

ORIGINALES

Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica en atención primaria

Grupo DAFNE*

Objetivo. Evaluar la efectividad y el coste derivado del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica (BC) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en atención primaria.

Diseño. Estudio de cohorte prospectivo en pacientes con BC y EPOC controlados en áreas básicas de salud. Se ha solicitado información sobre los 10 primeros pacientes no seleccionados que hubieran acudido a consulta con el diagnóstico de agudización de su BC o EPOC. Se ha seguido a los pacientes durante 30 días y se han evaluado los costes directos derivados de su atención. Se ha realizado un análisis de coste-efectividad con las diversas alternativas de tratamiento antibiótico.

Resultados. Han participado 268 médicos que han incluido a 2.354 pacientes válidos. Un 20,8% (490/2.354) acudieron antes de los 30 días por mala evolución, de los que 79 (3,3%) precisaron ingreso. El coste promedio del fracaso fue de 57.687 pts. El coste asociado al uso de cefixima fue de 14.388 pts. por agudización, con una efectividad del 82,5%; para la alternativa «otros antibióticos» el coste fue de 19.775 pts., con una efectividad del 73,4%, y para la alternativa amoxicilina-clavulánico de 18.647 pts., con una efectividad del 74,4%.

Conclusiones. Una quinta parte de los pacientes presenta una mala evolución que conlleva el ingreso de un 3,3% de los casos. La alternativa de tratamiento con cefixima es dominante, pues presenta mayor efectividad con menor coste, al compararla con el conjunto de antibióticos o al hacerlo con el tratamiento con amoxicilina-clavulánico. El coste del fracaso terapéutico de las agudizaciones es más de 3 veces superior al coste del tratamiento antibiótico. Se deben reducir la tasa de fracasos que conlleva una importante morbilidad y un coste muy elevado.

Palabras clave: Bronquitis crónica. EPOC. Agudizaciones. Antibióticos. Coste-efectividad.

PHARMACO-ECONOMIC STUDY OF THE ANTIBIOTIC TREATMENT OF CHRONIC BRONCHITIS CRISES IN PRIMARY CARE

Objective. To evaluate the effectiveness and the cost of antibiotic treatment of chronic bronchitis (CB) crises and COPD in PC.

Design. Prospective cohort study of patients with CB and COPD monitored in health districts. Information was requested on the first ten patients, without any selection, who attended for consultation with the diagnosis of a crisis in their CB or COPD. They were followed for 30 days and the direct costs of their care were evaluated. The cost-effectiveness of the various types of antibiotic treatment was analysed.

Results. 268 doctors took part and provided 2354 patients who were valid for the study. 20.8% (490/2354) came back within 30 days because of poor evolution: 79 (3.3%) of these needed hospital admission. The average cost of the failure was 57687 pesetas. The cost of the use of cephixime was 14388 pesetas per crisis, with 82.5% effectiveness. The cost for the alternative of «other antibiotics» was 19775 pesetas, with 73.4% effectiveness. For the alternative amoxicillin-clavulanic acid, the cost was 18647 pesetas with 74.4% effectiveness.

Conclusions. A fifth of the patients evolved poorly, which led to the admission of 3.3%. Cephixime treatment was the dominant treatment, as it is more effective and cheaper than all the other antibiotics and than amoxicillin-clavulanic acid treatment. The cost of the therapeutic failure of crises is more than three times greater than the cost of antibiotic treatment. The rate of failure, which means considerable morbidity at very high cost, must be reduced.

Key words: Chronic bronchitis. COPD. Crises. Antibiotics. Cost-effectiveness.

(Aten Primaria 2000; 25: 153-159)

*La lista de investigadores participantes en el estudio DAFNE se incluye en el anexo.
El estudio DAFNE ha sido financiado por Merk Farma y Química, S.A.

Correspondencia: Dr. Marc Miravitles.
Pharma Research, División de Pharma Consult Services, S.A.
Travessera de Gràcia, 17-21, 1.^o 5.^a. 08021 Barcelona.
Correo electrónico: marcm@hg.vhebron.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 6-IX-1999.

Introducción

Las enfermedades pulmonares crónicas, fundamentalmente la bronquitis crónica (BC) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), constituyen una de las principales causas de demanda asistencial en atención primaria. Estudios recientes en nuestro país han estimado que hasta un 8-10% de la población mayor de 40 años puede estar afectada de una EPOC¹⁻⁵, y estas cifras pueden elevarse hasta un 20% en varones mayores de 65 años^{1,3,5}.

Tanto la BC como la EPOC pueden ver alterado su curso por crisis de empeoramiento de los síntomas respiratorios habituales: es lo que conocemos como las agudizaciones, la mayoría de ellas de causa infecciosa.

Para el tratamiento de las agudizaciones infecciosas de la BC y la EPOC es importante administrar un antibiótico que posea un espectro de acción adecuado junto a una fácil posología y un coste razonable. Además se debe evaluar el resultado derivado de la aplicación de diferentes antibióticos en el tratamiento de las agudizaciones para establecer cuáles son las alternativas más coste-efectivas. El aumento imparable de los costes de la atención sanitaria en los últimos años frente a unos recursos necesariamente limitados hace preciso que se estudien los aspectos económicos de los tratamientos farmacológicos. La terapia antibacteriana es un campo ideal para el análisis farmacoeconómico, debido a que los resultados del tratamiento pueden hacerse evidentes en un corto período de tiempo⁶. Aplicar este tipo de estudios a la BC y la EPOC es de una gran trascendencia sociosanitaria, ya que un estudio reciente ha demostrado que los pacientes con EPOC experimentan un promedio de 2 agudizaciones anuales⁷, de las que un 90% son tratadas con antibióticos y en un

10% de los casos desembocan en un ingreso hospitalario.

El presente estudio intenta conocer las pautas de tratamiento antibiótico utilizadas en atención primaria para el tratamiento de las agudizaciones de la BC y la EPOC, así como evaluar su efectividad y el coste derivado de las diferentes pautas de actuación.

Método

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo sobre una población de pacientes con BC y EPOC controlados en atención primaria en España. Se ha llevado a cabo entre el 1 de septiembre de 1996 y el 1 de mayo de 1997 en áreas básicas de salud localizadas en las 17 comunidades autónomas de España.

El protocolo y el desarrollo del estudio han sido motivo de otra publicación⁸. Brevemente, a una muestra de médicos de atención primaria se les ha solicitado información acerca de los 10 primeros pacientes adultos que hubieran acudido a su consulta y en los que el diagnóstico fuera de agudización de BC o EPOC. El diagnóstico clínico se basó en el criterio del médico que atendió al paciente; para establecer el diagnóstico de bronquitis crónica se requería que el paciente reportara los productiva durante al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos; para el diagnóstico de EPOC se requería la observación de una obstrucción no reversible del flujo aéreo caracterizada en la espirometría forzada por un $FEV_1 < 80\%$ del teórico y un cociente $FEV_1/FVC < 70\%$ ⁹. La presencia de la agudización se definió por sus síntomas, según los criterios de Anthonisen et al¹⁰. En resumen, se consideró que un paciente tenía una agudización cuando presentaba al menos uno de los siguientes síntomas: incremento de su disnea habitual, incremento en el volumen del espuma y/o aumento de la purulencia del espuma.

Tras el diagnóstico de la agudización, el facultativo prescribía libremente el tratamiento que consideraba más adecuado según su práctica habitual. Todos los pacientes fueron citados a los 30 días de la primera visita para conocer la evolución de la agudización.

Método de recogida de datos

Los datos generados por el estudio se han recogido en la visita realizada por el paciente mediante una entrevista cara a cara y se reflejan en el formulario de registro de casos. Este formulario incluye información acerca de variables demográficas, factores de riesgo respiratorio, comorbilidad, características de su enfermedad respiratoria, grado de disnea (0-IV), medición habitual, características de la agudización y tratamiento administrado.

Se han revisado todos los cuestionarios y los datos espirométricos recibidos para

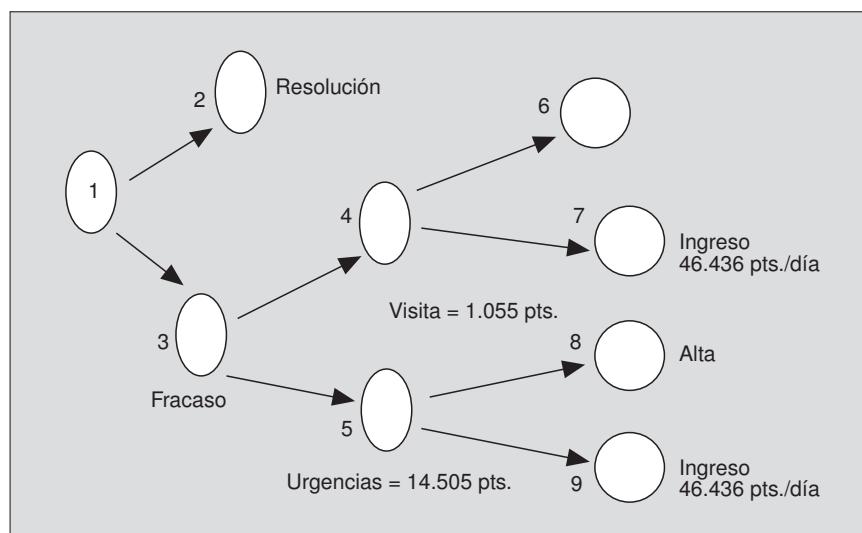


Figura 1. Esquema de actuación ante una agudización. 1: Se inicia el tratamiento del paciente que presenta una agudización; 2: en los 30 días siguientes no se produce fracaso y, por tanto, no se detecta nueva visita ni ambulatoria ni hospitalaria; 3: se produce un fracaso, lo cual implica que se demandará una actuación al sistema sanitario; 4: una posibilidad de actuación es una visita ambulatoria; 5: otra posibilidad es la asistencia a un servicio de urgencia hospitalario; 6: la visita ambulatoria puede controlar el problema sin hospitalización; 7: la visita ambulatoria deriva en internamiento hospitalario; 8: el servicio de urgencias hospitalario controla el problema sin posterior hospitalización, y 9: el servicio de urgencias hospitalario deriva en internamiento en el centro.

comprobar su calidad y filtrar inconsistencias. Para la gestión de los datos se ha construido un centro unificado para la grabación, validación y análisis de los resultados.

Análisis farmacoeconómico

El método que se utilizó para realizar la evaluación fue un análisis coste-efectividad. Este tipo de análisis relaciona la efectividad conseguida por cada una de las alternativas que se comparan con los costes asociados a su utilización. En este caso, los costes que se tuvieron en cuenta fueron los denominados «costes directos», es decir, aquellos que estaban relacionados con el consumo de recursos del sistema de atención sanitaria. Desde esta óptica lo que interesa es conocer las variaciones en los recursos consumidos que pertenecen al sistema. No se incorporaron, por ejemplo, los costes que pudo suponer para el paciente el transporte hasta la consulta o el tiempo perdido por tener que acudir a ella. Es decir, el consumo de recursos que se ha contemplado ha sido el determinado por el coste del tratamiento de la agudización, así como el coste provocado por el fracaso del mismo, estimando este coste reducido a los tres elementos siguientes: nueva visita ambulatoria, urgencia hospitalaria o estancia hospitalaria.

El esquema o modelo que se ha utilizado se representa en la figura 1.

Los costes que se incorporaron al análisis fueron los siguientes: a) los costes de cada una de las alternativas de tratamiento en el punto «1»; b) el coste de la visita médica ambulatoria; c) el coste de la urgencia hospitalaria, y d) el coste de la hospitalización.

Para calcular los costes asociados a las visitas ambulatorias, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios se utilizó la base de datos de costes sanitarios SOIKOS, según se describe en la tabla 1. La duración del seguimiento fue de 30 días; debido a que los ingresos ocurrieron en momentos diferentes del seguimiento, en ocasiones el alta hospitalaria se produjo con posterioridad a estos 30 días. Por este motivo no se ha podido obtener información precisa sobre la duración de todos los ingresos hospitalarios; para facilitar el análisis se ha acordado una duración del ingreso en todos los casos de 7 días, basado en la escasa evidencia existente¹¹. No existe ninguna evidencia para suponer que la duración del ingreso pueda ser diferente según el tratamiento antibiótico ambulatorio inicial, sino que debe estar condicionada por la gravedad de la enfermedad de base y por el tratamiento administrado durante el ingreso.

La medida de la efectividad se obtuvo por el porcentaje de pacientes que no demandaron atención del sistema durante los 30 días siguientes al inicio del tratamiento. Dado que la potencia estadística que se

podría obtener si se analizaran todas las posibles alternativas individualmente sería muy baja, se realizó el análisis comparando la alternativa «cefixima» con «otros tratamientos». Con el fin de poder mejorar la información para la toma de decisiones, una segunda aproximación fue comparar cefixima con amoxicilina-clavulánico debido a que este antibiótico se considera de primera elección en esta indicación y también debido a que fue el más prescrito dentro del grupo «otros tratamientos», con lo que ofrece el mayor tamaño muestral para poder realizar cálculos estadísticos.

La forma de obtener el resultado final «coste/paciente» fue la siguiente:

$$\frac{v1 \times cv + u1 \times cu + h1 \times 7 \times ce}{p1} = \text{coste/paciente}$$

donde:

v1: n.º de visitas del tratamiento antibiótico 1; cv: coste unitario de la visita ambulatoria; u1: n.º de urgencias del tratamiento antibiótico 1; cu: coste unitario de una urgencia hospitalaria; h1: n.º de hospitalizaciones detectadas en los pacientes del tratamiento antibiótico 1; ce: coste diario de la estancia hospitalaria en un servicio de neumología; se considera una estancia de 7 días, y p1: n.º de pacientes que utilizan el tratamiento antibiótico 1.

A estos costes deben añadirse los que corresponden al tratamiento farmacológico; en el caso de la alternativa «otros tratamientos», el resultado se obtuvo mediante la suma de los costes atribuidos a cada uno de los antibióticos que componen esta alternativa multiplicados por el número de pacientes que utilizó cada uno de ellos. La efectividad en el caso de la alternativa «otros tratamientos» se obtuvo mediante el promedio ponderado de los resultados encontrados para cada uno de los diferentes principios activos. En el análisis coste-efectividad entre 2 o más alternativas, se realizó la comparación entre los valores de las diferencias de cada uno de estos conceptos entre sí o con respecto a un valor de referencia.

$$\frac{\text{Coste alt. A} - \text{coste alt. B}}{\text{Efectividad A} - \text{efectividad B}} = \text{ratio coste-efectividad}$$

Lo que nos indica la ratio coste-efectividad es lo que se denomina como coste incremental; es decir, el coste adicional que implica pasar de una alternativa a otra. Por último, el coste asociado al fracaso terapéutico se calculó como:

$$(v/fr) \times cv + (u/fr) \times cu + (h/fr) \times 7 \times ce = \text{coste del fracaso}$$

donde v: n.º de visitas ambulatorias; fr: n.º de fracasos; cv: coste unitario de la visita

TABLA 1. Costes de los recursos sanitarios en pesetas de 1997

Recurso	Coste unitario (pts.)	N.º fuentes
Visita ambulatoria	1.055	7
Urgencia	14.505	51
Estancia*	46.436	8

Tomada de Base de Datos de Costes Sanitarios SOIKOS. Los valores de las diferentes fuentes consultadas se han actualizado al año 1997 mediante la utilización del IPC para, posteriormente, calcular el promedio.

*El coste de la estancia está referido a un servicio de neumología.

TABLA 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio

	%	X	DE
Edad (años)		67,1	10,3
Varones	74,3		
Tabaquismo			
Fumadores o ex fumadores	68,3		
Cigarrillos/día		24,4	10,2
Años de fumador		33,7	11,8
PFR (n = 1.130)			
FVC (ml)		2.509	894
FVC (%)		69	17
FEV ₁ (ml)		1.522	624
FEV ₁ (%)		56	16
FEV ₁ /FVC (%)		61,7	8
Edad inicio síntomas (años)		53	12
Respecto al año previo			
Agudizaciones		3	2,1
Visitas a urgencias		1,5	2,3
Visitas al médico de familia		5,3	4,3

ambulatoria; u: n.º de urgencias hospitalarias; cu: coste unitario de la urgencia hospitalaria; h: n.º de hospitalizaciones; ce: coste diario de la estancia, y se considera una estancia de 7 días.

Análisis estadístico

En primer lugar se ha realizado un análisis descriptivo. La t de Student y la F de Snedecor (ANOVA) se han utilizado para las comparaciones de medias. La ji-cuadrado se ha utilizado para establecer comparaciones entre variables categóricas. Se ha considerado que una diferencia de $p < 0,05$ era significativa. Para el análisis se ha empleado el software SAS (SAS Institute, Cary, SC, USA) versión 7.0 para Windows 95.

Resultados

Población del estudio

Participaron en el estudio 268 médicos de atención primaria de las 17 comunidades autónomas de España. Se recibió información de un total de

2.597 pacientes, lo que representa un promedio de 9,7 pacientes por médico. Se excluyeron del estudio 183 pacientes por carecer de datos básicos para el análisis (edad, sexo o medición administrada) o bien por presentar inconsistencias; 60 pacientes más fueron excluidos por carecer de datos sobre el tratamiento administrado para la agudización. Lo cual dejó 2.354 pacientes válidos para el análisis final, un 90,6% del total de la muestra.

Las características demográficas de los pacientes se resumen en la tabla 2. La mayoría fueron varones (74%) y la edad media de la población fue de 67 años (DE, 10). El número medio de agudizaciones presentadas el año anterior fue de 3 (DE, 2,1); 716 (30%) presentaron 4 o más agudizaciones en ese período. Casi la mitad de los pacientes (1.124; 47,7%) precisó atención médica urgente por agudización de su enfermedad respiratoria el año previo, bien en su centro de salud o en el ámbito hospitalario.

Las agudizaciones y su tratamiento

Los pacientes fueron incluidos en el estudio al presentar un episodio de agudización. El aumento de la disnea (91%) y la expectoración (89%), de características purulentas en el 79% de los pacientes, fueron los datos clínicos más relevantes. Un 65% presentó fiebre ($> 37,5^{\circ}\text{C}$).

La administración de antibióticos para la agudización fue generalizada, 2.323/2.354 (98,6%). El resto de tratamientos administrados para la agudización comprendían betaadrenérgicos inhalados de corta duración en un 74%, betaadrenérgicos de larga duración el 45%, corticoides inhalados en un 53% de casos, teofilinas en el 46% y una tanda de corticoides orales en un 25%. No existieron diferencias en los tratamientos concomitantes entre los pacientes que recibieron cefixima, amoxicilina-clavulánico u otros antibióticos (datos no mostrados). Los antibióticos administrados y su coste se presentan en la tabla 3.

Evolución de las agudizaciones de la BC y la EPOC

En el transcurso del mes siguiente a la instauración del tratamiento, un 20,8% de los pacientes (490/2.354) acudió de nuevo a su médico por persistencia o agravamiento de los síntomas respiratorios. De ellos, 79 (3,3%) precisaron ingreso hospitalario. Al realizar el análisis de la evolución de la agudización según los antibióticos administrados, observamos que el grupo tratado con cefixima presentó un 17,5% de fracasos, frente al 26,5% del grupo tratado con otros antibióticos ($p < 0,001$) y al 25,6% del grupo tratado con amoxicilina-clavulánico ($p < 0,001$). No hubo diferencias entre las características de los pacientes de los 3 grupos (tabla 4).

Evaluación farmacoeconómica

En el análisis del consumo de recursos por los pacientes participantes en el estudio, se contabiliza el coste provocado por el fracaso del tratamiento de la agudización evaluado durante los 30 primeros días de seguimiento. En este coste se estiman tres elementos: una nueva visita ambulatoria, una visita al servicio de urgencias hospitalarias y la estancia hospitalaria. El consumo de recursos en términos de unidades físicas, así

TABLA 3. Antibióticos administrados para las agudizaciones de la BC y la EPOC y coste asociado a su utilización

Antibiótico	Dosis/día	Coste/día	N.º pacientes
Cefixima	400 mg	470	1.438
Amoxicilina	1500 mg	134	68
Amoxicilina-clavulánico	1.500/375 mg	283	363
Cefaclor	1500 mg	423	66
Eritromicina	1000 mg	171	161
Azitromicina	500 mg	1.113	34
Clarithromicina	500 mg	474	97
Monocid	1000 mg	1.822	27
Ciprofloxacino	1500 mg	1.303	34
Cefuroxima-axetilo	1000 mg	786	35

Tomada de Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de especialidades farmacéuticas 1997. Madrid.

TABLA 4. Características y evolución de los pacientes tratados con diferentes antibióticos para las agudizaciones de la BC y la EPOC

	N	Edad	IMC	Paq.-año	FEV1(%)	Disnea III-IV	Años evolución	Fracasos (%)
Cefixima	1.438	67 (10)	27 (4)	41,3 (26)	56,3 (15)	18,1%	12 (8)	252 (17,5)
Otros	885	67 (10)	27 (4)	41,8 (27)	56,3 (16)	17,8%	12 (8)	235 (26,5)
p ^a		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		< 0,001
Amoxicilina-clavulánico	363	66 (10)	27 (3,8)	40,9 (23)	54,6 (16)	15,6%	12 (8)	93 (25,6)
p ^b		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,001

^ap resultado de la comparación entre cefixima y otros tratamientos.

^bp resultado de la comparación entre cefixima y amoxicilina-clavulánico.

Los datos referidos en la tabla corresponden a los 2.323 pacientes que recibieron algún antibiótico. No se contabilizan los 31 pacientes que no recibieron antibióticos.

como su traducción a unidades monetarias (pesetas de 1997) se presenta en la tabla 5.

A estos costes deben añadirse los que corresponden al tratamiento antibiótico de la agudización: 4.700 pts. para cefixima, 2.830 pts. para amoxicilina-clavulánico y 3.906 pts. para «otros tratamientos».

En el análisis de los resultados de la efectividad se ha considerado el porcentaje de pacientes que no han demandado asistencia por fracaso del tratamiento. Este dato se ha obtenido para la alternativa «otros tratamientos» mediante el promedio ponderado de los resultados encontrados para cada uno de los diferentes principios activos. Los resultados se muestran en la tabla 6 e indican que la alternativa «cefixima» domina a la alternativa «otros tratamientos», ya que su efectividad es mayor y, al mismo tiempo, su coste es menor. Al comparar la alternativa «cefixima» con «amoxicilina-clavulánico» observamos igualmente que la primera

domina a la segunda pues presenta también una mayor efectividad y menor coste (tabla 6).

Un dato relevante es el coste asociado con el fracaso en el tratamiento de la agudización. En nuestro estudio se han producido 490 fracasos en el tratamiento de las agudizaciones; de ellas, 322 provocaron una visita ambulatoria y 155 una urgencia hospitalaria. El conjunto de los 490 fracasos implicó que se produjeran 79 ingresos hospitalarios, por lo que el coste de un fracaso, aplicando la fórmula descrita en la metodología, será de 57.687 pts.

Discusión

Los resultados que se derivan del presente estudio sugieren que el tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la BC y la EPOC con cefixima se asocia a una menor tasa de fracasos, entendidos como repetición de la visita médica por persistencia o agravamiento de la sintomatología

en los próximos 30 días, que el tratamiento con otros antibióticos habituales. La utilización de cefixima fue una alternativa coste-efectiva ya que, frente al resto de antibióticos, consiguió una mayor efectividad a un coste inferior. Frente a amoxicilina-clavulánico, considerado de primera línea en esta indicación, cefixima supuso una efectividad superior a un coste inferior, es lo que en farmacoeconomía se denomina una alternativa dominante.

Estos resultados deben valorarse con precaución, ya que no se trata de un estudio aleatorizado y está sujeto a un posible sesgo de selección en favor de uno u otro tratamiento. No obstante, la participación de 268 investigadores y la inclusión de más de 2.000 pacientes hace improbable que el mismo sesgo se repita en un número significativo de ellos. Además, los 3 grupos de pacientes que se analizaron: «cefixima», «amoxicilina-clavulánico» y «otros tratamientos» fueron prácticamente idénticos en todas sus características demográficas, clínicas y funcionales. La cifra obtenida de un 61% de los pacientes tratados con cefixima se aparta de las pautas habituales descritas para esta indicación^{7,12}. Este hecho se explica por las propias características del estudio, ya que se intentaba evaluar el coste-efectividad de la alternativa «cefixima» frente a otras alternativas antibióticas, lo que ha llevado a muchos médicos participantes a repartir las prescripciones entre este antibiótico y el resto sin tener en cuenta características de los pacientes, como queda demostrado al comparar los diferentes grupos (tabla 5). El ensayo clínico constituye la mejor estrategia para conocer la eficacia y seguridad de un fármaco; sin embargo, existen variables distintas de la curación o mejoría clínica que son difícilmente evaluables. En un estudio reciente sobre distintos tratamientos antibióticos en las infecciones respiratorias de vías bajas, no se pudo apreciar diferencias en la tasa de curaciones entre los distintos fármacos, pero un grupo de pacientes precisó más dosis de tratamientos sintomáticos y realizó más visitas a su médico durante el ensayo¹³. Estas variables de indudable valor para la calidad de vida del paciente y para los costes sanitarios pueden estimarse a partir de ensayos clínicos de fase III, sin embargo, ensayos en fase IV como el presente son necesarios para

TABLA 5. Consumo de recursos provocado por el fracaso del tratamiento de la agudización

	Nuevas visitas	Urgencias	Hospitalizaciones	Coste/paciente (pts.)
Cefixima (n = 1.438)	172 (11,9)	72 (5)	39 (2,7)	9.688
Otros tratamientos (n = 885)	148 (16,7) < 0,001	82 (9,2) < 0,001	39 (4,4) < 0,05	15.869
Amoxicilina-clavulánico (n = 363)	59 (16,2) < 0,05	33 (9) < 0,01	16 (4,4) 0,09	15.817

Entre paréntesis, cifras en porcentajes.

En cursiva, valor de «p» resultado de la comparación entre «cefixima» y «otros tratamientos» y de la comparación de «cefixima» y «amoxicilina-clavulánico».

TABLA 6. Coste-efectividad de la cefixima frente a otros tratamientos y frente a amoxicilina-clavulánico en las agudizaciones de la bronquitis crónica

	Efectividad (%)	Coste (pts.)	Coste-efectividad*
Cefixima	82,8	14.388	
Otros tratamientos	73,4	19.775	Alternativa dominada
Amoxicilina-clavulánico	74,4	18.647	Alternativa dominada

*Resultado del cálculo:

Coste alt. A - Coste alt. B

Efectividad A - Efectividad B = ratio coste-efectividad

determinar los costes y los resultados de la aplicación clínica real de los tratamientos, de forma opuesta a las circunstancias ideales que rodean el ensayo clínico en fase III¹⁴.

La amplia utilización de antibióticos en las infecciones respiratorias de vías bajas puede estar seleccionando gérmenes resistentes a los antibióticos tradicionales¹⁵. También hay que tener en cuenta que, a pesar de la remisión de los síntomas con el tratamiento, muchos gérmenes causantes habituales de las agudizaciones pueden persistir y originar recaídas precoces si no se utilizan los antibióticos adecuados¹⁶. Por este motivo, los estudios destinados a valorar los efectos clínicos de un antibiótico en el tratamiento de las infecciones respiratorias de vías bajas deben incluir un periodo de seguimiento de al menos 4 semanas para poder definir la tasa de recidivas asociada con cada tratamiento¹⁷.

Diversos estudios han demostrado que es frecuente que los pacientes que presentan una agudización de la EPOC vuelvan a su médico por persistencia de la sintomatología a pesar de un tratamiento supuestamente correcto. En el trabajo de MacFarlane et al¹² hasta un 25% de pacientes retornaban a consultar a su médico general antes de un mes debido a una insuficiente mejoría clínica; además, a la mayoría se les volvía a prescribir nuevas tandas de antibió-

ticos. De forma similar, Davey et al¹⁸ observaron que un 28% de los pacientes atendidos por agudización de la EPOC volvían a consultar, la mayoría dentro de los primeros 15 días y en más de la mitad de las ocasiones la consulta se atribuyó a una prescripción antibiótica inadecuada. También en España, un estudio reciente puso de manifiesto que hasta un 13% de los pacientes con EPOC tratados ambulatoriamente de su agudización volvían a su médico antes de una semana debido a que su tratamiento no les producía los beneficios suficientes¹⁹, resultado idéntico al obtenido por Ball et al en un estudio en el Reino Unido²⁰. Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en el presente estudio y permiten concluir que la evolución observada es similar en diferentes países, probablemente debido a la adopción de similares pautas de tratamiento. Este dato es de crucial importancia, ya que las agudizaciones frecuentes son una causa de deterioro de la calidad de vida de los pacientes con EPOC²¹, además de ser la causa observable de muerte más frecuente en ellos²². Por otra parte, centrándonos en el análisis farmacoeconómico, cada fracaso genera un coste promedio de 57.687 pts., muy superior al del tratamiento antibiótico que oscila entre 1.343 pts. para amoxicilina y 13.030 para ciprofloxacino (excluyendo cefonidid, de administración parenteral). Por este

motivo, la elección correcta del antibiótico, a pesar de reportar ocasionalmente un mayor coste inicial, puede ser ahoradora de recursos al mostrar mayor efectividad, ya que reducirá el número de fracasos, mucho más costosos que el propio fármaco. La comparación de cefixima con el resto de antibióticos ha demostrado ser coste-efectiva. Esta aproximación puede parecer imprecisa; sin embargo, responde a la práctica habitual, ya que el número de antibióticos diferentes prescritos para las agudizaciones de la bronquitis crónica es muy elevado. Por otra parte, este tipo de aproximación se ha utilizado en un trabajo reciente que analizaba el coste-efectividad del tratamiento de las agudizaciones con ciprofloxacino frente a otros antibióticos²³. Este trabajo observó que en un subgrupo de pacientes graves con múltiples factores de riesgo ciprofloxacino podía ser una alternativa coste-efectiva, probablemente debido al diferente espectro de gérmenes responsables de las agudizaciones en estos pacientes más graves²⁴.

De cualquier forma, para poder aportar datos que ayuden a la toma de decisiones, se ha comparado cefixima con amoxicilina-clavulánico, debido a que se trata de un fármaco de referencia en esta indicación, tal como lo indica el que, después de cefixima, ha sido el antibiótico más prescrito. En esta comparación se ha observado que también la alternativa «cefixima» dominaba la alternativa «amoxicilina-clavulánico» al presentar una mayor efectividad y un menor coste. El posible sesgo debido a la diferente gravedad de los pacientes de ambos grupos se puede excluir razonablemente, ya que sus características clínicas y demográficas no presentaron diferencias significativas. Tampoco se pueden atribuir diferencias debido a los tratamientos concomitantes de la agudización, ya que se distribuyeron de igual forma entre los distintos grupos de pacientes. En conclusión, se ha observado que el tratamiento de las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC con cefixima es una alternativa coste-efectiva al compararlo con amoxicilina-clavulánico y con el resto de antibióticos utilizados en esta indicación. Debido al elevado coste asociado con el fracaso del tratamiento antibiótico de las agudizaciones, el pequeño incremento de coste asociado con la utilización de antibióticos de

mayor precio puede quedar ampliamente compensado si demuestran una efectividad superior. Estos datos deben ser tenidos en cuenta a la hora de adoptar normativas de tratamiento de las agudizaciones de la BC y de la EPOC en atención primaria.

Bibliografía

1. Brotons B, Pérez JA, Sánchez-Toril F, Soriano S, Hernández J, Belenguer JL. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y del asma. Estudio transversal. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 149-152.
2. Miravitles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA et al. Estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC): reclutamiento y trabajo de campo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 152-158.
3. Sobradillo V, Miravitles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 159-166.
4. Jaén A, Ferrer A, Ormaza I, Rué M, Domingo Ch, Marín A. Prevalencia de bronquitis crónica, asma y obstrucción al flujo aéreo en una zona urbano-industrial de Cataluña. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 122-128.
5. Marco L, Martín JC, Corres M, Luque R, Zubillaga G. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la población general. Estudio epidemiológico realizado en Guipúzcoa. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 23-27.
6. Davey PG, Malek MM, Parker SE. Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 409-437.
7. Miravitles M, Mayordomo C, Artés T, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL and the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in General Practice. *Respir Med* 1999; 93: 173-179.
8. Miravitles M, Murio C, Guerrero T, Segú JL. Tratamiento de la bronquitis crónica y la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 173-178.
9. Montemayor T, Alfajeme Y, Escudero C, Morera J, Sánchez Agudo L. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 285-301.
10. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
11. Kong GK, Belman MJ, Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest* 1997; 111: 89-94.
12. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Estudio prospectivo sobre etiología y evolución de las infecciones respiratorias bajas extrahospitalarias en el adulto. *Lancet* (ed. esp.) 1993; 23: 12-15.
13. Scott WG, Tilyard MW, Dovey SM, Cooper B, Scott HM. Roxitromycin vs cefaclor in lower respiratory tract infection: a general practice pharmacoeconomic study. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 122-130.
14. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 143-149.
15. Van Saene HKF, Willems FTC, Davies RJ. The abnormal carrier state and superinfection following antibiotic treatment of respiratory tract infection in general practice: a clinical, controlled trial. *Eur Respir Rev* 1991; 2: 193-198.
16. Groeneveld K, Van Alphen L, Eijk PP, Visschers G, Jansen HM, Zanen HC. Endogenous and exogenous reinfections by *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of antibiotic treatment on persistence. *J Infect Dis* 1990; 161: 512-517.
17. Hillman A. Cost-effectiveness opportunities for new antibiotics. *Pharmacoeconomics* 1994 (Supl 2); 5: 40-43.
18. Davey P, Rutherford D, Graham B, Lynch B, Malek B. Repeat consultations after antibiotic prescribing for respiratory infection: a study in one general practice. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 509-513.
19. Miravitles M, Mayordomo C, Artés MT, Sánchez-Agudo L, Guerrero T, Segú JL y Grupo EOLO. Factores que influyen sobre el tiempo libre de agudizaciones en la EPOC. Resultados del seguimiento del estudio EOLO. *Arch Bronconeumol* 1997; 33 (Supl 1): 10.
20. Ball P, Harris JM, Lowson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88: 61-68.
21. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-1422.
22. Burrows B, Earle RH. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. *N Engl J Med* 1969; 280: 397-404.
23. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, Eastwood C, Cook R, LaForge J et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 131-141.
24. Miravitles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M and Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.

ANEXO

Investigadores participantes en el estudio DAFNE:

Marc Miravitles. Servicio de Neumología, Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona: elaboración del protocolo, participación en el análisis, redacción del manuscrito.

José Luis Segú. Pharma Research (división de Pharma Consult Services, SA) Barcelona: elaboración del protocolo, participación en el análisis y revisión del manuscrito.

Tina Guerrero. Pharma Research (división de Pharma Consult Services, SA) Barcelona: elaboración del protocolo, análisis estadístico.

Ramón Gisbert. Facultat de Economía. Universitat de Vic (Barcelona): colaboración en el protocolo, análisis farmacoeconómico.

Cristina Murio. Servicio de Neumología, Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona: colaboración en el análisis, monitorización, revisión del manuscrito.

Médicos de atención primaria que han incluido pacientes en el estudio:

M. Abuin Rodríguez, J.L. Alcalá Martín, A. Aldaiturriaga Gutiérrez, A. Alfaro Lozano, M.D. Alfonso Doménech, J. Aliaga Cañizares, N. Almarcha Pérez, M. Alvarez Peña, J.A. Andrade Suárez, M.J. Andrés Talens, R. Ángel Maqueda, F. Angora Mazuecos, E. Antelo Gallego, A. Aragoneses Ferrero, A. Arboledas Márquez, A. Arbulu Arín, J. Arechaga Fernández, M.A. Argente Gómez, N. de Armas Santana, C. Arroyo Azpa, R. Artiles Pérez, A. Avelino Terrón, M. Aza Plaza, M. Bacariza Cortiñas, M. Badía Llopis, M. Baena Jiménez, M. Bare Mañas, J.M. Basterrica Larrea, J.M. Bellotas Ymbert, H.M. Bermejo, J. Bernal Martínez, C. Bertral López, B. Bestard Nadal, J. Blasco Aguilera, M.L. Blázquez Ballesteros, J. Bonet García, J.R. Bonilla Gavín, E. Bravo Fernández, J. Brunet Santamaría, L. Busquet Durán, I. Caballero Humet, P. Caballero Millán, R. Cabré Bartolomé, J. Cabrera Biosques, O. Canals Baro, A. Cano Jiménez, E. Canto Rodríguez, M. Carpi Abad, A. Carrasco Rodríguez, F.J. Cartón Trigo, J.M. Cascañ Martín, A. Castillo Hernández, T. del Castillo Sanz, J. Castro Bresco, M. Castro Varela, J. Collado Peiro, V. Conejero García, Y. Corchado Albalat, F. Cordero Méndez, A. Cortilla Santamaría, R. Creus Bosch, L.C. Criado González, A. Cumplido Pérez, E. de la Figuera von Wichmann, A.J. del Alamo Alonso, P. Deltell Serrano, V. Díaz Castán, I. Díaz de Castro, E. Díaz Moreno, F.J. Díaz Siles, E. Domingo Regany, S. Domínguez Martín, S. Domínguez Palomo, J. Dopico Pita, R. Dueñas Alcalá, M.C. Echegaray Pérez, C. Escobar Moreno, M. Espigares Arroyo, A. Espino García, R. Esquisabel Martínez, P. Farras Serra, F.X. Farrés Fabré, J.A. Favon Jarabo, J. Fernández Arienza, E. Fernández Corrales, G. Fernández Moya, T. Fernández Rodríguez, P. Fernández Sotelo, M.E. Fernando Huelga, P. Ferrer Giménez, R.M. Ferrero Ferre, E. Fluiters Casado, F. Formigos Espinosa, F. Fraguera Fraga, E. de la Fuente Ila, M. Gallego Gallardo, M. García Alvarado, L. García Burriel, R. García Callejas, C. García Culebras, J.M. García Lombardero, E. García Martín, R. García Pérez, A. García Remón, A. García Royo, F. García Viñas, E. García Galindo, A. Gardella Company, C. Garrido Marcos, M. Garrido Siero, P. Gasco-García García, F. Gea Durán, R. Gil Garay, F.J. Gil Zarzosa, S. Giménez Basallote, A. Gómez Alemany, J.V. Gómez Benito, F. Gómez Díaz, T. Gómez González, M.J. Gómez González, C. Gómez Martín, M. Gómez Ríos, J.B. González Ferrero, J. González González, G. González Roa, F. González Sánchez, A. Grau Ruvireta, J.A. Guerra Hoyos, I. Guinea Oruechevarría, J.L. Gutiérrez García, J.A. Gutiérrez Navarro, J.M. Hernández Anguera, E. Hernández Escalada, J. Hernández Ferrández, F.J. Hernández Lázaro Carrasco, J.M. Hernández Llamas, F. Modesto Hernández Rodríguez, F. Hernández Rodríguez, A. Hervas Loheches, M.J. Hidalgo Fajardo, A. Hidalgo Riquena, D. Igual Fraile, F. Janin Mendía, F. Jiménez Díaz, F. la Roda Crespo, S. Laencina López, J. Larramendi Rodríguez, V. Lasso Oria, M. Latorre Casedas, J.L. López Álvarez, A. López Hernández, L.S. López Herrero, A. Victoria López J., M.D. López Martínez, A. López Nieto, J.M. López Prados, P. López Prieto, R. López Puertas, F.J. López Raya, M.C. López Rey, A. Lorenzo Piqueres, M.M. Lubian López, C. Llor Vila, J. Lloret Solano, M. Madueño Rubio, L. Mancera Ponce, A. Mansilla Romero, M.L. Manzanares Tornet, J.A. Manzano Aróstegui, M. Marco Martín, E. Marco Segarra, C. Marqués Gaspar, L.F. Martí Moreno, P. Martín Martín, S. Martín Muñoz, J. Martínez Abad, J.L. Martínez Carrasco, J.M. Martínez Carrion, O. Martínez Parra, P. Mera Pérez, J.A. Minaya Collado, M. Molina Contreras, L.J. Molina Martínez, C. Montañés Rastullet, J. Morales Ortega, J.J. Morales Pérez, P. Morán Medina, T. Morelló Baiget, T. Moreno Suárez, M. Muñoz Martín, J. Nafarrate Arreche, A. Navajas Sanz, J.A. Navarro Martín, S. Navarro Oliva, E. Negro Pablos, A. Nevado Loro, I. Nogués Orpi, J. Novoa Rodríguez, J.C. Olazábal Ulacía, C. Oreja Arrayago, P. Orríach Espinosa, M.V. Ortega Saavedra, J.M. Ortín Arróniz, P. Osta Cornago, R. Pacheco Sarabia, A. Paniagua Calisteo, V. Pans Aparicio, I. Pastor Mira Perceval, M.C. Pastor Toral, J.A. Paya Pérez, J.A. Peral García, E. Pereda Arregui, P.P. Pérez Álvarez, R. Pérez Cubero, A. Pérez Lorenzo, Pablo Pérez-Luengo Medina, J.L. Pérez Moneo García, A. Pico Peris, A. Pineda Pérez, J.I. Pintado Pico, A. Pizarro Portillo, M.A. Pradas Cano, J. Prades Cid, T. Puigcerver Gilabert, M. Puigserver Colom, F. Quejada Jiménez, M.V. Rabell Iñigo, J.L. Ramírez Manent, E. Ramos León, F.J. Ramos López, E.J. Real Valcárcel, V. Rentero Sánchez, S. Rey Suárez, A. Reyes Acosta, J.A. Rodal Rodríguez, M.A. Rodríguez Cois, M.J. Rodríguez Fabre, A. Rodríguez Fernández, F. Rodríguez Ferriz, J.M. Rodríguez García, J.M. Rodríguez Hage, J.M. Rodríguez Idígoras, J.M. Rodríguez Pascual, F.J. Rodríguez Pascual, J.M. Rodríguez Prieto, M. Rodríguez Ramos, A. Rodríguez-Olleros Huertas, A. Romeo Gutiérrez, S. Ron de La Peña, M.D. Roselló Farris, I. Rossignoli Arriaga, C. Rubio Ripollés, F. Ruiz Alvarez, J.M. Ruiz Ceballos, P. Ruiz Ortega, P. Sabaté López, R. Sáez Fernández, M.T. Sagredo Arce, J.M. Sagrera Mis, G. Salinas Gargallo, E. Sánchez Arenas, J. Sánchez Blanco, M.V. Sánchez Gómez, R. Sánchez Herrero, A. Sánchez Ibáñez, P.A. Sánchez Segura, R. Sánchez-Garrido Escudero, I. Santa M. Espinosa, A. Sanz Villaverde, C. Sardans Sensada, J. Saura Llamas, E. Selfa Luz, J. Serrano Peña, A. Serrano Vázquez, A. Siurana Vila, E. Sobrino Sánchez, J. Sogues Cuartero, J. Soto Marata, F. Suárez Pendas, E. Tamayo Aguirre, J. Tara Arriol, A. Teixidor Johe, I. Teyeda Serrano, J.M. Tolosana Almale, J. Torrecilla Conde, J.L. Torres Baile, J.L. Valdepérez Coll, C. Valle Conde, B. Varela Prado, M.J. Veleiro Tenreiro, R. Vilatorno Ryal, L. Viña Alonso, J. Zapata Conesa, J. Zapata Hernández, D. Zumel Román.