

Santiago Grau¹,
Pablo Rebollo²,
Jesús Cuervo²,
Shirley Gil-Parrado³

Evaluación farmacoeconómica de daptomicina como terapia de primera línea en el tratamiento de bacteriemia e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos causadas por microorganismos grampositivos en España

¹Departamento de Farmacia del Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

²BAP Health Outcomes Research, Oviedo

³Departamento médico, Novartis Farmacéutica S.A., Barcelona

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficiencia de daptomicina como tratamiento de primera línea (D) frente a su uso como tratamiento de rescate tras fallo con vancomicina (V→D) o linezolid (L→D) en la terapia de bacteriemia e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (lcPTB) causadas por microorganismos grampositivos.

Métodos: Análisis coste-efectividad de 161 pacientes con bacteriemia y 84 lcPTB procedentes de 27 hospitales españoles participantes en el estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo EUCORE. Los costes directos médicos se registraron desde la primera dosis de tratamiento hasta su finalización o exitus. Se aplicó un análisis probabilístico de Monte Carlo para costes (distribución log-normal) y efectividad (distribución normal).

Resultados: No se encontraron diferencias significativas en la efectividad de las distintas alternativas pero sí en los costes totales por paciente. En el análisis de sensibilidad, se confirmó que en bacteriemia e lcPTB la alternativa D fue dominante sobre L→D entre el 44,2% - 62,1% y del 48,2 - 67,5%, respectivamente. Respecto a D vs V→D, en bacteriemia la alternativa D fue dominante entre el 29,2% - 33,2% de las simulaciones y en lcPTB entre 48,2% - 59,3%.

Conclusiones: Daptomicina como tratamiento de primera línea es la alternativa dominante sobre daptomicina como terapia de rescate tras fracaso de linezolid tanto en bacteriemia como en lcPTB. Daptomicina también es la alternativa dominante en lcPTB como tratamiento de primera línea sobre daptomicina como rescate tras el fallo de vancomicina, mientras que en bacteriemia su uso en primera línea es similar en efectividad e implica costes menores.

PALABRAS CLAVE:

Daptomicina, vancomicina, linezolid, coste-efectividad, bacteriemia, infección complicada de piel y tejidos blandos.

Correspondencia:
Dr. Santiago Grau
Departamento de Farmacia.
Hospital del Mar - 08003 Barcelona, España.
Teléfono: 0034 932 248 300
Correo electrónico: SGrau@parcdesalutmar.cat

Pharmacoeconomic assessment of daptomycin as first-line therapy for bacteraemia and complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive pathogens in Spain

ABSTRACT

Objective: To assess the efficiency of daptomycin as first-line therapy (D) versus daptomycin as salvage therapy after vancomycin (V→D) or linezolid (L→D) failure in gram-positive bacteraemia and complicated skin and skin-structure infections (cSSTIs).

Methods: Cost-effectiveness analysis of 161 bacteraemia and 84 cSSTIs patients comparing the above mentioned therapeutic alternatives was performed using the data from 27 Spanish hospitals involved in the EUCORE study. Direct medical costs were considered. Patients were observed from the first antibiotic dose for infection until either the end of daptomycin therapy or exitus. A multivariate Monte Carlo probabilistic sensitivity analysis was applied for costs (lognormal distribution) and effectiveness (normal distribution).

Results: In terms of effectiveness there were no statistical differences between groups but referring total costs per patient, there were significant differences. Sensitivity analysis confirmed that D dominates over L→D between 44.2%-62.1% of simulations in bacteraemia and between 48.2%-67.5% in cSSTIs. In comparison to V→D, D dominance was detected in 29.2%-33.2% of simulations in bacteraemia and between 48.2%-59.3% in cSSTIs.

Conclusions: Daptomycin as first-line therapy dominates over daptomycin as salvage therapy after linezolid failure both in bacteraemia and cSSTIs. Comparing daptomycin as first-line therapy with its use after vancomycin failure, in cSSTIs the former is dominant. In bacteremia daptomycin as first line therapy is as effective as daptomycin as salvage therapy after vancomycin failure and implies lower costs.

KEYWORDS:

Daptomycin, vancomycin, linezolid, cost-effectiveness, bacteraemia, complicated skin and soft tissue infections.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la creciente incidencia de infecciones por microorganismos grampositivos representa un problema de primer orden en los sistemas sanitarios¹. Los índices de morbi-mortalidad asociados a estas infecciones así como los crecientes costes del tratamiento de los pacientes afectados han llevado consigo la necesidad de aumentar los esfuerzos para el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos^{2,3} y la aplicación de estrategias socio-sanitarias de carácter preventivo⁴.

Entre las infecciones producidas por microorganismos grampositivos, las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (lcPTB)^{5,6} así como las bacteriemias⁷ son muy frecuentes en los pacientes hospitalizados. Además, la emergencia de las infecciones causadas por patógenos con sensibilidad disminuida a los antibióticos de uso habitual como los *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), es otro factor relevante a considerar debido a las complicaciones clínicas asociadas y también porque requieren normalmente tratamientos más prolongados⁸⁻¹².

Durante los últimos años, la vancomicina ha sido el antibacteriano más eficaz contra el SARM siendo considerado el tratamiento de elección en estos casos. Sin embargo, se han evidenciado resultados subóptimos en algunos casos¹³. Además, la aparición de nuevas moléculas como daptomicina y linezolid que han conseguido tratar con éxito las infecciones por grampositivos, especialmente cuando se hallan implicadas determinadas cepas de SARM, posibilitan nuevas alternativas de tratamiento que completan el arsenal terapéutico disponible^{5,8,9,14-16}.

Con el objetivo de poder evaluar las distintas opciones terapéuticas existentes en infecciones por microorganismos grampositivos, los análisis farmacoeconómicos de coste-efectividad realizados a partir de registros post-autorización son interesantes ya que aportan un análisis comparativo de los resultados clínicos (efectividad) de las distintas alternativas a estudio y además, permiten poner en relación esos beneficios con los costes en que se incurre con cada una de esas alternativas en condiciones de práctica clínica real¹⁷. Esta información es por tanto muy útil no sólo para los especialistas sino también para los gestores de los recursos sanitarios. En esta línea de investigación, el objetivo del estudio es realizar un estudio de coste-efectividad de tres posibilidades terapéuticas relacionadas con el uso de daptomicina en condiciones de práctica clínica real para el tratamiento de bacteriemias e lcPTB. En especial, se compara la eficiencia de aplicar el tratamiento de estas infecciones con daptomicina en primera línea con su aplicación tras el fallo con vancomicina o linezolid en infecciones producidas por microorganismos grampositivos tomando como referencia el Sistema Sanitario de España.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo se han analizado los datos clínicos de los pacientes que fueron incluidos en 27 hospitales de diferentes CCAA en el marco del proyecto EUCORE¹⁸ (European Cubi-

cin® Outcomes Registry and Experience for the Treatment of Serious Gram-positive Infections). Este estudio multinacional, observacional, retrospectivo, post-autorización se desarrolló con el fin de estudiar el uso de la daptomicina en práctica clínica real, sus resultados clínicos comparados con otros tratamientos y también comparar su efectividad como tratamiento de primera línea o como terapia de rescate en infecciones complicadas producidas por microorganismos grampositivos. El protocolo del estudio EUCORE fue aprobado por los Comités Éticos de Investigación Clínica de los centros participantes y se llevó a cabo de acuerdo a las normas de actuación definidas por la Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki.

PACIENTES INCLUIDOS

De acuerdo a los objetivos de esta publicación se ha analizado la información clínica de una muestra del total de pacientes incluidos en el estudio EUCORE que cumplieran las características que se indican a continuación. De esta forma, se consideraron de forma exclusiva los pacientes evaluados entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de julio de 2009 que cumplieran además los siguientes criterios: pacientes adultos (edad \geq 18 años) que presentaban lcPTB o bacteriemia producidas por microorganismos grampositivos y que habían recibido al menos una dosis de daptomicina con independencia de que el tratamiento fuera aplicado como tratamiento de primera línea (D) o como rescate después de detectar un fracaso clínico con vancomicina (V→D) o con linezolid (L→D). Así, se revisaron las historias clínicas de 245 pacientes, 161 habían presentado algún episodio de bacteriemia y 84 lcPTB.

Las variables socio-demográficas y clínicas recogidas fueron las siguientes: edad, sexo, peso, diagnóstico clínico, tipo de patógeno y sensibilidad frente a los antibióticos utilizados habitualmente, tipo de bacteriemia (complicada¹⁴ si la duración del tratamiento era superior a 28 días), tipo de lcPTB, comorbilidades, efectos adversos del tratamiento, diálisis, uso de catéter, aclaramiento de creatinina, neutropenia y el resultado clínico de la intervención. Los eventos adversos (EA) fueron clasificados de acuerdo a los criterios de la U.S. Food and Drug Administration¹⁹. Por su parte, la efectividad de cada estrategia farmacológica se evaluó en términos de éxito cuando se conseguía la curación de la infección o una mejoría clínicamente significativa. Por el contrario, tanto los casos no evaluados como los que dieron lugar a un resultado desconocido o incierto se clasificaron como fracasos.

ANÁLISIS ECONÓMICO

Con el fin de poder obtener resultados específicos para cada grupo de tratamiento, se llevó a cabo un análisis coste-efectividad de la prescripción de daptomicina como tratamiento de primera línea frente a las alternativas anteriormente mencionadas tanto para bacteriemia como para las lcPTB. La perspectiva del análisis centrada en el Sistema Nacional de Salud fue común en ambas infecciones y en consecuencia sólo se tuvo-

ron en cuenta los costes directos sanitarios. Respecto al horizonte temporal del análisis, se realizó un seguimiento y registro de todos los consumos de recursos empleados en los pacientes incluidos desde que recibieron la primera dosis de tratamiento para tratar la infección hasta que finalizaban el tratamiento o fallecían. De esta forma, se pudo recoger información exhaustiva de todos los tratamientos y recursos implicados durante el tratamiento de la infección así como su resultado.

Los recursos sanitarios fueron registrados a nivel de paciente con el objeto de permitir establecer comparaciones exhaustivas entre las alternativas. Se incluyeron los siguientes: medicación en el hospital, tratamiento ambulatorio con daptomicina, monitorización del tratamiento con vancomicina y la duración de la estancia hospitalaria (en planta o en la unidad de cuidados intensivos -UCI-). La duración de la estancia hospitalaria se calculó desde el diagnóstico de la infección en el hospital hasta la finalización del episodio. Además, en los grupos V→D y L→D, la estancia previa al tratamiento con daptomicina (cuando se inició el tratamiento que originó posteriormente el rescate con este antibiótico) se estimó teniendo en cuenta el número de días que los pacientes seguían el tratamiento de primera línea (vancomicina o linezolid) para el episodio de infección. Únicamente se consideraron los días relativos al episodio de bacteriemia o IcPTB que originaron la necesidad de intervención con alguno de los tratamientos incluidos en el estudio.

Los costes se calcularon imputando a las unidades de cada recurso sanitario el coste publicado en las bases de datos BOT²⁰ y e-salud²¹. En caso del tratamiento con vancomicina, se asumió un coste de 0,00 euros en la medicación y, además, un coste fijo de una hora de enfermería para la monitorización de cada paciente (20,70 euros). Por otro lado al tratamiento con daptomicina se le imputó un coste diario de 100,00 euros y 87,86 euros al tratamiento con linezolid (600 miligramos/12 horas). Además, el tratamiento administrado para otras patologías concomitantes se asumió dentro del coste de la estancia hospitalaria en todos los grupos. Respecto al coste de la estancia hospitalaria, cada día en UCI sumó 1.085,80 euros mientras que la estancia en planta se calculó con un coste de 250,80 euros. Adicionalmente, se contabilizaron los acontecimientos adversos registrados durante la aplicación de las distintas alternativas. En el cálculo del coste de cada uno de estos acontecimientos se aplicó el estimado de acuerdo a los Grupos Relacionados de Diagnóstico del Sistema Nacional de Salud²². Por último, los costes totales agregados se calcularon para cada paciente sumando los relativos a la medicación en el hospital para el tratamiento del episodio de infección analizado, la medicación (daptomicina) en tratamiento ambulatorio, los acontecimientos adversos graves y la estancia hospitalaria. Todos los costes se expresaron en euros del 2009.

Tanto los costes como el éxito conseguido se calcularon como parámetros medios por paciente en cada grupo (en el caso de los éxitos también se presentan los porcentajes). Los ratios coste/efectividad medios fueron calculados para cada una de las alternativas dividiendo el coste total medio de cada alternativa por la efectividad media conseguida. A continuación, se calcularon los ratios de coste-efectividad incrementales (RCEI) para

comparar las 3 estrategias en términos de eficiencia. Sobre los resultados en costes y efectividad se aplicó un análisis probabilístico multivariado. A tal fin, la dispersión de los parámetros de costes y efectividad se estimó mediante un análisis no paramétrico de bootstrapping (1.000 observaciones) y, se consideraron tres escenarios posibles para contrastar la consistencia de los resultados: una reducción de la dispersión del 50%, 20% y 10% en los parámetros de coste y efectividad. En cada caso, se emplearon simulaciones de Monte Carlo (n=10.000) para el cálculo de los RCEI asumiendo una distribución de los costes lognormal y una distribución normal para el caso de la efectividad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables recogidas. Las de tipo cualitativo se describieron por medio de las frecuencias y porcentajes y las de tipo cuantitativo a través de la media, desviación típica (DT) y el rango (R) de las puntuaciones o su intervalo de confianza (IC) del 95%. La heterogeneidad entre los grupos respecto a las variables clínicas categóricas se contrastó por medio de la prueba Chi² (test exacto de Fisher y la corrección de Yates cuando procedían para tablas 2*2). En caso de variables continuas se emplearon las pruebas de Kruskal-Wallis para comparaciones de más de 2 grupos independientes y U de Mann-Whitney en caso de realizar comparaciones 2 a 2 aplicando en estos casos la corrección de Bonferroni. Para el estudio de las comorbilidades sufridas por los pacientes, se tuvo en cuenta, en primer lugar, el número total de patologías sufridas y también se calculó el índice de Charlson. Cuando las enfermedades concomitantes registradas no estaban contempladas en el índice de referencia, se les imputó el valor de la mediana de los casos que sí estaban registrados.

En todos los contrastes estadísticos aplicados se tuvo en cuenta un error de tipo I de 0,05 para las significaciones estadísticas. Además, para llevar a cabo todos los análisis en el estudio se emplearon los paquetes estadísticos SPSS (versión 14.0) y Stata 10 (StataCorp) y la hoja de cálculo del Excel 2007 (Microsoft).

RESULTADOS

En el grupo de pacientes con bacteriemia (tabla 1), sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en las siguientes variables: bacteriemia relacionada con catéter (mayor porcentaje de pacientes en V→D respecto a D: p= 0,037; y respecto a L→D: p= 0,003); infección por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (en V→D se concentraba un mayor número de pacientes mientras que las diferencias entre D y L→D no fueron significativas), SARM (de forma destacada, se concentraban más casos en el grupo D que en V→D o L→D: p=0,001 y p=0,021, respectivamente); EA y EA graves (en ambos casos se produjeron con mayor frecuencia en L→D que en D: p= 0,015 y p= 0,017, y que en V→D: p= 0,020 y p= 0,095; respectivamente).

En el caso de las IcPTB (tabla 2), las diferencias fueron sig-

Tabla 1

Variables socio-demográficas y clínicas: bacteriemia

Variables	Grupo D (n= 50)	Grupo V→D (n= 70)	Grupo L→D (n= 41)	P
Edad, media (DT; R)	62,4 (17,4; 18-86)	64,1 (16,3; 25-90)	56,4 (17,4; 18-79)	,063 ^a
Sexo, % (hombres)	61,2	69,6	78,0	,226 ^b
Peso, kg media (DT; R)	70,6 (11,4; 50-100)	75,6 (18,5; 42-131)	73,5 (17,4; 50-131)	,369 ^a
Bact. complicada, %	8,2	14,7	22,0	,181 ^b
Bact. relacionada con catéter, %	63,3 [†]	69,6 [†]	39,0 ^{††}	,006 ^b
<i>S. aureus</i> , %	28,6 [†]	56,5 ^{††}	29,3 [†]	,002 ^b
SARM, %	38,8 [†]	7,2 [†]	14,6 [†]	,001 ^b
<i>S. coagulasa</i> -negativa, %	16,3	8,7	22,0	,146 ^b
<i>Streptococcus</i> spp, %	0,0	1,4	2,4	,575 ^b
<i>Enterococcus</i> spp, %	6,1	4,3	9,8	,527 ^b
Comorbilidades, media (DT; R)	2,7 (1,4; 0-5)	3,1 (1,4; 0-5)	2,9 (1,6; 0-5)	,340 ^a
Índice Charlson, media (DT; R)	2,5 (1,9; 0-10)	2,7 (1,6; 0-9)	2,5 (2,1; 0-9)	,310 ^a
EA graves (con coste adicional, %)	8,2	13,0	29,3	,050 ^b
Diálisis al inicio tratamiento, %	16,3	20,3	4,9	,088 ^b
Diálisis al fin tratamiento, %	14,3	20,3	7,3	,346 ^b
ACr al inicio, R:<30mL/min, %	18,4	24,6	4,9	,331 ^b
ACr al inicio, R:30-50 mL/min, %	18,4	21,7	29,3	
ACr al inicio, R:50-80 mL/min, %	16,3	17,4	17,1	
ACr al inicio, R:>80 mL/min, %	44,9	34,8	43,9	
ACr al final, R: <30 mL/min, %	18,4	26,1	9,8	,551 ^b
ACr al final, R: 30-50 mL/min, %	18,4	20,3	19,5	
ACr al final, R: 50-80 mL/min, %	14,3	14,5	24,4	
ACr al final, R: >80 mL/min, %	40,8	33,3	36,9	
EA, %	14,3 [†]	18,8 [†]	39,0 ^{††}	,012 ^b
Neutropenia, %	6,1	2,9	12,2	,286 ^b
Días hasta respuesta clínica, media (DT; R)	3,1 (3,01; 1-17)	3,1 (2,0; 1-10)	2,8 (2,0; 0-7)	,745 ^a
Efectividad media, (IC95%)	0,840 (0,740-0,939)	0,857 (0,772-0,942)	0,683 (0,540-0,825)	,064 ^a

^aTest de Kruskal-Wallis; ^bChi²^{††}Diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones 2 a 2: D, V→D y L→D.

Tabla 2 Variables socio-demográficas y clínicas: IcPTB

Variables	Grupo D (n= 26)	Grupo V→D (n= 30)	Grupo L→D (n= 28)	P
Edad, media (DT; R)	68,6 (13,79; 25-85) [†]	60,3 (16,09; 32-83) [†]	58,2 (17,47; 18-85) [†]	,029 ^a
Sexo, % (hombres)	80,8	63,3	64,3	,297 ^b
Peso, kg media (DT; R)	74,5 (11,24; 52-98)	73,0 (14,02; 43-110)	68,8 (14,14; 48-100)	,245 ^a
<i>S aureus</i> , %	26,9	36,7	21,4	,428 ^b
<i>S. coagulasa</i> -negativa, %	3,8	6,7	3,6	,829 ^b
<i>Streptococcus</i> spp, %	0,0	0,0	0,0	
<i>Enterococcus</i> spp, %	7,7	16,7	25,0	,234 ^b
SARM, %	53,8	20,0	25,9	,077 ^a
IcPTB- Pie diabético	19,2	6,7	3,6	,118 ^b
IcPTB- Absceso mayor	15,4	13,3	17,9	,893 ^b
IcPTB- Úlcera	0,0	10,0	7,1	,273 ^b
IcPTB- Herida (traumática, mordedura, flebitis, etc.)	38,5 [†]	16,7	7,1 [†]	,014 ^b
IcPTB- Infección quirúrgica (superficial)	19,2	13,3	10,7	,659 ^b
IcPTB-Órgano	7,7	16,7	32,1	,657 ^b
IcPTB- Incisión profunda (fascial or muscular)	0,0 [†]	23,3 [†]	21,4 [†]	,033 ^b
Comorbilidades, media (DT; R)	2,6 (1,38; 0-5)	2,7 (1,63; 0-5)	2,7 (1,46; 0-5)	,958 ^a
Índice Charlson, media (DT; R)	3,2 (1,63; 0-6)	3,6 (2,64; 0-11)	4,0 (2,17; 0-10)	,416 ^a
EA graves (con coste adicional, %)	0,0	13,3	7,1	,153 ^b
Diálisis al inicio tratamiento, %	11,5	16,7	3,6	,269 ^b
Diálisis al fin tratamiento, %	15,4	13,3	3,6	,494 ^b
ACr al inicio, R:<30mL/min, %	19,2	16,7	7,1	,672 ^b
ACr al inicio, R:30-50 mL/min, %	26,9	16,7	14,3	
ACr al inicio, R:50-80 mL/min, %	11,5	23,3	28,8	
ACr al inicio, R:>80 mL/min, %	42,3	40,0	46,4	
ACr al final, R: <30 mL/min, %	23,1	20,0	10,7	
ACr al final, R: 30-50 mL/min, %	19,2	10,0	14,3	
ACr al final, R: 50-80 mL/min, %	23,1	10,0	17,9	,536 ^b
ACr al final, R: >80 mL/min, %	34,6	56,7	46,4	
Neutropenia, %	7,7	3,3	3,6	,699 ^b
Diabetes, %	38,5	16,7	14,3	,066 ^b
VIH, %	0,0	3,3	3,6	,631 ^b
Cancer, %	7,7	6,7	14,3	,571 ^b
Sepsis	0,0	0,0	7,1	,129 ^b
Días hasta respuesta clínica, media (DT; R)	5,4 (4,43; 1-19)	5,2 (3,23; 1-12)	4,5 (3,57; 1-12)	,728 ^a
Efectividad media, (IC95%)	0,923 (0,813-1,00)	0,867 (0,738-0,996)	0,750 (0,579-0,921)	,197 ^b

^aTest de Kruskal-Wallis; ^bChi²
[†]Diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones 2 a 2: D, V→D y L→D.

Tabla 3 Consumo de recursos y costes. Bacteriemia

Variables	Grupo D (n= 50)		Grupo V→D (n= 70)		Grupo L→D (n= 41)		P			
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	Media	IC 95%				
Estancia previa a tratamiento con daptomicina, días	0,00	0,00	0,00	7,81	5,90	9,73	7,78	5,26	10,30	,839 ^b
UCI, días	3,94 [†]	2,48	5,40	2,64 ^{††}	1,27	4,00	6,46 [†]	4,28	8,64	,002 ^c
Planta, días	8,26	6,63	9,89	11,29	8,27	14,31	8,59	6,10	11,07	,233 ^c
Tratamiento ambulatorio, días	0,90 [†]	0,00	1,80	3,41 ^{††}	1,74	5,09	0,29 [†]	-0,12	0,71	,007 ^c
Total estancia hospitalaria, días	12,20 [†]	10,18	14,22	21,45 [†]	17,94	24,96	22,83 [†]	18,53	27,13	,001 ^c
Total días en tratamiento	13,10 [†]	10,98	15,22	24,33 [†]	20,55	28,12	22,00 [†]	17,84	26,16	,001 ^c
Monitorización, horas	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00	-----
Costes (euros)										
Tratamiento previo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	585,02	404,27	765,77	-----
Estancia previa	0,00	0,00	0,00	1.959,82	1.479,54	2.440,10	1.951,35	1.318,66	2.584,03	,823 ^b
UCI	4.278,05 [†]	2.689,34	5.866,77	2.863,99 ^{††}	1.379,70	4.348,28	7.017,98 [†]	4.650,85	9.385,10	,002 ^c
Planta	2.071,61	1.663,34	2.479,87	2.831,50	2.073,05	3.589,94	2.153,21	1.529,89	2.776,53	,240 ^c
Monitorización	0,00	0,00	0,00	20,70	20,70	20,70	0,00	0,00	0,00	-----
Coste total medicación	1.070,00 [†]	902,48	1.237,52	1.604,35 [†]	1.282,72	1.925,97	1.736,24 [†]	1.390,72	2.081,76	,002 ^c
Coste total daptomicina	1.070,00 [†]	902,48	1.237,52	1.604,35 ^{††}	1.282,72	1.925,97	1.151,22 [†]	905,09	1.397,35	,008 ^c
Coste total estancia hospitalaria	6.349,66 [†]	4.769,60	7.929,72	7.658,27 [†]	6.050,21	9.266,33	11.122,53 ^{††}	8.673,27	13.571,79	,003 ^c
Coste de los EAs	163,49	-66,47	393,45	213,19	53,41	479,79	676,91	12,48	1.366,30	,383 ^c
Costes Totales ^a	7.583,15 [†]	5.933,99	9.232,32	9.363,89 [†]	7.764,72	11.234,48	13.535,68 ^{††}	10.857,37	16.213,99	,001 ^c

^aCostes totales incluyen: coste de los tratamientos + estancia hospitalaria + tratamiento de los EA; ^bMann-Whitney; ^cKruskal-Wallis

^{††} Diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones 2 a 2: D, V→D y L→D

nificativas en las siguientes variables: la edad de los pacientes (significativamente mayor en el grupo D), el porcentaje de pacientes con IcPTB por herida (grupo D con un 38,5% de pacientes frente al 7,5% en L→D: p=0,015) y por incisión profunda (grupo V→D con un 23,3% frente a D, 0,0%: p= 0,026). Igual que en el grupo de bacteriemias, el porcentaje de pacientes con infección por SARM fue mayor en D. Además, es de resaltar que en ninguno de los grupos de infección se encontraron diferencias significativas en el número de comorbilidades, el índice de Charlson, en el tiempo de respuesta al tratamiento de los pacientes o en la efectividad clínica.

Por otro lado, respecto a las razones de abandono del tratamiento previo a daptomicina en el caso de las bacteriemia, en los pacientes incluidos en V→D el fallo terapéutico y la intolerancia fueron los más destacados (27,5% y 20,3%, respectivamente) siendo estos porcentajes más bajos en la alternativa L→D, (17,1% y 9,8%, respectivamente). En IcPTB, el motivo del abandono de vancomicina fue el fracaso clínico en el 30,0% de los pacientes y por toxicidad en el 16,7%. Finalmente, las razones para el abandono de linezolid fueron el fracaso clínico en un 35,5% y la toxicidad en el 14,3%.

En el apartado del análisis comparativo de los consumos de recursos en las distintas estrategias terapéuticas (tablas 3 y 4), se observó que en bacteriemia la estancia hospitalaria fue significativamente menor en el grupo D y el número de días de ingreso de los pacientes en la UCI fue mayor entre los pacientes que recibieron L→D (tabla 3). En el caso del tratamiento ambulatorio, V→D tenía más días por paciente de tratamiento con daptomicina que las otras alternativas. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los días de tratamiento entre el grupo V→D y L→D. En las IcPTB (tabla 4) la alternativa D resultó en una estancia hospitalaria más reducida y también en menor número de días de tratamiento ambulatorio con daptomicina aunque las diferencias no fueron significativas. Además, también implicó un menor número de días de tratamiento en UCI y en el total de días de hospitalización. Tampoco las diferencias en el número de días de tratamiento fueron significativas entre los grupos V→D y L→D.

En cuanto a los costes asociados a los consumos de recursos, en el caso de bacteriemia el grupo V→D incurrió en costes medios más bajos respecto a la estancia en UCI pero fue la al-

Tabla 4 Consumo de recursos y costes. IcPTB

Variables	Grupo D (n= 26)		Grupo V→D (n= 30)		Grupo L→D (n= 28)		P			
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	Media	IC 95%				
Estancia previa a tratamiento con daptomicina, días	0,00	0,00	0,00	10,03	5,44	14,62	9,89	5,35	14,42	,785 ^b
UCI, días	0,65 [†]	,29	1,60	4,43 [†]	2,00	6,87	2,00	0,34	3,66	,014 ^c
No UCI, días	10,31	7,50	13,12	14,10	9,95	18,25	15,14	10,45	19,84	,205 ^c
Tratamiento ambulatorio, días	3,46	,38	6,55	0,87	0,00	2,11	1,74	0,00	3,99	,327 ^c
Total estancia hospitalaria, días	10,96 [†]	8,05	13,87	28,57 [†]	22,44	34,69	27,04 [†]	19,93	34,14	,001 ^c
Total días en tratamiento	14,42 [†]	10,98	17,87	29,43 [†]	23,25	35,61	28,55 [†]	20,94	36,17	,001 ^c
Monitorización, horas			1,00	1,00	1,00					-----
Costes (euros)										
Tratamiento previo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	989,29	535,69	1.142,88	-----
Estancia previa	0,00	0,00	0,00	2.516,36	1.365,57	3.667,15	2.481,13	1.343,51	3.618,75	,785 ^b
UCI	709,95 [†]	0,00	1.739,91	4.813,71 [†]	2.169,61	7.457,82	2.171,60	374,33	3.968,87	,014 ^c
No UCI	2.585,17	1.879,97	3.290,36	3.536,28	2.496,24	4.576,32	3.797,83	2.619,86	4.975,79	,205 ^c
Monitorización	0,00	0,00	0,00	20,70	20,70	20,70	0,00	0,00	0,00	-----
Coste total medicación	1.442,31 [†]	1.098,03	1.786,59	1.940,00 [†]	1.426,64	2.453,36	2.871,43 ^{††}	2.137,99	3.604,87	,004 ^c
Coste total daptomicina	1.442,31	1.098,03	1.786,59	1.940,00	1.426,64	2.453,36	1.882,14	1.343,08	2.421,20	0,425 ^c
Coste total estancia hospitalaria	3.295,12 [†]	2.084,79	4.505,44	10.866,35 [†]	8.075,79	13.656,91	8.450,56 [†]	6.006,10	10.895,02	,001 ^c
Coste de los EAs	0,00	0,00	0,00	370,08	0,00	793,11	416,05	0,00	1.048,61	,283 ^c
Costes Totales ^a	4.737,42 [†]	3.354,74	6.120,11	13.197,13 [†]	9.470,77	16.523,49	11.738,04 [†]	8.847,60	14.928,47	,001 ^c

^aCostes totales incluyen: coste de los tratamientos + estancia hospitalaria + tratamiento de los EA; ^bMann-Whitney; ^cKruskal-Wallis

^{††} Diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones 2 a 2: D, V→D y L→D

ternativa D la que resultó en unos costes de estancia hospitalaria y totales por paciente más reducidos (tabla 3). En el caso de las IcPTB también la alternativa D fue la más económica respecto a la estancia hospitalaria y en los costes totales por paciente (tabla 4).

Combinando estos resultados económicos con los beneficios conseguidos con las distintas alternativas terapéuticas (tabla 5), el grupo D dominó en ambos tipos de infección al grupo L→D. En el caso de las bacteriemias se observó una efectividad similar en el grupo V→D y en el grupo D. A resaltar, el RCEI de V→D frente a D se situó muy por encima del umbral de los 30.000-35.000 euros. En las IcPTB, la estrategia dominante fue D en todos los casos comparados. Una vez aplicado el análisis no paramétrico de bootstrapping y el análisis probabilístico (tabla 6), se confirmó que en el caso de las bacteriemias y las IcPTB la alternativa D dominaba sobre L→D entre el 44,2% y el 62,1% y 48,2 y el 67,5%, respectivamente (tabla 6). Respecto a la comparación D vs V→D, en bacteriemia la alternativa D dominaba entre el 29,2% y el 33,2%. En las IcPTB, estos porcentajes de dominancia de D sobre V→D se incrementaban, oscilando entre el 48,2% y el 59,3% (tabla 6).

DISCUSIÓN

El presente estudio ha centrado su interés en el estudio comparativo de la eficiencia del uso de daptomicina como terapia de primera línea para el tratamiento de infecciones de creciente interés sanitario como la bacteriemia y las IcPTB producidas por microorganismos grampositivos. Tras el análisis de 245 casos (161 pacientes en el grupo de bacteriemia y 84 en el de IcPTB), se evidencia que la alternativa D implica un menor consumo de recursos sanitarios respecto a su prescripción tras el fallo clínico con vancomicina o linezolid. Los resultados obtenidos en costes totales medios tanto en pacientes con bacteriemia como en los que presentaron una IcPTB fueron significativamente inferiores en el grupo D respecto a L→D (7.583 euros y 4.737 euros frente a 13.536 euros y 11.738 euros, respectivamente). En el caso de la comparación de la alternativa D con V→D, las diferencias en términos de costes totales por paciente fueron estadísticamente significativas en el caso de las IcPTB (4.737 euros frente a 13.197 euros). Estas notables diferencias en los costes totales por paciente tienen especial relevancia teniendo en cuenta que en términos de efectividad no se encontraron diferencias significativas. Estos resultados

Tabla 5		Ratios coste-efectividad incremental (RCEI): Bacteriemia e IcPTB					
Tratamientos	n	Éxitos por grupo	Éxito por paciente (IC95%)	Coste medio por paciente	Coste total	Coste por 1 éxito	aRCEI
BACTERIEMIA							
Grupo D	50	42	0,840 (0,740-0,939)	7.583,15	379.157,52	9.027,56	
Grupo V→D	70	60	0,857 (0,772-0,942)	9.363,89	655.472,44	10.924,54	103.876,59
Grupo L→D	41	28	0,683 (0,540-0,825)	13.535,68	554.962,87	19.820,10	-37.896,54
IcPTB							
Grupo D	26	24	0,923 (0,813-1,00)	4.737,42	123.173,00	5.132,21	
Grupo V→D	30	26	0,867 (0,738-0,996)	13.197,13	395.913,92	15.227,46	-3041,319
Grupo L→D	28	21	0,750 (0,579-0,921)	11.738,04	328.665,01	15.650,71	-2301,108

^aRatio Coste-Efectividad Incremental.

Tabla 6		Análisis de sensibilidad: bootstrapping y simulaciones de Monte Carlo.					
		BACTERIEMIA			IcPTB		
Monte Carlo: 10,000 Simulaciones (alternativas: Grupo V→D vs grupo D)		RCEIa (media)	D domina V→D	V→D domina D	RCEI (media)	D domina V→D	V→D domina D
Bootstrapping		143.396,42	29,50%	19,10%	-163.163,55	48,20%	6,90%
Bootstrapping* 0.1		103.891,76	29,40%	17,50%	-153.469,49	49,00%	5,40%
Bootstrapping * 0.2		90.618,41	29,20%	17,80%	-145.215,64	50,60%	4,10%
Bootstrapping * 0.5		124.878,14	33,20%	13,50%	-127.372,92	59,30%	0,90%
Monte Carlo: 10,000 Simulaciones (alternativas: Grupo V→D vs grupo D)		RCEI (media)	D domina L→D	L→D domina D	RCEI (media)	D domina L→D	L→D domina D
Bootstrapping		-40.703,42	44,70%	9,70%	-45.305,67	48,20%	8,40%
Bootstrapping* 0.1		-38.083,65	44,20%	11,10%	-42.568,89	48,60%	8,70%
Bootstrapping * 0.2		-37.471,50	47,70%	9,90%	-39.213,64	53,00%	7,00%
Bootstrapping * 0.5		-32.708,62	62,10%	3,20%	-32.347,77	67,50%	2,40%

^aRatio Coste-Efectividad Incremental.

corroboran otros anteriormente publicados sobre la no inferioridad de daptomicina respecto a otros antimicrobianos, por ejemplo: vancomicina, penicilinas semisintéticas+gentamicina,^{14,16, 23}. Con relación a su prescripción tras el fracaso de linezolid, si bien no se alcanzó la significación estadística, las tasas de efectividad en las muestras analizadas fueron siempre más elevadas en el grupo D. Con estos resultados en costes y efectividad, se evidenció una tendencia de la alternativa D a dominar sobre L→D tanto en bacteriemias como en las IcPTB. En el caso de las IcPTB la estrategia V→D quedaría también dominada por el tratamiento de la estrategia D y en bacteriemia el RCEI de V→D se situó por encima del umbral teórico de financiación²⁴. Los análisis no paramétricos aplicados para la reducción de la dispersión en los parámetros de costes y efectividad así como el análisis multivariado de sensibilidad con distribución probabilística confirmaron los resultados obtenidos con la muestra del estudio.

Además de lo anterior, y con el fin de reducir la incertidumbre de los resultados, se estudió la heterogeneidad de los grupos respecto a las variables clínicas recogidas para comprobar la existencia de posibles diferencias que pudieran sesgar las comparaciones planteadas. En el subgrupo de las bacteriemias, no se encontraron diferencias significativas entre la edad de los pacientes, en el número de comorbilidades, en el porcentaje de bacteriemias complicadas en cada alternativa o en el número de pacientes que sufrieron neutropenia. Incluso, el porcentaje de pacientes con infección por SARM fue mayor en el grupo D mientras que en V→D había más pacientes en diálisis. Estas diferencias son importantes pero en todo caso favorecerían a la alternativa D ya que, tanto las infecciones por SARM tienen un peor pronóstico y mayores costes de tratamiento^{12, 25, 26}. En el caso de las IcPTB, el grupo D presentó una edad significativamente mayor y una mayor tasa de pacientes con diabetes y SARM. A pesar de que también en estos casos hay evidencias de un peor pronóstico relacionado con esas variables^{27, 28}, en la alternativa D se encontraron los mejores resultados clínicos.

A pesar de la consistencia de los resultados obtenidos, el estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, aunque todos los pacientes fueron evaluados en el mismo horizonte temporal, su seguimiento se realizó hasta la finalización del tratamiento del episodio de infección y en consecuencia, no se contabilizaron posibles recidivas ni complicaciones posteriores al período de seguimiento. En segundo lugar, la naturaleza retrospectiva del estudio sin aleatorización de los pacientes entre los distintos regímenes no permitió controlar posibles sesgos en la asignación de los casos. No obstante, el diseño del trabajo presenta otras virtudes importantes como facilitar el registro a nivel de paciente del consumo de recursos asociado a cada una de las estrategias en la práctica clínica real. Además, los datos hallados tras el análisis comparativo fueron tratados con un análisis multivariado de los parámetros influyentes en los resultados finales tal y como se recomienda en las guías de consenso¹⁷. Además, en el estudio se incluyó una amplia muestra de 245 pacientes procedentes de 27 hospitales lo que sería difícilmente alcanzable en el marco de un ensayo clínico aleatorizado de ámbito nacional. Los tamaños muestrales de cada grupo de infección son además similares a los registrados en estudios precedentes²⁹⁻³¹.

Finalmente, los resultados del estudio muestran que daptomicina como tratamiento de primera línea es una alternativa efectiva a considerar desde el punto de vista de la gestión hospitalaria. Sería interesante profundizar en el conocimiento de las características de aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de fracaso clínico al recibir tratamiento con vancomicina y linezolid en primera línea y que pueden beneficiarse de una terapia precoz con daptomicina, con el fin de aplicar las estrategias más eficientes en estos casos específicos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean mostrar su gratitud a C. Soengas por su participación en la discusión de los resultados y a R. Lahoz, J. Galera, N. Majos y M. Figueras por sus relevantes aportaciones durante la revisión del manuscrito.

Los resultados de esta investigación han sido presentados en las XXXI Jornadas de Economía de la Salud (3-6 mayo 2011, Mallorca), en el XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (19-22 mayo de 2010, Barcelona), en el XIII Congreso Anual Europeo de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (6-9 noviembre de 2010, Praga) y han sido aceptados para su próxima presentación en el XVI Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (18-21 octubre de 2011, Santiago de Compostela).

CONFLICTO DE INTERESES

S. Grau ha recibido financiación en proyectos de investigación por parte de Pfizer, honorarios como ponente en simposios organizados por Pfizer, Schering-Plough, Novartis, Jansen Cilag y AstraZeneca.

S. Gil-Parrado trabaja en el Departamento Médico de Novartis Farmacéutica SA, Barcelona, España.

J. Cuervo y P. Rebollo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Estudio financiado por Novartis Farmacéutica S.A., Barcelona, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Woodford N, Livermore DM. Infections caused by Gram-positive bacteria: a review of the global challenge. *J Infect* 2009; 59 (Suppl. 1):S4-S16.
2. Stefani S. Evolution in the antibiotic susceptibility and resistance. *Infez Med* 2009; 17 (Suppl. 3):5-12.
3. Banwan K, Senok AC, Rotimi VO. Antibiotic therapeutic options for infections caused by drug-resistant Gram-positive cocci. *J Infect Public Health* 2009; 2: 62-73.
4. Nulens E, Broex E, Ament A, Deurenberg RH, Smeets E, Scheres J, et al. Cost of the methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureus* search and destroy policy in a Dutch university hospital. *J Hosp Infect* 2008; 68: 301-7.
5. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 3): S35-S44.
 6. Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2010; 51(8): 895-903.
 7. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Bano J, Salavert-Lleti M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteriemia. Guidelines of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 111-30.
 8. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo JJ, Bouza E, Álvarez Lerma F, et al. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2008; 21:234-258.
 9. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miro JM, et al. Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27: 105-15.
 10. Boucher H, Miller LG, Razonable RR. Serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (Suppl. 2):S183-S97.
 11. Ben-David D, Novikov I, Mermel LA. Are there differences in hospital cost between patients with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and those with methicillin-susceptible *S. aureus* bloodstream infection? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 453-60.
 12. Rubio-Terres C, Garau J, Grau S, Martínez-Martínez L. 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.
 13. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 36(1): 53-9.
 14. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355: 653-65.
 15. 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.
 16. Bliziotis IA, Plessa E, Peppas G, Falagas ME. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 97-106.
 17. Motheral B, Brooks J, Clark MA, Crown WH, Davey P, Hutchins D, et al. A Checklist for Retrospective Database Studies-Report of the ISPOR Task Force on Retrospective Databases. *Value in Health* 2003; 6: 90-7.
 18. Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkuhl H, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL et al. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 66: 912-9.
 19. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm> (último acceso 10 Diciembre de 2010).
 20. BOT Plus Database. <https://botplusweb.portalfarma.com/> (último acceso 10 Diciembre de 2010).
 21. e-salud Database. <http://www.oblikue.com/bddcostes/> (último acceso 10 Diciembre de 2010).
 22. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. <http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm> (último acceso 10 Diciembre de 2010).
 23. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673-81.
 24. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London, 2008.
 25. Engemann JJ, Friedman JY, Reed SD, Griffiths RI, Szczech LA, Kaye KS, et al. Clinical outcomes and costs due to *Staphylococcus aureus* bacteremia among patients receiving long-term hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 534-9.
 26. Li Y, Friedman JY, O'Neal BF, Hohenboken MJ, Griffiths RI, Stryjewski ME, et al. Outcomes of *Staphylococcus aureus* infection in hemodialysis-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 428-34.
 27. Fejfarova V, Jirkovska A, Skibova J, Petkov V. Pathogen resistance and other risk factors in the frequency of lower limb amputations in patients with the diabetic foot syndrome. *Vnitř Lek* 2002; 48(4): 302-6.
 28. Menzin J, Marton JP, Meyers JL, Carson RT, Rothermel CD, Friedman M. Inpatient treatment patterns, outcomes, and costs of skin and skin structure infections because of *Staphylococcus aureus*. *Am J Infect Control* 2010; 38: 44-9.
 29. Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 113-22.
 30. Greiner W, Rasch A, Kohler D, Salzberger B, Fatkenheuer G, Leidig M. Clinical outcome and costs of nosocomial and community-acquired *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in haemodialysis patients. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 264-8.
 31. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 240-5.