía comprendió 45 % y la hospitalización 50%. Los fármacos contribuyeron con 1.9 % de los costos totales promedio por paciente para el grupo cefepime-metronidazol y con 0.5 % para el grupo cefotaxima-metronidazol.

Discusión

Existen diversos esquemas para la utilización de antimicrobianos en pacientes con infecciones intraabdominales.¹¹ Dentro de ellos destaca la combinación cefepime-metronidazol, la cual

Cuadro I
Características clínicas y bacteriológicas de dos grupos participantes en el ensayo clínico de cefepime-metronidazol comparado con cefotaxima-metronidazol

	G r u p o	
	De estudio (cefepime-metronidazol) n = 29	De comparación (cefotaxima-metronidazol) n = 31
Edad (promedio ± desviación estándar)	52 ± 20	51 ± 15
Sexo: femenino (%)	48.3	54.8
Diagnóstico (n):		
Pancreatitis necrótico-hemorrágica	8	8
Biliperitoneo	3	1
Apendicitis perforada	2	4
Abscesos intraabdominales	1	7
Piocoléctico	4	1
Sepsis abdominal	11	10
APACHE al inicio	11 ± 6	10 ± 5
Severidad del proceso infeccioso (%):		
Grado I	0	3
Grado II	41	50
Grado III	59	47
Microorganismos más frecuentes (%)		
<i>Staphylococcus aureus</i>	19	31
<i>Streptococcus spp.</i>	5	21
<i>Escherichia coli</i>	19	16
Enterococos	19	11
<i>Pseudomonas spp.</i>	13	11

ha demostrado efectividad para eliminar la sintomatología y erradicar el germen causal de las infecciones intraabdominales;⁵ en el estudio clínico que sirvió de base para el actual análisis económico se obtuvo 55 % de curación clínica y 45 % de curación bacteriológica, resultados estadísticamente similares a los obtenidos con cefotaxima-metronidazol.

Aun cuando desde el punto de vista estadístico no existieron diferencias en efectividad entre los grupos, los pacientes con cefotaxima-metronidazol requirieron cambio de antimicrobiano con mayor frecuencia.

Además de la eficacia clínica y bacteriológica, en la evaluación de cualquier régimen antimicrobiano se tiene que considerar el costo.¹¹ En este estudio, la combinación de cefepime-metronidazol produjo costos totales promedio menores por paciente, debido en gran parte, a que los pacientes tratados con esa combinación tuvieron menor estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos. Si bien lo anterior podría atribuirse a las diferencias en las características clínicas basales de los grupos, éste no es el caso ya que no existieron diferencias de edad, diagnóstico ni severidad de la enferme-

dad, lo cual fue producto de una aleatorización adecuada que distribuyó a los pacientes en forma homogénea.

Otra explicación podría ser que los pacientes del grupo cefepime-metronidazol fueron egresados a otros hospitales con mayor frecuencia que los del grupo cefotaxima-metronidazol, sin que existiera seguimiento. Sin embargo, al revisar los egresos de ambos grupos no se encontró tal diferencia.

Existe consenso en que el empleo de antimicrobianos de amplio espectro en infecciones de tipo polimicrobiano conlleva el riesgo de aparición de superinfecciones o emergencia de infecciones producidas por otros gérmenes, principalmente hongos,¹² lo cual prolonga la estancia hospitalaria. Al analizar estas variables, en el grupo cefotaxima-metronidazol se encontró a siete pacientes con persistencia del germen causal y uno con superinfección; en el grupo cefepime-metronidazol, cuatro pacientes con persistencia del microorganismo y ninguna superinfección.

Lo anterior puede ser una explicación razonable de la mayor estancia hospitalaria de los pacientes en el grupo de comparación.

Maribel Salas et al.
Análisis farmacoeconómico
de cefepime-metronidazol

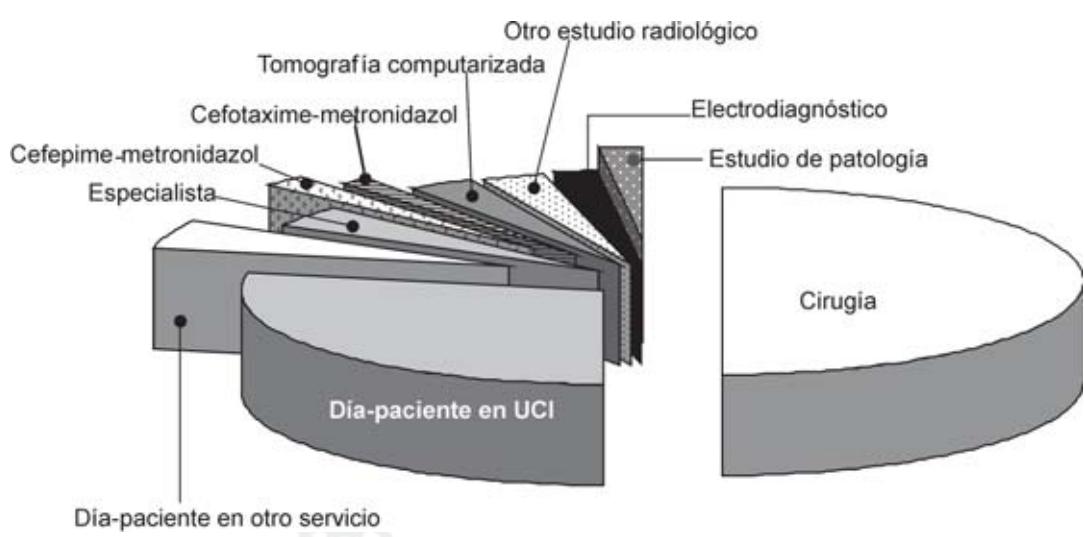


Figura 1. Distribución de los costos hospitalarios por variable, en 60 pacientes con infecciones intraabdominales.
La mayor proporción correspondió a cirugía, seguida por hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.
Los fármacos representaron una proporción baja de los costos totales.

En este estudio, los costos de los fármacos correspondieron a una pequeña parte de los costos totales promedio por paciente (figura 1). Aunque el costo de la combinación cefepime-metronidazol fue casi tres veces mayor que los de cefotaxima-metronidazol, los altos costos de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, 85 veces más que los de los fármacos, explican la mejor relación costo-eficacia obtenida con cefepime-metronidazol.

En conclusión, el uso de la combinación de cefepime-metronidazol reduce los costos totales promedio originando ahorros de casi \$11 200 (US \$1146) por paciente. Desde el punto de vista económico y considerando la perspectiva del hospital, se recomienda el uso de la combinación cefepime-metronidazol, tratamiento que ofrece mejor valor por el dinero invertido.

Referencias

1. Sitges-Serra A, Guirao X, Díaz J, Azanza R, Rodríguez Noriega A, Lizasoain M, et al. Comparación prospectiva, aleatoria y abierta de meropenem frente a cefotaxima y metronidazol en el tratamiento de las infecciones intraabdominales. *Med Clin* 1998;111:88-91.
2. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214:543-549.
3. Voutsinas D, Mavroudis T, Avlamis A, Giannarou H. Comparative in vitro activity of cefepime (BMY 28142) against multiresistant nosocomial isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:917-919.
4. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, Cimino M, Oblon D. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Am J Med* 1996;100 (Suppl 6A):83S-89S.
5. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994;47:471-505.
6. Berne TV, Yellin AE, Appleman MD, Heseltine PN, Gill MA. A clinical comparison of cefepime and metronidazole versus clyndamycin-gentamicin in the antibiotic management of surgical treated advanced appendicitis. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177 (Suppl):18-22.
7. Barie PS, Vogel SB, Dellinger EP, Rotstein OD, Solomkin JS, Yang JY, et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Cefepime Intraabdominal Infection Study Group. Arch Surg* 1997;132:1294-1302.
8. Sanders WE Jr, Tenney JH, Kessler RE. Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant Enterobacter species. *Clin Infect Dis* 1996;23:454-461.
9. <http://www.x-rates.com/calculator.html>.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección Regional La Raza, http://www.imss.gob.mx/transparencia/Compró_RZAMedicamentos.htm.
11. Nathens AB, Rotstein OD. Antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *Am J Surg* 1996; 172: 1S-6S.
12. Geroulanos SJ. Meropenem versus imipenem-cilastatin in intraabdominal infections requiring surgery. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:191-205. 