

S. Grau¹
F. Álvarez-Lerma²

Farmacoeconomía de la infección en la Unidad de Cuidados Intensivos

¹ Servicio de Farmacia
² Medicina Intensiva
Hospital del Mar. IMAS
Barcelona

Los Servicios de Medicina Intensiva representan áreas con necesidad de mayores recursos económicos, incluyendo el uso frecuente de fármacos de coste más elevado, destacando, entre ellos, el correspondiente a antimicrobianos. Esta situación ha originado que muchos centros hospitalarios hayan incluido a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) entre aquellas de especial vigilancia en cuanto al uso de fármacos y a la introducción de programas de contención de costes. Posiblemente, una restricción indiscriminada en el coste de la partida económica destinada a los antimicrobianos puede llevar consigo una prescripción más inapropiada de estos fármacos, práctica que se ha relacionado con una mayor mortalidad de los pacientes con infecciones graves. Por todo ello, la farmacoeconomía de la infección en UCI debe analizarse a través del estudio de diversos aspectos y no únicamente desde el análisis estricto del coste directo de los antimicrobianos. En la presente revisión se ha analizado el coste de la infección en UCI contemplando una serie de perspectivas que se consideran esenciales y demostrando en todo momento que debe huirse de la valoración del coste de adquisición de los antimicrobianos como único elemento para su elección. El análisis se ha efectuado a través de la valoración del coste de la infección en UCI, las estrategias para el control del uso y coste de los antibióticos en UCI, la importancia del tratamiento empírico adecuado precoz, los costes asociados con el desarrollo de resistencias bacterianas y los estudios farmacoeconómicos.

Palabras clave:

Farmacoeconomía. UCI. Infección. Estudios farmacoeconómicos. Política de antibióticos. Tratamiento antibiótico precoz.

Rev Esp Quimioter 2008;21(Núm. Ext. 1):26-34

Correspondencia:
Santiago Grau
Servicio de Farmacia
Hospital del Mar. IMAS
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona
Correo electrónico: sgrau@imas.imim.es

Pharmacoeconomics of infection in the intensive care unit

The intensive care unit (ICU) services are areas that have a need for greater use of economic resources, including the frequent use of higher priced drugs, standing out among them those corresponding to antimicrobial agents. This situation has led many hospital sites to include the ICU within those units needing special monitoring in regards to the use of drugs and the introduction of cost-containment programs in the ICU. It is possible that indiscriminate restriction in the financial cost section aimed at antimicrobial agents may mean that these drugs may be prescribed more inappropriately, a practice that has been related with greater mortality of patients with severe infections. Thus, the pharmacoeconomics of infection in the ICU should be analyzed through the study of different aspects and not only from the strict analysis of direct cost of the antimicrobial agents. In the present review, the cost of infection in the ICU has been analyzed, contemplating a series of perspectives that are considered essential and demonstrating, at all times, that evaluation of the cost of acquiring the antimicrobial agent as the only element for its choice should be avoided. The analysis was made by evaluating cost of infection in the ICU, the strategies for the control of use and cost of antibiotics in the ICU, importance of adequate early empiric treatment, the costs associated with the development of bacterial resistances and pharmacoeconomic studies.

Key words:

Pharmacoeconomics. ICU. Infection. Pharmacoeconomic studies. Antibiotic policy. Early antibiotic treatment.

INTRODUCCIÓN

Con el paso del tiempo el sistema sanitario de los países desarrollados ha ido implicando cada vez más a los médicos en la gestión de los recursos económicos, tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio. Lógicamente, la necesidad del control de estos recursos es especialmente importante en áreas donde se dispone de alta tecnología, se llevan a

cabo intervenciones agresivas y monitorización continua de los pacientes, existe una elevada dotación de personal sanitario, imperan las necesidades clínicas y de fármacos de coste más elevado y los resultados, en ocasiones, son inciertos. Todas estas situaciones son comunes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Como medida de análisis de todas estas variables durante los últimos años ha emergido cada vez con más fuerza el área de la farmacoeconomía. Este término podría definirse como el de la economía de la salud dedicada al análisis y la determinación del impacto económico y coste-efectivo de las intervenciones farmacéuticas y farmacológicas¹. La farmacoeconomía se basa en la determinación de la forma de optimizar el resultado clínico de los pacientes con los recursos disponibles. Las UCI representan áreas con necesidad de mayores recursos económicos, incluyendo el uso frecuente de fármacos de coste más elevado, destacando, entre ellos, el correspondiente a antimicrobianos. En una encuesta multicéntrica elaborada en 63 hospitales españoles se observó que las UCI de los centros participantes presentaron los porcentajes más elevados de pacientes portadores de catéteres centrales y el tercer lugar atendiendo al número de pacientes sometidos a algún tipo de tratamiento antimicrobiano, frecuentemente en combinación, lo que se relacionó con costes sanitarios más elevados y con un mayor riesgo de consumo de fungibles, incomodidad para el paciente y prolongación del tiempo de enfermería asociado a la presencia de catéteres vasculares². Esta situación ha originado que muchos centros hospitalarios hayan incluido las UCI entre las Unidades de mayor vigilancia en cuanto al uso de fármacos y a la introducción de programas de contención de costes. Lamentablemente muchas de estas instituciones han focalizado sus esfuerzos en la reducción de los costes de antimicrobianos sin tener en cuenta las consecuencias que ello puede implicar³. Posiblemente una restricción indiscriminada en el coste de la partida económica destinada a los antimicrobianos puede llevar consigo una prescripción más inapropiada de estos fármacos, práctica que se ha relacionado con una mayor mortalidad de los pacientes con infecciones graves. El aumento en la prevalencia de determinados microorganismos multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina, enterobacteriáceas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), enterococos con sensibilidad disminuida a la vancomicina, conjuntamente con la morbilidad y mortalidad que llevan asociadas, representan un lastre considerable para los recursos económicos disponibles en el ámbito sanitario⁴⁻⁶. Por todo ello la farmacoeconomía de la infección en UCI debe analizarse desde la perspectiva de diversos aspectos y no únicamente desde el análisis distante del coste directo de los antimicrobianos:

- Valoración del coste de la infección en UCI.
- Estrategias para el control del uso y coste de los antibióticos en UCI.
- Importancia del tratamiento empírico adecuado precoz.
- Costes asociados con el desarrollo de resistencias bacterianas.
- Estudios farmacoeconómicos.

VALORACIÓN DEL COSTE DE LA INFECCIÓN EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Se han publicado diversos estudios en los que el coste de la infección en UCI ha constituido generalmente un objetivo secundario. Entre estas experiencias destacan las orientadas al análisis del impacto económico de las infecciones relacionadas con catéteres centrales o periféricos (tabla 1) y de las neumonías nosocomiales o relacionadas con ventilación mecánica. Una revisión tuvo como objetivo la estimación de las consecuencias clínicas y económicas de la infección precoz del catéter venoso central y de la utilidad potencial de los catéteres recubiertos de antimicrobianos⁵. Para efectuar el análisis se incluyó un total de 13 ensayos clínicos randomizados en los que se comparaban catéteres estándares frente a catéteres recubiertos con antimicrobianos. Once ensayos examinaron la incidencia de bacteriemia relacionada con catéter (BRC) y mostraron unas tasas que oscilaron entre el 2,1 y el 11,7%, con una estimación del 5,2% de incidencia acumulada (IC 95%: 3,9-6,5%). Otro estudio comparó los resultados clínicos y económicos asociados con el uso de catéteres impregnados de antisépticos frente a los estándares⁶. Se observó que la utilización de catéteres impregnados de antisépticos se relacionaba con una disminución en la incidencia de BRC y en los costes por catéter utilizado. En un análisis de sensibilidad multivariado se observó una reducción entre el 1,2 y el 3,4% en la BRC, una disminución de la mortalidad entre el 0,09 y el 0,78% y en los costes entre 68 y 391 \$. Previamente, Pittet et al.⁷ efectuaron un estudio caso-control en el que estimaron la mortalidad atribuible a la BRC y los costes asociados. Los pacientes con BRC que sobrevivieron tuvieron una estancia adicional en la UCI de 6,5 días. Pittet et al. efectuaron una estimación de estos costes para el año 1999 basándose en la evolución de la inflación, con una previsión de que alcanzaría los 44.864 \$. Sin embargo, otros autores situaron los costes de la BRC (tanto para catéter central como periférico) en sólo 6.005 \$, que puede duplicarse en caso de que el agente etiológico sea *Staphylococcus aureus*⁸. Otra experiencia de 3 años se basó en el análisis económico de 54 BRC confirmadas en una UCI médica y en otra UCI coronaria, con un total acumulado de 28 casos⁹. De los 54 pacientes incluidos, 12 (23%) sufrieron más de un episodio de BRC. El coste medio por episodio de BRC representó el 43% del coste total de la atención sanitaria al paciente durante el ingreso. Un estudio prospectivo, multicéntrico, caso-control pareado valoró la prolongación de la estancia hospitalaria, el uso de antibióticos, los costes y la mortalidad en pacientes con BRC hospitalizados en UCI mexicanas¹⁰. Un total de 1.615 pacientes ingresaron en las UCI durante el año y medio del estudio, de los que 172 (10,6%) desarrollaron una BRC. El número de días de hospitalización acumulado por los casos fue de 739 frente a 406 en el grupo control. El coste global de las BRC alcanzó 579.133 \$. El coste global adicional derivado del tratamiento antibiótico fue de 32.912 \$ y de 598 \$ por paciente-caso. El coste adicional global por costes variables relacionados fue de 146.622 \$ y de 2.666 \$ por caso de BRC, lo que representó 1.593.149 \$ para los casos frente a 955.648 \$ en los controles. Otro estudio va-

Tabla 1 Consecuencias clínicas y económicas de la bacteriemia relacionada con catéter venoso central

Estudio	Estudio/población	Consecuencias clínicas	Resultados clínicos	Consecuencias económicas	Resultados económicos
Saint et al. ⁵	Metaanálisis/pacientes hospital y UCI	Probabilidad de desarrollar BRC en pacientes con CVC (2-10 días)	5,2%	Coste atribuible a la BRC (año 1999)	6.005-9.738 \$
Veenstra et al. ⁶	Coste-efectividad/hospital	Mortalidad atribuible a BRC	4-20%	Costes médicos directos (año 1998)	336 frente a 532 \$
		Incidencia de BRC con catéter impregnado con antiséptico frente a catéter estándar	3 frente al 5,2%		
		Incidencia de mortalidad por BRC con catéter impregnado con antiséptico frente a catéter estándar	0,45 frente al 0,78%		
Pittet et al. ⁷	Caso-control/UCI	Mortalidad atribuible a BRC	15%	Coste adicional por BRC (1994)	28.690 \$
Shannon et al. ⁹	Estudio de costes/UCI	Mortalidad cruda en pacientes con BRC	41%	Coste adicional por BRC (2003)	91.733 \$
Higuera et al. ¹⁰	Caso-control pareado/UCI	Mortalidad atribuible por BRC	20%	Estancia media en la UCI (días) de los casos frente a los controles	13,4 frente a 7,34
				Coste adicional por BRC (2003)	7.260 \$

BRC: bacteriemia relacionada con catéter; CVC: catéter venoso central.

loró los costes y resultados de varias formas de síndromes sépticos, incluyendo el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y *shock* séptico, en particular aquellos asociados con infección en UCI¹¹. Se efectuó un estudio adicional en función de si la infección se había adquirido o no en la UCI. Se incluyó un total de 424 pacientes durante un período de 1 año. Los costes medios fueron de 26.256, 35.185 y 27.083 \$ para los pacientes con sepsis, sepsis grave y *shock* séptico, respectivamente. Los costes asociados a pacientes con sepsis adquirida en UCI fueron tres veces mayores que los que ya que la habían presentado previamente a su ingreso en esta Unidad. Un estudio epidemiológico de la sepsis grave en la Comunidad de Madrid fue diseñado para estimar su incidencia y mortalidad, así como el impacto en la estancia hospitalaria y los costes¹². Los datos fueron obtenidos a partir del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de la Comunidad de Madrid del año 2001. Se utilizaron datos procedentes de registros de altas hospitalarias, codificación según la Clasificación Internacional de las Enfermedades, 9.^a revisión Modificación (CIE 9-MC), al haber demostrado su utilidad en el estudio epidemiológico de la sepsis en general y de la sepsis grave en particular. Se identificaron 6.968 episodios de sepsis grave, sin especificar el lugar de adquisición, con una mortalidad del 33%, una media de estancia hospitalaria de 28 días y un coste estimado de 70 millones de €.

En cuanto a la neumonía nosocomial, se ha estimado que en EE.UU. se producen aproximadamente 300.000 casos/año, de 5-10 casos/1.000 ingresos hospitalarios, lo que es casi 20 ve-

ces más frecuente en pacientes ventilados y con unos costes adicionales por caso que pueden alcanzar los 50.000 \$^{13,14}. Dos estudios tuvieron como objetivo principal la estimación del coste atribuible a la neumonía por ventilación mecánica (NVM)^{15,16}. En el primero de ellos Warren et al.¹⁵ analizaron prospectivamente la incidencia de NVM y compararon los costes ocasionados por esta infección frente a pacientes ventilados sin infección. Durante los 2 años del estudio un total de 127 (15,5%) de 819 pacientes ventilados presentaron NVM. Estos pacientes presentaron un APACHE II más elevado al ingreso, requirieron un número mayor de intubaciones, hemodiálisis, traqueostomía, cateterización venosa central y tratamiento con corticoides que los que no se infectaron. Adicionalmente los pacientes con NVM presentaron más episodios de bacteriemia, una estancia en la UCI y en el hospital más prolongada, mayor mortalidad y unos costes hospitalarios más elevados que los pacientes sin infección (70.568 frente a 21.620 \$; $p < 0,001$). La aplicación de la regresión lineal, ajustada por los factores que podían afectar a los costes, estimó un coste atribuible al episodio de NVM de 11.897 \$ (IC 95%: 5.265-26.214 \$; $p < 0,001$). En el segundo estudio, Coanour et al.¹⁶ examinaron el coste atribuible a la NVM en una UCI traumatológica. Se incluyeron todos los pacientes que requirieron más de 1 día de ventilación mecánica. Un total de 70 pacientes con NVM fueron pareados frente a 70 controles que no presentaron esta infección, atendiendo a la edad y a la puntuación de gravedad. Se observó una estancia en la UCI más prolongada para los pacientes infectados y un número mayor de días de ventilación. Los costes derivados de

la atención en la UCI fueron diferentes entre ambos grupos, 82.195 \$ para los pacientes con NVM frente a 25.037 \$ en los controles ($p < 0,05$). La mayoría del exceso en los costes se derivó de la prolongación de la estancia en la UCI (1.861 \$ por día). En el análisis final se estimó que cada episodio de NVM originaba un coste de 57.000 \$.

ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL DEL USO Y COSTE DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Recientemente la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Americana de Epidemiología Sanitaria publicaron unas recomendaciones para mejorar el uso de los antibióticos¹⁷. En la tabla 2 se muestran las estrategias propuestas en este documento, así como el grado y la fuerza de evidencia para cada una de ellas. Adicionalmente se han descrito algunas experiencias en UCI que también han perseguido el mismo objetivo. En una de ellas los responsables de calidad de un hospital EE.UU. desarrollaron un proyecto con objetivos cualitativos y cuantitativos que incluyeron la promoción de la cultura de la salud, la promoción del trabajo en equipo y la obtención de resultados sanitarios, espirituales y financieros óptimos para los pacientes ingresados en dicho hospital¹⁸. Las estrategias se basaron esencialmente en el pase de visita con equipo multidisciplinario, el análisis del flujo de admisiones hospitalarias, la aplicación de buenas prácticas médicas basadas en la evidencia científica y la introducción de cambios de cultura, principalmente enfocada en considerar la opinión de cada una de las personas implicadas en el proyecto. Los resultados de la aplicación de estas estrategias se relacionaron con una disminución de las NVM,

bacteriemias, infecciones urinarias, así como en los costes durante el período inicial y posterior a la implantación de las medidas descritas anteriormente. Otro estudio tuvo como objetivo la evaluación del impacto de la toma de muestras para el seguimiento de portadores de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en la tasa de infección por este microorganismo y en los costes tras su aplicación en una UCI médica y otra quirúrgica, además de en tres Unidades de hospitalización¹⁹. Tras aplicar esta estrategia se observó una disminución en la tasa de infecciones por SARM en las tres áreas donde fue implantada, desde 6,1 infecciones por 1.000 estancias-día en el período previo a su implantación hasta 4,1 infecciones por 1.000 estancias-día en el posterior ($p = 0,01$). Estas diferencias mantuvieron su potencia estadística cuando sólo se contemplaron las infecciones nosocomiales por SARM (4,5 frente a 2,8 infecciones por 1.000 ingresos-día; $p < 0,01$). La implantación de este programa se relacionó con una disminución de 19.714 \$/mes en los costes de las UCI. Un estudio antes-después evaluó el impacto de una estrategia para reducir el tratamiento antibiótico de la neumonía en una UCI neuroquirúrgica. Se introdujo un protocolo en el que se recomendó una reducción en el tratamiento de la neumonía nosocomial desde 14 hasta 7 días y de la neumonía comunitaria desde 10 hasta 5 días²⁰. Se analizó el impacto en el uso de los antibióticos mediante el estudio de las DDD/1.000 pacientes-día antes y después de la intervención. Tras la aplicación del protocolo la evolución del consumo de antibióticos dio lugar a un aumento en el uso de penicilinas solas y asociadas a inhibidores de las betalactamasas en detrimento, principalmente, del de cefalosporinas tanto de segunda como de tercera generación. Otras medidas que se han relacionado con resultados satisfactorios han consistido en la implantación de intervenciones basadas en la evidencia médica²¹. Esta experiencia se basó en la formación de un grupo multidisciplinario de facultativos que monitorizó regularmente las medidas recomendadas y su impacto en la prevención de la NVM y las BRC a través de la introducción de cambios de costumbres en la práctica clínica rutinaria. Se estimó que las medidas implantadas resultaron en un ahorro que osciló entre 1 y 2,3 millones de \$. Un estudio efectuado en una UCI neonatal valoró el impacto de la administración de gentamicina en dosis única diaria frente a la administración de este aminoglucósido en dos dosis por día²². Un total de 55 pacientes fueron randomizados para recibir en 27 casos gentamicina en dosis única diaria frente a 28 en dos dosis por día. El régimen de administración en dosis única diaria se relacionó con una mayor obtención de concentraciones en los márgenes considerados terapéuticos, una menor necesidad de monitorización de niveles de gentamicina en tratamientos de corta duración y menores costes hospitalarios relacionados con el tratamiento antibiótico. Recientemente se analizaron los resultados de un estudio prospectivo antes-después sobre el impacto de la aplicación de un protocolo sobre sepsis en un hospital de EE.UU.²³. El protocolo estudiado fue desarrollado basándose en los criterios del *Surviving Sepsis Campaign*²⁴. Se efectuó un análisis inicial sobre aspectos como la adecuación y el retraso en la administración del tratamiento antibiótico, la utilización de

Tabla 2

Estrategias para mejorar la política de antibióticos y el grado y la fuerza de evidencia de su aplicación

Estrategia	Evidencia
Auditorías prospectivas	A-I
Política restrictiva	B-II
Formación	B-II
Rotación de antibióticos	C-II
Órdenes específicas de antibióticos	B-II
Terapia combinada	C-II
Desescalonamiento	A-II
Optimización de dosis	A-II
Terapia secuencial	A-III
Órdenes médicas informatizadas	B-II
Programas informáticos	B-II
Información de Microbiología	A-III
Intervenciones de prescripciones	B-III

expansores del plasma, el papel de los vasopresores e inotrópicos, indicaciones para la administración de transfusiones y el uso de fármacos como drotrecogina α y corticoides que fueron publicados previamente²³. Con posterioridad se efectuó un análisis sobre los costes hospitalarios basándose en la revisión y cálculo de toda la partida económica implicada en el estudio clínico previo²⁵. Los resultados de este análisis mostraron que el cumplimiento de un protocolo de sepsis no sólo mejoraba la tasa de mortalidad, sino que se traducía en un ahorro sustancial en los costes hospitalarios (21.985 frente a 16.103 \$; $p=0,008$, antes y después de la aplicación del protocolo). La aplicación de terapia secuencial, desde la administración intravenosa hasta la oral, se ha relacionado con una disminución en la estancia hospitalaria. Recientemente se analizaron los efectos adversos relacionados con la administración de fármacos por vía intravenosa a pacientes críticos²⁶. Los resultados mostraron una prolongación de la estancia hospitalaria y un incremento en los costes hospitalarios como consecuencia de los efectos adversos relacionados con esta práctica.

IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO ADECUADO PRECOZ

Desde hace varios años se ha publicado un número importante de estudios en los que se ha demostrado la relación entre el tratamiento empírico adecuado y una menor tasa de mortalidad. Kollef et al. evaluaron la posible relación entre el tratamiento antibiótico inadecuado de infecciones nosocomiales y comunitarias y un aumento en la mortalidad en pacientes que requerían ingreso en UCI²⁷. Se observó una mayor inadecuación en el tratamiento antibiótico en pacientes con infección nosocomial desarrollada después de una comunitaria, seguida de infecciones nosocomiales y, por último, de las comunitarias ($p<0,001$). La aplicación del análisis de regresión logística en la cohorte de pacientes infectados demostró que la administración previa de antibióticos (OR: 3,30; IC 95%: 2,88-4,23; $p<0,0019$), la presencia de bacteriemia (OR: 1,88; IC 95%: 1,52-2,32; $p=0,003$), un valor mayor de APACHE II (OR: 1,04; IC 95%: 1,03-1,05; $p=0,002$) y una edad menor (OR: 1,01; IC 95%: 1,01-1,02; $p=0,012$) se asociaron independientemente con la administración inadecuada de antibióticos. La mortalidad hospitalaria de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico inadecuado fue del 52,1%, valor estadísticamente mayor que el 12,2% observado en la cohorte de pacientes que recibieron tratamiento adecuado (RR: 4,26; IC 95%: 3,52-5,15; $p<0,001$). En un estudio efectuado en UCI médicas y quirúrgicas de 30 hospitales españoles, Álvarez-Lerma evaluó la frecuencia y los motivos de cambio de tratamiento antibiótico empírico indicado en neumonías adquiridas en UCI²⁸. De los 16.872 pacientes incluidos inicialmente, 530 desarrollaron 565 episodios de neumonía después de su ingreso en UCI. Se prescribieron antibióticos empíricos en 490 (86,7%) episodios. En 214 (43,7%) casos se modificó el tratamiento antibiótico empírico debido al aislamiento de microorganismos frente a los que dicho tratamiento no presentaba cobertura en 133 (62,1%) casos, ausencia de respuesta clínica

en 77 (36%) casos y al desarrollo de resistencias en 14 (6,6%) casos. El análisis multivariado mostró como factores asociados a la modificación del tratamiento antibiótico empírico el aislamiento de microorganismos frente a los que dicho antibiótico no presentaba cobertura (RR: 22,02; IC 95%: 11,54-42,60; $p<0,0001$), la administración de más de un antibiótico (RR: 1,29; IC 95%: 1,02-1,65; $p=0,021$) y el uso previo de antibióticos (RR: 1,22; IC 95%: 1,08-1,39; $p=0,0018$). La mortalidad atribuible en pacientes con tratamiento antibiótico empírico adecuado fue del 16,2 frente al 24,7% en los que se consideró inadecuado ($p=0,034$). Tres estudios distintos incluyeron entre sus objetivos el análisis del impacto de la terapia empírica adecuada en la mortalidad en pacientes con NVM ingresados en UCI²⁹⁻³¹. En todos ellos se observó una relación entre el retraso de la terapia antibiótica adecuada y un aumento de la mortalidad (fig. 1). El impacto de la adecuación de la terapia antimicrobiana ha sido objeto de varios estudios que han incluido a pacientes con bacteriemia. Un estudio retrospectivo evaluó la evolución de las bacteriemias durante varios años, incluyendo un total de 843 episodios correspondientes a 707 pacientes³². La terapia antibiótica adecuada se evaluó al inicio de la terapia empírica tras el conocimiento de la positividad del hemocultivo y cuando se dispuso del resultado del antibiograma. Un 78% de los pacientes recibieron tratamiento antibiótico adecuado en alguno de los tres puntos del estudio, situación que se relacionó con una menor mortalidad. El análisis multivariado mostró como factores independientes de influencia en el resultado de la terapia la edad (RR: 1,80), el microorganismo aislado (RR: 2,27), el foco de la bacteriemia (RR: 2,86), la existencia de factores predisponentes (RR: 1,98), la tensión arterial (RR: 2,29), la temperatura (RR: 2,04) y la adecuación del antibiótico prescrito (RR: 2,72). Otro estudio analizó si la adecuación del tratamiento antimicrobiano, definida como la demostración de que el aislamiento microbiológico era sensible al

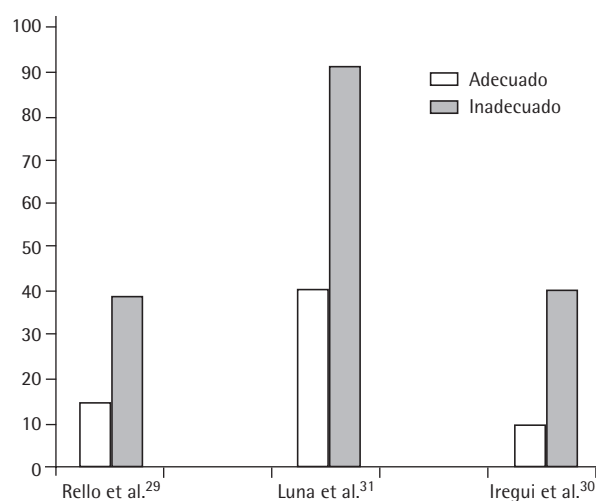


Figura 1 Mortalidad (%) en pacientes con neumonía por ventilación mecánica en función de la adecuación del tratamiento antibiótico inicial.

antibiótico prescrito, mejoraba la supervivencia en pacientes con bacteriemia³³. Se aplicó un diseño prospectivo, observacional y de cohortes de 7 años incluyendo a 2.158 pacientes. La mortalidad en el grupo que recibió tratamiento empírico adecuado fue del 20 frente al 34% en el considerado inadecuado ($p=0,0001$). En el análisis estratificado se observó una mayor mortalidad en los pacientes con tratamiento empírico inadecuado en todos los estratos estudiados, siendo incluso mayor en pacientes con *shock* séptico (OR: 1,6; IC 95%: 1,0-2,7). El mayor beneficio de la adecuación antibiótica se observó en la población pediátrica (OR: 5,1; IC 95%: 2,4-10,7). El análisis de regresión logística mostró que la prescripción de un tratamiento antibiótico inadecuado fue un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR: 1,6; IC 95%: 1,3-1,9). La relación entre terapia antibiótica adecuada y resultado clínico fue también evaluada en un estudio en pacientes ingresados en una UCI médica y una UCI quirúrgica³⁴. Al igual que en los estudios anteriores, la mortalidad fue mayor en aquellos pacientes que recibieron una terapia empírica inadecuada (61,9 frente a 28,4%; RR: 2,18, IC 95%: 1,77-2,69; $p<0,001$). La prueba de Spearman mostró una fuerte correlación entre las tasas de inadecuación terapéutica para la cobertura de determinados microorganismos y la tasa de mortalidad ($r^2=0,8287$; $p=0,006$). El análisis de regresión logística demostró, asimismo, que las infecciones del torrente sanguíneo por *Candida* spp., la administración previa de antibióticos en el mismo ingreso, la disminución de los valores de albúmina sérica y un mayor número de días de cateterización venosa central se asociaron independientemente con la administración de tratamientos antibióticos inadecuados.

COSTES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE RESISTENCIAS BACTERIANAS

Diversos estudios han analizado el impacto de las resistencias bacterianas en los costes hospitalarios. Recientemente se publicó una revisión extensa sobre este tema que aborda estos aspectos e incluye algunos estudios que han mostrado resultados contradictorios³⁵. Un estudio efectuado en EE.UU. analizó si la infección precoz por BGN resistentes se asociaba con un mayor coste hospitalario cuando se comparaba con la infección por BGN sensibles³⁶. Los resultados mostraron que la infección por BGN resistentes durante los primeros 7 días de hospitalización fue un factor predictor independiente de aumento de los costes, con un coste medio incremental de 11.075 \$ (IC 95%: 3.282-20.099 \$). En otro estudio se observó que el coste relacionado con las infecciones causadas por cepas productoras de BLEE, exceptuando las causantes de infecciones urinarias, fue 1,7 veces más elevado que el ocasionado por las cepas no productoras de estas enzimas³⁷. La presión de colonización por *Clostridium difficile* en el rango alto de duración de exposición fue un factor de riesgo independiente de adquisición de la enfermedad por este microorganismo en UCI³⁸. La aplicación del análisis univariado mostró un aumento de los costes en UCI desde 6.028 hasta 11.353 \$ ($p<0,001$) en pacientes con infección por *C. difficile* adquirida en esta Unidad.

ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

La farmacoeconomía ocupa un lugar creciente en la racionalización de las decisiones de la sanidad pública y de las elecciones terapéuticas. Los conceptos de beneficio, eficacia, efectividad, eficiencia y utilidad deben distinguirse con claridad. Habitualmente la valoración económica del tratamiento antimicrobiano de las infecciones se ha abordado desde dos puntos distintos³⁹. Por una parte existen experiencias relacionadas con la evaluación de los costes médicos directos del tratamiento, mientras que otras más rigurosas han incluido análisis farmacoeconómicos que han comparado diversas alternativas para el tratamiento de una infección determinada.

La descomposición de los costes hospitalarios lleva consigo la separación de los costes directos (médicos y no médicos), indirectos o intangibles, los costes fijos y los variables⁴⁰. Asimismo deben considerarse los costes derivados de las reacciones adversas, los de la estancia hospitalaria, etc. (fig. 2). El criterio farmacoeconómico principal en Medicina es la relación coste-efectividad y no el coste de adquisición de un fármaco determinado. Los factores que influyen en la selección de un antimicrobiano tienen relación con la eficacia demostrada en estudios bien diseñados, con su perfil de toxicidad y con su coste. Únicamente cuando la eficacia y toxicidad de dos alternativas son similares, el coste debería ser el factor que podría decantar la elección final. Cuando se diseñan estudios farmacoeconómicos con antimicrobianos, se ha de diferenciar el coste atribuible a la infección del relacionado con otras causas. En ocasiones, y principalmente en pacientes críticos, esta disociación es muy compleja. Por otra parte, otro factor esencial en la modelización de los estudios farmacoeconómicos se deriva del impacto del coste de la estancia hospitalaria. La relación entre el tratamiento antimicrobiano y la estancia hospitalaria derivada de la infección debería incluir el número de días en el hospital como consecuencia del tratamiento antimicrobiano inicial, del tratamiento antimicrobiano de rescate

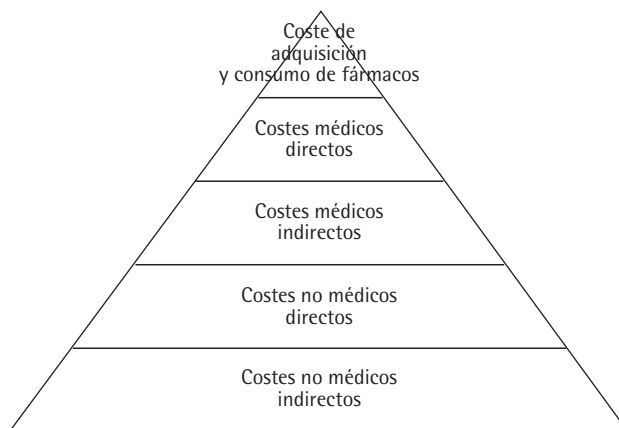


Figura 2 Pirámide de las variables principales que hay que considerar en los estudios farmacoeconómicos.

y del de los efectos adversos relacionados con el tratamiento antimicrobiano. En farmacoeconomía es esencial la diferenciación entre el coste de la estancia en UCI del relacionado con la estancia en otras Unidades de hospitalización. En la tabla 3 se muestran algunos de los factores principales que deberían tenerse en cuenta por su impacto potencial en los costes hospitalarios. A pesar de que existe cierta cultura de la contención de los costes a través del seguimiento único de la evolución de los costes de adquisición de los antimicrobianos, la estancia hospitalaria y la estancia hospitalaria en UCI tienen un impacto mucho más importante en los recursos económicos hospitalarios⁴¹. Se ha publicado un número limitado de estudios farmacoeconómicos diseñados específicamente para pacientes críticos. Tal como se ha indicado anteriormente, el coste de adquisición de los antimicrobianos ha demostrado no ser el factor más relevante en la valoración de los costes para el tratamiento de determinadas infecciones. Así, Shorr et al. diseñaron un estudio con el objetivo de determinar la razón coste-efectividad incremental del linezolid frente a vancomicina en el tratamiento de la NVM por *S. aureus*⁴². Para ello se desarrolló un modelo de análisis de decisión tomando como referencia un análisis retrospectivo⁴³ de dos estudios prospectivos^{44,45}. Se tomó como perspectiva la supervivencia a los 28 días. Los años de vida ganados ajustados a la calidad (AVAC) representaron el segundo objetivo. Los resultados mostraron el linezolid como la alternativa más coste-efectiva a pesar de presentar unos costes de adquisición más elevados. El coste incremental por AVAC ganado fue aproximadamente de 30.000 \$, valor considerado aceptable en

EE.UU. frente al umbral de 100.000 \$. Un análisis similar, tomando como referencia el Sistema Nacional de Salud de España, fue publicado con posterioridad⁴⁶. Los resultados mostraron el linezolid como la alternativa más coste-efectiva en el tratamiento de la NVM en España, con un coste adicional por AVAC que se situó por debajo del umbral de 30.000 €, considerado aceptable en España para los nuevos tratamientos.

CONCLUSIONES

La farmacoeconomía de la infección en UCI debe abordarse desde diversos aspectos. Por una parte, una variación en el coste de una infección en UCI puede considerarse un primer indicador de una situación que debe estudiarse en mayor profundidad, analizando otros factores que pueden tener influencia en este hallazgo. Entre ellos destacan, más allá del coste de adquisición de un antimicrobiano determinado, los costes derivados de la estancia hospitalaria, con especial atención a la de UCI, los costes originados por las complicaciones habituales en pacientes críticos, así como el coste derivado de las resistencias bacterianas. Este último constituye un factor que debe estudiarse más ampliamente, ya que la asociación de mortalidad y/o morbilidad a la infección por microorganismos resistentes no es una tarea fácil debido a la existencia de múltiples variables de confusión. Por ello el coste atribuido a la multiresistencia podría estar sobreestimado. La elaboración de estudios farmacoeconómicos con nuevos fármacos es esencial. Estos estudios deberían validarse en los sistemas de salud de cada país, ya que los resultados procedentes de los análisis farmacoeconómicos podrían no ser extrapolables a determinados ámbitos sanitarios. Finalmente, la aplicación de estrategias para el control del uso y del coste de los antibióticos en UCI, así como la prescripción de un tratamiento empírico adecuado precoz, principalmente en pacientes críticos, pueden tener un impacto importante en la contención de los costes hospitalarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chalfin DB. Pharmacoeconomic investigations in intensive care. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:460-3.
2. Gutiérrez Zufiaurre MN, García Rodríguez JA. Encuesta multicéntrica nacional sobre utilización de antibióticos intravenosos. *Rev Esp Quimioterap* 2006;19:349-56.
3. Birmingham MC, Hasset JM, Schentag JJ, Paladino JA. Assessing antibacterial pharmacoeconomics in the intensive care unit. *Pharmacoeconomics* 1997;12:637-47.
4. Shorr AF. Epidemiology and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacoeconomics* 2007;25:751-68.
5. Saint S, Veenstra DL, Lipsky BA. The clinical and economic consequences of nosocomial central venous catheter-related infection: are antimicrobial catheters useful? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:375-80.

Tabla 3	Estrategias para reducir el coste del tratamiento antimicrobiano
Fallo terapéutico	Optimizar las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas (PK-PD). Evitar el uso de antimicrobianos con limitada penetración tisular, etc.
Estancia hospitalaria	Conocer el mapa epidemiológico local para mejorar la elección del tratamiento empírico más adecuado
Administración	Aplicar terapia secuencial desde la vía i.v. hasta la oral
Efectos adversos	Evitar los antimicrobianos con perfil de seguridad más desfavorable. Evitar aquellos agentes que se relacionen con selección de microbiota resistente
Determinación de niveles plasmáticos	Evitar los antimicrobianos que requieran monitorización de niveles para optimizar su eficacia o para evitar la aparición de toxicidad
Coste del fármaco	Tiene un impacto limitado respecto al coste total, pero puede ser importante en el contexto de los costes del Servicio de Farmacia hospitalaria

6. Veenstra DL, Saint S, Sullivan S. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999;282:554-60.
7. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in the critically ill. *JAMA* 1994;272:1819-20.
8. Arnow PM, Quimosing EM, Beach M. Consequences of intravascular catheter sepsis. *Clin Infect Dis* 1993;16:778-84.
9. Shannon RP, Patel B, Cummins D, Shannon AH, Ganguli G, Lu Y. Economics of central line-associated bloodstream infections. *Am J Med Qual* 2006;21(Suppl. 6):7S-16.
10. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, Martínez Soto J, Castañón J, Franco G, et al. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico city intensive care units: a prospective, matched analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:31-5.
11. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:1464-71.
12. Íñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarriá-Santamera A. Epidemiología y costes de la sepsis grave en Madrid. Estudio de altas hospitalarias. *Med Intensiva* 2006;30:197-203.
13. McEachern R, Campbell GD. Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:761-79.
14. George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Clin Chest Med* 1995;1:29-44.
15. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, Kollef MH, Hollenbeak CS, Cox MJ, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003;31:1312-7.
16. Cocanour CS, Ostrosky-Zeichner L, Peninger M, Garbade D, Tidemann T, Domonoske BD, et al. Cost of a ventilator-associated pneumonia in a shock trauma intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2005;6:65-72.
17. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
18. Jain M, Miller L, Belt, D, King D, Berwick DM. Decline in ICU adverse events, nosocomial infections and cost through a quality improvement initiative focusing on teamwork and culture change. *Qual Saf Health Care* 2006;15:235-9.
19. Clancy M, Graepler A, Wilson M, Douglas I, Johnson J, Savor Price C. Active screening in high-risk units is an effective and cost-avoidant method to reduce the rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:1009-17.
20. Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, et al. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1148-54.
21. Hatler C, Mast D, Corderella J, Mitchell G, Howard K, Aragón J, et al. Using evidence and process improvement strategies to enhance healthcare outcomes for the critically ill: a pilot Project. *Am J Crit Care* 2006;15:549-55.
22. Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, Stolpman NM, Kawato K, Hall DM. Once versus twice-daily gentamicin dosing in neonates ≥ 34 weeks' gestation: cost-effectiveness analyses. *Pediatrics* 1999; 103:594-8.
23. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. A before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707-13.
24. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
25. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007;35:1257-62.
26. Nuchols TK, Paddock SM, Bower AG, Rothschild JM, Fairbanks RJ, Carlson B, et al. Costs of intravenous adverse drug events in academic and nonacademic intensive care units. *Med Care* 2008;46:17-24.
27. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections. *Chest* 1999;115:462-74.
28. Álvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996;22:387-94.
29. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:196-200.
30. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-8.
31. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111:676-85.
32. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
33. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244: 379-86.
34. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
35. Grau S, Ferrández O. Coste de la resistencia en el ámbito hospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin, Monogr* 2006;5:30-8.
36. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, et al. Cost of gram-negative resistance. *Crit Care Med* 2007; 35:89-95.
37. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau D. Impact of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:1226-32.
38. Lawrence SJ, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:123-30.

39. Álvarez-Lerma F, Grau S, Gracia-Arnillas MP. Gram-positive cocci infections in intensive care. *Drugs* 2006;66:751-68.
40. Zambrowski JJ. Pharmaco-économie du traitement des infections sévères en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000; 19:430-5.
41. Bauer TT, Welte T, Ernen C, Schlosser BM, Thate-Waschke I, De Zeeuw J, et al. Cost analyses of community-acquired pneumonia from the hospital perspective. *Chest* 2005; 128:2238-46.
42. Shorr AF, Susla GM, Kollef MH. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. *Crit Care Med* 2004;32:137-43.
43. Kollef MH, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Wunderink RG. Clinical cure and survival in gram-positive ventilator associated-pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004;30:388-94.
44. Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH, Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003;25:980-92.
45. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R, Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospital patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:402-12.
46. Grau S, Álvarez-Lerma F, Del Castillo A, Neipp R, Rubio-Terrés C. Cost-effectiveness analysis of the treatment of ventilator-associated pneumonia with linezolid or vancomycin in Spain. *J Chemother* 2005;17:203-11.