

Evaluación del costo efectividad de la prueba diagnóstica Filmarray en líquido cefalorraquídeo (LCR) frente al cultivo de LCR como estrategia para la detección microbiológica y tratamiento en los pacientes con diagnóstico clínico de meningitis en el Instituto neurológico de Colombia (INDEC) desde la perspectiva del asegurador

Estudiantes:

Santiago Marín
Hernan Darío Aguirre

Tutor:

Jefferson Buendía Rodríguez

Especialización en evaluaciones económicas en salud

Facultad de Ciencias Económicas

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

2021

Evaluación del costo efectividad de la prueba diagnóstica Filmarray en líquido cefalorraquídeo (LCR) frente al cultivo de LCR como estrategia para la detección microbiológica y tratamiento en los pacientes con diagnóstico clínico de meningitis en el Instituto neurológico de Colombia (INDEC) desde la perspectiva del asegurador

Introducción: En meningitis/encefalitis una rápida detección etiológica podría permitir iniciar una terapia dirigida temprana, que represente mejores desenlaces clínicos y ahorro económico, lo anterior amerita un estudio de costo efectividad de las principales opciones de detección cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y PCR múltiple de meningitis/encefalitis (Filmarray de LCR).

Objetivo: evaluar el costo-efectividad de las pruebas diagnósticas Filmarray, cultivo en LCR y sus combinaciones.

Materiales y métodos: se evaluó mediante la técnica del árbol de decisiones la costo-efectividad del uso de cultivo, Filmarray, cultivo más Filmarray y Filmarray más cultivo en LCR, para los desenlaces detección etiológica y consecuencias terapéuticas de esta detección.

Resultados: la costo-efectividad de la estrategia Cultivo LCR + Filmarray en el escenario detección etiológica con terapia triple es costo efectivo al obtener una RICE de \$2.376.759.68 por caso detectado, valor que se encuentra por debajo del umbral establecido de costo efectividad (\$2.783.016,5); el cultivo LCR + Filmarray en el escenario de detección más consecuencias es una estrategia dominante.

Conclusiones: la utilización seriada de cultivo + Filmarray de LCR fue la estrategia más costo efectiva para la detección etiológica y tratamiento en pacientes adultos con meningitis/encefalitis siempre que el protocolo de manejo inicial sea con triple terapia antibiótica.

Palabras claves: meningitis, Cultivo de LCR, Panel Meningitis/encefalitis, costo-efectividad.

Entre las infecciones más comunes del sistema nervioso central se encuentra la meningitis/encefalitis(1,2); La meningitis/encefalitis infecciosa es una causa importante de morbilidad y mortalidad, además de la discapacidad asociada a posibles secuelas neurológicas secundarias a la misma (3); Anualmente se le atribuyen alrededor de 241.000 muertes en el mundo (3). En estadísticas del Instituto Nacional de Salud de Colombia se ha evidenciado un aumento progresivo en la tasa de incidencia general de la enfermedad en los últimos años(4). Los costos del tratamiento de la enfermedad representan una gran carga para los sistemas de salud, particularmente en escenarios con recursos limitados(5).

El diagnóstico de meningitis/encefalitis se conforma con los hallazgos clínicos como signos meníngeos, alteración del estado de consciencia, convulsiones además de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo como pleocitosis, proteinorraquia, puede presentarse también hipogluorraquia, principalmente en etiologías bacterianas, además para el diagnóstico se requiere la identificación de microorganismos en LCR, cuya prueba de oro es el cultivo de LCR, este último, a su vez, permite un tratamiento microbiológico direccionado(6–9).

Se conoce que para el año 2014 en Colombia el costo de atención de un paciente con meningitis era de \$ 7'533.187 COP y la variable de mayor peso en el costo fue la estancia hospitalaria con un valor de \$ 3'546.990 COP, la variable de medicamentos correspondió al 23% del costo total y siendo los antibióticos generadores de 33% del costo total generado por consumo de medicamentos(10).

Una rápida detección etiológica podría permitir iniciar una terapia dirigida temprana, que represente mejores desenlaces clínicos, ahorro económico dado por el gasto innecesario de antibióticos, antivirales y el riesgo inherente a los mismos como la inducción de mecanismos de resistencia y eventos adversos asociados a esta terapia (10–13)

Lo anterior nos lleva a pensar que el uso de una tecnología con esta característica como lo es el panel de PCR múltiple (Filmarray meningitis/encefalitis) podría ser una intervención de mayor costo efectividad que el uso de cultivo de LCR como primera prueba para la detección microbiológica en pacientes con características clínicas y paraclínicas en LCR compatibles con meningitis/encefalitis(12,14–19), soportado además por el conocimiento del tiempo promedio de ajuste de antimicrobianos dirigido por cultivo es de es 3 días \pm 1,6 días, como se ha descrito en la literatura(15,16).

Para sustentar esta acción se requiere de una evaluación económica, ya que un estudio de pruebas diagnósticas no es suficiente para la toma de esta decisión, ni la generación de recomendación frente a esta práctica (16,20,21).

Materiales y métodos

Población y Objetivo

Se diseñó un modelo económico de costo-efectividad estructurado utilizando la técnica de análisis de decisiones (árbol de decisiones) con el fin de seleccionar

la estrategia más costo efectiva de identificación de microorganismos en líquido cefalorraquídeo de pacientes con sospecha clínica de meningitis/encefalitis.

Caso base

Pacientes adultos (mayores de 18 años), meningitis/encefalitis que presenten uno o más signos meníngeos clásicos y/o alteración de la consciencia, convulsión de novo, además de dos o más de las siguientes alteraciones en líquido cefalorraquídeo leucorraquia, hiperproteíorraquia y/o , hipoglucorraquia, todos evaluados desde el escenario de meningitis/encefalitis comunitaria(2,13,15).

Lugar y escenario del estudio

El estudio se genera en un hospital que cuenta con capacidad de realización de cultivo en LCR inmediatamente a la sospecha de meningitis/encefalitis, además del sistema de generación y lectura de prueba de PCR múltiple en LCR (FilmArray meningitis/encefalitis) inmediatamente a la sospecha de meningitis/encefalitis.

El cultivo de LCR es una prueba que es financiada por el plan de beneficios en salud (PBS) colombiano caso contrario ocurre con el panel de Filmarray que no es financiado por el PBS y la decisión de usar una tecnología como primera opción recae en el clínico(22). El cual la usa con la esperanza de ventajas desde la costó efectividad.

Hasta el 2015 luego de la sospecha clínica y alteraciones en LCR se realizaba búsqueda etiológica con cultivo de LCR, en ese año el Filmarray meningitis/encefalitis fue aprobado para su uso clínico por parte de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por su sigla en inglés) y es una opción como prueba de detección microbiológica en el mismo escenario (10,13,17).

En la actualidad, el Instituto neurológico de Colombia (INDEC) y las empresas promotoras de salud (EPS) que tienen contratación para la atención de pacientes en INDEC, desconocen el impacto desde la costo efectividad del uso del FilmArray meningitis/encefalitis.

Perspectiva del estudio

El estudio se realizó bajo la perspectiva del financiador (asegurador) incorporando los costos directos médicos, hospitalización, medicamentos, paraclínicos de detección microbiológica y evaluación y seguimiento médico, basado en los elementos que son pilares de los costos de atención de esta patología en Colombia y que son pagados por las EPS (asegurador)(10).

Comparadores

Los métodos para el diagnóstico etiológico meningitis/encefalitis existen principalmente dos opciones: Cultivo de LCR y Panel de PCR múltiple (Filmarray meningitis/encefalitis).

El cultivo del LCR es considerado como el método estándar y tradicionalmente usado durante casi un siglo, sin embargo, este método tiene una sensibilidad limitada que puede reducirse aún más en pacientes que han recibido antibióticos previamente, y su resultado final puede tardar hasta 72-96 horas (13,23), además no tiene la capacidad de detección de virus; como ventaja cuenta con la capacidad de generar el insumo para la evaluación resistencias bacterianas (3,7,13,24,25).

El panel de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple para la detección de patógenos en sistema nervioso central (Filmarray meningitis/encefalitis), es un panel semi-automático, detecta e identifica simultáneamente 14 patógenos bacterianos, virales y hongos; La prueba elimina la variabilidad de interpretación entre el personal de laboratorio y proporciona resultados entre 1 a 2 horas, siendo de gran utilidad en la rápida detección etiológica; sin embargo esta prueba no arroja resultados de resistencia antibiótica(12,14,15,17,18,23).

Ambas tecnologías se evaluarán en escenarios de triple terapia antibiótica: Ceftriaxona 2 g IV cada 12 horas, Ampicilina 2 g IV cada 4 horas, vancomicina 1 g IV cada 12 horas y en Terapia Cuádruple: Terapia triple más aciclovir 750 mg IV cada 8 horas, lo anterior acorde a las posibles estrategias de terapia empírica planteada en la literatura(1,3,13,23–28).

Horizonte temporal

El horizonte temporal de este estudio es de 21 días, desde el momento del ingreso hasta el alta. El tiempo máximo de análisis está dado por el tiempo

máximo de tratamiento antibiótico en un paciente con meningitis comunitaria, comúnmente son 10 a 14 días pero algunos microorganismos como *L monocitogenes*, Estreptococos del grupo B requieren un tratamiento de 21 días, por tal razón se conoce que el tiempo máximo de intervención médica en meningitis comunitaria es 21 días (3,7,13,27–29), también se realizó una evaluación con un horizonte temporal a 3 días para el análisis de las pruebas dada si diferencia temporal en lograr la detección etiológica(15,16).

Tasa de descuento

No se realizó tasa de descuento dado el corto horizonte temporal(30).

Definición, medición y cuantificación de la efectividad

Se define como efectividad la detección microbiológica, de ambas tecnologías, dado que el modelo asume que los pacientes tienen meningitis/encefalitis antes de la realización de las pruebas se utilizó la sensibilidad de esas pruebas como el valor de probabilidad que tienen de detectar el agente etiológico.

Los datos de las propiedades intrínsecas de cada una de las pruebas, se extrajeron a partir de revisión de la literatura usando términos libres y MeSH. para cada una de las respectivas pruebas a evaluar (ver tabla 1).

De igual manera se ocurrió para consecución de los datos de incidencia de las principales etiologías de meningitis/encefalitis, lo cual nos permitió generar cálculos de Valores predictivos positivos para los resultados del modelo.

Los posibles estudios a revisar fueron evaluados por los 2 investigadores, se dejaron para el análisis y la extracción de datos de las propiedades intrínsecas

de las pruebas estudios de pruebas diagnósticas y cohortes descriptivas de estas pruebas.

Para la extracción de datos de incidencia etiológica en meningitis se analizaron estudios de cohortes descriptivas tanto de pacientes como de muestras microbiológicas.

Posterior a esta evaluación se extrajeron datos de la incidencia etiológica de las meningitis/encefalitis bacterianas y virales, el mayor sesgo de todos fue el de selección, por lo que se tomaron valores promedios y extremos para los análisis (ver tabla 2).

Tabla 1 Propiedades intrínsecas de cada una de las pruebas

| | Valor promedio | Valor Inferior | Valor superior | Fuentes |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| Sensibilidad del Cultivo | 76.5 | 30 | 93 | (6,13,31–33) |
| Falso Negativo | 16.91 | - | - | (32) |
| Sensibilidad del Filmarray | 90 | 86 | 93 | (12–14) |
| Especificidad del Filmarray | 97 | 94 | 99 | (12–14) |

Tabla 2. Etiología de meningitis/encefalitis

| Aislamiento/Incidencia | Promedio | Inferior | Superior | Fuentes |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|-----------------|
| <i>Etiología Bacteriana</i> | 52.5 | 51% | 54% | (34,35) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * | 43.05 | 25.1 | 61% | (31,33,36) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> * | 4,5* | 2% | 7% | (6,37,38) |
| <i>Neisseria meningitidis</i> * | 22.65* | 9.1% | 36.2 | (33) |
| <i>Listeria monocytogenes</i> * | 2%* | - | - | (13) |
| <i>Otras Bacterias</i> | 27.8 | - | - | (3,13,31,32,37) |
| <i>Etiología Viral</i> | 47.5 | 46% | 49% | (34,35) |
| VHS-1 y 2* | 18,6 | - | - | (39) |
| VVZ* | 0,8 | - | - | (39) |
| <i>Otros virus</i> /* | 80,6% | - | - | (1,25,26,39) |

*% de la etiología bacteriana

**% de la etiología viral

Estimación de recursos y de costos

El estudio se realizó bajo la perspectiva del financiador (asegurador) incorporando los costos directos médicos. Se realizó la identificación y cuantificación de los costos con la revisión de 107 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de meningitis/encefalitis atendidas en el INDEC entre 2016 hasta 2019.

Para la valoración se empleó la técnica de microcosteo directo para determinar el gasto de hospitalización por días de internación, medicamentos, pruebas diagnósticas etc, este costo se tomó de las 4 principales aseguradoras con las que INDEC tiene contratación lo que permite a su vez contar con valores inferiores y superiores para cada costo, todos los costos se expresaron en pesos colombianos (ver tabla 3)

Tabla 3. Costos de los diferentes estados y pruebas evaluadas en el modelo

| Costos | Máximo | Mínimo | Promedio |
|---|-----------------|---------------|-----------------|
| Costo Filmarray | \$ 867.100,00 | \$ 867.100,00 | \$ 867.100,00 |
| Costo Cultivo de LCR | \$ 35.551,00 | \$ 28.554,00 | \$ 31.768,75 |
| Costo día Terapia Triple Urgencias | \$ 248.195,00 | \$ 230.516,00 | \$ 238.638,75 |
| Costo día Terapia Triple Hospitalización | \$ 355.863,00 | \$ 316.994,00 | \$ 334.852,75 |
| Costo día terapia Cuádruple Urgencias | \$ 898.229,00 | \$ 880.550,00 | \$ 888.672,75 |
| Costo día terapia Cuádruple Hospitalización | \$ 1.005.897,00 | \$ 967.028,00 | \$ 984.886,75 |
| Costo día Terapia Triple Urgencias dosis única | \$ 160.151,00 | \$ 142.472,00 | \$ 150.594,75 |
| Costo día terapia Cuádruple Urgencias dosis única | \$ 376.829,00 | \$ 359.150,00 | \$ 367.272,75 |
| Costo día terapia Hospitalización Ceftriaxona | \$ 146.827,00 | \$ 119.808,00 | \$ 132.222,25 |
| Costo día terapia Hospitalización Ampicilina | \$ 163.879,00 | \$ 136.860,00 | \$ 149.274,25 |
| Costo día terapia Hospitalización Aciclovir | \$ 787.321,00 | \$ 760.302,00 | \$ 772.716,25 |
| Costo día terapia Hospitalización Vancomicina | \$ 259.515,00 | \$ 232.496,00 | \$ 244.910,25 |
| Costo día terapia Urgencias Ceftriaxona | \$ 99.375,00 | \$ 81.696,00 | \$ 89.818,75 |
| Costo día terapia Urgencias Ampicilina | \$ 116.427,00 | \$ 98.748,00 | \$ 106.870,75 |
| Costo día terapia Urgencias Aciclovir | \$ 739.869,00 | \$ 722.190,00 | \$ 730.312,75 |
| Costo día terapia Urgencias Vancomicina | \$ 212.063,00 | \$ 194.384,00 | \$ 202.506,75 |
| Costo sala de Urgencias Día | \$ 59.934,00 | \$ 48.139,00 | \$ 53.558,25 |

| | | | |
|-------------------------------|---------------|--------------|--------------|
| Costo Evaluación médica | \$ 29.901,00 | \$ 24.017,00 | \$ 26.720,50 |
| Costo Hospitalización por día | \$ 107.386,00 | \$ 86.251,00 | \$ 95.961,75 |

*Terapia triple: Ceftriaxona 2 gr IV cada 12 horas, Ampicilina 2 gr IV cada 4 horas, vancomicina 1 gr IV cada 12 horas

*Terapia Cuádruple: Terapia triple más aciclovir 750 mg IV cada 8 horas

***Terapia triple dosis única: Ceftriaxona 2 gr IV cada, Ampicilina 2 gr IV, vancomicina 1 gr.

**** Terapia Cuádruple dosis única: Terapia triple dosis única más aciclovir 750 mg.

**Todo calculado para paciente promedio de 70 kilos

Modelo

Dado que los desenlaces y sus consecuencias son mutuamente excluyentes y que el horizonte temporal es corto se definió usar como modelo de estudio un árbol de decisión (ver figura1 y 2).

Los supuestos que de este modelo son:

Los pacientes a los que se les realiza la prueba diagnosticada tienen meningo/encefalitis, y se les tratará como tal con detección etiológica o no.

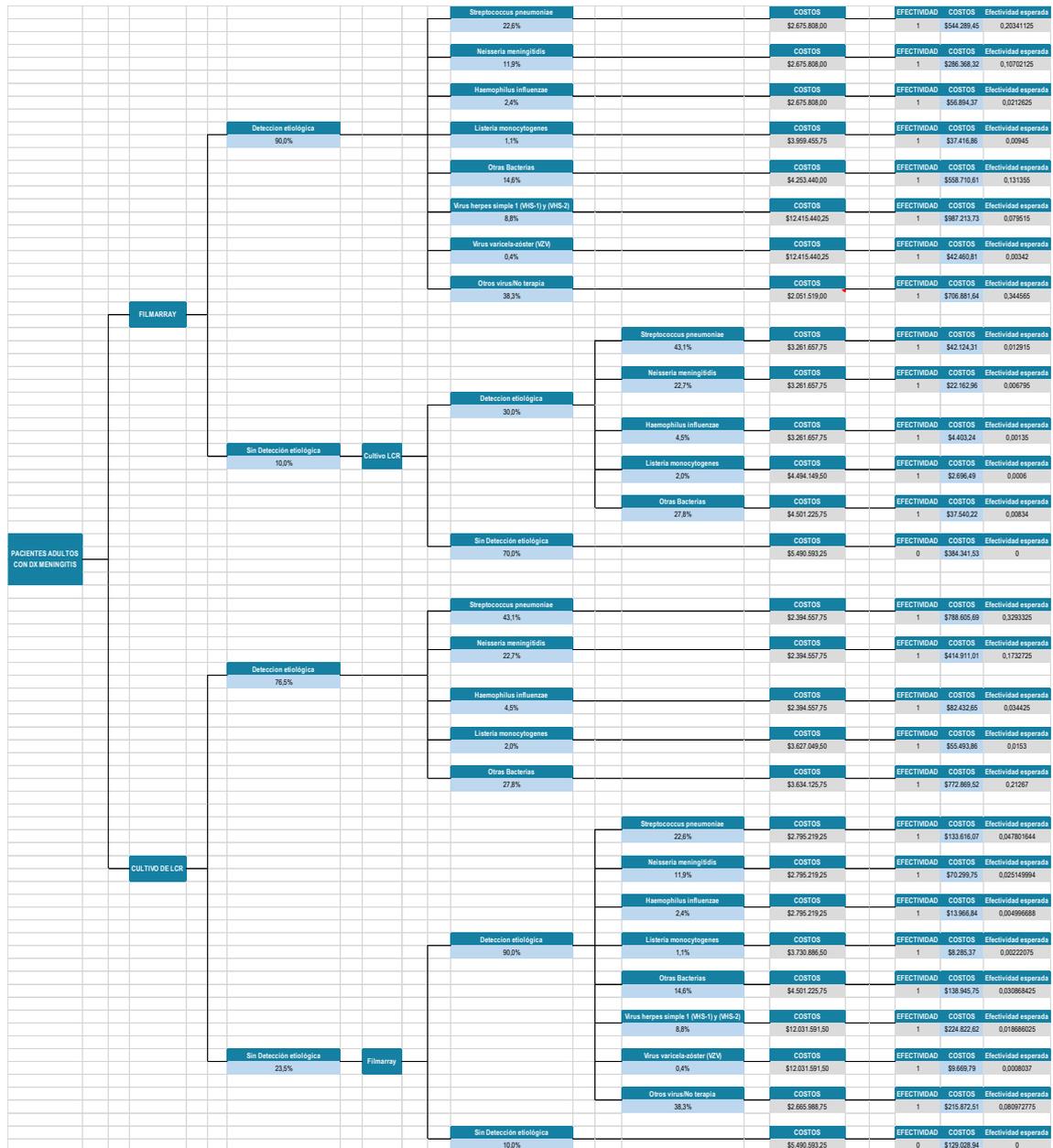
El Filmarray usado como segunda prueba mantendrá su capacidad de detección dado que no requiere vitalidad microbiana para la detección etiológica, caso contrario al cultivo quien como segunda prueba tendrá su desempeño más bajo.

Todos los pacientes con patología bacteriana y viral se llevarán a 14 días de tratamiento excepto *L. monocitigenes* que se tratara 21 días.

Figura 1: Modelo de detección etiológica (horizonte temporal 3 días).

| | | Detección etiológica | | | | COSTOS | | EFFECTIVIDAD | COSTOS | Efectividad esperada | |
|--|----------------|--------------------------|--------------------------|-------|--|----------------|----------------|--------------|----------------|----------------------|--------|
| PACIENTES ADULTOS CON DX MENINGITIS | FILMARRAY | Detección etiológica | 90.0% | | | \$947.378,75 | | 1 | \$852.640,88 | 0,9 | |
| | | Sin Detección etiológica | 10.0% | | | | | | | | |
| | | Cultivo LCR | Detección etiológica | 30.0% | | | \$3.757.315,00 | | 1 | \$112.719,45 | 0,03 |
| | | | Sin Detección etiológica | 70.0% | | | \$3.757.315,00 | | 0 | \$263.012,05 | 0 |
| | CULTIVO DE LCR | Detección etiológica | 76.5% | | | \$2.890.215,00 | | 1 | \$2.211.014,48 | 0,765 | |
| | | Sin Detección etiológica | 23.5% | | | | | | | | |
| | | Filmarray | Detección etiológica | 90.0% | | | \$3.757.315,00 | | 1 | \$794.872,12 | 0,2115 |
| | | | Sin Detección etiológica | 10.0% | | | \$3.757.315,00 | | 0 | \$88.296,90 | 0 |

Figura 2: Modelo de detección etiológica más terapia acorde al patógeno (horizonte temporal 21 días).



Costo efectividad y análisis estadístico

Mediante la técnica del árbol de decisiones se estimaron las detecciones etiológicas probables, los costos por detección etiológica generados, además de los costos que estas detecciones producen en un tiempo estándar de tratamiento acorde a la etiología.

Con los datos anteriores y los respectivos escenarios se calculó la razón de costo-efectividad de las estrategias evaluadas en los siguientes escenarios:

- Costo efectividad de detección etiológica con triple terapia.
- Costo efectividad de detección etiológica con cuádruple terapia.
- Costo efectividad de detección etiológica más las consecuencias de la detección en triple terapia.
- Costo efectividad de detección etiológica más las consecuencias de la detección con cuádruple terapia.

El resultado principal fue expresado en razón de costo-incremental por detección microbiológica y sus consecuencias.

El umbral para la toma de decisiones se definió así:

Valor umbral establecido para terapia triple fue la diferencia en los costos de atención de un paciente 14 días mediante el uso de terapia triple y el costo de atención de un paciente 14 días con (con el antibiótico más económico de esta terapia).

Valor umbral establecido para terapia Cuádruple fue la diferencia en los costos de atención de un paciente 14 días mediante el uso de terapia cuádruple y el costo de atención de un paciente 14 días con Aciclovir.

Para evaluar la consistencia de las conclusiones, estas se evaluaron mediante análisis de sensibilidad determinísticos con gráficos de tornado.

Resultados:

En el análisis de costo efectividad de la detección etiológica con terapia triple la estrategia de Filmarray como primera prueba de detección presento una efectividad de 93% con una efectividad incremental negativa frente a la estrategia de cultivo de LCR como primera prueba de detección, pero se apreció un costo menor en la estrategia Filmarray.

En el análisis de costo efectividad de la detección etiológica con terapia cuádruple, como es de esperarse no hay cambios en la efectividad, hay un aumento del costo de la estrategia cultivo de LCR de \$1.865.000 pesos comparado con la estrategia Filmarray.

En el análisis de costo efectividad de las consecuencias terapéuticas generadas por la detección etiológica y cuyo tratamiento de inicio es el esquema de terapia triple, la efectividad frente a la detección etiológica de ambas estrategias se mantiene, pero se aprecian un aumento de los costos en la estrategia que usa Filmarray como primera prueba de estudio.

En este mismo escenario, pero con terapia cuádruple inicial, el costo de la estrategia cultivo de LCR es mayor (Ver tabla 4)

Análisis de costo efectividad

El Costo incremental por caso etiológicamente detectado y tratado es el resultado de la diferencia de costos dividido la diferencia de efectividad estimadas mediante el uso de árbol de decisiones, usando como insumos la sensibilidad de las pruebas comparadas, los costos finales de acuerdo al tratamiento que generado.

Al analizar la costo-efectividad se observa que la implementación de la estrategia de detección etiológica, con terapia triple, de Cultivo LCR + Filmarray es costo efectivo al obtener una RICE de \$2.376.759.68 por caso detectado, valor que se encuentra por debajo del umbral establecido de costo efectividad (\$2.783.016,5).

La estrategia de detección Filmarray + Cultivo LCR no es costo efectivo en terapia cuádruple al obtener la estrategia de cultivo LCR+Filmarray una RICE de \$40.120.669 por caso detectado, superando el umbral de costo efectividad planteado (\$3.901.463,25).

Cuando se analiza la costo efectividad en el escenario de detección más consecuencias de esta, se observa que el cultivo LCR + Filmarray es una estrategia dominante al ser menos costosa y más efectiva cuando se aplica terapia triple.

La estrategia Cultivo LCR + Filmarray no es costo efectivo en terapia cuádruple al obtener una RICE de \$ 14.002.830,68 por paciente detectado y tratado, superando el umbral establecido de \$3.901.463,25 (Ver tabla 4).

Tabla 4. Razón de costo efectividad de las pruebas evaluadas

| Estrategia | Costos | Costo incremental | Efectividad | Razón de costo efectividad |
|--|-----------------|-------------------|-------------|---------------------------------------|
| Detección Terapia triple | | | | |
| Filmarray + cultivo LCR | \$ 1.033.362,00 | -\$ 110.519,00 | 0,93 | \$2.376.759,68 |
| Cultivo + filmarray LCR | \$ 1.143.882,00 | | 0,9766 | |
| Detección Terapia Cuádruple | | | | |
| Filmarray + cultivo LCR | \$ 1.228.372,00 | -\$ 1.865.611,00 | 0,93 | \$ 40.120.669,35 |
| Cultivo + filmarray LCR | \$ 3.093.984,00 | | 0,9766 | |
| Consecuencias Terapia Triple | | | | |
| Filmarray + cultivo LCR | \$ 3.713.505,00 | \$ 654.684,00 | 0,93 | Cultivo + Filmarray (Dominante) |
| Cultivo + Filmarray LCR | \$ 3.058.828,00 | | 0,9766 | |
| Consecuencias terapia cuádruple | | | | |
| Filmarray + cultivo LCR | \$ 4.409.041,00 | -\$ 767.915,00 | 0,93 | \$ 14.002.830,68 |
| Cultivo + filmarray LCR | \$ 5.176.956,00 | | 0,9766 | |

Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y se generó un gráfico de tornado para las diferentes alternativas en los escenarios terapia triple y cuádruple, se determinó que las variables que tuvieron mayor influencia en el modelo fueron la sensibilidad del Filmarray, del Cultivo de LCR y la incidencia de *Streptococcus Pneumoniae* y *Neisseria Meningitidis*, como se observa en el gráfico 1 y 2.

Ninguna de estas variables logra modificar la condición de dominancia de la estrategia de Cultivo LCR+Filmarray.

Gráfico 1. Diagrama de tornado de la razón de costo-efectividad en triple terapia (detección más consecuencias). (umbral \$2.783.016,50)

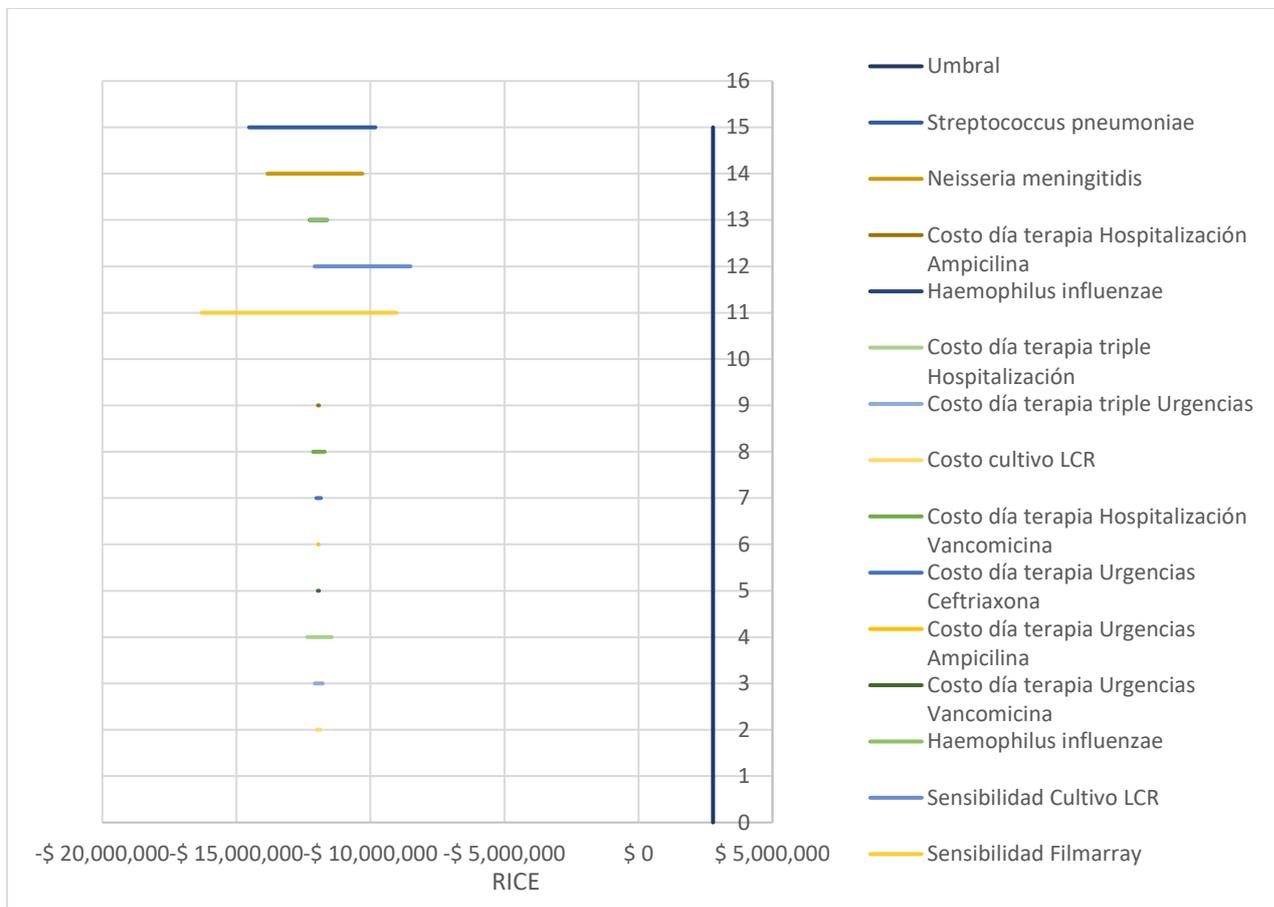
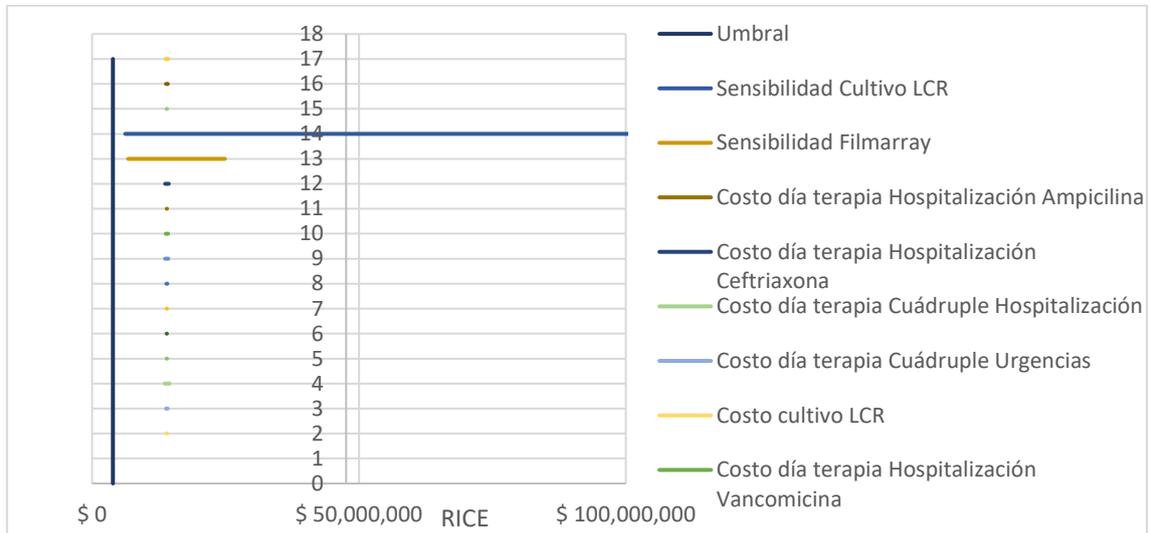


Grafico 2. Diagrama de tornado de la razón de costo-efectividad en cuádruple terapia (detección más consecuencias). (Umbral \$3.901.463,25)



En el caso de la terapia cuádruple, se apreció que la sensibilidad del cultivo de LCR y la de Filmarray son las variables que más afectan la costo efectividad de ambas estrategias. Sin embargo, ninguna de las variaciones en los límites definidos logra hacer que el cultivo LCR+ Filmarray sea costo efectivo.

Cuando se hace una comparación de las alternativas de Filmarray y Cultivo de LCR como estrategias individuales para la detección etiológica de meningitis y se comparan con la estrategia combinada de Cultivo LCR + Filmarray se apreció nuevamente ventajas en esta última estrategia (Tabla 5)

Tabla 5. Estrategias individuales vs combinada

| Estrategia individual vs Cultivo mas filmarray | | | |
|---|-------------------------|-----------------|--------------------|
| | Intervencion | Costo | Efectividad |
| A | Cultivo LCR | \$ 3.200.833,64 | 0,765 |
| B | Filmarray LCR | \$ 3.766.118,23 | 0,9 |
| C | Cultivo + Filmarray LCR | \$ 3.058.820,36 | 0,977 |
| | RICE A vs B | \$ 4.187.293,27 | |
| | RICE A vs C | -\$ 668.915,72 | |

La comparación que se hace con el Filmarray y el Cultivo de líquido cefalorraquídeo en términos de costo efectividad permite identificar que no es costo efectivo el Filmarray, ya que la RICE fue de \$4.187.293,27 por caso detectado y tratado, superando el umbral establecido para este estudio fue de \$2.783.016,5.

Si se compara el cultivo de líquido cefalorraquídeo con la estrategia de diagnóstico de cultivo de LCR + Filmarray, se encuentra que esta última resulta ser más económica y a su vez más efectiva, por lo que esta es una estrategia dominante y por ende es costo efectivo.

Las variables que más afectan el modelo son las sensibilidades de las alternativas y las de incidencia etiológica. Sin embargo, la única que afecta de manera significativa la RICE es la sensibilidad del cultivo de LCR.

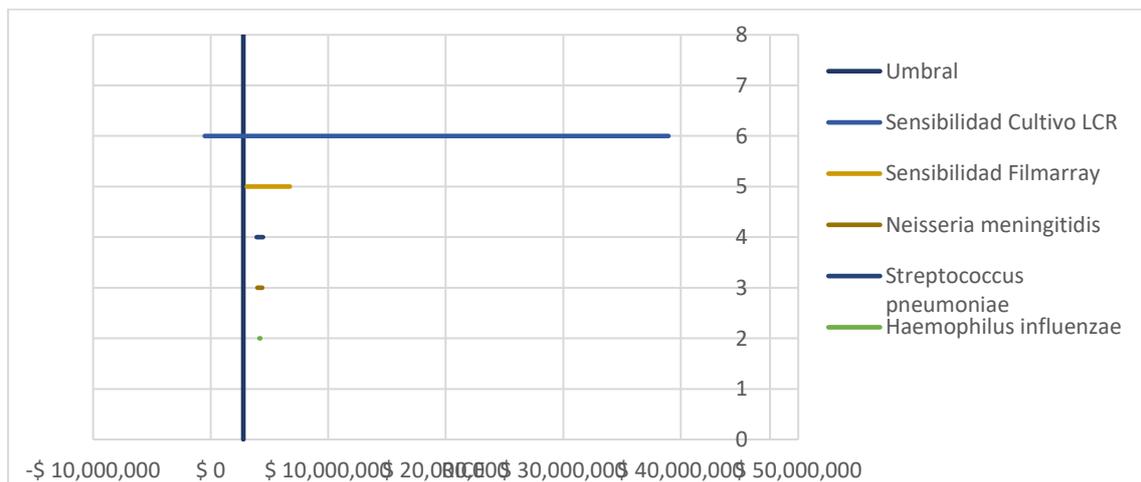
Valores de sensibilidad del Cultivo LCR inferiores al 72.31% hacen que el Filmarray sea costo efectivo cuando se compara con el umbral establecido para terapia triple.

Valores de sensibilidad de cultivo inferiores al 47% hacen que la detección etiológica y posterior al tratamiento con terapia triple sea más económico con Filmarray que con Cultivo LCR, en estos casos Filmarray es costo efectivo.

Incrementos en la sensibilidad del Filmarray no logran hacer que la RICE se encuentre por debajo del umbral establecido, por lo que el costo efectividad entre ambas pruebas, de acuerdo a nuestro análisis está ligada directamente a la sensibilidad del Cultivo LCR. (ver grafico 3)

El cultivo de LCR + Filmarray se mantiene Costo efectivo con respecto a ambas pruebas aplicadas de forma individual, en todo el análisis.

Grafico 3. Diagrama de tornado de la razón de costo-efectividad en Cultivo LCR vs Filmarray terapia triple (umbral \$2.783.016,50)



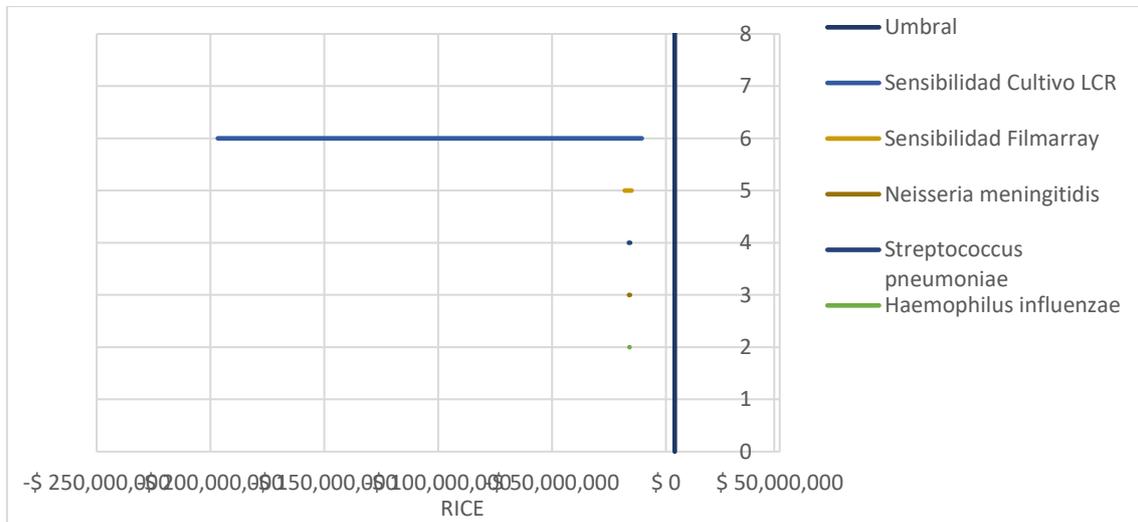
Cuando se realiza la comparación usando un modelo con terapia cuádruple se encuentra que la alternativa de Cultivo de LCR es dominada por las otras dos alternativas y que la estrategia de uso de Cultivo de LCR+Filmarray es la estrategia más costo efectiva (Ver Tabla 6).

Cuando se compara Filmarray contra cultivo LCR en terapia cuádruple se encuentra que esta primera alternativa es costo efectivo sin importar los cambios de las variables que intervienen en el proceso, nuevamente el Cultivo de LCR+ Filmarray es costo efectivo al compararlo con cada una de las estrategias individuales (Ver grafica 4)

Tabla 6. Estrategia individual vs Cultivo más Filmarray con terapia cuádruple

| Estrategia individual vs Cultivo más filmarray con terapia cuádruple | | | |
|---|---------------------|-------------------|--------------------|
| | Intervención | Costos | Efectividad |
| A | Cultivo LCR | \$ 6.831.273,53 | 0,765 |
| B | Filmarray | \$ 4.676.165,83 | 0,9 |
| C | Cultivo + Filmarray | \$ 4.196.825,13 | 0,977 |
| | RICE A vs B | -\$ 15.963.760,73 | |
| | RICE A vs C | -\$ 12.408.867,10 | |

Gráfico 4 Diagrama de tornado de la razón de costo-efectividad en Cultivo LCR vs Filmarray terapia cuádruple. (Umbral \$3.901.463,25)



Discusión:

Dado el aumento en la incidencia de casos de meningitis y sus consecuencias médicas y económicas tanto desde la detección etiológica como del manejo que esta detección genera, desde 2015 se han propuesto diferentes enfoques para el estudio del LCR con el advenimiento y la aceptación de la PCR múltiple (Filmarray LCR) en LCR por la FDA.

A pesar de esto aún no está claro cuál de los enfoques puede ser el más costo efectivo e incluso las actualizaciones y guías o no tienen una recomendación clara frente a esta situación o simplemente solicitan y esperan estudios de costo efectividad al respecto(23,24)

Este estudio encontró que en pacientes cuya terapia empírica es triple terapia antibiótica la estrategia más costo efectiva es la realización de cultivo y en los casos sin aislamiento etiológico realizar Filmarray en LCR.

Si bien se podría pensar en que la diferencia en tiempo de resultados entre Filmarray y cultivo LCR es suficiente para decidir entre el uso de una u otra tecnología(15,16), este trabajo mostró que no es así, cuando se plantea esta duda desde la costo efectividad, e incluso permitió evidenciar como la estrategia de pruebas en serie cultivo + Filmarray de LCR si bien es más costosa que la estrategias Filmarray + cultivo gracias al aumento en la efectividad es la mejor opción.

Este resultado debe motivar a los clínicos a la realización de más y mejores evaluaciones económicas en pro de dar adecuadas respuestas a preguntas que salen del marco de las pruebas diagnósticas y/o del área predictiva, con los que podría evitarse el consumo y la administración de recursos, como pruebas diagnósticas, antibióticos e incluso días de estancia hospitalaria y así redistribuir estos en otras áreas de la salud de formas más eficientes(19–21,36)

El presente trabajo tuvo varias limitaciones. Se consideraron solo los costos directos y no se incluyeron los indirectos ni los asociados con el impacto social, entre ellos, las pérdidas económicas por una menor productividad laboral de los pacientes y cuidadores. Tampoco se consideró el efecto por muerte o secuelas, ni variables como complicaciones ni costos generados por el ingreso a unidades de alta dependencia.

Por otra parte, la información sobre los valores de sensibilidad de las pruebas provino de estudios hechos fuera de Colombia, lo que puede generar una

variabilidad en los desenlaces clínicos, pero en el análisis de sensibilidad se evaluó si los resultados cambiaban al utilizar valores superiores e inferiores reportados y se describieron los puntos de corte donde se aprecian cambios que impactaran la decisión clínica.

Debe mencionarse, que la información de costos provino del listado tarifario de un hospital privado de la Ciudad de Medellín Colombia, lo cual implicaría variaciones en los resultados con respecto a hospitales de acuerdo a las diferencias en su manual tarifario.

En conclusión, la utilización seriada de cultivo + Filmarray de LCR fue la estrategia más costo efectiva para la detección etiológica y tratamiento en pacientes adultos con meningitis/encefalitis siempre que el protocolo de manejo inicial sea con triple terapia antibiótica, en caso de anexar aciclovir a este protocolo inicial la estrategia de detección y tratamiento más efectiva podría ser la de Filmarray + Cultivo de LCR de acuerdo al umbral de disposición a pagar.

Agradecimientos:

Al instituto neurológico de Colombia (INDEC) y su departamento de Autorizaciones y contratación.

Conflictos de interés:

Los autores no reportan ninguno

Financiación:

El estudio se financió con fondos propios de los investigadores

Referencias:

1. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol*. 2007 Oct 1;7(5):288–305.
2. Michael BD, Sidhu M, Stoeter D, Roberts M, Beeching NJ, Bonington A, et al. Acute central nervous system infections in adults--a retrospective cohort study in the NHS North West region. *QJM*. 2010 Oct 1;103(10):749–58.
3. Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: An evidence-based review. *Cleve Clin J Med*. 2012 Jun;79(6):393–400.
4. Instituto Nacional de Salud. Lineamientos para el abordaje integral de brotes de enfermedad meningocócica en el contexto de la atención integral en salud - Colombia [Internet]. 2016. p. 5. Available from: www.minsalud.gov.co.
5. Portnoy A, Jit M, Lauer J, Blommaert A, Ozawa S, Stack M, et al. Estimating costs of care for meningitis infections in low- and middle-income countries. *Vaccine*. 2015 May;33:A240–7.
6. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Apr;13(4):439–42.
7. Griffiths MJ, McGill F, Solomon T. Management of acute meningitis. *Clin Med (Northfield Il)*. 2018 Apr;18(2):164–9.
8. Spanos A, Harrell FE Jr DD. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA*. 1989;Nov 17;262.
9. Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, Reitsma JB, de Gans J. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;5(2):123–9.
10. Calderón C, Dennis R. Costos económicos de neumonía adquirida en comunidad, meningitis y bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* en una población adulta que requirió hospitalización en Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2013 Oct 7;34(1):92.
11. Thønnings S, Knudsen JD, Schønheyder HC, Søgaaard M, Arpi M, Gradel

- KO, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Aug;22(8):725–30.
12. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Mar;26(3):281–90.
 13. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jul;23(3):467–92.
 14. Bäckman A, Lantz P, Rådström P, Olcén P. Evaluation of an extended diagnostic PCR assay for detection and verification of the common causes of bacterial meningitis in CSF and other biological samples. *Mol Cell Probes.* 1999 Feb;13(1):49–60.
 15. Cailleaux M, Pilmis B, Mizrahi A, Lourtet-Hascoet J, Van J-CN, Alix L, et al. Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Feb 12;39(2):293–7.
 16. Duff S, Hasbun R, Balada-Llasat J-M, Zimmer L, Bozzette SA, Ginocchio CC. Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in adult patients. *Infection.* 2019 Dec 20;47(6):945–53.
 17. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat J-M, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. Forbes BA, editor. *J Clin Microbiol.* 2016 Sep;54(9):2251–61.
 18. Pfefferle S, Christner M, Aepfelbacher M, Lütgehetmann M, Rohde H. Implementation of the FilmArray ME panel in laboratory routine using a simple sample selection strategy for diagnosis of meningitis and encephalitis. *BMC Infect Dis.* 2020 Dec 22;20(1):170.
 19. Soucek DK, Dumkow LE, VanLangen KM, Jameson AP. Cost Justification of the BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel Versus Standard of Care for Diagnosing Meningitis in a Community Hospital. *J Pharm Pract.* 2019 Feb 1;32(1):36–40.

20. Ryder HF, McDonough CM, Tosteson ANA, Lurie JD. Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *Semin Spine Surg.* 2009 Dec;21(4):216–22.
21. Gupta N, Verma R, Dhiman RK, Rajsekhar K, Prinja S. Cost-Effectiveness Analysis and Decision Modelling: A Tutorial for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol.* 2020 Mar;10(2):177–84.
22. Ministerio de Salud de Colombia. POSPOPULI-LABORATORIO [Internet]. 2021. Available from: <https://www.datos.gov.co/Salud-y-Proteccion-Social/POSTOPULI-LABORATORIO/s5f2-yivs/data>
23. Ellis J, Luintel A, Chandna A, Heyderman RS. Community-acquired acute bacterial meningitis in adults: a clinical update. *Br Med Bull.* 2019 Sep 19;131(1):57–70.
24. van Ettehoven CN, van de Beek D, Brouwer MC. Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Sep;23(9):601–6.
25. McGill F, Griffiths MJ, Solomon T. Viral meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Apr;30(2):248–56.
26. Rotbart HA. Viral Meningitis. *Semin Neurol.* 2000;Volume 20(Number 03):277–92.
27. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EFM. Community-Acquired Bacterial Meningitis in Adults. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):44–53.
28. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 1;39(9):1267–84.
29. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of Bacterial Meningitis. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med.* 1997 Mar 6;336(10):708–16.
30. Faria R MA (Eds. . Guidelines for the economic evaluation of healthcare technologies in Colombia: technical support documents [Internet]. <https://www.iets.org.co/>. 2014. p. 1–55. Available from: https://www.iets.org.co/Archivos/66/Documentos_tecnicos_en_ingles.pdf
31. Arda B, Sipahi OR, Atalay S, Ulusoy S. Pooled Analysis of 2,408 Cases of Acute Adult Purulent Meningitis from Turkey. *Med Princ Pract.*

- 2008;17(1):76–9.
32. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, Kjersem H, Jessen O, Johnsen N, et al. 875 Cases of bacterial meningitis: Diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy Part III of a three-part series. *J Infect.* 1983 Nov;7(3):193–202.
 33. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. Borrow R, editor. *PLoS One.* 2018 Jun 11;13(6):e0198772.
 34. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff C-H, Färkkilä M, Järvinen A, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: A collaborative study from Finland. *J Neurovirol.* 2001 Jan;7(5):400–8.
 35. Lipke M, Karasek E. Meningitis and encephalitis in Poland in 2011. *Przegl Epidemiol.* 2013;67(2):207–12, 327–30.
 36. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med.* 2004 Oct 28;351(18):1849–59.
 37. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial Meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med.* 1997 Oct 2;337(14):970–6.
 38. Zunt JR, Kassebaum NJ, Blake N, Glennie L, Wright C, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018 Dec;17(12):1061–82.
 39. Tique V, Mattar S, Vergara O, Freire M, Illian E, Camargo F, et al. Epidemiological surveillance of herpesviral encephalitis in Cordoba, Colombia. *Rev Salud Pública.* 2016 Oct 7;18(4):581.