



# Farmaeconomía de cefepima

B. Sádaba, J.R. Azanza

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA. CLÍNICA UNIVERSITARIA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE NAVARRA. PAMPLONA.

## RESUMEN

La elección del antibiótico idóneo se basa en la investigación clínica, complementada con otros criterios como actividad antibacteriana *in vitro*, comodidad de uso y coste económico. Se revisan los tres estudios publicados realizados con cefepima, dirigidos a establecer diferencias de índole económica entre distintas opciones de tratamiento. Paladino compara cefepima con ceftazidima, resultando la primera más coste-efectiva en tratamiento de infecciones del tracto urinario, respiratorio, piel y tejidos blandos y bacteriemias. En otro estudio cefepima+metronidazol presenta un mejor perfil coste-efectividad que imipenem-cilastatina en el tratamiento de infecciones intraabdominales. En un tercer estudio se compara cefepima con ceftazidima en la neumonía adquirida en la comunidad que requiere ingreso en unidad de cuidados intensivos, resultando cefepima mejor coste-efectiva.

## INTRODUCCIÓN

La elección del fármaco idóneo para el tratamiento de cualquier infección bacteriana puede resultar complicada, debido a la disponibilidad de gran cantidad de fármacos con características similares. Esta situación se produce a pesar de la magnitud de la información disponible derivada de la investigación clínica de cada uno de los fármacos. Ante la dificultad de utilizar la experiencia que proporciona la investigación clínica, se tienden a utilizar otros criterios como la actividad antibacteriana *in vitro*, la comodidad y el coste económico<sup>1</sup>. Este último concepto es de indudable utilidad pero discutible, a menos que se emplee una metodología muy rigurosa, que en la actualidad no se encuentra totalmente definida.

## ABSTRACT

### Pharmacoeconomics of cefepime

The selection of the adequate antibiotic is based on clinical research, complemented by other criteria such as *in vitro* antibacterial activity, ease of use and economic cost. We review the three published studies carried out with cefepime and aimed at establishing economic differences between different therapeutic options. Paladino has compared cefepime and ceftazidime, finding the former to be more cost-effective in the therapeutic management of urinary tract, respiratory tract and skin and soft tissue infections and bacteriemias. In another study, the cefepime + metronidazole association evidenced a better cost-effectiveness profile than imipenem + cilastatin in the management of intraabdominal infections. The third study compared cefepime and ceftazidime in the therapeutic management of community acquired pneumonia requiring admission into an Intensive Care Unit, and found cefepime to be the most cost-effective option.

## CRITERIOS DE ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

Los estudios farmacoeconómicos deben basarse en la utilización de dosis equiactivas de los antibacterianos, siendo este un dato fundamental a la hora de comparar eficacia, tolerancia, coste o aspectos referentes a la comodidad. Deben identificarse todos los costes y concretar los que son relevantes y diferentes entre las dos alternativas terapéuticas en estudio.

En el estudio farmacoeconómico con antibacterianos se incluyen los costes directos, relacionados con el fármaco y con la actividad clínica. Por consiguiente, deben evaluarse no sólo los costes de adquisición y administración, sino también

TABLA 1. Dosis equiactivas de diferentes  $\beta$ -lactámicos frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, considerando la CMI<sub>90</sub> de tres bacterias<sup>6</sup> y las características farmacocinéticas de cada antibiótico

	Cefepima	Cefatazidima	Imipenem	Piperacilina
<i>Escherichia coli</i>	2g/12-24 h	2g/12 h	0,5 g/6 h	4g/8 h*
<i>Staphylococcus aureus</i>	2g/8-12 h	2g/4 h	0,5 g/6 h	4g/4 h*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2g/6-8 h	2g/4-6 h	0,5 g/4 h	4g/7 h*

\*CMI<sub>90</sub> para piperacilina en asociación con tazobactam

los costes producidos como consecuencia de los fracasos terapéuticos, de los efectos adversos acaecidos, la hospitalización o las consecuencias laborales o sobre la calidad de vida<sup>2</sup>.

En aras a establecer la equiactividad, se utilizan las posibles diferencias en actividad *in vitro* para destacar uno u otro antibiótico. Aparentemente, resulta sencillo llegar a la conclusión de que debe elegirse el fármaco con la CMI más pequeña, puesto que en apariencia resulta el más activo. Desgraciadamente en la práctica cotidiana no siempre se dispone de esta información, ya que la sensibilidad de la bacteria se establece en base al efecto que sobre la bacteria produce una concentración fija del antibiótico, utilizada como umbral de sensibilidad.

La concentración del fármaco en el lugar en el que asienta la bacteria debe ser uno de los criterios esenciales en la elección del antibacteriano. Este hecho puede condicionar la magnitud del efecto farmacológico, que se traduce en la posibilidad de utilizar posologías distintas (dosis/intervalo), con los consiguientes efectos sobre la comodidad del tratamiento o sobre el coste económico. Debe recordarse que la evolución de las concentraciones tisulares a lo largo del tiempo está determinada por las características farmacocinéticas del antibacteriano.

Por tanto, a la hora de elegir un determinado antibiótico, además de utilizar los datos de eficacia comparativos de distintos estudios encontrados en la bibliografía, es importante conocer las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de cada uno de los fármacos.

## FARMACOLOGÍA DE CEFEPIMA

Cefepima es una cefalosporina de cuarta generación, que, como el resto de  $\beta$ -lactámicos, presenta un perfil de actividad tiempo dependiente, es decir, su eficacia depende de que las concentraciones tisulares se encuentren por encima de la CMI de la bacteria que produce el proceso infeccioso. En relación con esta característica, es posible establecer una pauta posológica capaz de mantener las concentraciones tisulares de este

fármaco por encima de la CMI, y con ello se puede proceder a establecer comparaciones con las dosis de otros antibióticos calculadas con la misma finalidad<sup>3</sup>.

Kovarik y colaboradores<sup>4</sup> estudiaron la farmacodinamia de cefepima, simulando las concentraciones del fármaco desde las características farmacocinéticas observadas al administrarlo a 6 voluntarios sanos. Según estos datos, la dosis de 1 g cada 12 horas sería adecuada para el tratamiento de infecciones en las que el microorganismo identificado presente una CMI inferior a 1 mg/mL, y por ello, la mayoría de enterobacterias, *S. aureus* y estreptococos. En estos casos el tiempo de eficacia es del 100% y el cociente Cmin/CMI, considerando la fracción libre, superior a 300. En las infecciones producidas por *P. aeruginosa*, sería necesaria una dosis mayor o administrarla a intervalos más cortos, dado que el tiempo de eficacia se reducía al 77%. Capellety considera que en este caso habría que administrar 2 g cada 12 horas<sup>5</sup>.

Con este mismo ejercicio podrían establecerse dosis equiactivas y comparables de otros antibacterianos, frente a una determinada bacteria, siempre que se conozcan sus características cinéticas y la actividad *in vitro*. En la tabla 1 puede observarse la posología de algunos fármacos, en función de la CMI<sub>90</sub> descrita para algunas bacterias<sup>6</sup> y de las características cinéticas en voluntarios sanos de esos fármacos.

## ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS

Existen tres publicaciones en las que se recogen los estudios realizados con cefepima, dirigidos a establecer diferencias de índole económica entre distintas opciones de tratamiento.

Análisis comparativo de coste-efectividad entre cefepima y ceftazidima

Paladino<sup>7</sup> describió un estudio retrospectivo de coste-efec-



tividad, desde el punto de vista institucional, en el que se evaluaron 1.637 pacientes que habían participado en diferentes estudios prospectivos en los que se comparó el tratamiento con cefepima y con ceftazidima. El análisis de coste-efectividad se realizó en diferentes niveles, en el primero únicamente se consideraron los gastos de adquisición de los antibacterianos. En un segundo nivel se consideraron además los costes directos derivados del tratamiento del proceso infeccioso, excluyendo los derivados de la hospitalización, pero incluyendo el tratamiento de los efectos adversos y de los fallos terapéuticos. En un tercer nivel se incluyeron los costes derivados de la hospitalización. Esta distribución de los costes en tres niveles pretendía evitar la influencia sobre el coste total, del coste de la hospitalización que resulta tan elevado que puede enmascarar diferencias de interés, convirtiendo al análisis en una herramienta menos sensible con fármacos de eficacia similar.

Ambos grupos de pacientes eran similares, y presentaban una distribución de infecciones semejante. Un 88% de los pacientes evolucionaron adecuadamente con cada uno de los tratamientos estudiados, presentando diferencias únicamente en cuanto a la incidencia de efectos adversos, superior en el caso del grupo tratado con ceftazidima (19% vs 16,5%,  $p < 0,05$ ). La duración media del tratamiento fue similar, de  $9,2 \pm 0,2$  días con ceftazidima y  $8,7 \pm 0,1$  con cefepima. La mayor parte de los pacientes en tratamiento con ceftazidima recibieron este fármaco cada 8 horas, mientras que en el caso de los tratados con cefepima, lo recibieron cada 12 horas, justificando las diferencias observadas en el análisis coste-efectividad en el primer nivel.

Estas diferencias fueron más importantes en el segundo nivel de estudio, puesto que se habían observado diferencias significativas en la aparición de acontecimientos adversos.

Según este análisis retrospectivo, cefepima administrado cada 12 horas es más coste-efectiva que ceftazidima cada 8 horas, en el tratamiento de infecciones de tracto respiratorio, urinario, piel y tejidos blandos y bacteriemias. Únicamente un incremento en la eficacia de ceftazidima o una reducción de la de cefepima del 31%, llevaría a cambiar el sentido de las conclusiones a favor de ceftazidima.

#### Análisis de coste-efectividad entre cefepima y metronidazol comparado con imipenem-cilastatina en el tratamiento de infecciones abdominales

En este estudio prospectivo se evaluaron 217 pacientes que presentaban infecciones abdominales complicadas<sup>8</sup>. Los dos grupos de tratamiento eran comparables en cuanto a la

distribución por edad, peso, sexo, tipo y localización de la infección y técnica quirúrgica a la que fueron sometidos. La duración media del tratamiento antibacteriano fue similar, 8,8 días con cefepima-metronidazol frente a 9,4 días con imipenem. Un 88% de los pacientes tratados con cefepima (2 g/12h) y metronidazol (500 mg/6h) respondió al tratamiento, mientras que entre los tratados con imipenem-cilastatina (500 mg/6h), la respuesta fue adecuada en el 76% ( $p=0,02$ ). Los pacientes tratados con cefepima y metronidazol requirieron ingreso hospitalario tras la cirugía durante una media de 16,8 días, mientras que los que recibieron imipenem necesitaron 19,6 días de media. Se estableció la necesidad de cirugía una vez iniciado el tratamiento antibiótico en el 8,5% de los pacientes tratados con cefepima y metronidazol, mientras que el grupo tratado con imipenem el 16,4% de los pacientes requirió algún proceso quirúrgico.

El estudio farmacoeconómico se llevó a cabo de forma retrospectiva, evaluando los costes derivados del ingreso hospitalario, el número y coste de los tratamientos recibidos, incluyendo la técnica quirúrgica utilizada, los porcentajes de curación y el coste de los antibióticos<sup>9</sup>.

La duración del ingreso hospitalario y la menor necesidad de procedimientos quirúrgicos fueron los factores que contribuyeron a que la asociación de cefepima y metronidazol presentará un mejor perfil de coste-efectividad. Estas diferencias fueron especialmente llamativas en los pacientes que presentaban una situación basal de mayor gravedad, sobre todo en los que presentaban puntuaciones de APACHE II superiores a 15.

#### Análisis comparativo de coste-efectividad entre cefepima y ceftazidima en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad, en una unidad de cuidados intensivos

Este análisis se llevó a cabo con un estudio prospectivo en el que se incluyeron 100 pacientes que presentaban un cuadro de neumonía de la comunidad, que requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos<sup>10</sup>. La mitad de ellos recibieron tratamiento con cefepima, la otra mitad con ceftazidima. La dosis se ajustó a la función renal, de forma que el 60% de los pacientes que recibieron cefepima, la dosis más frecuente fue de 1 g cada 12 horas, el resto en una única administración diaria. Con ceftazidima el 44% recibió 1 g cada 8 horas, el 40% cada 12 horas.

La distribución de bacterias patógenas fue similar en ambos grupos, los grupos también fueron comparables en cuanto a características demográficas de los pacientes, enfermedad de base, gravedad y otros requerimientos terapéuticos, con la excepción

de la antibioterapia concomitante, más utilizada en los pacientes en tratamiento con ceftazidima (74% versus 44%,  $p=0,004$ ).

El 68% de los pacientes tratados con ceftazidima y el 80% de los que recibieron cefepima, evolucionaron de forma adecuada. El tratamiento antibiótico se instauró durante 7,3 días de media en ambos grupos. Sin llegar a alcanzar significación estadística, se observó una estancia más corta en la unidad de cuidados intensivos en los pacientes en tratamiento con cefepima (6,6 vs 8,4 días), así como un menor tiempo de requerimiento de ventilación asistida (5 vs 6,9 días).

El análisis de costes de primer nivel concluyó en el mejor balance coste-efectividad de cefepima, resultado que fue más evidente en el análisis del segundo nivel, considerando otros tratamientos, los fracasos terapéuticos y los efectos adversos, que fueron similares en ambos grupos (16% con ceftazidima versus 10% con cefepima).

Examinando los resultados de este análisis, se llegó a la conclusión que sería necesario mejorar la eficacia de ceftazidima respecto a cefepima un 51% para que este estudio de coste-efectividad considerara mejor a ceftazidima.

Como conclusión, los autores consideran que cefepima es más coste-efectiva que ceftazidima en el tratamiento de neumonías comunitarias que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

## CONCLUSIONES

Los estudios de coste-efectividad llevados a cabo con cefepima, utilizada cada 12 horas como posología que se recomienda desde los estudios de farmacocinética-farmacodinamia, muestran que este fármaco, en asociación con metronidazol, es superior a imipenem-cilastatina en el tratamiento de infecciones abdominales complicadas, y en monoterapia frente a ceftazidima en neumonías comunitarias y otras infecciones.

Esta conclusión está basada no solamente en las diferencias de eficacia de cada uno de estos fármacos en estas indicaciones, sino en la menor necesidad de otros recursos sanitarios o en una mejor tolerancia de cefepima.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Azanza JR, López de Ocariz A. ¿Puede ser útil la farmacocinética en el análisis del coste de la antibioterapia? *Rev Esp Quimioterap* 1994;7:19-25.
- 2- Sacristán JA. Farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Introducción. En "Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos". Ed. Médicos. 1995. Madrid.
- 3- Drusano GL. Human pharmacodynamics of  $\beta$ -lactams, amonoglycosides, and their combination. *Scand J Infect Dis* 1991;74:235-48.
- 4- Kovarik J, Rozenberg-Arska M, Visser M, Verhoef J. Pharmacodynamics of cefepime. *Scand J Infect Dis*. 1991;74 (Supl):270-3.
- 5- Capellety DM. Evaluation of several dosing regimens of cefepime, with various simulations of renal function, against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a pharmacodynamic infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:129-33.
- 6- Álvarez-Bravo J, Oro-Pulido MJ. Estudio multicéntrico nacional de la sensibilidad a piperacilina-tazobactam de patógenos hospitalarios. *Rev Esp Quimioterap* 1998;11(Supl 3):91-7.
- 7- Paladino JA. Cost-effectiveness comparison of cefepime and ceftazidime using decision analysis. *Pharmacoeconomics* 1994;5:505-12.
- 8- Barie PS, Vogel AB, Dellinger EP, Rotstein OD, Solomkin JS, Yang JY, Baumgartner TF. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Arch Surg* 1997;132:1294-302.
- 9- Barie PS, Rotstein OD, Dellinger EP, Grasela TH, Walawander CA. The cost-effectiveness of cefepime plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Paper presented at: 37th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1997. Toronto. Abstract nº N-13.
- 10- Ambrose PG, Richerson MA, Stanton ME, Bui K, Nicolau DP, Nightingale CH, Quintiliani R. Cost-effectiveness analysis of cefepime compared with ceftazidime in intensive care unit patients with hospital-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1999;8: 245-51.