



**ANÁLISIS DE COSTO EFECTIVIDAD DE CEFTAZIDIMA AVIBACTAM VS
CEFTOLOZANO TAZOBACTAM VS MEROPENEM COMO TRATAMIENTO EN
INFECCIONES INTRAABDOMINALES COMPLICADAS**

Lina María Beltrán Toca
Enfermera, MSc. Enfermedades Infecciosas y Salud en el Trópico

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor
Miguel Amézquita Delgado
Químico Farmacéutico, Esp. Epidemiología; MSc Health Policy, Planning and Financing

**Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia
2023**

Cita	Beltrán Toca (1)
Referencia	(1) Beltrán Toca, LM. Analisis de costo efectividad de ceftazidima avibactam vs ceftolozano tazobactam vs meropenem como tratamiento en infecciones intraabdominales complicadas. [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2023.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte I.

Grupo de Investigación Economía de la Salud.

Sede de Investigación Universitaria (SIU).



Centro de Documentación Economía

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Agradecimientos

A mi familia por su constante apoyo a través de cada proyecto que me he propuesto. A la Universidad de Antioquia por la maravillosa oportunidad de formarme en sus aulas. A cada profesor que nos brindó sus conocimientos. A mi asesor de monografía, quien me brindo su conocimiento y apoyo durante la realización de este trabajo.

Tabla de contenido

Resumen	5
Abstract	7
Lista de tablas	9
Lista de ilustraciones	10
Tabla de graficas	11
Siglas, acrónimos y abreviaturas	12
Introducción	13
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivos	18
Marco teórico	19
Metodología	22
Resultados	29
Discusión	33
Conclusiones	35
Bibliografía	36

Resumen

Antecedentes: Las infecciones intraabdominales complicadas se consideran como una de las infecciones más comunes en el ámbito clínico y en Colombia se estima que su incidencia es de 20 a 25 casos por cada 100.000 personas años y puede alcanzar una mortalidad del 9.2% de los pacientes afectados. Su tratamiento está enfocado en la administración de antibióticos. Sin embargo, la aparición y rápida diseminación de mecanismos de resistencia bacteriana ha generado dificultad para su tratamiento, causando en los pacientes complicaciones y altos costos para el sistema de salud. Este preocupante panorama ha impulsado la investigación y producción de nuevos fármacos enfocados al tratamiento de infecciones causadas por microorganismos resistentes. Es por ello, que las instituciones clínicas y gubernamentales deben realizar evaluaciones económicas que permitan conocer la costo efectividad de las alternativas que ingresan al mercado sanitario. **Objetivo:** determinar la costo efectividad del uso de ceftazidima avibactam en combinación con metronidazol, ceftazolona tazobactam en combinación con metronidazol en comparación con meropenem como tratamiento usual para infecciones intraabdominales complicadas en adultos en Colombia. **Metodología:** se realizó un análisis de costo efectividad entre el uso de ceftazidima avibactam en combinación con metronidazol, ceftazolona tazobactam en combinación con metronidazol en comparación con meropenem para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas. Se estableció como medida de efectividad la cura clínica de los pacientes y se estimaron los costos de la administración de los antibióticos, estancia hospitalaria, necesidad de cambio a terapia de segunda línea por falla terapéutica, laboratorios clínicos e interconsultas. Se construye un caso base con ayuda de especialistas en medicina interna, se diseña un árbol de decisiones que permite el análisis de la RICE. De igual forma se realizan análisis de

sensibilidad determinístico y probabilístico. **Resultados:** se identificó que la alternativa de Ceftazolona tazobactam en combinación con metronidazol es la alternativa más costo efectiva, con un costo incremental de \$ 1,878,516 por un incremento de 8.5% de cura clínica en comparación con meropenem. Al compara esta alternativa con ceftazidima avibactam, se encontró que por un incremento de 1.97% en la cura clínica el costo incremental es de \$ 990,602. **Conclusión:** el análisis de costo efectividad demuestra que el uso de CEFTAZO en combinación con metronidazol puede ser una alternativa costo efectiva en comparación con otras opciones terapéuticas, brindando a los pacientes diagnosticados con IIACs.

Palabras clave: infección intraabdominal complicada, análisis de costo efectividad, ceftazidima avibactam, ceftazolona tazobactam, meropenem, metronidazol.

Abstract

Background: Complicated intra-abdominal infections are considered one of the most common infections in the clinical setting. In Colombia, their incidence is estimated at 20 to 25 cases per 100,000 person-years and can reach a mortality rate of 9.2% of affected patients. Treatment focuses on the administration of antibiotics. However, the emergence and rapid spread of bacterial resistance mechanisms has complicated treatment and led to complications for patients and high costs for the health system. This worrying scenario has prompted the research and production of new drugs aimed at treating infections caused by resistant microorganisms. For this reason, clinical and government institutions need to conduct economic evaluations to determine the cost-effectiveness of alternatives entering the healthcare market. **Aim:** To determine the cost-effectiveness of using ceftazidime-avibactam in combination with metronidazole, ceftazone-tazobactam in combination with metronidazole compared to meropenem as a common treatment for complicated intra-abdominal infections in adults in Colombia. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed between the use of ceftazidime-avibactam in combination with metronidazole, ceftazone-tazobactam in combination with metronidazole compared with meropenem for the treatment of complicated intra-abdominal infections. Clinical cure of patients was determined as a measure of efficacy, and the costs of antibiotic administration, hospitalisation, the need to switch to second-line therapy due to treatment failure, clinical laboratories and consultations were estimated. With the help of internal medicine specialists, and a decision tree is designed to enable the analysis of ICERs. Deterministic and probabilistic sensitivity analyses were also performed. **Results:** Ceftazone-tazobactam in combination with metronidazole, was identified as the most cost-effective alternative, with an incremental cost of \$1,878,516 for an 8.5%

increase in clinical cure compared with meropenem. When comparing this alternative with ceftazidime-avibactam, the incremental cost was found to be \$990,602 for a 1.97% increase in clinical cure. **Conclusion:** The cost-effectiveness analysis shows that the use of CEFTAZO in combination with metronidazole may be a cost-effective alternative to other therapeutic options available to patients diagnosed with cIAI.

Keywords: Complicated intra-abdominal infection, cost-effectiveness analysis, ceftazidime-avibactam, ceftazalone-tazobactam, meropenem, metronidazole.

Lista de tablas

Tabla 1. Costos del caso base para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas25

Tabla 2. Probabilidades de efectividad26

Tabla 3 Razón incremental de costo efectividad RICE29

Tabla 5 Analisis de incertidumbre determinístico (modificación de precios SISMED máximo) 30

Tabla 4 Análisis de incertidumbre determinístico (modificación de precios SISMED mínimo)30

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Modelo de decisión del manejo de Infección Intraabdominal Complica en adultos..
.....28

Tabla de graficas

Gráfico 1 Simulación de Montecarlo31
Gráfico 2 Plano de costo efectividad CEFTAZO+M en comparación con meropenem32
Gráfico 3 Plano de costo efectividad de CAZAVI+M en comparación con meropenem32

Siglas, acrónimos y abreviaturas

BGN	Bacilos Gram negativos
BGP	Bacterias Gram positivas
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CAZ-AVI	Ceftazidima avibactam
CAZ-AVI+M	Ceftazidima avibactam en combinación con metronidazol
CEF-TAZO	Ceftolozano tazobactam
CEF-TAZO+M	Ceftolozano tazobactam en combinación con metronidazol
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drugs Administración
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IIAC	Infección intraabdominal complicada
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ITU	Infección del tracto urinario
KPC	Klebsiella pneumoniae carbapenemase
OMS	Organización Mundial de la Salud
OXA-48	Betalactamasa tipo OXA
QALY	Quality-adjusted life year
RICE	Razón incremental de costo efectividad
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos

Introducción

Las infecciones intraabdominales complicadas, se definen como infecciones generadas en la cavidad abdominal, abarcando la cavidad peritoneal, mesentérica o retroperitoneal; generando peritonitis localizada (órgano origen) o difusa (1). Causadas por perforación o inflamación de la pared abdominal, formándose colecciones purulentas polimicrobianas (2). De acuerdo con reportes de vigilancia epidemiológica, estas infecciones son causadas en su mayoría por bacilos Gram negativos con una distribución similar a nivel global (70% de los casos), seguidos por bacterias Gram positivas en un 15% de las infecciones y bacterias pertenecientes al microbioma intestinal (3,4).

El tratamiento es la administración de antibióticos para controlar la infección, el cual varía según las condiciones del paciente, los microorganismos aislados y la adquisición de la infección. Dentro del arsenal terapéutico, los antibióticos más usados son la combinación de cefalosporinas, penicilinas, betalactámicos y carbapenémicos con nitroimidazoles (5).

Sin embargo, en las últimas décadas la aparición y rápida diseminación de mecanismos de resistencia bacteriana ha dificultado su tratamiento (6), gracias a la producción de enzimas y otros mecanismos que degradan y/o expulsan las moléculas de la bacteria. Esta situación es considerada como problema de salud pública de interés crítico (7) asociándose con incremento de morbilidad, mortalidad, costos de atención en salud, mayor consumo de recursos sanitarios, generando una carga económica al sistema de salud y sociedad (8). Debido a esto, la OMS invita a la investigación

y producción de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento oportuno y eficaz de estas infecciones (9).

En los últimos años la FDA y EMA han autorizado nuevos tratamiento antimicrobianos para el manejo de IIACs causadas por microorganismos multirresistentes. Dentro del nuevo arsenal terapéutico se encuentran CAZ-AVI y CEF-TAZO. Ambos cuentan con actividad frente a BGN incluyendo productores de enzimas BLEE, carbapenemasas (KPC y OXA-48) y *P. aureginosa* multidrogoresistente (6). En Colombia, el INVIMA autorizo el registro sanitario en el 2018 y 2019 para CAZ-AVI y CEF-TAZO respectivamente, para el tratamiento de IIACs en combinación con metronidazol.

Al analizar esta situación, es necesario que a través de evaluaciones económicas completas como el análisis de costo efectividad se evalúen las opciones terapéuticas que ingresan al mercado sanitario. Con estos resultados, los equipos clínicos podrán tomar decisiones adecuadas que permitan una inversión eficaz de los recursos del sistema y brindando tratamientos eficaces y oportunos.

Planteamiento del problema

Las IIACs son de origen polimicrobiano y pueden causar una mortalidad del 9.2% de los pacientes afectados, la cual varía de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente y el tipo de infección (adquisición, microorganismos y resistencia bacteriana) determinando el tratamiento antimicrobiano requerido (10,11).

Aunque en Colombia no se tienen cifras exactas de la incidencia o prevalencia de estas infecciones, en el 2021 se estima una incidencia de 20 a 25 casos por 100.000 personas años (11) y una mortalidad del 9.2%. Las complicaciones de estas infecciones están asociadas entre un 50% a un 80% a la resistencia bacteriana de los microorganismos causales.

La resistencia a los antibióticos se considera como un problema de interés crítico a nivel mundial, debido a la disminución del arsenal terapéutico para el adecuado tratamiento. Colombia, no es ajena a esta problemática y actualmente se enfrenta a la búsqueda de opciones terapéuticas efectivas para los pacientes y accesible para el sistema de salud. Estos nuevos tratamientos requieren de una evaluación que permita conocer su efectividad terapéutica y los costos que el sistema de salud colombiano debe asumir para su administración.

Al realizar una revisión de literatura realizadas en Colombia, *Hernández et al*, realiza un análisis de costo efectividad del CEF-TAZO para el tratamiento ITU e IIACs, demostrando que CEF-TAZO+M es costo efectiva en comparación con otras opciones farmacológicas (fluoroquinolonas,

cefalosporinas, carbapenémicos, penicilinas, betalactámicos en combinación con metronidazol) (12).

En cuanto a CAZ-AVI, un análisis de costo utilidad que la compara con meropenem + colistina para el tratamiento de infecciones causadas por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos en Colombia. En este análisis, se encuentra que CAZ-AVI es costo efectivo cuando la disposición a pagar por QALY es superior a \$2.438, además de reducir la mortalidad (13).

Considerando lo anterior, se requiere de indagar la costo efectividad del uso de CAZ-AVI+M, CEF-TAZ+M y meropenem para el tratamiento de IIACs en adultos, analizando la efectividad terapéutica y los costos médicos directos relacionados con el tratamiento

Justificación

La resistencia a antibióticos es considerada como problema de salud pública de interés crítico a nivel mundial el cual se relaciona con mayor morbimortalidad y costos para el sistema de salud. En el 2022, se estimó que la resistencia bacteriana es la causa de muerte de 16.4 personas por cada 100.000 muertes registradas, además de ocasionar 47.600 años de vida perdidos a nivel mundial (15).

Esta situación ha requerido la producción e introducción de nuevos antibióticos a los mercados sanitarios, requiriendo de evaluar la efectividad clínica y los costos derivados de su uso.

La introducción de nuevos antibióticos al arsenal terapéutico genera en los sistemas de salud una carga económica, como es el caso de CAZ-AVI y CEF-TAZO (17). Por ello, se requiere que las nuevas opciones terapéuticas sean evaluadas a través de la estimación de costos y efectividad clínica, que permitan guiar la toma de decisiones en el ámbito clínico permitiendo utilizar las alternativas más eficaces y eficientes del mercado.

Por esta razón, resulta indispensable realizar un análisis de costo efectividad del uso de CAZ-AVI+M, CEF-TAZO+M en comparación con meropenem para el tratamiento de IIACs en el ámbito colombiano.

Problema de investigación

¿Cuál es la costo efectividad de ceftazidima avibactam + metronidazol, ceftazolona tazobactam + metronidazol en comparación con meropenem para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas en adultos?

Objetivos

Objetivo general

Calcular la costo efectividad del uso de CAZ-AVI+M, CEF-TAZO+M y meropenem como tratamiento para IIACs en adultos en Colombia.

Objetivos específicos

- Identificar en la literatura científica la efectividad en cura clínica y falla terapéutica asociadas a la administración de CAZ-AVI+M, CEF-TAZO+M y meropenem como tratamiento de IIACs en adultos.
- Estimar los costos médicos directos de los medicamentos (primera y segunda línea), estancia hospitalaria, laboratorios clínicos, interconsultas asociadas a la administración de CAZ-AVI+M, CEF-TAZO+M y meropenem como tratamiento de IIACs en adultos.
- Evaluar la costo efectividad a través de la razón incremental de costo efectividad (RICE) de la administración de CAZ-AVI+M, CEF-TAZO+M y meropenem como tratamiento de IIACs en adultos.

Marco teórico

- Infección intraabdominal complicada

Las infecciones intraabdominales se definen como la inflamación peritoneal que responde a colecciones purulentas causadas por microorganismos en la cavidad abdominal. Se denomina complicada cuando se expande a toda la cavidad abdominal y/o afecta otros órganos. Se clasifica en primaria (ascitis infectada o secundaria a diálisis peritoneal), secundaria (perforación de víscera hueca, más frecuente y polimicrobiana) y la terciaria (a partir de procedimiento quirúrgicos) (18,19).

En las IIACs, es común encontrar gran número de bacterias aerobias y anaerobias (6), principalmente BGN y BGP con diversos mecanismos de resistencia. En el escenario colombiano, el perfil microbiológico de las IIACs está compuesto por *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aureginosa*, *E. cloacae*, *K. oxytoca*, *E. faecalis*, *E. faecium*, entre otros (18). Dentro de los mecanismos de resistencia, *Hernández et al* reporta el aislamiento de BGN con producción de enzimas BLEE, carbapenemasas y BGP resistencia a vancomicina y meticilina (18).

Su tratamiento está centrado en el control del foco de infección a través de intervenciones quirúrgicas que buscan el drenaje de las colecciones purulentas y la administración de antibióticos. (5,14).

- Evaluaciones económicas en salud

Las evaluaciones económicas en salud se definen como un análisis comparativo de distintas alternativas en términos de costos y resultados. Su objetivo principal es evaluar y determinar las opciones terapéuticas más costo efectivas, ya que los recursos sanitarios son escasos. El creciente avance tecnológico en el mercado sanitario ha forzado a las instituciones sanitarias y gubernamentales a realizar análisis que les permitan identificar e implementar las nuevas tecnologías a partir de la efectividad y los costos (20).

Estas evaluaciones se clasifican completas (compara los costos y beneficios de las intervenciones) y las parciales (costos). En el subgrupo de las evaluaciones económicas completas encontramos los siguientes tipos de análisis: costo efectividad, costo utilidad, costo beneficio y minimización. Cada uno mide los beneficios obtenidos a partir de la efectividad, unidades naturales, beneficio monetario o la calidad de vida obtenida (21).

Metodología

Se realizó una evaluación económica completa de tipo costo efectividad, a partir de la creación de un caso base de un paciente adulto con diagnóstico de IIAC en un escenario hospitalario en Colombia. Se evaluó la alternativa más costo efectiva entre CAZ-AVI+M, CEF-TAZO+M en comparación con meropenem.

- Población: pacientes hospitalizados mayores de 18 años con diagnóstico de IIAC. Con ayuda de expertos en medicina interna, se construyó el caso base de paciente mayor de 18 años sin comorbilidades con diagnóstico de IIAC que requiere de hospitalización y terapia antibiótica. Se tuvo en cuenta el perfil de sensibilidad y resistencia reportado en vigilancia epidemiológica. La duración del tratamiento fue de cinco días (22) e incluye valoración por especialistas y toma de laboratorios clínicos (23). Si los signos y síntomas persisten, se iniciará tratamiento antibiótico a la segunda línea (meropenem, polimixina B y tigeciclina) y se denominó falla terapéutica.

- Alternativas de comparación:
 - Ceftazidima avibactam: cefalosporina de tercera generación en combinación con un inhibidor de betalactamasa. Inhibe la síntesis de peptidoglicano, alterando la pared bacteriana y el avibactam evita la acción de betalactamasas. Aprobado para el tratamiento de ITU, neumonías asociadas a ventilador e IIAC. La dosis recomendada es de 2.5 gramos cada ocho horas (24).

- Ceftazolona tazobactam: cefalosporina de quinta generación combinado con un agente betalactámico. Inhibe la síntesis de peptidoglicano, alterando la pared bacteriana y el avibactam evita la acción de betalactamasas. Aprobada para el tratamiento de ITU, IIAC y neumonías complicadas. La dosis aprobada es 1.5 gramos cada 8 horas (24).
- Meropenem: carbapenémico. Se une a las PBP, alterando la pared bacteriana. Se considera de amplio espectro. Su dosis recomendada se encuentra entre 1 a 2 gramos cada ocho horas en infusión continuada o prologada (25).
- Metronidazol: nitroimidazole usado en tratamiento de infecciones por bacterias, protozoos y bacterias microaerofilicas. Inhibe la síntesis de proteínas. Su dosis estándar es 500 mg cada ocho horas (26).

- Desenlaces:

Como medida de efectividad, se evaluó la efectividad clínica determinada por los datos de cura clínica al momento de finalización del tratamiento antibiótico. Esta medida de efectividad fue seleccionada ya que determina los pacientes que han presentado mejoría de signos y síntomas relacionados con la IIACs y no requieren de intervenciones adicionales (cambio a segunda línea farmacológica o cirugía). Sin embargo, los pacientes con perfil de resistencia a la alternativa o no resolución de la infección se definieron como falla terapéutica, requiriendo el cambio a tratamiento de segunda línea.

- Perspectiva desde el sistema de salud:

Este análisis se realizó bajo la perspectiva del tercer pagador, en este caso el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia.

- Horizonte temporal:

Al ser una enfermedad infecciosa aguda, el horizonte temporal seleccionado es de 30 días. Al seleccionar este horizonte temporal no se requiere de tasas de descuento al ser menor de un año.

Los costos evaluados en este análisis corresponden a costos médicos directos generados por la administración de las alternativas farmacológicas expuestas, estancia hospitalaria, laboratorios clínicos e interconsultas con especialistas en cirugía general e infectología.

Tabla 1. Costos del caso base para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas

Costos del modelo				
Costo de medicamentos (Base SISMED 2022) Tratamiento por cinco días				
Medicamento	Dosis	Costo mínimo	Costo promedio	Costo máximo
Primera línea farmacológica (cinco días de tratamiento)				
Ceftazidima/avibactam	2.5 gramos cada 8 horas	\$ 348,013.87	\$ 348,055.01	\$ 348,096.15
Ceftazolona/tazobactam	1.5 gramos cada 8 horas	\$ 249,578.81	\$ 252,703.10	\$ 255,827.40
Meropenem	1 gramo cada 8 horas	\$ 35,349.94	\$ 44,997.67	\$ 54,645.41
Metronidazol	500 mg cada 8 horas	\$ 1,607.84	\$ 1,985.38	\$ 2,362.93
Segunda línea farmacológica (diez días de tratamiento)				
Polimixina B	150 mg cada 24 horas	\$ 80,961.20	\$ 96,878.42	\$ 112,795.64
Tigeciclina	100 mg cada 12 horas	\$ 147,918.45	\$ 164,302.96	\$ 180,687.47
Meropenem	2 gramo cada 8 horas	\$ 35,349.94	\$ 44,997.67	\$ 54,645.41
Costo de estancia hospitalaria, laboratorios clínicos e interconsultas (Manual Tarifario ISS 2001)				
Rubro	Unidades	ISS	ISS + 30%	ISS + 50
Primera línea farmacológica (Cinco días de tratamiento)				
Estancia hospitalaria	Días	\$ 512,625.00	\$ 666,412.50	\$ 768,937.50
Interconsultas	Interconsultas	\$ 150,950.00	\$ 196,235.00	\$ 226,425.00
Laboratorios clínicos	CH-perfil hepatorenal-coagulación-procalcitonina	\$ 508,050.00	\$ 660,465.00	\$ 762,075.00
Segunda línea farmacológica (diez días de tratamiento)				
Estancia hospitalaria	Días	\$ 1,025,250.00	\$ 1,332,825.00	\$ 1,537,875.00
Interconsultas	Interconsultas	\$ 301,900.00	\$ 392,470.00	\$ 452,850.00
Laboratorios clínicos	CH-perfil hepatorenal-coagulación-procalcitonina	\$ 757,700.00	\$ 985,010.00	\$ 1,136,550.00

La identificación de los medicamentos administrados se realizó a través de revisión literaria de consensos de tratamiento y asesoría de experto. Los costos fueron obtenidos a través de la metodología recomendada por el IETS con los valores mínimos, promedio y máximos reportados en la base de datos de SISMED. En cuanto a los rubros asociados con estancia hospitalaria, laboratorios clínicos e interconsultas, los costos fueron obtenidos del Manual de Tarifas de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social EPS-ISS.

- Efectividad:

La efectividad clínica de las alternativas analizadas fue tomada de revisiones sistemáticas y resultados de ensayos clínicos aleatorizados. Posteriormente se obtuvieron los promedios de las cifras reportados. Para el perfil de sensibilidad y resistencia, se tomaron los reportados en evaluaciones de costo efectividad realizados en otros países.

Tabla 2. Probabilidades de efectividad

Estimación de probabilidades de efectividad				
Alternativa	Cura clínica	Falla terapéutica	Sensibilidad	Resistencia
CAZ-AVI + Metronidazol*	92.7%	7.3%	95.1%	4.9%
CEF-TAZO + Metronidazol**	94.3%	5.7%	94.9%	5.1%
Meropenem***	93.7%	6.3%	86.5%	13.5%

*Unidades de efectividad tomados de (27,28)

**Unidades de efectividad tomados de (29–32)

***Unidades de efectividad tomados de (27–29,31,32)

- Modelo de decisión

La ilustración 1 refleja el planteamiento del modelo de decisión propuesto para definir la costo efectividad entre CAZ-AVI+M, CEF-TAZO+M en comparación con meropenem.

- Analisis de incertidumbre:

Se realizo un análisis determinístico de una vía, donde se realizaron variaciones en los costos del caso base a partir de los valores mínimos y máximos de los medicamentos reportados en SISMED y las variaciones de los precios obtenidos del Manual Tarifarios ISS. Igualmente, se realizaron variaciones en las medidas de efectividad obtenidas de la revisión de literatura.

La incertidumbre conjunta se analizó a partir de un análisis probabilístico de tipo Montecarlo, donde se simularon diez mil pacientes y se emplearon distribuciones uniformes y Beta tanto en los costos como en la efectividad clínica.

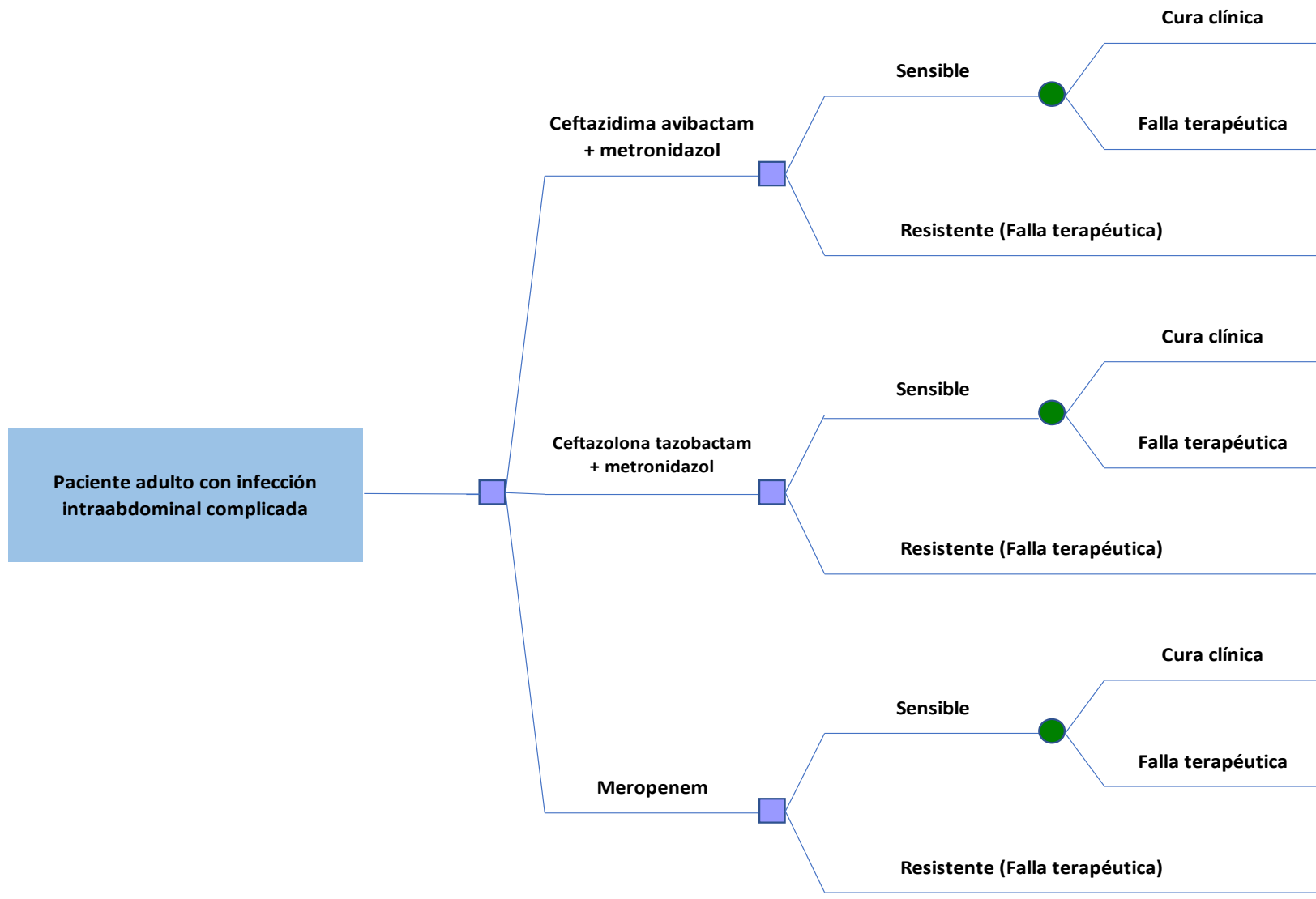


Ilustración 1. Modelo de decisión del manejo de Infección Intraabdominal Complicada en adultos

Resultados

Al realizar el análisis de costo efectividad se obtuvo que la alternativa de CAZ-AVI+M tiene una efectividad del 0.88, CEF-TAZO+M del 0.90 y meropenem 0.81. En cuanto a los costos, el tratamiento con CAZ-AVI+M tiene un costo de \$ 7.829.050, CEF-TAZO+M \$ 6.011.988 y meropenem \$ 2.983.444.

La RICE obtenida por las alternativas comparadas demostró que el tratamiento con en comparación CEF-TAZO+M con meropenem es costo efectiva aportando un 8.5% más de efectividad por un costo de \$ 1,878,816. En el caso de CAZ-AVI+M en comparación con meropenem, la nueva alternativa aporta 6.5% más de efectividad por un costo de \$ 2,869,419. Al comparar las dos alternativas nuevas, CEF-TAZO+M genera un 1.97% más de efectividad en comparación con CAZ-AVI+M por un costo de \$ 990,602.

Tabla 3 Razón incremental de costo efectividad RICE

RICE CAZAVI + metronidazol en comparación con Meropenem					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 4,762,609.02		81.1%		
CAZAVI + metronidazol	\$ 7,632,028.13	\$ 2,869,419.11	87.6%	6.5%	\$ 43,897,731.43
RICE CEFTAZO + metronidazol en comparación con Meropenem					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 4,762,609.02		81.1%		
CEFTAZO + metronidazol	\$ 6,641,425.33	\$ 1,878,816.31	89.6%	8.5%	\$ 22,086,104.35
RICE CAZAVI + metronidazol en comparación con CEFTAZO + metronidazol					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
CEFTAZO + metronidazol	\$ 6,641,425.33		89.6%		
CAZAVI + metronidazol	\$ 7,632,028.13	\$ 990,602.81	87.6%	1.97%	\$ 50,279,812.27
RICE					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 4,762,609.02		81.1%		
CEFTAZO + metronidazol	\$ 6,641,425.33	\$ 1,878,816.31	89.6%	8.5%	\$ 22,086,104.35
CAZAVI + metronidazol	\$ 7,632,028.13	\$ 990,602.81	87.6%	1.97%	\$ 50,279,812.27

Al realizar el análisis de incertidumbre determinístico modificando los precios de los medicamentos (precio mínimo y máximo reportados en SISMED), se nota una leve variación en los costos los cuales permanecen costo efectivos al comparar CAZAVI y CEFTAZO con meropenem.

Tabla 4 Análisis de incertidumbre determinístico (modificación de precios SISMED mínimo)

RICE CAZAVI + metronidazol en comparación con Meropenem					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 3,910,103.22		81.1%		
CAZAVI+metronidazol	\$ 7,485,521.15	\$ 3,575,417.93	87.6%	6.5%	\$ 54,698,435.48
RICE CEFTAZO + metronidazol en comparación con Meropenem					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 4,762,609.02		81.1%		
CEFTAZO+metronidazol	\$ 6,171,625.10	\$ 1,409,016.08	89.6%	8.5%	\$ 16,563,447.99
RICE CAZAVI + metronidazol en comparación con CEFTAZO + metronidazol					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
CEFTAZO+metronidazol	\$ 6,171,625.10		89.6%		
CAZAVI + metronidazol	\$ 7,632,028.13	\$ 1,460,403.03	87.6%	1.97%	\$ 74,125,360.72
RICE					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 3,910,103.22		81.1%		
CEFTAZO+metronidazol	\$ 6,171,625.10	\$ 2,261,521.88	89.6%	8.5%	\$ 26,584,934.41
CAZAVI + metronidazol	\$ 7,485,521.15	\$ 1,313,896.05	87.6%	1.97%	\$ 66,689,137.58

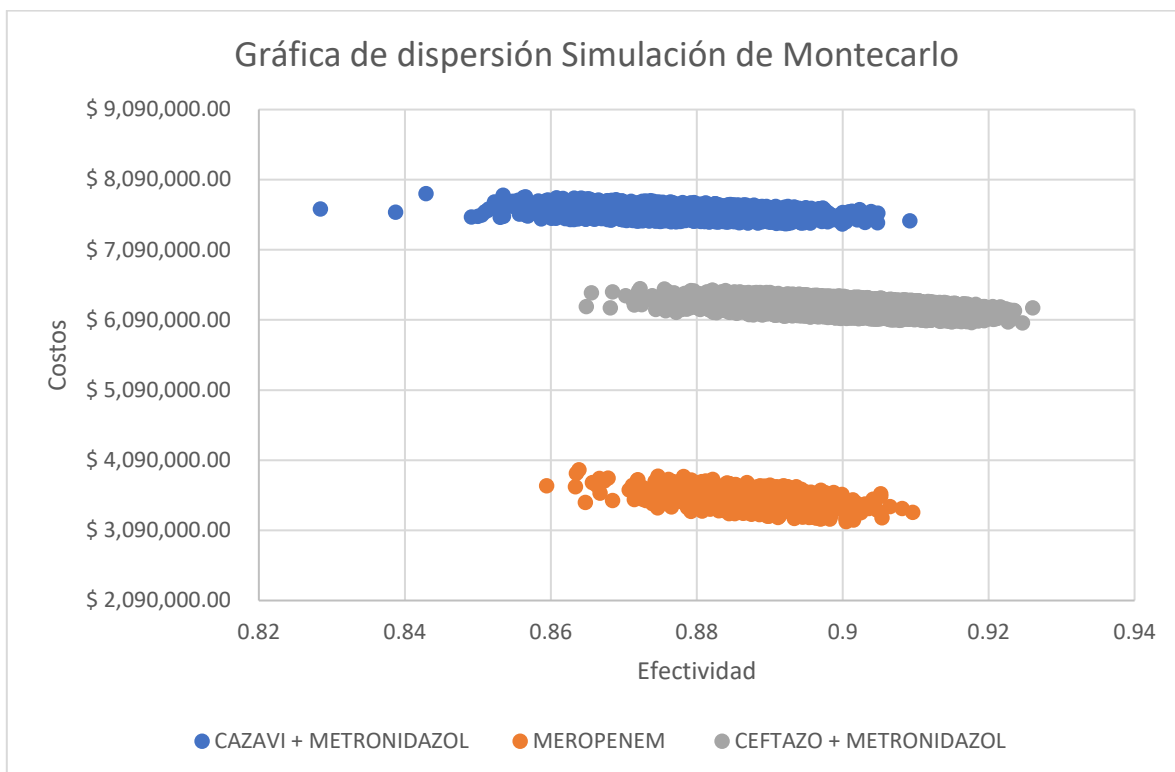
Tabla 5 Analisis de incertidumbre determinístico (modificación de precios SISMED máximo)

RICE CAZAVI + metronidazol en comparación con Meropenem					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 4,457,915.99		81.1%		
CAZAVI+metronidazol	\$ 7,778,535.13	\$ 3,320,619.14	87.6%	6.5%	\$ 50,800,402.99
RICE CEFTAZO + metronidazol en comparación con Meropenem					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 4,457,915.99		81.1%		
CEFTAZO+metronidazol	\$ 6,455,918.98	\$ 1,998,002.99	89.6%	8.5%	\$ 23,487,183.09
RICE CAZAVI + metronidazol en comparación con CEFTAZO + metronidazol					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
CEFTAZO+metronidazol	\$ 6,455,918.98		89.6%		
CAZAVI+metronidazol	\$ 7,778,535.13	\$ 1,322,616.15	87.6%	1.97%	\$ 67,131,741.68
RICE					
Alternativa	Costo	Δ Costo	Efectividad	Δ Efectividad	RICE
Meropenem	\$ 4,457,915.99		81.1%		
CEFTAZO+metronidazol	\$ 6,455,918.98	\$ 1,998,002.99	89.6%	8.5%	\$ 23,487,183.09
CAZAVI+metronidazol	\$ 7,778,535.13	\$ 1,322,616.15	87.6%	1.97%	\$ 67,131,741.68

En el análisis probabilístico, el grafico de dispersión de 10.000 simulaciones muestra que la alternativa de CAZ-AVI+M muestra una dispersión de 0.828 a 0.909 en cuanto a efectividad.

En el caso de CEF-TAZO+M, la dispersión se encuentra entre 0.864 a 0.926 y en el tratamiento usual se mantiene entre 0.859 a 0.909. En cuanto a costos, los datos de las tres alternativas se mantienen concentradas. Al analizar las efectividades, CEF-TAZO+M continúa siendo la alternativa mas costo efectiva.

Gráfico 1 Simulación de Montecarlo



En cuanto al plano de costo efectividad, CEFTAZO+M, el 81.2% de las simulaciones lo ubican en el cuadrante de alternativa más efectiva y costosa. Para CAZAVI+M, el 88% de las simulaciones se ubican en el cuadrante de alternativa menos efectiva y más costosa.

Gráfico 2 Plano de costo efectividad CEFTAZO+M en comparación con meropenem

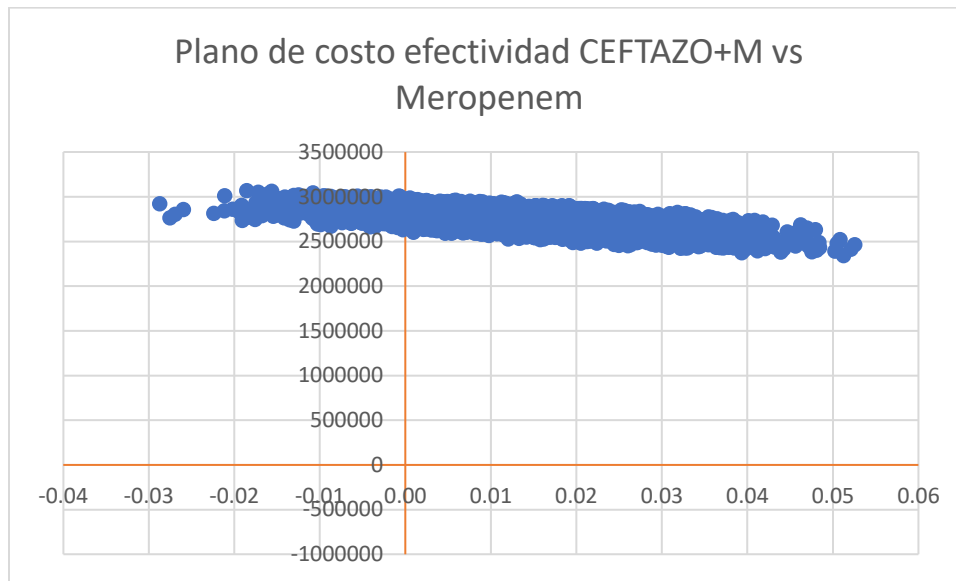
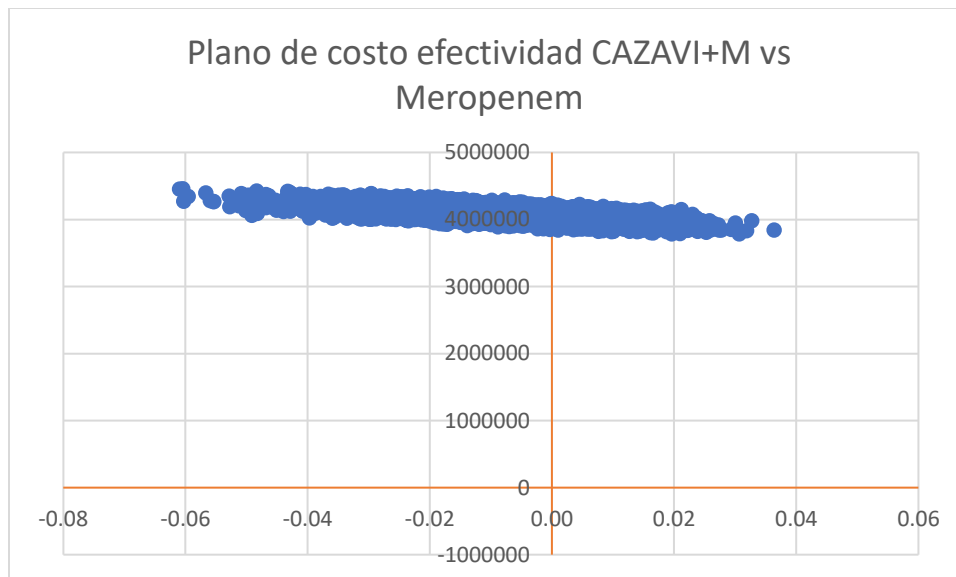


Gráfico 3 Plano de costo efectividad de CAZAVI+M en comparación con meropenem



Discusión

Este estudio encontró que el uso de CEF-TAZO+M en comparación con meropenem para el tratamiento de IIACs tiene un costo por unidad de efectividad ganada de \$ 221.001, mientras que la alternativa de CAZ-AVI+M tiene un costo por unidad de efectividad ganada de 441.449. Al momento de comparar las dos alternativas nuevas, el costo por unidad ganada asciende a \$ 502.843. Este análisis sugiere que la alternativa más costo efectiva es el uso CEF-TAZO+M. Es importante reconocer que la efectividad de las alternativas no sobrepasa el 10%, haciéndolas no significativas además de que dependen totalmente del perfil de resistencia a estas alternativas en el país.

La resistencia a antibióticos genera presión a los sistemas de salud para adquirir nuevos tratamientos eficaces que permitan disminuir los costos asociados a su tratamiento, además de aliviar la carga de morbilidad en la sociedad. Es por ello, que bajo el panorama de resistencia a carbapenémicos en un 13.5% al compararse con las demás alternativas, hace que los nuevos fármacos sean costo efectivos.

Este estudio es el primer análisis de costo efectividad de CAZ-AVI+M, CEF-TAZO en comparación con el tratamiento usual que es meropenem. Si bien, se encontró en la revisión de literatura dos estudios, estos se limitan al análisis de una de las alternativas en comparación con meropenem. El primer análisis de costo efectividad de CEFTAZO para ITU e IIACs, el cual reporta que es una alternativa costo efectiva y especialmente en el manejo de *P. aureginosa* (12). El segundo estudio es un análisis de costo utilidad, que compara el uso de CAZ-AVI y meropenem + colistina para el tratamiento de neumonías causadas por *K.*

pneumoniae, reportando disminución de mortalidad y estancia hospitalaria. El análisis de RICE estimado es de \$ 3,317 por QALY (13).

A nivel internacional, Italia reporta un único análisis de costo efectividad que compara CAZ-AVI+M y CEF-TAZO+M y meropenem para el manejo de IIACs. En este estudio, CAZ-AVI+M es costo efectivo en términos de eficacia (cura clínica, QALYs y reducción de estancia hospitalaria) y costos (3). Este hallazgo difiere del hallazgo obtenido en este análisis, donde el mayor costo lo reporta CAZ-AVI+M con menor eficacia y concluye que CEF-TAZO+M es la alternativa más costo efectiva en el escenario colombiano.

Estos hallazgos, pueden orientar la toma de decisiones a nivel clínico teniendo en cuenta que si bien la diferencia de efectividad entre las alternativas no es significativa, puede brindar una alternativa para el tratamiento de estas infecciones bajo el panorama de la resistencia antimicrobiana.

Limitaciones

En el desarrollo de este análisis, la ausencia de un reporte de vigilancia epidemiológica vigente sobre los perfiles de resistencia bacteriana que incluyan las nuevas alternativas dificultó analizar la información en el ámbito microbiológico colombiano. Esta variable, puede modificar los resultados de costo efectividad de las alternativas evaluadas y el requerimiento de tratamientos de segunda línea.

Conclusiones

Tras el análisis de costo efectividad presentada en este estudio, se encontró que el uso de CEF-TAZO+M es la alternativa más costo efectiva en comparación con el uso de CAZ-AVI+M y meropenem como tratamiento usual. Sin embargo, es importante reconocer que la diferencia en efectividad (cura clínica) entre las alternativas no tiene una diferencia significativa mayor al 10% entre las alternativas.

Si bien, las diferencias en efectividad no son significativas, estos resultados pueden orientar la toma de decisiones en el ámbito clínico bajo el aumento de mecanismos de resistencia antimicrobiana en los pacientes con diagnóstico de IIAC en Colombia.

Bibliografía

1. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1).
2. Almirante B, Cisneros JM. Papel de la ceftazidima/avibactam en la terapéutica de la infección intraabdominales complicadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;30(1):25–31.
3. Kongnakorn T, Eckmann C, Bassetti M, Tichy E, Di Virgilio R, Baillon-Plot N, et al. Cost-effectiveness analysis comparing ceftazidime/avibactam (CAZ-AVI) as empirical treatment comparing to ceftolozane/tazobactam and to meropenem for complicated intra-abdominal infection (cIAI). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):1–15.
4. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. Vol. 6, *Pharmaceuticals*. 2013. p. 1335–46.
5. Shirah GR, O'Neill PJ. Intra-abdominal infections. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2014;94(6):1319–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.08.005>
6. Leone S, Damiani G, Pezone I, Kelly ME, Cascella M, Alfieri A, et al. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:819–27.
7. Muñoz N, Arsanios D, Cubides DA. Nicho terapéutico de ceftazidima-avibactam frente a bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos en Colombia. *Univ Medica*. 2021;62(2).

8. Lemos E V. Impacto económico y clínico de la resistencia bacteriana a partir del análisis de *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidado intensivo de instituciones de tercer nivel de Bogotá. 2010.
9. WHO. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Who [Internet]. 2017;7. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
10. Sartelli M, Abu-zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Saverio S Di, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections : a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg* [Internet]. 2015;1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13017-015-0055-0>
11. Muñeton G. Efectividad de los diferentes esquemas de tratamiento antibiotico usados en el tratamiento de la infeccion intraabdominal en hospitales de segundo y tercer nivel de Bogota. 2021.
12. Hernández F, Lasalvia P, Garzón J, Castañeda-cardona C. Cost-effectiveness of ceftolozane / tazobactam for the treatment of complicated intraabdominal and urinary tract infections in Colombia. 2020;24(1):9–14.
13. Varón-Vega FA, Lemos E, Castaño GN, Reyes JM. Cost-utility analysis of ceftazidime-avibactam versus colistin-meropenem in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Colombia. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* [Internet]. 2022;22(2):235–40. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1964960>
14. Oñate J, José C, Gutiérrez P, Esparza G, Jimenez A, Medina IB. Consensus

- Recommendations Based on Evidence for Abdominal Sepsis in the Pediatric and Adult Population of Colombia. 2021;25(4):212–40.
15. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
 16. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internet]. 2021 [cited 2023 May 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
 17. Årdal C, Balasegaram M, Laxminarayan R, McAdams D, Outtersson K, Rex JH, et al. Antibiotic development — economic, regulatory and societal challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(5):267–74.
 18. Hernandez Acosta MJ, Pacheco de la Hoz KJ. Perfil clinico-epidemiologico de pacientes con infeccion intraabdominal complicada en una institucion de alta complejidad de Medellin 2015-2019. 2021.
 19. De Pascale G, Carelli S, Vallecoccia MS, Cutuli SL, Taccheri T, Montini L, et al. Risk factors for mortality and cost implications of complicated intra-abdominal infections in critically ill patients. *J Crit Care* [Internet]. 2019;50:169–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.12.001>
 20. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology. *Laryngoscope*. 2013;123(6):1341–7.
 21. Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chile* [Internet]. 2010;138(138):93–7. Available from: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v138s2/art07.pdf>
 22. Johnson MD, Davis AP, Dyer AP, Jones TM, Spires SS, Ashley ED. Top Myths of

- Diagnosis and Management of Infectious Diseases in Hospital Medicine. *Am J Med.* 2022;135(7):828–35.
23. Dominguez C, Lamberto Y, Saul P, Balasini C, Juarez P, Gonzalez A, et al. Actualizacion en infecciones intraabdominales. Manejo en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Argentina Ter Intensiva.* 2023;40:1–12.
 24. Leone S, Damiani G, Pezone I, Kelly ME, Cascella M, Alfieri A, et al. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(5):819–27.
 25. Steffens NA, Zimmermann ES, Nichelle SM, Brucker N. Meropenem use and therapeutic drug monitoring in clinical practice: a literature review. Vol. 46, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2021. p. 610–21.
 26. Metronidazole - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539728/>
 27. Qin X, Tran BG, Kim MJ, Wang L, Nguyen DA, Chen Q, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;49(5):579–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.010>
 28. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, Broadhurst H, Stone GG, Rank D, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: Results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis.* 2016;62(11):1380–9.
 29. Lucasti C, Hershberger E, Miller B, Yankelev S, Steenbergen J, Friedland I, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy

- of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5350–7.
30. Mikamo H, Monden K, Miyasaka Y, Horiuchi T, Fujimoto G, Fukuhara T, et al. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in combination with metronidazole in Japanese patients with complicated intra-abdominal infections. *J Infect Chemother* [Internet]. 2019;25(2):111–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.10.012>
31. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: Results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1462–71.
32. Sun Y, Fan J, Chen G, Chen X, Du X, Wang Y, et al. A phase III, multicenter, double-blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus meropenem in Chinese participants with complicated intra-abdominal infections. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;123:157–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.08.003>