

# Análisis de impacto presupuestal de cefprozil para el tratamiento ambulatorio de niños menores de 5 años con neumonía adquirida en la comunidad

#### Grupo desarrollador

Universidad de Antioquia

#### Coordinadora administrativa

Luz Helena Lugo

#### Grupo desarrollador del proyecto

Mateo Ceballos González

Javier Orlando Contreras Ortiz y

Luis Esteban Orozco Ramírez

#### Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

#### Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

## INTRODUCCIÓN

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), es una Infección Respiratoria Aguda (IRA) resultante de la inflamación del parénquima pulmonar generada por un agente infeccioso fuera del ambiente hospitalario. El cuadro clínico se caracteriza por tos, fiebre y signos de consolidación al examen físico, pero puede ser muy variable y mostrar otros síntomas locales como disnea, dolor torácico, expectoración, taquipnea, o generales como fiebre, escalofríos, confusión y taquicardia.

En niños menores de 5 años, la neumonía es la principal causa individual de mortalidad, con una incidencia estimada de 0,29 y 0,05 episodios por niño por año en los países del tercer mundo y en los desarrollados, respectivamente. Se estima un total de alrededor de 156 millones de episodios nuevos ocurren cada año. En 2010, de los 7,6 millones de muertes en niños menores de cinco años de edad, 1,4 millones (18,3%) de las muertes se debieron a neumonía. Las infecciones respiratorias en niños representan entre el 50 y 70% de todas las consultas, y entre el 30 y 60% de todas las hospitalizaciones en los servicios de pediatría de América Latina (1).

Este estudio tiene como objetivo estimar el impacto presupuestal que tendría la incorporación de cefprozil en el Plan Obligatorio de Salud (POS), para el tratamiento de niños con NAC que por su cuadro clínico son susceptibles de ser tratados en forma ambulatoria.

## TRATAMIENTO ACTUAL

La Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, publicó una guía de práctica clínica para el manejo del niño con NAC en el 2010 (2), en donde se especifican las siguientes recomendaciones sobre su tratamiento:

- Se recomienda la amoxicilina 50 mg/kg/día divididas en tres dosis diarias, ya que encuentran que ésta es útil para la mayoría de los pacientes con neumonía por neumococo.
- En caso de resistencia a la penicilina y en poblaciones de alta frecuencia de VIH se recomienda una dosis alta de amoxicilina 80-90 mg/kg dos veces al día.
- Como alternativa a la amoxicilina, se recomienda la penicilina procaínica en una dosis diaria de 25.000-50.000 U/kg/día IM o trimetoprim-sulfametoxazol 8 mg/kg/día dividida en dos dosis diarias.
- Como antibiótico de segunda línea se recomienda cefuroxima axetil 30 mg/kg/día o amoxicilina/clavulanato 50 mg/kg/día, ambas divididas en dos dosis diarias.

La recomendación sobre el tipo de antibiótico de primera y segunda línea se repite de manera uniforme en guías de práctica clínica, protocolos y revisiones de diferentes regiones del mundo

incluyendo Chile, Argentina, Brasil, Estados Unidos, España y Nueva Escocia, así como en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el continente africano. La guía de la OMS para el tratamiento estándar de la NAC no complicada (3), basada en evidencia y construida por consenso de expertos de múltiples países de diferente nivel socio económico, también recomienda la amoxicilina como agente de primera línea (teniendo como alternativa aceptable el cotrimoxazol) y dosis altas de ácido clavulánico, un macrolido o azalida como agentes de segunda línea.

Por otro lado, la OMS, y su oficina regional la Organización Panamericana de la Salud (OPS), han venido implementando las dos estrategias de mayor efectividad hasta ahora, la inmunización específica contra los agentes reconocidos como causales de la mayor cantidad de casos y el manejo de los mismos una vez que se presentan. Esta actividad viene desde mediados de los años 90 con la estrategia de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI) (en inglés: Integrated Management of Childhood Illness). Desde el año 2000, las directrices contenidas en esta estrategia rigen los contenidos de la asistencia en el tema de neumonía en niños menores de 5 años.

En la versión más actual del 2012 (4) se presentan las siguientes recomendaciones para el tratamiento de la neumonía (no grave) en niños menores de 5 años, basadas en la opinión de un grupo de expertos infectólogos pediatras del país y en lo encontrado en los estudios publicados sobre el tema:

- No se recomiendan dosis bajas de 50 mg/kg/día de Amoxicilina, ya que en Colombia se tiene una resistencia baja a media del 53% y una resistencia real del 32%, lo que obliga a la administración siempre de dosis altas.
- Se recomienda una dosis oral de 90 mg/kg/día de Amoxicilina suspensión dividida en dos dosis diarias por 5 días en niños con neumonía.

Debido a que la estrategia AIEPI se ha convertido en el principal lineamiento sobre política de salud a nivel nacional, se decidió seguir las recomendaciones sobre la dosis de amoxicilina para todos los pacientes con NAC menores de 5 años.

## TECNOLOGÍA EVALUADA

El cefprozil es un antibiótico oral semisintético de la familia de las cefalosporinas, en donde se incluye cefalexina (Keflex), cefaclor (Ceclor), cefuroxima (Zinacef), cefpodoxima (Vantin), cefixima (Suprax), y muchos otros antibióticos inyectables. Fue aprobado para su uso por la FDA en diciembre de 1991.

Al igual que otras cefalosporinas, cefprozil detiene la multiplicación de bacterias mediante la prevención de la formación de la pared de las bacterias. Las paredes son necesarias para proteger

a las bacterias de su entorno y para mantener el contenido de la célula bacteriana junta. Las bacterias no pueden sobrevivir sin pared celular.

El cefprozil es activo frente a un amplio espectro de bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (la causa de la faringitis estreptocócica), *Hemophilus influenzae* (la causa de la otitis media, infección del oído medio), *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium perfringens* y *difficile*, y *Neisseria gonorrhoeae* (5-7).

## INSUMOS Y MÉTODOS

### - Población objeto de análisis

La búsqueda de información sobre la población se realizó en las siguientes fuentes:

### - Guías de Práctica Clínica

Las guías de práctica clínica revisadas se presentan en la tabla 1. Estas sustentaron tanto la evidencia de datos sobre mortalidad, frecuencia, etiología y resistencia de la enfermedad, así como las definiciones y dosis de la tecnología nueva y actual.

**Tabla 1.** Guías de práctica clínica revisadas.

Titulo	País de origen	Año
Guidelines for the management of community pneumonia, British Thoracic Society	Reino Unido	2011
Diagnosis and treatment of respiratory illness, ICSI	Estados Unidos	2013
The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age. CPG PIDS and the IDS of America	Estados Unidos	2011
Japanese Guidelines for the Management of Respiratory Infections	Japón	2006
Canadian Guidelines for the Initial Management of Community-Acquired	Canadá	2000
Guía de buenas prácticas clínica en infección, Sanidad Granada-2008	España	2008
Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en Menores de 5 Años	Chile	2013
Guía de promoción y atención en ERA, 2012	Colombia	2012
Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Childhood – South African Thoracic Society Guidelines	Sudáfrica	2005
Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC)	Latinoamérica	2010

## - Revisión de la literatura especializada

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas Embase, Medline y Lilacs, usando los siguientes términos clínicos: Child, children, respiratory infection disease, lower acute respiratory infection, pneumonia, therapy, treatment, therapeutics, cefprozil, amoxicillin.

Se buscaron específicamente ensayos clínicos controlados y/o revisiones sistemáticas con meta-análisis, que evaluaran la eficacia comparada de cefprozil con la amoxicilina en el tratamiento ambulatorio de la neumonía en niños, en forma directa o indirecta, sin lograr identificar ningún trabajo.

Los estudios reportados a la fecha comparan el cefprozil con la amoxicilina en el tratamiento de la otitis media aguda, la adenoiditis y en su palatabilidad (8-17). No existen artículos en donde se estudie su eficacia comparativa en infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae* o *Hemophilus influenzae*.

## Descripción de la evidencia encontrada

Definición: la IRA es un conjunto de enfermedades que representan la enfermedad más frecuente en el ser humano y la principal causa de morbilidad y mortalidad en la infancia con una ocurrencia de distribución universal. Dentro de este conjunto se encuentran diversos cuadros que varían en frecuencia y gravedad de su evolución; una clasificación topográfica las distribuye en IRA de la vía alta e IRA de la vía baja. Entre las primeras, los cuadros más comunes incluyen el resfriado común, la otitis media, la amigdalitis y sinusitis, entre otros; y en las segundas, principalmente la neumonía y la bronquiolitis.

Frecuencia: las IRA de la vía alta son una enorme carga de enfermedad para los servicios de salud en términos del uso de servicios ambulatorios y el consumo de medicamentos, mientras que las IRA de la vía baja, tienen su impacto en el uso de servicios hospitalarios en el caso de la bronquiolitis, y en la mortalidad en el caso la neumonía.

Aunque la distribución mundial de la IRA es independiente de género, raza o condición social, la mortalidad asociada a neumonía no lo es. Esta enfermedad es la tercera causa de todas las muertes en la infancia y su distribución sí está restringida a ciertas poblaciones. Por ejemplo, sigue siendo la más frecuente en niños menores de 5 años y para ilustrarlo, la incidencia en Finlandia pasa de 36 casos por 1000 en menores de 5 años a 16,2 en mayores de 5 años (18).

Estudios recientes indican que de aproximadamente 9 millones de defunciones infantiles por año, el 21% (14-24%) fue debido a neumonía, lo cual la ubica como la tercera causa de muerte infantil superada solo por la diarrea y la mortalidad del periodo neonatal. Adicionalmente, el 90% de estas muertes ocurren en solo 42 países de bajos ingresos (19). Este comportamiento permite considerar la neumonía como una enfermedad prevenible y las muertes ocasionadas por ella como evitables.

Se han identificado dos grupos de intervenciones efectivas para disminuir la ocurrencia y la mortalidad por neumonía: la vacunación y el manejo del caso. Otras intervenciones efectivas reportadas son: la lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de la vida, la suplementación con zinc y la reducción de la contaminación del aire de los domicilios. Sin embargo, ni estas intervenciones ni la vacunación previenen por completo la ocurrencia de la neumonía en los niños, por lo que existe la necesidad de consolidar y aumentar el tratamiento efectivo de los casos, incluyendo el rápido acceso al uso de antibióticos (20).

Las infecciones respiratorias representan del 50 al 70% de todas las consultas y del 30 al 60% de todas las hospitalizaciones en los servicios de salud de América Latina (21). En Colombia, la prevalencia de síntomas de IRA en menores de cinco años fue del 9% en el 2010, y de éstos solo el 53,2% buscó un tratamiento por un proveedor de salud. Para los departamentos de Vaupés, Vichada (ambos incluidos en el grupo Amazonas), Chocó y Caquetá, este porcentaje es menor al 45% (22).

Colombia tiene una tasa de mortalidad de menores de cinco años de 31 (31 por 1.000 recién nacidos vivos) según estimaciones de la OPS en 2003. La mortalidad infantil ha venido disminuyendo de manera progresiva en el país, ya que según la Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010, para el período 1985-90 la tasa de mortalidad infantil se ubicó entre 26 y 31 por 1.000 habitantes y para el período 1990-1995 entre 27 y 28. El rango de estimaciones para el período 1995-2000 fue de 21 a 25 por 1.000 habitantes y para el 2000-2005 fue de 19-20 confirmando la disminución (22).

La tasa de mortalidad por IRA en menores de 5 años, paso en una década de 36,25 por 100.000 habitantes a una de 19,12 por 100.000, un descenso de 47%. Lo anterior coincide con el periodo en el cual se introdujeron en el país dos estrategias anteriormente mencionadas: la vacunación y el manejo del caso (22).

Con estas cifras se puede estimar que en el país mueren 48 niños diariamente por enfermedades prevenibles o fácilmente curables en su curso inicial. De estas muertes el 10% son por neumonía, es decir, al menos cuatro niños (2); y el 72,4% de los niños son menores de un año (22).

En Colombia para el 2009, el 12,7% de las muertes por IRA sucedieron en menores de 5 años, a nivel departamental, el Grupo Amazonas tuvo una tasa 4 veces más alta que la nacional y los departamentos de Meta, Chocó, Caquetá y Córdoba superaron las 30 muertes por 100.000 menores de 5 años.

Etiología: en países desarrollados se ha logrado establecer la causa de la neumonía en 24-85% de los casos (2). En neumonía se han identificado agentes de tipo bacteriano y viral; entre los primeros que son los de interés para esta revisión están:

- *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) con 20 serotipos que pueden causar enfermedad grave, pero cuya frecuencia varía según el grupo de edad responsable de 13%-34% de los casos de neumonía bacteriana.
- *Haemophilus influenzae* responde por 5-42%.
- *Staphylococcus aureus*, otros tipos de *Streptococcus*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, considerados agentes bacterianos de baja frecuencia.

Los estudios exhaustivos de etiología reportan una asociación entre estas bacterias y un agente viral en un 23 a 33% de los casos (18).

En el caso de pneumococcus y *Haemophilus influenzae*, se ha venido implementado una estrategia específica de vacunación contra estos dos agentes con la que se ha logrado reducciones en la frecuencia de los casos de neumonía que producen del 34%.

Resistencia del neumococo en el mundo: aunque el neumococo es un patógeno reconocido desde hace muchos años, tiene hoy más protagonismo debido al surgimiento de cepas resistentes a la penicilina y al rápido desarrollo de éstas en todo el mundo. Los primeros reportes de resistencia del neumococo a la penicilina se dieron entre los años 1960-1967 y desde entonces la prevalencia mundial ha venido aumentando. Para el año 2010, las cifras reportadas de prevalencia para España eran del 40%, Sudáfrica del 45%, Hungría del 59%, Corea del 80% y Estados Unidos del 26%.

En Colombia, según informes del proyecto SIREVA (Sistema Regional de Vacunas de la OPS), coordinado por el Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud, en el país se han hecho aislamientos de *S. pneumoniae* desde 1994 hasta 2009, la fuente de los aislamientos fue: meningitis (48%), neumonía (41%), sepsis (7%) y otras enfermedades (4%). La mayoría de los niños fueron menores de dos años y los pacientes con algún grado de resistencia fueron 27,1%, de los cuales 9,4% tuvieron resistencia intermedia y 11,3% resistencia alta.

La presencia de resistencia a la penicilina predice la resistencia en mayor o menor grado a otros antimicrobianos. La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a los antimicrobianos se origina, no por la producción de betalactamasas, sino por las alteraciones en las proteínas de la pared celular, conocidas como proteínas fijadoras de penicilina. Esto causa una disminución o pérdida de sensibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a antibióticos betalactámicos. En estas condiciones se hacen inactivos cefaclor, cefixima, ceftibuteno, cefprozil, loracarbef y, por su bajo cociente inhibitorio, también cefnidir y cefpodoxima, siendo cefuroxima la única cefalosporina oral con cierta actividad frente a estas cepas de neumococo resistentes a penicilina (23).

Los cambios producidos hasta ahora en las resistencias de neumococo a los antibióticos han tenido un escaso reflejo en la clínica diaria, por afectar sólo a patologías muy concretas. Fuera de la meningitis, el tratamiento de la patología infecciosa por cepas de neumococo con resistencia



a los antimicrobianos no se ha visto modificado notablemente. La penicilina a dosis más elevadas es útil en el tratamiento de la neumonía (13), la amoxicilina, por su buena penetración en el oído medio, es aún de primera elección en la otitis media aguda causada por cepas resistentes (14). Todo esto provoca que el médico, fundamentalmente extra hospitalario, no perciba un aumento de fracasos en el tratamiento de la patología bacteriana (23).

**Consulta de población en SISPRO:** entre las fuentes disponibles en el SISPRO están las Encuestas Nacionales de Salud, los eventos de notificación obligatoria del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), las tasas de mortalidad del DANE y las bases de datos de registros de prestadores (RIPS). Cada una de estas bases fue revisada para determinar cuáles contenían información de interés.

En la base de datos Indicadores-Salud, la cual presenta las principales fuentes de morbilidad en el país, no se identificaron eventos correspondientes a la enfermedad de interés, por lo que se concluyó que no hay información relevante para extraer los datos poblacionales útiles.

Adicionalmente, se revisaron los Registros Individuales de Prestación de Servicios (RIPS). Para extraer los datos se filtró la información con base a la clasificación del motivo que originó su prestación por causa externa. Posteriormente, se determinaron los códigos de diagnóstico asociados a la condición de salud estudiada de acuerdo a la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10), los cuales corresponden a las enfermedades respiratorias que contienen la palabra neumonía (J120-J189). Para evitar incluir neumonías adquiridas en el hospital solamente se tuvieron en cuenta los códigos clasificados como diagnóstico principal al ingreso. Se incluyeron únicamente los casos de niños menores de 5 años en tratamiento no complicado y ambulatorio para la NAC. No se diferenciaron los datos por género ya que en la literatura no se encuentran diferencias significativas entre hombres y mujeres. Los códigos de diagnóstico que se tuvieron en cuenta son todos los asociados a la neumonía, los cuales se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Códigos de diagnóstico para el cálculo del número de casos de NAC en niños.

Nombre	Código
Neumonía debida a adenovirus	J120
Neumonía debida a virus sincitial respiratorio	J121
Neumonía debida a virus parainfluenza	J122
Neumonía debida a otros virus	J128
Neumonía viral, no especificada	J129
Neumonía debida a streptococcus pneumoniae	J13X
Neumonía debida a haemophilus influenzae	J14X
Neumonía debida a klebsiella pneumoniae	J150
Neumonía debida a pseudomonas	J151

Neumonía debida a estafilococos	J152
Neumonía debida a estreptococos del grupo b	J153
Neumonía debida a otros estreptococos	J154
Neumonía debida a escherichia coli	J155
Neumonía debida a otras bacterias aeróbicas gramnegativas	J156
Neumonía debida a mycoplasma pneumoniae	J157
Otras neumonías bacterianas	J158
Neumonía bacteriana, no especificada	J159
Neumonía debida a clamidias	J160
Neumonía debida a otros microorganismos infecciosos especificados	J168
Neumonía en enfermedades bacterianas clasificadas en otra parte	J170
Neumonía en enfermedades virales clasificadas en otra parte	J171
Neumonía en micosis	J172
Neumonía en enfermedades parasitarias	J173
Neumonía en otras enfermedades clasificadas en otra parte	J178
Bronconeumonía, no especificada	J180
Neumonía lobar, no especificada	J181
Neumonía hipostática, no especificada	J182
Otras neumonías, de microorganismo no especificado	J188
Neumonía, no especificada	J189

Realizando los pasos anteriores se encontró un total de 81.377 casos de NAC en niños con edad menor a 5 años para el 2012. Al calcular la población total del país con edad menor a 5 años en la plantilla para la elaboración del análisis, se evidenció un total de 2.975.303 niños (sin elegir la opción de diferenciar por género y dirigiendo el análisis a la población afiliada al Sistema General de Seguridad Social en Salud). Con esta información se estimó una incidencia de NAC en menores de 5 años de 27,35 casos por cada 1.000 habitantes para el 2012.

Adicionalmente, se identificó que en los RIPS también se puede diferenciar los datos de acuerdo al ámbito del procedimiento y el tipo de atención. Con el primero, se logra identificar los procedimientos en: ambulatorio, hospitalario, urgencias y no aplica; y con el segundo, se identifican las atenciones: consultas, procedimientos de salud, urgencias y hospitalizaciones. Por medio de este doble filtro, se logra identificar que los datos de la categoría no aplica del ámbito del procedimiento, pueden ser diferenciados en hospitalario, urgencias y consultas. A partir de estos filtros, se calculó el porcentaje de pacientes que fueron tratados ambulatoriamente, los cuales representan el 72% de todos los casos reportados; es decir, 58.591 pacientes para el año 2012.

Finalmente, se examinó la base de datos del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA). Se siguieron los mismos procedimientos que con los datos del RIPS: los mismos códigos de diagnóstico asociados a la condición de salud y la misma caracterización de la población. Para este caso se tuvieron en cuenta las cifras de mortalidad, donde el total de casos fueron 132 (años 2009-2011) de los cuales el 77% estuvieron hospitalizados. Para el año 2011, el número de casos de muerte por NAC en niños fue 53 y el 74% estuvo hospitalizado. El evento que causa mayor porcentaje de defunción está clasificado como Mortalidad por IRA 0-4 años registrando el 87,1% del total de los casos para los años 2008-2011.

**Decisión:** a partir de las búsquedas descritas anteriormente se pudo identificar que en la literatura publicada (incluyendo las guías de práctica clínica) no existe información lo suficientemente diferenciada para realizar una estimación precisa sobre la población objeto de análisis. Por esto, se decidió utilizar la información registrada en el SISPRO, específicamente en el RIPS, ya que el SIVIGILA registraba información sobre mortalidad que no era directamente aplicable a la estimación de la población.

En la plantilla se realizaron las diferentes etapas consignadas en el manual para la elaboración del AIP. En la etapa 1 se calculó el total poblacional, en donde se estimó un total 2.975.303 personas menores de 5 años. No se realizó un análisis diferenciado por género por las razones expuestas anteriormente. En la etapa 2, se registró el número de casos encontrados en el SISPRO, y la plantilla estimó 81.375 casos en el año 0 y 1, 83.246 en el año 2 y 84.187 en el año 3.

Para el refinamiento de la población de la etapa 3 se necesitó estimar el porcentaje de niños con NAC que por las características de su enfermedad fueron tratados ambulatoriamente. Para calcular este porcentaje nuevamente, se utilizó la información del RIPS. Así, se asumió que un 72% de los pacientes con NAC menores de 5 años fueron tratados ambulatoriamente, mientras que el 28% restante de manera hospitalaria.

Al introducir este dato en la plantilla, se estimaron 58.588 casos para el año 0 y 1, 59.937 para el año 2 y 60.614 para el año 3. Debido a que los medicamentos evaluados se ubican en el ámbito de tratamiento, no previenen casos de la enfermedad ni modifican el número de personas que deben manejarse ambulatoriamente, se consideró que este valor no se modifica en el escenario nuevo respecto al actual.

No se aplicó un refinamiento alrededor del porcentaje de la población con resistencia intermedia y alta, lo que implica que el 100% de los pacientes manejados ambulatoriamente podrían recibir el tratamiento nuevo o el actual. Lo anterior, se debe a que cefprozil, por sus características farmacológicas y clínicas, podría estar indicado tanto para los pacientes con resistencia intermedia y alta, como para los que aún no han desarrollado resistencia bacteriana, a pesar de que las dosis indicadas y/o los medicamentos utilizados podrían ser diferentes en ambos grupos.

**Tratamientos:** para el escenario actual, los tratamientos se definieron de acuerdo con lo estipulado por la estrategia AIEPI 2012 (4), y la revisión de efectividad realizada por el IETS para NAC en menores de 5 años (1). Para el escenario nuevo, el tratamiento con cefprozil se definió con base en los estudios sobre su efectividad para pacientes pediátricos en otras enfermedades diferentes a la NAC, ya que no se encontró ningún estudio ni evidencia sobre su indicación para NAC en menores de 5 años.

**Tecnologías actuales:** siguiendo las recomendaciones de la estrategia AIEPI 2012 (4), y según lo explicado anteriormente, la tecnología actual para el tratamiento ambulatorio de NAC no complicada es la amoxicilina suspensión administrada oralmente por 5 días:

- Amoxicilina suspensión: 90 mg por kilogramo de peso diarios, divididos en dos dosis diarias por 5 días. Lo anterior es equivalente a decir 45 mg por kilogramo de peso cada 12 horas por 5 días.

Para calcular el total de mg consumidos en el escenario actual, fue necesario determinar un peso promedio de los pacientes. Se decidió considerar para el caso base de análisis un niño con 15 kg de peso, ya que es el promedio que se indica en las recomendaciones de la estrategia AIEPI. Este estándar fue validado por un experto pediatra.

Así, la dosis total considerada para el modelo sería la siguiente:

- Amoxicilina suspensión: 1350 mg diarios, divididos en dos dosis diarias por 5 días. Lo anterior es equivalente a decir 675 mg cada 12 horas por 5 días.

**Tecnologías nuevas:** como se mencionó anteriormente, no se encontró ningún estudio sobre la efectividad y seguridad de cefprozil en pacientes con NAC menores de 5 años, ni ninguna guía de práctica clínica que lo recomendara. Por esto, no existió ningún tipo de evidencia para determinar una dosis adecuada en esta población. Ante esto, se decidió realizar una consulta a un experto pediatra infectólogo, el cual apoyo la evidencia encontrada sobre la no indicación de cefprozil para pacientes con NAC menores de 5 años.

Debido a lo anterior, fue necesario suponer que las dosis de cefprozil serían equivalentes de las definidas para pacientes pediátricos con otras enfermedades para las cuales éste si está indicado y existen estudios sobre su efectividad.

Para determinar las dosis de cefprozil en otras enfermedades se utilizó la evidencia encontrada en la revisión de la literatura y guías de práctica clínica, y en lo estipulado en las agencias regulatorias de Estados Unidos y Colombia. Las características de cefprozil en dichas agencias se presentan a continuación.

## Agencia reguladora norteamericana: U.S. Food Drugs and Administration (FDA)

Nombre químico genérico: Cefprozil

Nombre de Marca: Cefzil

Indicación: su uso está indicado para las siguientes enfermedades bajo las siguientes dosis habituales (5-7):

- Otitis media: 15 mg por kilogramo de peso vía oral cada 12 horas durante 10 días para niños entre 6 meses y 12 años.
- Sinusitis: 7,5 a 15 mg por kilogramos de peso vía oral cada 12 horas durante 10 días para niños entre 6 meses y 12 años.
- Infección de tejidos blandos: 20 mg por kilogramo de peso vía oral cada 24 horas durante 10 días para niños entre 2 y 12 años.
- Amigdalitis/faringitis: 7,5 mg por kilogramo de peso vía oral cada 12 horas durante 10 días para niños entre 2 y 12 años.

## Agencia reguladora colombiana: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

Principio activo: Cefprozil monohidrato

Marca: Procef

Indicaciones: está indicado en el tratamiento de pacientes pediátricos con las siguientes infecciones causadas por cepas de bacterias susceptibles: i infecciones del tracto respiratorio superior (incluyendo faringitis, amigdalitis, otitis media y sinusitis) e infecciones no complicadas de la piel. Está contraindicado en pacientes que tienen alergia conocida a los antibióticos cefalosporínicos o a cualquier componente de la formulación.

Las dosis recomendadas son las siguientes:

- Otitis media: 15 mg por kilogramo de peso vía oral cada 12 horas durante 10 días.
- Infecciones de las vías respiratorias superiores, faringitis o amigdalitis: 20 mg por kilogramo de peso una vez al día ó 15 mg/kg diario dividió en dos dosis iguales.
- Infecciones no complicadas de la piel y anexos: 20 mg por kilogramo de peso una vez al día.
- Sinusitis: 7,5 a 15 mg por kilogramo de peso diarios por 7 días.

Nuevamente, en la evidencia registrada en estas dos agencias regulatorias no hay ninguna recomendación para el uso de cefprozil en el tratamiento de niños con NAC (25).

Con la evidencia del INVIMA, se decidió tomar la siguiente dosis estándar, considerando su presentación en suspensión, ya que es la más apropiada para pacientes pediátricos:

- Cefprozil suspensión: 15 mg por kilogramo de peso diarios durante 7 días.

Nuevamente, se consideró un paciente con 15 kilogramos de peso, por lo que la dosis total sería la siguiente:

- Cefprozil suspensión: 225 mg diarios durante 7 días

#### - *Horizonte temporal*

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

#### - *Perspectiva*

La perspectiva de este AIP corresponde al tercer pagador, que en este caso es el sistema General de Seguridad Social en Salud.

#### - *Costos y métodos de costeo*

La estimación de costos se realizó de la siguiente forma:

- a) Búsqueda de los medicamentos en las circulares de toques de precios de medicamentos expedidas por el Ministerio de Salud, comenzando la búsqueda desde la circular más reciente y determinando el precio de acuerdo a la presentación del medicamento.
- b) Búsqueda de los precios de medicamentos en el SISMED durante el año 2012 estableciendo los siguientes filtros: tipo de precio - venta, tipo de entidad – LAB y canal – institucional. En caso de no encontrarse resultados para LAB se consideró mayoristas y si no se encontraba en el canal institucional se consideró comercial.
- c) El precio base se estableció como el promedio ponderado de los precios promedio del SISMED para el medicamento establecido según la cantidad vendida. Los precios máximos y mínimos (análisis de sensibilidad) se determinan como el promedio ponderado según la cantidad vendida de los precios máximos y mínimos reportados en el SISMED respectivamente.

Tanto para la tecnología actual, como para la nueva, los medicamentos descritos en las secciones anteriores son la principal fuente de diferencias en costos. Debido a que el tratamiento de la población se realiza de manera ambulatoria, no se incluyeron costos relacionados con la estancia hospitalaria ni los tratamientos adicionales. Adicionalmente, debido a que no se encontraron estudios sobre la efectividad de cefprozil en pacientes con NAC menores de 5 años que cuantificaran posibles diferencias en desenlaces de salud, no se incluyeron costos asociados a eventos adversos evitados o generados de la tecnología actual respecto a la nueva.

**Métodos y fuentes de información:** para el costeo de los medicamentos asociados a la tecnología nueva y actual se siguieron los pasos del manual para la elaboración de AIP del IETS. Inicialmente, se consultaron todas las circulares expedidas por el Ministerio de Salud y Protección Social entre el 2013 y 2011 que se relacionaran con la regulación de precios de medicamentos. Sin embargo, en ninguna de ellas se encontró alguno de los medicamentos analizados, por lo que se procedió a buscar en el SISMED.

Siguiendo con el manual, inicialmente se identificaron los códigos CUM con registros vigentes en las bases de datos del INVIMA y disponibles en su página web. Posteriormente, dichos códigos CUM se buscaron en el SISMED y se extrajo la información para los cuales habían unidades vendidas reportadas en el canal institucional-*laboratorio* e incluyendo la opción *mayorista* allí donde no había información reportada en *laboratorio*. En este proceso, se identificaron algunos códigos presentes en el INVIMA pero que no aparecían en el SISMED, o viceversa, los cuales no fueron incluidos. Para amoxicilina, se excluyeron las presentaciones en jarabe y ampollas, ya que no son indicadas para pacientes ambulatorios. Adicionalmente, se excluyeron las presentaciones en tabletas, ya que la presentación en suspensión es la más usada para pacientes pediátricos y la es la recomendación de la estrategia AIEPI (4). En la tabla 3, se presentan los códigos CUM asociados a cada medicamento analizado.

**Tabla 3.** Códigos CUM incluidos para costear los medicamentos analizados.

Tecnología actual						Tecnología nueva
Amoxicilina						Ceprozil
11492	216979	19950194	19972542	19999922	20048481	45663
17583	228265	19951098	19973956	20001095	20048559	
17584	228269	19951175	19974084	20001096	20048777	
22606	228278	19952063	19975616	20004301	20050605	
29343	230125	19952186	19976478	20005325	20051970	
29698	230540	19953234	19979477	20005326	20053032	
32915	1980606	19953295	19981079	20005126	20055058	

33492	19908091	19953820	19982893	20005675	19953235	
33496	19908092	19954082	19984153	20005676	19986267	
35810	19909128	19954567	19984155	20005678		
35812	19914576	19954568	19984354	20012583		
35816	19927018	19955522	19985590	20025998		
36568	19939106	19955982	19986266	20028549		
36575	19939447	19956138	19990067	20028615		
37748	19939448	19956278	19990593	20033145		
41432	19942677	19956507	19990937	20034332		
41435	19943370	19957837	19992863	20034334		
47198	19944375	19959432	19992898	20034458		
52239	19944581	19959433	19992903	20037246		
57682	19945788	19960035	19994088	20041974		
205402	19947733	19960652	19996725	20042366		
209874	19949567	19965141	19997692	20044171		
212856	19949568	19969145	19998714	20047999		

Una vez identificados los códigos CUM, se procedió a calcular el promedio ponderado por el número de unidades reportadas para las columnas “precio mínimo”, “precio promedio” y “precio máximo” por mg. En la tabla 4, se presentan los precios por mg en donde se puede apreciar que cefprozil tiene un precio significativamente mayor que amoxicilina.

**Tabla 4.** Precio ponderado por mg de cada medicamento considerado

Medicamento	Precio Mínimo	Precio Promedio	Precio Máximo
<b>Tecnología actual</b>			
Amoxicilina Suspensión	\$3,793912122	\$4,809694539	\$13,98331012
<b>Tecnología nueva</b>			
Cefprozil Suspensión	\$226,6865178	\$230,1290955	\$365,4427885

Una vez calculados los precios por mg, éste se multiplicó por el total de mg de cada alternativa, para determinar el costo total del tratamiento. En la tabla 5, se presentan los costos totales asociados a la tecnología nueva y actual, en donde se aprecia que el precio del tratamiento con Cefprozil es 11 veces mayor aproximadamente que el tratamiento con amoxicilina.



**Tabla 5.** Costo total de cada una de las alternativas consideradas

Alternativa	Precio Mínimo	Precio Promedio	Precio Máximo
<b>Tecnología actual</b>			
Amoxicilina suspensión: 1350 mg diarios por 5 días	\$25.608,90683	\$32.465,43814	\$94.387,3433
<b>Tecnologías nueva</b>			
Cefprozil suspensión: 225 mg diarios por 7 días	\$357.031,2655	\$362.453,3254	\$575.572,392

Como limitación se puede mencionar la omisión de los eventos adversos que la tecnología nueva evita o genera respecto a la actual. Aunque es posible que exista algún desenlace en salud que el cefprozil impacte (comparado con amoxicilina), y afecte los costos subsecuentes, no se encontraron estudios que identificaran y cuantificaran dicho efecto. Por esto, se decidió excluir cualquier incidencia sobre efectos adversos, progresión de la enfermedad, entre otros, e incluir en el AIP únicamente los precios de los medicamentos como diferencias de costos.

#### - **Modelo**

Siguiendo con los lineamientos del manual para la elaboración de AIP del IETS, se construyeron escenarios alrededor de las tasas de adopción de las tecnologías nuevas dentro del horizonte temporal de 3 años. Inicialmente, se revisaron las páginas web de diferentes instituciones reguladoras y administradoras de salud (como la FDA, NICE, OMS y el INVIMA), de varias empresas especializadas en estudios de mercado de medicamentos (Store Global Data, IMS Health, Decision Resources, entre otras) y bases de datos de publicaciones científicas (PubMed, CRD, Scielo, Embase, entre otras), con el fin de identificar posibles reportes en donde diera información relevante sobre este dato. Sin embargo, no se encontró ninguna información que pudiera aportar a la determinación de las tasas de adopción de la tecnología. Por lo tanto, se asumirán las tasas de adopción, en especial valores muy bajos para el nuevo medicamento, debido a la no existencia de indicación en la literatura del medicamento. Adicionalmente, también se supondrá una reducción baja para cada año de la tasa de adopción de Cefprozil, que debido a la creencia en el sector este aún se indica a los pacientes e incluso se incentiva el recobro del medicamento.

**Tabla 5.** Parámetros para los escenarios por tasas de adopción

Tecnología	Año 1	Año 2	Año 3
Amoxicilina	80%	85%	90%
Cefprozil	20%	15%	10%

Para realizar el análisis de escenarios por distribución de mercados, se hizo igualmente una revisión especialmente de las instituciones reguladoras. Se encontraron los valores de ventas de los principales medicamentos antibacteriales en un reporte de la FDA para el año 2009 (26). Adicionalmente, se calcularon los valores de la distribución de mercados referente al SISMED para los años 2010-2013. Dichos análisis arrojaron valores muy similares, favoreciendo a la amoxicilina en alrededor 98% y al Cefprozil en el 2%; estos datos se tomaron como base para el año 0. Para estimar la variación porcentual año a año de las nuevas tecnologías, se tomó el promedio del crecimiento de las ventas con base a los cálculos en el SISMED, supeditado a como se está indicando y recobrando el medicamento.

**Tabla 6.** Parámetros para los escenarios por distribución de mercado

Variable	Año 1	Año 2	Año 3
Amoxicilina	98%	98,5%	99%
Cefprozil	2%	1,5%	1%

## RESULTADOS

Los resultados de este análisis de impacto presupuestal, en el caso base (promedio) y escenarios planteados, se presentan en la siguiente tabla, para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un esfuerzo estimado de 386 mil a 3.866 mil millones de acuerdo con los supuestos de cada escenario.

Escenarios	
Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 2%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 20%
\$ 386.673.206,53	\$ 3.866.732.065,34

## REFERENCIAS

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Evaluación de efectividad y seguridad de cefaclor, cefprozil y cefuroxima como primera línea para neumonía adquirida en la comunidad en menores de 5 años. 2013. Reporte No. 28. Noviembre de 2013.
2. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de práctica clínica en el tratamiento del niño con neumonía adquirida en la comunidad. Álvaro PD, William PC, editors. Medellín: Artes & Rayados Litografía; 2010. 104 p.
3. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Mulholland EK, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. The Lancet Infectious Diseases. 2009; 9(3):185-96.
4. Organización Panamericana de la Salud. Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia, libro clínico. Tercera Edición Corregida y Aumentada. Organización Panamericana de la Salud, editor. Bogotá D.C., Colombia OPS, 2012. 886 p.
5. Ogbru O. Cefprozil (Cefzil) Drug Information by MedicineNet.com. Infections disease center. 2013. Disponible en: <http://www.medicinenet.com/cefprozil/article.htm> [consultado el 15 de enero de 2014].
6. Perry CM, Scott LJ. Cefdinir: A review of its use in the management of mild-to-moderate bacterial infections. Drugs. 2004; 64(13):1433-64.
7. Jacobs MR, Bajaksouzian S, Zilles A, Lin G, Pankuch GA, Appelbaum PC. Susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to 10 oral antimicrobial agents based on pharmacodynamic parameters: 1997 U.S. Surveillance study. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43(8):1901-8.
8. Holas C, Chiu YL, Notario G, Kapral D, Toltzis P, Dul M, et al. A pooled analysis of seven randomized crossover studies of the palatability of cefdinir oral suspension versus amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil, azithromycin, and amoxicillin in children aged 4 to 8 years.
9. Brook I, Foote PA, Jr. Effect of antimicrobial therapy with amoxicillin and cefprozil on bacterial interference and beta-lactamase production in the adenoids. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2004; 113(11):902-5.

10. Toltzis P, Dul M, O'Riordan MA, Toltzis H, Blumer JL. Impact of amoxicillin on pneumococcal colonization compared with other therapies for acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(1):24-8.
11. Hedrick JA, Sher LD, Schwartz RH, Pierce P. Cefprozil versus high-dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Clin Ther*. 2001; 23(2):193-204.
12. Powers JL, Gooch WM, 3rd, Oddo LP. Comparison of the palatability of the oral suspension of cefdinir vs. amoxicillin/clavulanate potassium, cefprozil and azithromycin in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(12 Suppl):S174-80.
13. Jones RN, Jacobs MR, Washington JA, Pfaller MA. A 1994-95 survey of *Haemophilus influenzae* susceptibility to ten orally administered agents. A 187 clinical laboratory center sample in the United States. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1997; 27(3):75-83.
14. Kafetzis DA. Multi-investigator evaluation of the efficacy and safety of cefprozil, amoxicillin-clavulanate, cefixime and cefaclor in the treatment of acute otitis media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13(10):857-65.
15. Gehanno P, Berche P, Boucot I, Lambert-Zechovsky N, Bingen E, Gres JJ, et al. Comparative efficacy and safety of cefprozil and amoxycillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33(6):1209-18.
16. Arguedas AG, Zaleska M, Stutman HR, Blumer JL, Hains CS. Comparative trial of cefprozil vs. amoxicillin clavulanate potassium in the treatment of children with acute otitis media with effusion. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10(5):375-80.
17. Stutman HR, Arguedas AG. Comparison of cefprozil with other antibiotic regimens in the treatment of children with acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 1992; 14 Suppl 2:S204-8; discussion S9-11.
18. Manikam L, Lakhanpaul M. Epidemiology of community acquired pneumonia. *Paediatrics and Child Health*. 2012; 22(7):299-306.
19. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008; 86(5):408-16B.
20. Greenwood BM, Weber MW, Mulholland K. Childhood pneumonia: preventing the world's biggest killer of children. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85(7):502-3.
21. Así vamos en salud. El sistema de salud busca su rumbo Bogotá: Así vamos en salud; 2013. Disponible en: <http://www.asivamosensalud.org/publicaciones/informe-anual>. [consultado el 15 de octubre de 2013].

22. Así vamos en salud. Cómo va la salud en Colombia Bogotá 2010 [citado 15 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.asivamosensalud.org/publicaciones/informe-anual>. [consultado el 15 de octubre de 2013].
23. del Castillo Martín F. Resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina. An Esp. Pediatr. 1996; 45:233-5.
24. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines. Clinical Infectious Diseases. 2011; Pediatric Community Pneumonia Guidelines:52.
25. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Procef Bogotá: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA; 2014. Disponible en: <http://www.invima.gov.co> [consultado el 26 de enero de 2014].
26. U.S. Food and Drug Administration (FDA) [citado el 28 de enero del 2014]. Sales of Antibacterial Drugs in Kilograms. 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM261174.pdf> [consultado el 28 de enero del 2014]