



Evaluación de Costo Efectividad de FilmArray® Panel de Meningitis Encefalitis en población pediátrica menor a 5 años con sospecha de Meningitis desde la perspectiva del Sistema de Salud en Colombia

Vladimir Alexander Manrique Waldo
Jenneth Natalia Delgado Castañeda

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

Asesor

Daysi Johana Sanmartin Durango, Economista, Magister (c) en Economía.

Asesor temático:

Cristian Eduardo Navarro MD MSc

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

2023

Cita	(Delgado Castañeda, Manrique Waldo & Sanmartin Durango 2023)
Referencia	Delgado Castañeda, J. N., Manrique Waldo, V. A. & Sanmartin Durango, D.J. (2023). <i>Evaluación de costo efectividad de filmarray panel de meningitis encefalitis en población pediátrica menor a 5 años con sospecha de meningitis desde la perspectiva del sistema de salud en Colombia</i> [Trabajo de grado especialización en Evaluación Económica en Salud]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte III.



Centro de Documentación Economía

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

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Cespedes.

Decano/Director: Jair Albeiro Osorio Agudelo.

Jefe departamento: Claudia Cristina Medina.

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.

Dedicatoria

A Dios y a nuestras familias.

Agradecimientos

Agradecimientos a los Doctores Iván Darío Flórez y Andrés Felipe Arias por sus valiosos consejos, orientación y experticia. A la profesora Daysi Johana Sanmartín Durango y al Dr. Cristian Eduardo Navarro por compartir sus conocimientos en el desarrollo de este trabajo. A Maria Camila por su apoyo incondicional.

Tabla de contenido

Resumen	8
Abstract	9
1. Introducción	10
2. Metodología	12
2.1. Población, intervención y comparador	13
2.2. Perspectiva, horizonte temporal y tasa de descuento	13
2.3. Modelo de decisión	13
Figura 1. Modelo de decisión basado en la enfermedad.....	14
2.4. Insumos del modelo.....	15
2.4.1. Probabilidades de transición y desenlaces	15
2.4.2. Desenlaces y valoración	15
2.4.3. Estimación de costos.....	15
Tabla 1. Parámetros incluidos en el modelo	16
2.5. Análisis de sensibilidad y regla de decisión.....	17
3. Resultados	18
3.1. Resultados del caso base	18
Tabla 2. Resultados del caso base	18
Figura 2. Plano de costo-efectividad resultados caso base.....	19
3.2. Análisis de sensibilidad.....	19
Figura 3. Análisis de sensibilidad probabilístico: gráfico de dispersión.....	20
Figura 4. Análisis de sensibilidad probabilístico: curva de aceptabilidad	21
Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico multivariado: gráfico de tornado.....	22
4. Discusión.....	22
5. Conclusiones	23

Referencias26

Anexos.....32

 Anexo 1. Detalle de la estimación de costos32

 Anexo 2. Análisis determinístico univariado38

Lista de tablas

Tabla 1. Parámetros incluidos en el modelo	16
Tabla 2. Resultados del caso base	18

Lista de figuras

Figura 1. Modelo de decisión basado en la enfermedad.....	14
Figura 2. Plano de costo-efectividad resultados caso base.....	19
Figura 3. Análisis de sensibilidad probabilístico: gráfico de dispersión.....	20
Figura 4. Análisis de sensibilidad probabilístico: curva de aceptabilidad	21
Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico multivariado: gráfico de tornado.....	22

Siglas, acrónimos y abreviaturas

AVAC	Año de Vida ajustado por calidad
AVG	Año de Vida Ganado
CE	Costo-efectivo
C	Cultivo
GPC	Guía de práctica clínica
GDP	Gross Domestic Product
IETS	Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud
ISS	Instituto de seguro social
FA/ME	Filmarray Meningoencefalitis
KM	Kaplan-Meier
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
MBA	Meningitis Bacteriana Aguda
Hi	<i>Haemophilus influenzae</i>
Sp	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Nm	<i>Neisseria meningitis</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PIB	Producto Interno Bruto
PCR	Polimerase Chain Reaction
RICE	Razón incremental de costo-efectividad
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SISMED	Sistema de Información de Precios de Medicamentos
SIVIGILA	Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública
SNC	Sistema Nervioso Central
UCE	Umbral de costo efectividad
UPC	Unidad de Pago por Capitación

Resumen

Introducción: el diagnóstico etiológico oportuno y preciso de la meningitis bacteriana Aguda (MBA) es la piedra angular del tratamiento específico, lo que conlleva a mejores resultados, menos complicaciones clínicas, traducándose en disminución de la estancia hospitalaria, morbimortalidad y por ende menores gastos sanitarios.

Objetivo: evaluar la costo-efectividad del uso de FilmArray® panel de meningitis/encefalitis (FM®) comparado con el uso del cultivo de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) para la detección de MBA en mayores de 3 meses y menores de 5 años, desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud para Colombia.

Metodología: se realizó un modelo de árbol de decisión con un horizonte temporal de 10 días. El desenlace evaluado fueron los casos correctamente diagnosticados. La identificación y cuantificación de los costos se calcularon a partir de un caso tipo. La valoración de los costos se realizó por medio de bases de datos como el manual tarifario ISS 2001, el termómetro de precios de medicamentos y distintas cotizaciones.

Resultados: FM® presenta mayor efectividad y mayores costos en comparación con el cultivo LCR, con una razón incremental de costo-efectividad (RICE) estimada de COP\$ 37.190.759, que resulta inferior al umbral de costo-efectividad (UCE) de 3 PIB per cápita (COP\$ 85.014.765).

Conclusiones: FM® es una alternativa potencialmente costo-efectiva para el diagnóstico de MBA en niños menores de 5 años con LCR patológico. Los análisis de sensibilidad probabilísticos son consistentes con el caso base y se mantienen incluso ante un UCE superior a 3 PIB per cápita.

Palabras clave: Meningitis bacteriana, pediátrico, pruebas diagnósticas, FilmArray®, evaluación económica en salud, Sistema de Salud en Colombia.

Abstract

Introduction: The timely and accurate etiological diagnosis of Acute Bacterial Meningitis (ABM) is the key of the specific treatment, which leads to better results, fewer clinical complications, resulting in a decrease in hospital stay, morbidity and mortality and therefore lower health expenses.

Objective: to evaluate the cost-effectiveness of the use of FilmArray® meningitis/encephalitis (FM) panel compared to the use of Cerebrospinal Fluid (CSF)® culture for the detection of ABM in patients over 3 months and under 5 years, from the perspective of the Colombian Health System.

Methodology: a decision tree model with a time horizon of 10 days was performed. The outcome evaluated was correctly diagnosed cases. The identification and quantification of costs were calculated from a standard case. Cost valuation was carried out through databases such as the ISS 2001 tariff manual, the drug price thermometer and various quotations.

Results: FM® presents higher effectiveness and higher costs compared to CSF culture, with an estimated incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of COP\$ 37,190,759, which is lower than the cost-effectiveness threshold (CET) of 3 GDP per capita (COP\$ 85,014,765).

Conclusions: FM® is a potentially cost-effective alternative for the diagnosis of ABM in children under 5 years of age with pathological CSF. Probabilistic sensitivity analyses are consistent with the base case and hold even regarding a cost-effectiveness threshold (CET) higher than 3 GDP per capita.

Keywords: Bacterial meningitis, pediatric, diagnostic tests, FilmArray®, health economic evaluation, Colombian Health System.

1. Introducción

La MBA es un problema de salud pública conocido mundialmente por su alta letalidad y severas secuelas neurológicas, lo que se traduce en catástrofes sociales, sanitarias y económicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) planteo “la ruta para derrotar la meningitis” en el año 2030, con tres objetivos principales (1):

1. Eliminar las epidemias.
2. Reducir el número de casos prevenibles por vacunación en un 50% y las defunciones en un 70%.
3. Reducir la discapacidad y mejorar la calidad de vida después de un caso de meningitis de cualquier etiología.

En la MBA ocurre la inflamación de las meninges, del espacio subaracnoideo y de la vasculatura cerebral (2,3), se asocia a una alta morbimortalidad siendo los microorganismos etiológicos predominantes el *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae tipo B8* (4,5).

La infección puede ser adquirida por contacto, gotas o alimentos, según el patógeno. Inicialmente surge una colonización de las membranas mucosas, invasión del torrente sanguíneo y supervivencia del microorganismo, con la consecuente entrada en el espacio subaracnoideo. Luego de que la bacteria ingresa en el LCR, se producen interacciones importantes entre los componentes bacterianos y la respuesta inflamatoria del paciente, esta última produce daños en el endotelio de la barrera hematoencefálica, lo que deriva a edema cerebral vasogénico, pérdida de la autorregulación cerebral e incremento de la presión intracraneal. La caracterización clínica de los síntomas conlleva a complicaciones neurológicas que incluyen convulsiones, déficit cognitivo (motor o sensorial), incluso estados de coma (6,7).

Los síntomas de la MBA incluyen fiebre, dolor de cabeza y rigidez de cuello; acompañarse de náuseas, vómitos, fotofobia y confusión. En recién nacidos y lactantes se caracteriza por inactividad, irritabilidad, vómitos, reflejos anormales e inflamación de la fontanela. Los síntomas

pueden avanzar hasta producir coma o la muerte en un periodo de 3-7 días (8). El grupo etario con mayor índice de secuelas neurológicas y mortalidad es la población menor a 5 años, con deterioro de su calidad de vida asociadas a la discapacidad neurológica y auditiva consecuente (9–11).

En 2017 se estimó que la incidencia de meningitis a nivel mundial era de 5 millones de casos nuevos, con una tasa de mortalidad de 5,8% y un porcentaje mayor en niños menores de 5 años (1,12). Por su parte, en Latinoamérica se estima una incidencia entre 0,1 y 0,8 casos por cada 100.000 habitantes y varía según el país y el año (13). Según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) para el 2020 en Colombia se detectaron 659 casos probables, de los cuales fueron confirmados 18 casos con *Haemophilus influenzae*, 64 casos con *Streptococcus pneumoniae*, 47 casos con *Neisseria meningitidis* y 122 casos para otros agentes) (5). Para el 2021, la incidencia de meningitis fue de 0,22 casos por cada 100.000 habitantes, con una letalidad de 23% (14). Adicionalmente, hasta septiembre del 2022, se reportaron 704 casos confirmados de meningitis, con un aumento del 65% respecto al año anterior (13).

Ante una sospecha de meningitis, se debe realizar una Punción Lumbar (PL), con análisis citoquímico de LCR, tinción de gram y cultivo, para la identificación del agente etiológico. El éxito en el tratamiento de la meningitis, consiste en el inicio pronto de antimicrobianos empíricos guiados por grupo etario y posteriormente la elección del tratamiento farmacológico definitivo (15). Luego de la identificación del microorganismo, es recomendado realizar un ajuste de la terapia antimicrobiana empírica iniciada; es decir, dirigir el tratamiento con antimicrobianos definitivos para el agente etiológico identificado. Se ha demostrado que la rápida y oportuna identificación del agente etiológico, disminuye la estancia hospitalaria, la mortalidad, las secuelas y por ende menores costos asociados al cuidado en salud (16–18).

De esta forma, se estima que en países de ingresos altos como Estados Unidos, los costos asociados a meningitis oscilaron entre US\$ 222 y US\$ 33.635 para el año 2017 (19). Además, dos estudios retrospectivos en Estados Unidos indican que, en población adulta, pediátrica y neonatal, los costos asociados a la estancia hospitalaria por meningitis fueron de US\$ 15.572, US\$ 11.119 y US\$ 12.759, respectivamente. De estos costos descritos las pruebas de laboratorio tuvieron un valor de US\$ 210 para la población adulta, US\$ 855 para la población pediátrica y US\$ 1771 para la población neonatal (20,21). Se ha descrito que el riesgo de adquirir discapacidad por secuelas de meningitis es superior en países de bajos ingresos (11).

En Colombia, el promedio de los costos directos de la atención para un adulto hospitalizado fue de COP\$ 7.533.187 para el 2014, donde el mayor impacto lo representó la estancia hospitalaria (47%) con un valor de COP\$ 3.546.990 (22). Por otra parte, según el análisis de los costos de las secuelas por discapacidad realizados en una Institución Prestadora de Servicios de Salud entre los años 2009 y 2012, se encontró que los costos directos de tratamiento para el primer año y cada año subsiguiente fueron de US\$ 3.106 y US\$ 496 respectivamente, y desde la perspectiva social fueron US\$ 4.647 (23).

Dentro de los problemas detectados por la OMS para derrotar la meningitis en el 2030, se destacan la falta de solidez de los sistemas de información y la insuficiencia de instrumentos, suministros y servicios de diagnóstico y tratamiento, entre otros (1). El diagnóstico oportuno y preciso en las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC) permite una terapia antibiótica dirigida y adecuada, que conlleva a mejores resultados clínicos, menor estancia hospitalaria, menor mortalidad y gastos sanitarios (24, 25). Las pruebas de diagnóstico de referencia son los cultivos y la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, con diferencias en el tiempo para la obtención de los resultados, sensibilidad y especificidad (15).

En Colombia, tanto el cultivo de LCR como panel de meningitis/encefalitis hacen parte del grupo de pruebas diagnósticas de MBA, se encuentran cubiertos por la Unidad de Pago por Capacitación (UPC) según la Resolución 2808 del 2022. Sin embargo, la prescripción del panel de meningitis en los diagnósticos asociados (CIE-10) para el 2021 fue de 3229 (26) con un aumento respecto al 2020 del 81,2%, lo cual evidencia el aumento de la frecuencia del uso del panel en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud.

En ese sentido, este trabajo tiene como objetivo evaluar la costo-efectividad del uso de FM® comparado con el cultivo LCR para la detección de MBA en mayores de 3 meses y menores de 5 años, desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

2. Metodología

Se realizó una evaluación económica completa, conforme a las recomendaciones para Colombia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS), desde la perspectiva del Sistema de Salud Colombiano.

2.1. Población, intervención y comparador

La población de interés incluye pacientes pediátricos mayores de 3 meses y menores de 5 años, con signos y síntomas clínicos de MBA, con realización de PL y hallazgos de citoquímico de LCR alterado (recuento leucocitario > 5 células/ μ L, proteinorraquia > 45 g/L e hipogluorraquia < 30 mg/dL). Se excluyeron pacientes con sospecha de meningococemia, sospecha de meningitis de etiología viral, fúngica o tuberculosa según hallazgos citoquímicos de LCR. Las guías de práctica clínica actuales recomiendan la realización de dos hemocultivos antes de realizar PL, siempre que exista sospecha de meningitis, por lo que se considera que el resultado de hemocultivo se correlaciona con el resultado del cultivo de LCR (27). La intervención es el panel FM® y el comparador el cultivo de LCR. Con el FM® el resultado se obtiene en 3 horas aproximadamente y el Cultivo de LCR puede tardar entre 48-72 horas, esto hace que a los pacientes que se les hizo FM® la terapia dirigida inicie más rápido. Adicionalmente, el cultivo de LCR permite aplicar el antibiograma, que permite la identificación de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI).

2.2. Perspectiva, horizonte temporal y tasa de descuento

Esta evaluación se realizó desde la perspectiva del tercer pagador, que en el caso de Colombia, es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (28).

El horizonte temporal para el análisis es de 10 días, definidos por el prorrateo de los costos de las terapias antimicrobianas y estancias calculadas a partir de los microorganismos *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, pues las duraciones de estas terapias difieren según el agente etiológico entre 7, 10 y 14. Como el horizonte temporal es menor a 1 año, no se aplicó tasa de descuento (28).

2.3. Modelo de decisión

Se construyó un árbol de decisión basado en la enfermedad, según recomendaciones de Rautenberg et. al (29); donde se requiere la prevalencia, especificidad y sensibilidad para el cálculo de los valores esperados de los diferentes cursos de acción. Figura 1. Los niños mayores de 3 meses y menores de 5 años ingresan al modelo con sospecha de MBA, con LCR alterado. A cada niño que ingresa en el modelo se le aplica una prueba FM® o Cultivo de LCR.

Cuando el resultado de FM® es positivo, se realiza ajuste de terapia antimicrobiana, hacia un tratamiento definitivo. En el caso de obtener un resultado negativo, se mantiene la terapia antimicrobiana empírica instaurada durante 5 días adicionales, definiendo este tiempo prudente para descartar según la clínica la posibilidad de que ese paciente curse con MBA y considerar otro diagnóstico diferencial. Por otra parte, una vez se obtiene el resultado de cultivo positivo, se realiza un antibiograma y se dirige el tratamiento según el resultado. En el caso de un resultado negativo, se considera mantener terapia antimicrobiana empírica por 5 días adicionales y posteriormente, el paciente egresa del modelo. El modelo se realizó en el software Amua (versión 0.3.0, 2017-2020 Zachary J. Ward).

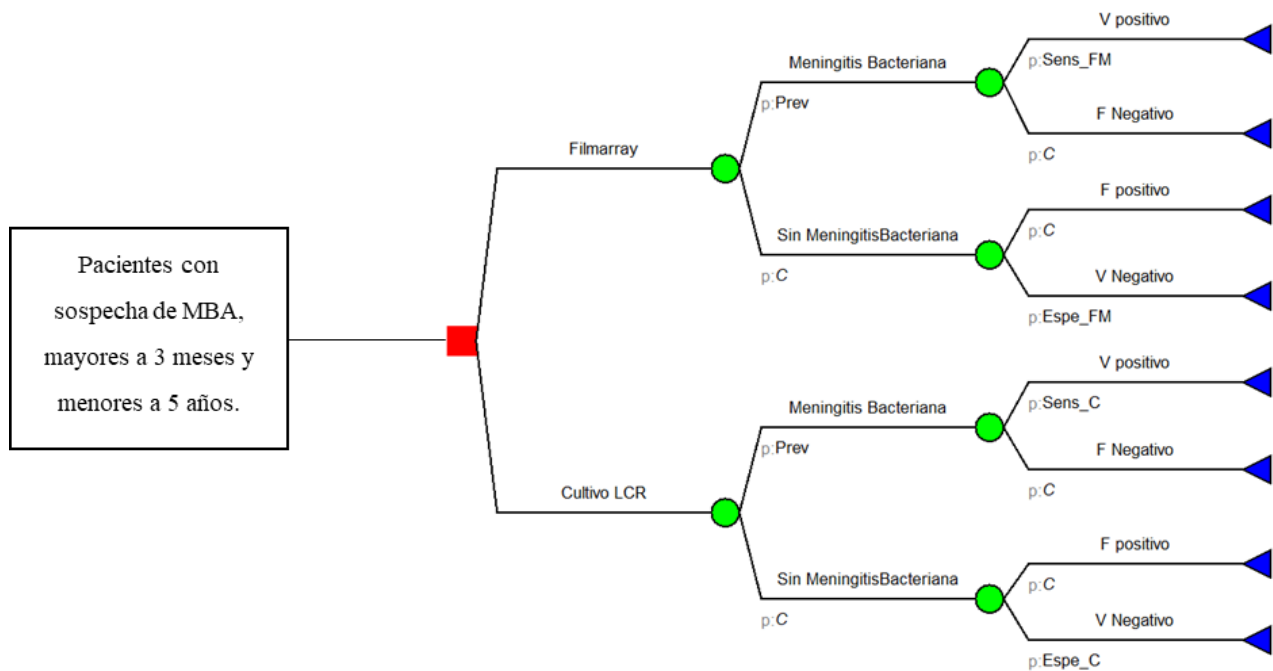


Figura 1. Modelo de decisión basado en la enfermedad

V: Verdadero; F: Falso, Prev: Prevalencia; Sens_FM®: Sensibilidad FM®, Espe_FM®: Especificidad FM®; Sens_C: Sensibilidad Cultivo; Espe_C: Especificidad Cultivo; C: Complemento.

Fuente: elaboración propia

2.4. Insumos del modelo

2.4.1. Probabilidades de transición y desenlaces

Para estimar las probabilidades de transición del modelo, que corresponden al desempeño diagnóstico de las alternativas como la sensibilidad y especificidad, se realizó una búsqueda rápida de la literatura a partir de términos MeSH y términos libres asociados a la condición y alternativas de evaluación. Se seleccionaron aquellos estudios que evaluaron población pediátrica con sospecha de MBA y se priorizaron los datos de sensibilidad y especificidad para el subgrupo de población con LCR alterado. De esta forma, como se muestra en la Tabla 1 se obtuvieron los datos de sensibilidad y especificidad para cada alternativa.

2.4.2. Desenlaces y valoración

Si bien la recomendación del manual para la elaboración de evaluaciones económicas del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS) es seleccionar los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) como desenlace principal (28), en el caso de las pruebas diagnósticas resulta complejo atribuir una medida de calidad de vida sólo a una prueba diagnóstica, dado que el tratamiento posterior influye en esa medida (29). En cuanto a los Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD), no fue posible encontrar información relevante en cuanto a las discapacidades más comunes (discapacidades neurológicas, auditivas y motoras).

Por lo tanto, el desenlace en salud utilizado son los diagnósticos correctos asociados a cada prueba. Es un desenlace dicotómico donde se asigna un valor de 1 a un diagnóstico correcto y cero a un diagnóstico incorrecto como se muestra en la Tabla 1.

2.4.3. Estimación de costos

Para la estimación de costos, se realizó un proceso de identificación, medición y valoración a partir de la metodología recomendada por el IETS (28). Para la identificación y medición, se realizó la construcción de un caso tipo considerando los tres principales agentes etiológicos, a partir de GPC (30–32) y consulta a expertos.

Para la valoración de los costos, se empleó la técnica de micro-costeo. En el caso de los procedimientos se consultó el manual del Instituto de Seguros Sociales (ISS 2001) más un ajuste del 35% (28). En los casos donde la información no se encontraba disponible, se revisó el reporte de suficiencia de la UPC y el informe de Registro Individual de Prestación de Salud (RIPS) de la plataforma CUBOS del Ministerio de Salud. Adicionalmente, la valoración del costo del Panel FM® Meningitis/Encefalitis se realizó por cotización de una IPS de tercer nivel de complejidad y la valoración de los costos de dispositivos médicos se cotizaron con un distribuidor mayorista de la región occidental colombiana.

En el caso de los medicamentos, se consultó en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) año 2022, sin embargo, con confiabilidad discutida, pues se evidenció variación con los valores de referencia del mercado. Por lo anterior, se definió el uso del valor del termómetro de precios, ajustado a pesos colombianos del 2023. Adicionalmente, para el caso de los medicamentos incluidos en la circular 13 del 2022, se tomó como referencia el valor máximo de recobro. Además, los costos de los medicamentos se determinaron con base en unidades farmacéuticas, pues en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud se realiza el cobro de los Medicamentos en Unidades Farmacéuticas, independientemente de gasto en unidades farmacológicas.

En la **Tabla 1** se presentan los costos de cada alternativa en el caso donde el resultado es positivo o negativo ya que el curso de acción es diferente. En el **Anexo 1** se presenta el detalle los costos estimados.

Tabla 1. Parámetros incluidos en el modelo

Parámetro	Caso base	Rango	Distribución	Fuente
<i>Prevalencia meningitis</i>	0,016%	0,013% - 0,2%	NA	IHME (33)
<i>Sensibilidad</i>				
FM®	0,944	0,656 – 0,993	Beta	(24,34)
Cultivo LCR (C)	0,68	0,43 – 0,93	Beta	(25,35–37)
<i>Especificidad</i>				
FM®	0,996	0,937 – 1,00	Beta	(24,34)
Cultivo LCR (C)	0,97	0,87 – 0,99	Beta	(25,35–37)
<i>Costos de cada estrategia</i>				
FM®				

FM® +	\$4.095.077	\$3.071.308- \$5.118.846	Triangular	ISS
FM® -	\$2.638.095	\$1.978.572- \$3.297.619	Triangular	2001+35%;
Cultivo LCR				Termómetro
C +	\$3.509.048	\$2.631.786- \$4.386.310	Triangular	de precios de
C -	\$1.618.864	\$1.214.148- \$2.023.579	Triangular	medicamentos
				y
				cotizaciones.
<i>Diagnósticos correctos (Variable dicotómica)</i>				
Verdadero positivo	1	NA	NA	
Falso negativo	0	NA	NA	
Falso positivo	0	NA	NA	Supuesto
Verdadero negativo	1	NA	NA	

Fuente: elaboración propia con base en referencias mencionadas.

2.5. Análisis de sensibilidad y regla de decisión

Para determinar la relación entre los costos y los beneficios en salud esperados se utiliza la razón RICE, que es la razón entre el costo y la efectividad incremental de la intervención respecto a su comparador. La RICE fue comparada con el umbral de costo efectividad (UCE) a fin de establecer si la intervención puede denominarse costo-efectiva (CE) para el país.

De acuerdo con la recomendación de la OMS, adoptada por el Manual metodológico del IETS, en Colombia el UCE se establece entre uno y tres veces el producto interno bruto (PIB) per cápita (38,39). Para efectos de interpretación, se realizará la comparación de la RICE denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita.

Para el año 2022 en Colombia el PIB per cápita a precios corrientes corresponde a \$28.338.255 pesos, lo que implica que 3 veces el PIB per cápita asciende a \$85.014.765. Además, para la discusión y análisis de sensibilidad se tendrá en cuenta la recomendación de Espinosa et al. (40) que estima que el UCE para Colombia es del 86% de 1 PIB per cápita.

En ese sentido, una nueva intervención se considera CE si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, es decir, si la $RICE < UCE$ (41).

Por otra parte, se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos univariados y multivariados sobre las variables más importantes del modelo: UCE, prevalencias y costos. Las variables que más incertidumbre aporten al modelo se mostrarán mediante gráficos de tornado. Finalmente, se realizaron análisis probabilísticos mediante simulaciones de Montecarlo con el objetivo de evaluar la incertidumbre conjunta en torno a las variables del modelo.

Los resultados de este análisis probabilístico serán presentados en gráficos de dispersión y curvas de aceptabilidad. Para ello es necesario asignar distribuciones de probabilidad a las variables del modelo, se propone utilizar una distribución beta para las sensibilidades y especificidades; y una distribución triangular para los costos.

Todos los análisis se realizaron en Microsoft® Excel.

3. Resultados

3.1. Resultados del caso base

En la Tabla 2 y la Figura 2 se presentan los resultados del caso base ordenando las alternativas de menor a mayor costo. Se observa que FM® reporta mayores costos y mayor efectividad comparado con el cultivo de LCR, con una diferencia el valor esperado de los costos de COP\$ 968.376. En términos de efectividad la diferencia del valor esperado es de 0,026. Por lo tanto, se estimó una RICE DE COP\$ 37.190.759 por diagnóstico correcto adicional, esto comparado con el UCE definido en 3 PIB per cápita (COP\$ 85.014.765) indicando que el FM® es una alternativa potencialmente costo-efectiva.

Tabla 2. Resultados del caso base

Alternativas	Diagnósticos correctos esperados	Efectividad incremental	Costos esperados	Costo incremental	RICE
Cultivo LCR	0,9700		\$ 1.675.766		
Panel FM®	0,9960	0,026	\$2.644.142	\$968.377	\$ 37.190.759

Fuente: elaboración propia

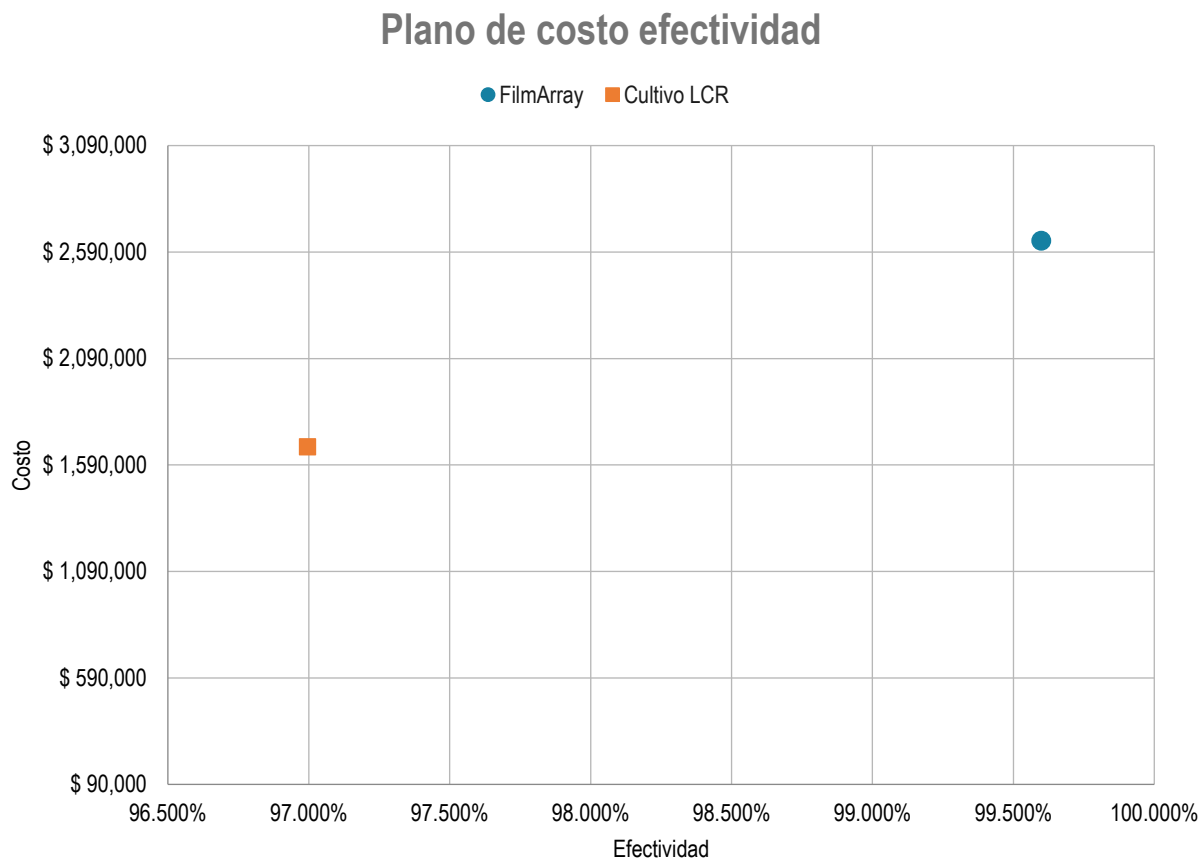


Figura 2. Plano de costo-efectividad resultados caso base

Fuente: elaboración propia.

3.2. Análisis de sensibilidad

Se realizó una simulación de Montecarlo con 1000 iteraciones. Los resultados del análisis son consistentes con los del caso base.

En la Figura 3 se presenta el gráfico de dispersión y se observa que las nubes de puntos de ambas alternativas se ubican en el cuadrante positivo, en ambos casos se observan concentradas a la derecha y esto está justificado porque las medidas de sensibilidad y especificidad no tienen una alta dispersión y son cercanas a 1, sin embargo, se puede observar la dispersión de las diferencias en términos de costos entre las alternativas.

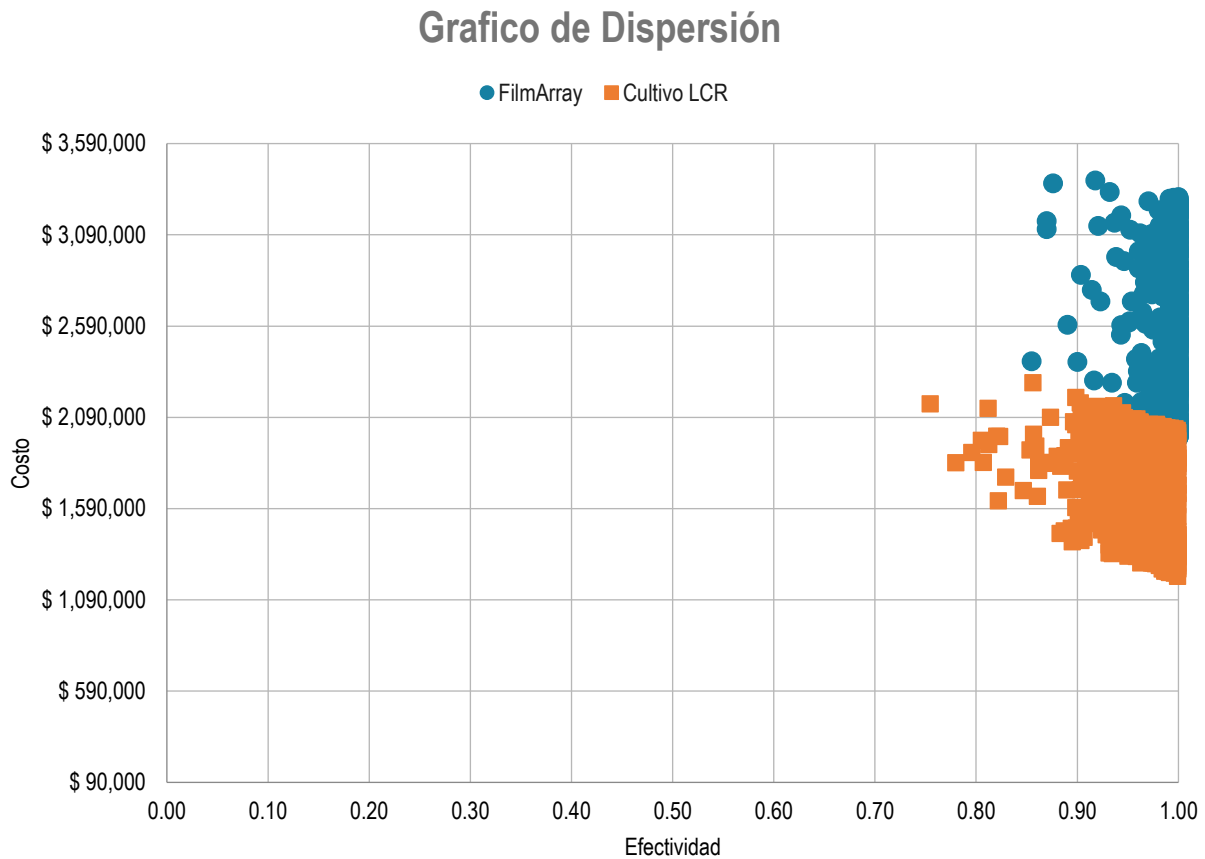


Figura 3. Análisis de sensibilidad probabilístico: gráfico de dispersión

Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, en la Figura 4 se presenta la curva de aceptabilidad, que evidencia que a medida que aumenta la disponibilidad a pagar o UCE, el FM® tiene mayor probabilidad de continuar siendo CE y para Cultivo de LCR disminuye. Cuando el UCE es menor a 1 PIB per cápita la probabilidad de ser costo efectivo el panel FM® es inferior al 40%. Por otra parte, cuando el UCE asciende hasta 3 PIB per cápita, la probabilidad de que el panel FM® sea costo efectivo es superior al 70%.

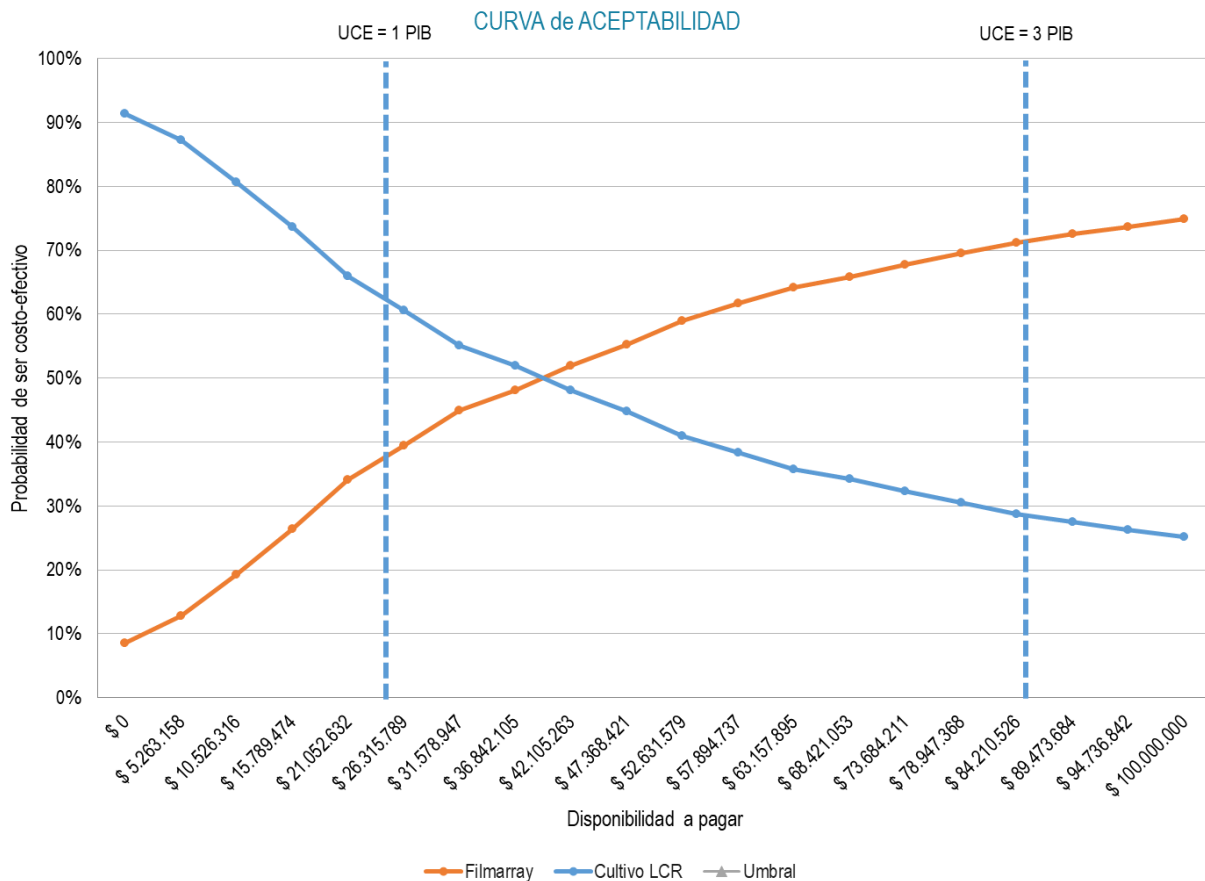


Figura 4. Análisis de sensibilidad probabilístico: curva de aceptabilidad

Fuente: elaboración propia.

En cuanto al análisis de sensibilidad determinístico multivariado presentado en la Figura 5 con un gráfico de tornado, se observa que el modelo es muy sensible a las variaciones de la especificidad del Cultivo de LCR. Además, el modelo es sensible a la especificidad y costo del FM®. Por otra parte, el modelo es robusto a las variaciones de sensibilidad del FM®, sensibilidad del Cultivo de LCR, prevalencia y costo del Cultivo LCR. Por otra parte, en el gráfico no se muestra la variación de la RICE cuando el costo de un resultado negativo de Cultivo de LCR varía entre los valores máximos y mínimos, pues el valor superior es de 5521 veces la RICE; es decir, el modelo es extremadamente sensible a las variaciones del costo de un resultado negativo de Cultivo de LCR.

Adicionalmente como se muestra en el Anexo 2, se realizó un análisis determinístico univariado con la tasa de prevalencia de meningitis en población pediátrica y se observa que a

medida que aumenta la tasa prevalencia la RICE disminuye, es decir, a mayor número de casos de MBA el FM® es más CE.

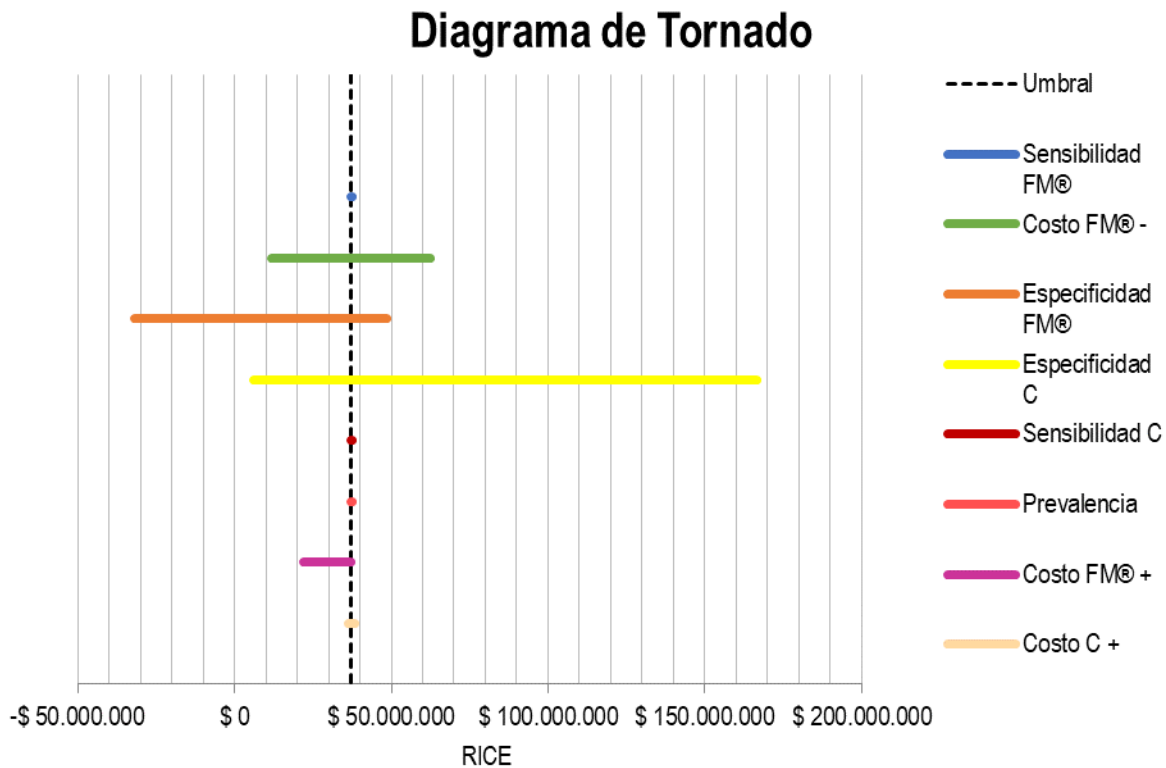


Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico multivariado: gráfico de tornado

Fuente: elaboración propia.

4. Discusión

El presente estudio demostró que el panel FM® en población pediátrica mayor a 3 meses y menor a 5 años con sospecha de MBA y con LCR alterado, es potencialmente costo-efectivo, pues el valor de la RICE es inferior a 3 PIB per cápita. En términos generales, los artículos que comparan el panel FM® con métodos convencionales como el cultivo de LCR para el diagnóstico de MBA, reportan una sensibilidad y especificidad cercana al 99% para FM® (25). Lo anterior aplica para los agentes etiológicos incluidos en el FM®, los cuales fueron incluidos en este estudio¹, ya que se ha demostrado que de los agentes causales de MBA en pediatría, el 75% se encuentran incluidos

¹ *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo B8.

en el FM®. De esta forma, este estudio resulta relevante para tomar decisiones al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos con sospecha de MBA y con LCR patológico.

Los resultados reportados en este estudio resultan diferentes a los obtenidos para Aguirre et al. (42) que estimaron la costo-efectividad de FM® más Cultivo LCR comparado con Cultivo de LCR en población adulta desde la perspectiva un prestador en Colombia. Los resultados indican que el panel FM® solo es CE en los casos sin aislamiento etiológico y en aquellos casos donde la terapia empírica antibiótica es triple (ceftriaxona, ampicilina, vancomicina). Por otra parte, se encontró que el cultivo de LCR es CE. Además, concluyen que la evidencia actual respecto a las recomendaciones de guías de práctica clínica a favor del uso de FM®, no son claras o no emiten alguna sobre su uso. La diferencia en los resultados puede ser explicada por las diferencias en la población analizada (adultos), la perspectiva del estudio (perspectiva del prestador) y los agentes etiológicos considerados (incluyendo etiologías virales).

En términos de costos, Duff et al. (43) determinaron el impacto económico del FM® en pacientes pediátricos con sospecha de MBA y encontraron un buen rendimiento, con un costo medio de US \$17.599 a US \$22.025. Simulando la aplicación del panel de FM® a todos los pacientes con sospecha de Meningo encefalitis, se determinó un ahorro US \$3.481, en comparación con US \$2.157, que fue el ahorro de realizarlo únicamente a los pacientes con LCR alterado. Por su parte, Soucek et al. (44) determinó que el costo medio de cuidado estándar (Cultivo de LCR, tinción de gram y PCR), fue de \$239,63 frente a \$239,14 por curso de tratamiento cuando se utilizó el panel FM®

5. Conclusiones

Los resultados de este estudio sugieren que el panel de FM® es una estrategia potencialmente costo efectiva para el diagnóstico de MBA, en mayores de 3 meses y menores de 5 años desde la perspectiva desde el Sistema de Salud Colombiano.

No obstante, es importante mencionar las limitaciones de este estudio. Primero, no fueron consideradas la probable disminución de la mortalidad y la discapacidad secuelar luego de ajuste oportuno de terapia antimicrobiana empírica a una terapia dirigida, con el uso de FM®.

Segundo, el costeo se realizó con base en una duración de terapia empírica de 1 día para la intervención (FM®) y 3 días para el comparador (cultivo de LCR); sin embargo, se ha especificado en otros estudios (45) que el tiempo medio para el cambio de terapia es de 3 horas vs 137,3 horas respectivamente ($p < 0,001$).

Tercero, no se consideraron los efectos clínicos y de costeo de la resistencia antimicrobiana secundario al uso adicional de antimicrobianos empíricos (no dirigidos) durante el tiempo de espera del resultado del cultivo de LCR.

Cuarto, en el caso tipo, no se tuvieron en cuenta las posibles complicaciones derivadas de la MBA como lo son el choque séptico, los trastornos de la coagulación, la insuficiencia renal aguda y/o la falla orgánica multisistémica, entre otras.

Quinto, en la alternativa de uso del Cultivo de LCR se cuenta con la ventaja de determinar pruebas de resistencia antimicrobiana, lo que aporta un valor agregado sobre el FM®.

Por último, para investigaciones futuras se espera analizar el posible beneficio del FM® adscrito al Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos (PROA), ya que, en un estudio observacional en Chile, se estimó que el uso del panel de FM® con acompañamiento del PROA ahorra entre US\$ 2.916 y US\$ 12.240 en el costo de camas/día en la Unidad de Cuidados Intensivos estudiada.

Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia. No se declaran conflictos de interés y el proyecto no recibió financiación.

Referencias

1. World Health Organization. Defeating meningitis by 2030: baseline situation analysis [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/initiatives/defeating-meningitis-by-2030>
2. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Jul 1];42(1):29–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677995/>
3. Walsh DR, Zhou Z, Li X, Kearns J, Newport DT, Mulvihill JJE. Mechanical Properties of the Cranial Meninges: A Systematic Review. *J Neurotrauma* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2023 Jul 1];38(13):1748–61. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/33191848>
4. Kohli-Lynch M, Russell NJ, Seale AC, Dangor Z, Tann CJ, Baker CJ, et al. Neurodevelopmental Impairment in Children After Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jul 1];65(suppl_2):S190–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117331/>
5. Instituto Nacional de Salud -INS. Boletín Epidemiológico Semanal Semana epidemiológica 15 [Internet]. 2021. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_15.pdf
6. Van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet* [Internet]. 2021 Sep 25 [cited 2023 Jul 1];398(10306):1171–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303412/>
7. Tunkel AR, Scheld WM. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 1993 [cited 2023 Jul 1];6(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8472245/>
8. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades - CDC. Meningitis bacteriana [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial-sp.html>
9. Schiess N, Groce NE, Dua T. The Impact and Burden of Neurological Sequelae Following Bacterial Meningitis: A Narrative Review. *Microorganisms* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jul 1];9(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33922381/>
10. Zainel A, Mitchell H, Sadarangani M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jul 1];9(3):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33807653/>

11. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Jul 1];10(5):317–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20417414/>
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el abordaje integral de brotes de enfermedad meningocócica en el contexto de la atención integral en salud [Internet]. 2016. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/lineamientos-enfermedad-meningococica.pdf>
13. Serna-Trejos JS, Bermúdez-Moyano SG. Contexto epidemiológico de la meningitis bacteriana en Colombia, 2022. *Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jul 1];8(3):108–10. Available from: https://www.researchgate.net/publication/364086144_Contexto_epidemiologico_de_la_meningitis_bacteriana_en_Colombia_2022
14. Velasco AR, Carvajal E, Ríos L, Castro García PA. Costo efectividad de la vacunación conjugada contra el meningococo en Colombia. 2021 [cited 2023 Jul 1]; Available from: <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/21700>
15. Sheldon Kaplan. Bacterial meningitis in children older than one month: Treatment and prognosis - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-treatment-and-prognosis#!>
16. Cunha BA. The clinical and laboratory diagnosis of acute meningitis and acute encephalitis. *Expert Opin Med Diagn* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul 1];7(4):343–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23721048/>
17. Binnicker MJ, Espy MJ, Irish CL. Rapid and direct detection of herpes simplex virus in cerebrospinal fluid by use of a commercial real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Jul 1];52(12):4361–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25274992/>
18. Erdem H, Cag Y, Ozturk-Engin D, Defres S, Kaya S, Larsen L, et al. Results of a multinational study suggest the need for rapid diagnosis and early antiviral treatment at the onset of herpetic

- meningoencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2023 Jul 1];59(6):3084–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25779579/>
- 19.Salman O, Procter SR, McGregor C, Paul P, Hutubessy R, Lawn JE, et al. Systematic Review on the Acute Cost-of-illness of Sepsis and Meningitis in Neonates and Infants. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jul 1];39(1):35–40. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/01000/Systematic_Review_on_the_Acute_Cost_of_illness_of.7.aspx
- 20.Balada-Llasat JM, Rosenthal N, Hasbun R, Zimmer L, Bozzette S, Duff S, et al. Cost of managing meningitis and encephalitis among infants and children in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Jul 2];93(4):349–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442508/>
- 21.Balada-Llasat JM, Rosenthal N, Hasbun R, Zimmer L, Ginocchio CC, Duff S, et al. Cost of managing meningitis and encephalitis among adult patients in the United States of America. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Jul 2];71:117–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29702265/>
- 22.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* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 1];34(1):92–101. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572014000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 23.Alvis-Guzmán N, Coronell-Rodriguez W, Castañeda-Orjuela CA, De la Hoz-Restrepo F. Costos Económicos Asociados A Secuelas De Meningitis En Colombia. *Value in Health* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Jul 2];16(7):A712–3. Available from: https://www.researchgate.net/publication/258209627_Costos_Economicos_Asociados_A_Secuelas_De_Meningitis_En_Colombia
- 24.Trujillo-Gómez J, Tsokani S, Arango-Ferreira C, Atehortúa-Muñoz S, Jimenez-Villegas MJ, Serrano-Tabares C, et al. Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Jul 1];44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198914/>

-
25. Pulgarin J V., Restrepo C, Giraldo-Ochoa DM. La utilidad del Filmarray como método diagnóstico de la meningitis en pediatría; Una revisión. *Kasmera*. 2021;
 26. Ministerio de Salud y Protección Social. Comportamiento de las prescripciones de las tecnologías no financiadas por UPC. 2022.
 27. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la gestión y administración del Programa Ampliado de Inmunizaciones - PAI-2022. 2022.
 28. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2014. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud.
 29. Rautenberg T, Gerritsen A, Downes M. Health Economic Decision Tree Models of Diagnostics for Dummies: A Pictorial Primer. *Diagnostics* 2020, Vol 10, Page 158 [Internet]. 2020 Mar 14 [cited 2023 Jul 3];10(3):158. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/3/158/htm>
 30. Instituto Nacional de Salud - INS. Protocolo de vigilancia de meningitis bacteriana y enfermedad meningocócica. Vol. Version 04, Ministerio de Salud y Protección Social. 2022.
 31. Téllez González C, Reyes Domínguez S, Sanchíz Cárdenas S, Collado Caparrós J. Meningitis bacteriana aguda. *Protoc diagn ter pediatr*. 2021;1:611–25.
 32. Brouwer MC, Tunkel AR, Van De Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jul 3];23(3):467. Available from: [/pmc/articles/PMC2901656/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760115/)
 33. Institute for Health Metrics and Evaluation - IHME. Health data GBD Compare [Internet]. [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
 34. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Jul 3];26(3):281–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760115/>
 35. Lobo Castro JE. Meningitis bacteriana y viral. 2016 [cited 2023 Jul 3];33(1). Available from: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/handle/20.500.11764/753>
 36. Wootton SH, Aguilera E, Salazar L, Hemmert AC, Hasbun R. Enhancing pathogen identification in patients with meningitis and a negative Gram stain using the BioFire FilmArray(®) Meningitis/Encephalitis panel. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2016 Apr 21 [cited 2023 Jul 3];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101869/>

-
37. Welinder-Olsson C, Dotevall L, Hogevik H, Jungnelius R, Trollfors B, Wahl M, et al. Comparison of broad-range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jul 3];13(9):879–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17608746/>
38. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud [Internet]. Bogotá, Colombia; 2014. Available from: https://www.iets.org.co/Archivos/64/Manual_evaluacion_economica.pdf
39. WHO Commission on Macroeconomics and Health & World Health Organization. Macroeconomía y salud : invertir en salud en pro del desarrollo económico : informe de la Comisión sobre Macroeconomía y Salud : sinopsis. Organización Mundial de la Salud; 2001. p. "Chaired by Jeffrey D. Sachs; presented to Gro Har.
40. Espinosa O, Rodríguez-Lesmes P, Orozco L, Ávila D, Enríquez H, Romano G, et al. Estimating cost-effectiveness thresholds under a managed healthcare system: experiences from Colombia. *Health Policy Plan* [Internet]. 2021;37(3):359–68. Available from: <https://doi.org/10.1093/heapol/czab146>
41. Drummond MF. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Ediciones Díaz de Santos; 2001.
42. Aguirre Henao HD, Marín Echeverri S. 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. 2021 [cited 2023 Jul 2]; Available from: <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/21484>
43. Duff S, Hasbun R, Balada-Llasat JM, Zimmer L, Bozzette SA, Ginocchio CC. Economic analysis of rapid multiplex polymerase chain reaction testing for meningitis/encephalitis in adult patients. *Infection* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jul 2];47(6):945–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111325/>
44. 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* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jul 2];32(1):36–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29092659/>

45. Acuña M, Benadof D, Yohannessen K, Leiva Y, Clement P. FilmArray® Meningoencephalitis panel in the diagnosis of central nervous system infections: stewardship and cost analysis in a paediatric hospital in Chile. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 3];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35382778/>

Anexos

Anexo 1. Detalle de la estimación de costos

En primer lugar, a partir de GPC (30–32) y consulta a expertos se definieron las terapias dirigidas según microorganismo patógeno identificado como se muestra a continuación.

Microorganismos y tratamiento antimicrobiano empírico y dirigido

Microorganismo	Terapia Dirigida	Dosis	Días de Tratamiento
<i>S pneumoniae</i> sensible a penicilina	Penicilina G Sódica Cristalina	250.000 – 500.000 u/kg/día c/4h	
<i>S pneumoniae</i> resistente a penicilina y sensible a ceftriaxona	Ceftriaxona	100 mg/kg/día c/12h;	14 días
<i>S pneumoniae</i> resistente a penicilina y ceftriaxona	Ceftriaxona + vancomicina	100 mg/kg/día c/12h; 60 mg/kg/día c/6h	
<i>H. influenzae</i> B Lactamasa negativo	Ampicilina	200-300 mg/kg/día c/6 h	
<i>H. influenzae</i> B Lactamasa positivo	Ceftriaxona + vancomicina	100 mg/kg/día c/12h; 60 mg/kg/día c/6 h	10 días
<i>N. meningitidis</i> sensible a Ceftriaxona	Ceftriaxona	100 mg/kg/día c/12h	
<i>N. meningitidis</i> resistente a Ceftriaxona	Meropenem	120 mg/kg/día c/6h	7 días

Fuente: elaboración propia con base en referencias mencionadas (31).

Para estimar el costo de las terapias antimicrobianas identificadas según el microorganismo, se determinaron las frecuencias de costos prorrateadas. Se consideraron los siguientes supuestos para los casos tipo:

- Paciente pediátrico de 7 kg, que ingresa a urgencias con signos y síntomas de MBA, al cual se le realiza PL y los hallazgos del citoquímico de LCR, determinan alteración (recuento leucocitario > 5 células/ μ L, proteinorraquia > 45 g/L e hipogluorraquia < 30 mg/dL).
- Se inicia tratamiento antibiótico empírico para cada tipo de microorganismo, así mismo se asocia al manejo médico dexametasona 0,15mg/kg dosis cada 6 horas por 4 días, acetaminofén vía oral en caso de fiebre y dipirona según necesidad.

- Se consideró la internación en hospitalización pediátrica en habitación bipersonal para toda la estancia con medidas de aislamiento respectivas.
- En la intervención FM®, se consideró la terapia empírica con una duración de 1 día para resultado de FM® positivo. En el caso de un resultado negativo, se considera tratamiento por 5 días adicional, considerando que en ese tiempo se conforme un diagnóstico diferente a MBA por clínica, o análisis de laboratorios adicionales.
- En el caso del Cultivo de LCR, se consideró la duración de tratamiento empírico de 3 días y escalamiento cuando existe un resultado positivo, hasta terminar la terapia antimicrobiana dirigida y 5 días adicionales para el resultado del cultivo negativo.

Según la detección del microorganismo, se valoraron los costos identificados y se realizó una ponderación de costos prorrateados para las alternativas de evaluación. A continuación, se muestra la identificación y valoración de los costos.

Identificación y valoración de costos

CUPS/ATC	Principio Activo, Forma Farmacéutica/ CUP - Descripción	Unidad Farmacéutica (mg o UI*)	Dosis/frecuencia/ Observación	Costo	Fuente
903605	Ionograma [cloro, sodio, potasio y bicarbonato o calcio]+	NA	Controles	\$29.400,00	
901002	Antibiograma (MIC) Método automático	NA	Comparador	\$22.200,00	
902210	Hemograma iv [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático+	NA	Controles	\$14.900,00	
906913	proteína c reactiva, cuantitativo de alta precisión +	NA	Controles	\$20.800,00	ISS 2001 + 35%
881112	Ultrasonografía diagnostica cerebral transfontanelar con transductor de 7.mhz o más +	NA	Paciente menor a 5 años. No se considera en resultados negativos.	\$40.400,00	
901217	Cultivo para microorganismos en cualquier muestra diferente a médula ósea, orina y heces * incluye: identificación género y/o especie	NA	Comparador	\$19.100,00	
908859	Identificación simultánea de múltiples patógenos por pruebas moleculares	NA	Intervención	\$826.658,00	Cotización IPS de tercer nivel

CUPS/ATC	Principio Activo, Forma Farmacéutica/ CUP - Descripción	Unidad Farmacéutica (mg o UI*)	Dosis/frecuencia/ Observación	Costo	Fuente de complejidad
Dispositivo	Jeringa 10 mL	NA	Administración medicamentos, toma muestras	\$280,00	
Dispositivo	Jelco 22 Gauge	NA	Acceso periférico, cambio cada 72 horas	\$1.880,00	
Dispositivo	Jeringa 5 mL	NA	Administración medicamentos, toma muestras	\$200,00	
Dispositivo	Jeringa 3mL	NA	Administración medicamentos, toma muestras	\$200,00	Cotización de distribuidor mayorista
Dispositivo	Tapón heparinizado	NA	Acceso periférico, cambio cada 72 horas	\$240,00	
Dispositivo	Macrogoteo	NA	Uso con Dexametasona	\$1.000,00	
Dispositivo	Buretrol	NA	Uso con dosis de dipirona	\$3.190,00	
Dispositivo	Llave 3 vías	NA	Cambio diario	\$810,00	
Dispositivo	Equipo de bomba	NA	Uso para administración de vancomicina	\$20.390,00	
Dispositivo S11202	Extensión de anestesia habitación bipersonal	NA	Cambio diario	\$1.410,00	
		NA	Estancia	\$90.800,00	
890602	cuidado (manejo) intrahospitalario por medicina especializada	NA	Interconsultas pediatría y neurología pediátrica	\$20.400,00	ISS 2001 + 35%
890406	interconsulta por nutrición y dietética § incluye: manejo nutricional enteral, parenteral, suplementación de la vía oral y/o manejo dietario especializado (proceso de valoración nutricional, anamnesis alimentaria cálculo de requerimientos y prescripción	NA	Valoración por Nutrición	\$7.400,00	
890454	interconsulta por especialista en infectología	NA	Valoración por Infectología	\$85.578,00	Informe RIPS
J01DD04	Ceftriaxona Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	1000	100 mg/kg/día c/12 h	\$3.182,75	
J01XA01	Vancomicina Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	500	60 mg/kg/día c/6 h	\$3.893,00	
J01CA01	Ampicilina Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	1000	200-300 mg/kg/día c/6 h	\$1.293,90	Termómetro de precios
J01CE01	Penicilina G Sódica Cristalina Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	1000000*	250 000 - 500 000 u/kg/día c/6 h	\$1.567,68	
A01AC02	Dexametasona solución inyectable	8	0,15 mg/kg/ día cada 6 h	\$634,00	

CUPS/ATC	Principio Activo, Forma Farmacéutica/ CUP - Descripción	Unidad Farmacéutica (mg o UI*)	Dosis/frecuencia/ Observación	Costo	Fuente
N02BE01	Acetaminofén Jarabe 60 mL	1800	15mg/kg dosis cada 6 horas	\$2.554,00	
N02BB52	Dipirona solución inyectable	1000	15mg a 20mg/kg c 8 horas	\$337,50	
B05XA03	Cloruro de Sodio (SSN) 0,9% 100mL	900	Reconstitución Medicamentos, Dilución	\$2.239,90	
J01DH02	Meropenem Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	1000	120 mg/kg/día c/8 h	\$49.800,00	Circular 013 de 2022

Fuente: elaboración propia con base en referencias mencionadas.

Para el cálculo de las frecuencias, se realizó el prorrateo de las frecuencias de cobro por cada curso de acción según los microorganismos. Adicionalmente, se tuvo en cuenta la realización del antibiograma con el cultivo, identificando la resistencia a antimicrobianos del microorganismo aislado; y, por lo tanto, realizar el ajuste de la terapia de acuerdo a la Concentración Mínima Inhibitoria.

Frecuencias prorrateadas de medicamentos, dispositivos médicos, ayudas diagnósticas e interconsultas, de acuerdo con resultados de intervención y comparador

Ítem	Principio Activo, Forma Farmacéutica/ CUP - Descripción	Frecuencia Prorrateada (FM+)	Frecuencia Prorrateada (FM-)	Frecuencia Prorrateada (C+)	Frecuencia Prorrateada (C-)
1	903605 - Ionograma [cloro, sodio, potasio y bicarbonato o calcio]+	3,00	2,00	3,00	2,00
2	901002 - Antibiograma (MIC) Método automático	-	-	1,00	1,00
3	902210 - Hemograma iv [hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, índices eritrocitarios, leucograma, recuento de plaquetas, índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma] método automático+	3,00	2,00	3,00	2,00
4	906913 - proteína c reactiva, cuantitativo de alta precisión +	2,00	1,14	2,00	1,14
5	881112 - Ultrasonografía diagnostica cerebral transfontanelar con transductor de 7.mhz o más +	1,00	-	1,00	-
6	901217 - Cultivo para microorganismos en cualquier muestra diferente a médula ósea, orina y heces * incluye: identificación género y/o especie	-	-	1,00	1,00
7	908859 - Identificación simultánea de múltiples patógenos por pruebas moleculares	1,00	1,00	-	-
8	Jeringa 10 ml	21,71	10,00	21,71	10,00

Ítem	Principio Activo, Forma Farmacéutica/ CUP - Descripción	Frecuencia Prorrateada (FM+)	Frecuencia Prorrateada (FM-)	Frecuencia Prorrateada (C+)	Frecuencia Prorrateada (C-)
9	Jelco 22G	4,14	2,00	4,14	2,00
10	Jeringa 5 ml	21,71	10,00	21,71	10,00
11	Jeringa 3ml	21,71	10,00	21,71	10,00
12	Tapón heparinado	4,14	2,00	4,14	2,00
13	Macrogoteo	22,00	16,00	13,00	16,00
14	Buretrol	6,00	6,00	6,00	6,00
15	Llave 3 vías	11,14	10,00	11,14	10,00
16	Equipo de bomba	14,86	20,00	22,29	12,00
17	Extensión de anestesia	10,86	5,00	10,86	5,00
18	S11202-habitación bipersonal	9,86	4,00	9,86	4,00
19	890602 - cuidado (manejo) intrahospitalario por medicina especializada	21,71	10,00	21,71	10,00
20	890406 - interconsulta por nutrición y dietética § incluye: manejo nutricional enteral, parenteral, suplementación de la vía oral y/o manejo dietario especializado (proceso de valoración nutricional, anamnesis alimentaria cálculo de requerimientos y prescripción	1,00	1,00	1,00	1,00
21	890454 - interconsulta por especialista en infectología	10,86	5,00	10,86	5,00
22	Ceftriaxona Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	12,00	10,00	9,71	6,00
23	Vancomicina Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	14,86	20,00	22,29	12,00
24	Ampicilina Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	5,14	-	8,00	-
25	Penicilina G Sódica Cristalina Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	7,43	-	5,14	-
26	Dexametasona solución inyectable	16,00	16,00	16,00	16,00
27	Acetaminofén Jarabe 60 ml	1,00	1,00	1,00	1,00
28	Dipirona solución inyectable	6,00	6,00	6,00	6,00
29	Cloruro de Sodio (SSN) 0,9% 100ml	58,00	46,00	64,14	34,00
30	Meropenem Polvo para reconstituir a Solución Inyectable	2,57	-	3,00	-

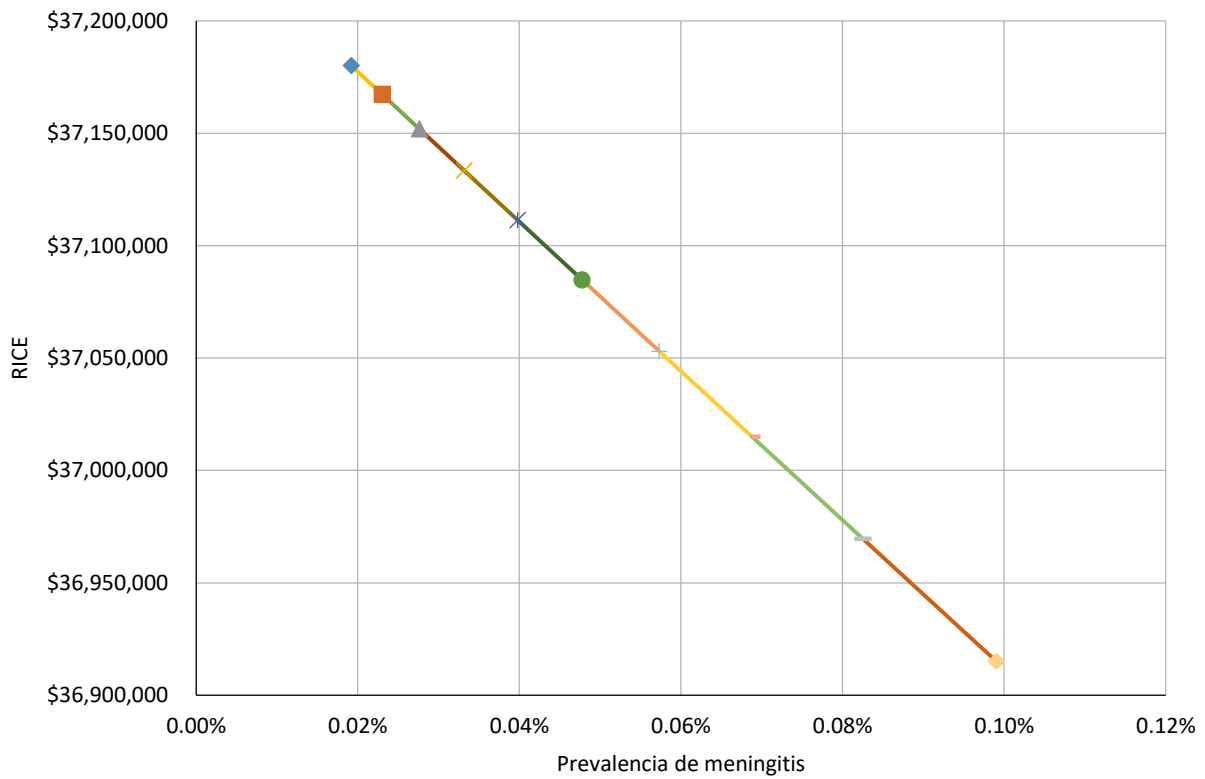
Fuente: elaboración propia con base en referencias mencionadas.

Finalmente, se estimaron los costos totales por curso de acción en el modelo. Se observa que el costo de las ayudas diagnósticas genera la variación de cada rubro identificado para las alternativas de evaluación. Es decir, el costo del panel FM® es de aproximadamente el 90% del costo de las ayudas diagnósticas en los posibles cursos de acción de la intervención; mientras que, en el comparador, las ayudas diagnósticas tienen una media de participación de $8 \pm 1\%$.

Valoración de los costos para las alternativas de evaluación

Tipo	(%)	Costo (FM+)	(%)	Costo (FM-)	(%)	Costo (C+)	(%)	Costo (C-)
Ayuda Diagnóstica	25	\$1.041.558,00	36	\$939.029,43	7	\$256.200,00	9	\$153.671,43
Dispositivo Médico	10	\$391.960,00	18	\$469.130,00	15	\$534.428,57	19	\$306.010,00
Estancia	22	\$895.028,57	14	\$363.200,00	26	\$895.028,57	22	\$363.200,00
Interconsultas	34	\$1.379.504,00	24	\$639.290,00	39	\$1.379.504,00	39	\$639.290,00
Medicamento	9	\$387.026,22	9	\$227.445,96	13	\$443.886,67	10	\$156.692,14
Total	100	\$4.095.076,79	100	\$2.638.095,39	100	\$3.509.047,81	100	\$1.618.863,56

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Análisis determinístico univariado

Fuente: elaboración propia.