



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Evaluación económica de la Procalcitonina como Guía de la Terapia Antibiótica para Infección Respiratoria Aguda en Adultos en un hospital de referencia en Colombia 2019. Análisis de costo efectividad.

Jorge Alexis Medina Parra

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas
Bogotá, Colombia

2022

Evaluación económica de la Procalcitonina como Guía de la Terapia Antibiótica en Infección Respiratoria Aguda en Adultos en un hospital de referencia en Colombia 2019. Análisis de costo efectividad.

Jorge Alexis Medina Parra

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Epidemiología Clínica

Director:

MD. MSc Hernando Guillermo Gaitán Duarte

Codirector:

QF. PhD Jorge Augusto Díaz Rojas

Línea de Investigación:

Evaluación de Tecnologías en Salud

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigación: Evaluación de Tecnologías y Políticas de Salud

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas

Bogotá, Colombia

2022

*A mi familia por su apoyo incondicional y a mis
docentes del Instituto de Investigaciones
Clínicas por todas sus enseñanzas.*

Agradecimientos

Agradezco a Dios y a la vida por la oportunidad de crecer profesionalmente en la Universidad Nacional de Colombia.

A mi familia, a mis amigos.

A mis estimados docentes del Instituto de Investigaciones Clínicas, los Doctores Hernando Gaitán, Jorge Augusto Díaz, Javier Eslava, Rodrigo Pardo, Ricardo Sánchez y Oscar Guevara.

A mis estimados docentes de la materia de Farmacoeconomía, José Urrego y Alexander Moreno.

Resumen

Evaluación económica de la Procalcitonina como Guía de la Terapia Antibiótica para Infección Respiratoria Aguda en Adultos en un hospital de referencia en Colombia 2019. Análisis de costo efectividad.

Introducción: La infección respiratoria aguda representa una alta carga de la enfermedad para las instituciones hospitalarias, esta patología se asocia a un alto consumo de antibióticos por su dificultad en el diagnóstico etiológico. La evidencia en Procalcitonina por otra parte, sugiere ser un biomarcador seguro y eficaz como guía para el tratamiento antibiótico en condiciones respiratorias agudas.

Objetivo: Determinar si el uso de la procalcitonina como guía de la terapia antibiótica es Costo Efectiva en Infección respiratoria aguda en un hospital de referencia en Colombia para el año 2019.

Metodología: Estudio integrativo, tipo Evaluación Económica, como fuente de efectividad se realizó una revisión sistemática de la literatura y como fuente de costos se realizó un costeo por caso tipo, con un análisis final mediante un modelo de simulación de Árbol de Decisión.

Resultados: La procalcitonina como guía de la terapia antibiótica tiene una evidencia de moderada a alta en la literatura. Resulto más costosa (Costos Incrementales=\$369,209) y más efectiva (Efectividad Incremental=0.06), para evitar un evento adverso atribuible al antibiótico comparado contra el manejo estándar de la infección respiratoria aguda. Con mejor perfil en el manejo del paciente en hospitalización general y mayor incertidumbre en los parámetros de costos.

Conclusiones: La Procalcitonina tiene una probabilidad intermedia de ser costo efectiva en el escenario menos conservador, para evitar un evento atribuible al antibiótico. Se recomienda su uso personalizado, para optimizar su perfil de costo efectividad.

Palabras clave: Procalcitonina, Infección Respiratoria Aguda, Neumonía, Costo Efectividad, Evaluación de Tecnologías en Salud.

Abstract

Economic evaluation of Procalcitonin as a Guide to Antibiotic Therapy for Acute Respiratory Infection in Adults in a reference hospital in Colombia 2019. Cost-effectiveness analysis.

Introduction: Acute respiratory infection represents a high burden of disease for hospital institutions, this pathology is associated with high consumption of antibiotics due to its difficulty in etiological diagnosis. The evidence on Procalcitonin, on the other hand, suggests that it is a safe and effective biomarker to guide antibiotic treatment in acute respiratory conditions.

Objective: To evaluate if the use of procalcitonin as a guide for antibiotic therapy is Cost Effective in acute respiratory infection in a reference hospital in Colombia for the year 2019.

Methodology: Integrative study, Economic Evaluation, Cost effectiveness assessment. The source of effectiveness was obtained through a systematic review of the literature and the costs was obtained through a costing by case type. A simulation analysis with a Decision Tree model was performed.

Results: Procalcitonin as a guide for antibiotic therapy has moderate to high evidence in the literature and was more costly (Incremental Cost=\$369,209) and more effective (Incremental Effectivity=0.06) in preventing an adverse event attributable to antibiotic therapy compared to standard management of acute respiratory infection. With a better profile in patient management in general hospitalization and greater uncertainty in cost parameters.

Conclusions: Procalcitonin has an intermediate probability of being cost-effective in the least conservative scenario to avoid an event attributable to the antibiotic, is recommended to use it in a personalized mode rather than per protocol in all patients, in order to optimize its cost-effectiveness profile.

Keywords: Procalcitonin, Acute Respiratory Infection, Pneumonia, Cost Effectiveness, Health Technology Assessment

Tabla de Contenido

| | |
|---|-----|
| Agradecimientos | IV |
| Resumen..... | V |
| Lista de Figuras..... | IX |
| Lista de Tablas..... | X |
| Lista de abreviaturas | XII |
| Introducción..... | 1 |
| 1. Objetivos | 3 |
| 1.1 Objetivo General | 3 |
| 1.2 Objetivos Específicos..... | 3 |
| 2. MARCO TEORICO..... | 5 |
| 2.1 Infección Respiratoria Aguda | 5 |
| 2.2 Neumonía | 7 |
| 2.2.1 Fisiopatología | 8 |
| 2.2.2 Diagnóstico y abordaje..... | 9 |
| 2.3 Procalcitonina | 12 |
| 2.3.1 Procalcitonina en el manejo de Infecciones respiratorias..... | 14 |
| 2.4 Evaluaciones Económicas en Salud. | 17 |
| 3. Metodología | 25 |
| 3.1 Tipo de estudio. | 25 |
| 3.2 Revisión sistemática de la Literatura..... | 25 |
| 3.2.1 Criterios de elegibilidad de la evidencia..... | 30 |

| | |
|--|-----|
| 3.3 Evaluación Económica..... | 30 |
| 3.3.1 Estimación de Costos..... | 34 |
| 4. Resultados..... | 36 |
| 4.1 Revisión sistemática de la literatura..... | 36 |
| 4.1.2 Resultados de la búsqueda sistemática..... | 38 |
| 4.2 Estimación de costos..... | 40 |
| 4.3 Construcción del modelo de decisión diseñado para el estudio..... | 56 |
| 4.3.1 Supuestos del modelo..... | 58 |
| 4.4 Análisis de Costo Efectividad..... | 61 |
| 4.4.1 Análisis de costo efectividad de la terapia guiada por Procalcitonina para Infección Respiratoria Baja..... | 62 |
| 4.4.2 Incertidumbre del modelo..... | 63 |
| 5. Discusión..... | 72 |
| 6. Conclusiones..... | 77 |
| A. Anexo: Registro sanitario de la tecnología en Colombia..... | 79 |
| B. Anexo: Reporte de búsqueda en bases electrónicas..... | 80 |
| C. Anexo: Características de los estudios incluidos..... | 83 |
| D. Anexo: Evaluación crítica de los estudios por medio de la herramienta AMSTAR 2..... | 90 |
| Referencias bibliográficas..... | 112 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 2.1 Enfoque clínico del paciente con Neumonía. Guía De Práctica Clínica Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. Colombia 2013..... | 12 |
| Figura 2.2. Modelo de Entradas y Salidas para dos alternativas en salud. | 18 |
| Tomado de D P Kernick Introduction to health economics for the medical practitioner 2003..... | 18 |
| Figura 2.3 Razón incremental de Costo – Efectividad | 23 |
| Figura 3.1, Flujograma para búsqueda y evaluación de evidencia para la Evaluación de Tecnología | 28 |
| Figura 4.1 Diagrama PRISMA de la revisión sistemática de la terapia antibiótica guiada por Procalcitonina..... | 39 |
| Figura 4.3 Modelo operativo de árbol de decisión, costo efectividad de la procalcitonina en Infección Respiratoria Aguda..... | 57 |
| Figura 4.4.1 Plano de costo efectividad de la evaluación económica de la terapia antibiótica guiada por Procalcitonina | 62 |
| Figura 4.4.2. Diagrama de Tornado, análisis de Sensibilidad determinístico de la evaluación de la costo efectividad de la terapia guiada por Procalcitonina..... | 64 |
| Figura 4.4.3. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico. Costo Efectividad de la Procalcitonina en Infección respiratoria Baja. | 66 |
| Figura 4.4.4. Curva de aceptabilidad del análisis de sensibilidad probabilístico. Costo Efectividad de la Procalcitonina en Infección respiratoria Baja. | 69 |

Lista de Tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 4.2.1 Costo del tratamiento médico en infección respiratoria baja en hospitalización. Colombia 2019..... | 43 |
| Tabla 4.2.2 Costo del tratamiento antibiótico en Infección Respiratoria en hospitalización. Colombia 2019..... | 44 |
| Tabla 4.2.3. Costo total del tratamiento farmacológico en Infección Respiratoria Aguda en el paciente en UCI. Colombia 2019..... | 45 |
| Tabla 4.2.4 Costo del tratamiento antibiótico en Infección Respiratoria en UCI. Colombia 2019..... | 46 |
| Tabla 4.2.5. Costo de los paraclínicos en Infección Respiratoria Aguda en hospitalización. Colombia 2019..... | 47 |
| Tabla 4.2.6. Costo de los paraclínicos en Infección Respiratoria Aguda en UCI. Colombia 2019..... | 48 |
| Tabla 4.2.7 Costo de los procedimientos individuales en Infección Respiratoria Baja. Colombia 2019..... | 49 |
| Tabla 4.2.8 Costos del manejo de síntomas gastrointestinales (Dolor abdominal, náuseas, vomito) atribuibles al antibiótico. | 50 |
| Tabla 4.2.9 Costos del manejo de la diarrea atribuible al antibiótico. Colombia 2019..... | 51 |
| Tabla 4.2.10 Costos del manejo del rash atribuible al antibiótico. Colombia 2019..... | 52 |
| Tabla 4.2.11 Costos del manejo de la enfermedad por <i>Clostridium Difficile</i> de severidad moderada..... | 53 |
| Tabla 4.2.12. Costo de un evento atribuible al antibiótico ponderado por la frecuencia de ocurrencia. Colombia 2019..... | 54 |
| Tabla 4.2.13. Número de Procalcitonina solicitadas en los ensayos clínicos del metaanálisis de Schuetz 2017..... | 55 |
| Tabla 4.3.1 Parámetros del modelo, con rangos y fuentes respectivas..... | 59 |
| Tabla 4.3.2. Valores de las distribuciones utilizadas en el modelo..... | 60 |
| Tabla 4.4.1. Resultados de la Costo Efectividad Incremental para el caso base, Terapia Guiada por Procalcitonina contra Tratamiento Estándar en Infección Respiratoria Baja.. | 63 |

| | |
|---|----|
| Tabla 4.4.2. Resultados de la Costo Efectividad Incremental para el caso base en población CURB 65 2, Terapia Guiada por Procalcitonina contra Tratamiento Estándar en Infección Respiratoria Baja..... | 65 |
| Tabla 4.4.3. Distribución por cuadrantes de la simulación de Montecarlo correspondiente al análisis de sensibilidad probabilístico. | 67 |
| Tabla 4.4.4 Costo de un evento tipo de enfermedad por <i>Clostridium Difficile</i> severa. Colombia 2019 | 68 |
| Tabla 4.4.5. Desenlaces de efectividad y seguridad de los metaanálisis identificados en la búsqueda sistemática de la literatura. | 70 |
| Tabla 4.4.6. Análisis de sensibilidad de la fuente de efectividad para la costó efectividad de la Procalcitonina en Infección Respiratoria Baja. | 71 |

Lista de abreviaturas

| Abreviatura | Término |
|----------------------|---|
| <i>AVAC</i> | Años de vida ajustados por Calidad |
| <i>BUN</i> | Blood Ureic Nitrogen, Nitrógeno Ureico en Sangre |
| <i>cols</i> | Colaboradores |
| <i>CURB-65</i> | Confusion, uremia, respiratory rate, BP, age > 65 years. |
| <i>DANE</i> | Departamento Administrativo Nacional de Estadística |
| <i>EPOC</i> | Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica |
| <i>GRADE</i> | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations |
| <i>IC 95%</i> | Intervalo de confianza al 95% |
| <i>IETS</i> | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud |
| <i>IgG</i> | Inmunoglobulina G |
| <i>IL-1</i> | Interleucina 1 |
| <i>IL-6</i> | Interleucina 6 |
| <i>IRA</i> | Infección Respiratoria Aguda |
| <i>kDa</i> | KiloDalton |
| <i>m²</i> | Metros cuadrados |
| <i>MeSH</i> | Medical Subject Heading, Términos médicos controlados |
| <i>mg</i> | Miligramos |
| <i>mg/dl</i> | Miligramos por decilitro |
| <i>ml</i> | Mililitro |
| <i>mm3</i> | Milímetro cubico |

| | |
|--------------------------------|---|
| <i>mmHg</i> | Milímetros de mercurio |
| <i>ng</i> | Nano gramos |
| <i>OR</i> | Odds Ratio, Razón de Odds |
| <i>PaCo2</i> | Presión arterial de Dióxido de Carbono |
| <i>PaO2</i> | Presión arterial de Oxígeno |
| <i>PaO2/FiO2</i> | Razón Presión arterial de Oxígeno y fracción inspirada de Oxígeno |
| <i>RR</i> | Riesgo relativo |
| <i>TNF-α</i> | Factor de necrosis tumoral alfa. |

Introducción

La infección respiratoria aguda (IRA) es la patología con mayor morbimortalidad en el mundo representando una carga de la enfermedad de casi 2 millones de muertes al año(1); su forma clínica más severa, la neumonía, es la principal causa infecciosa de muerte infantil contribuyendo al 15% de las muertes en menores de 5 años(2).

En adultos, se presenta con una alta incidencia a partir de los 65 años y en pacientes con comorbilidades prevalentes como EPOC, insuficiencia cardíaca, falla renal crónica y diabetes mellitus(2). Esta entidad requiere atención hospitalaria hasta en un 42% de los casos, con un tercio de los pacientes ingresando a Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que en adultos se asocia a elevados costos para los sistemas de salud y altas tasas de mortalidad(3).

De igual manera, la Neumonía representa una importante carga de la enfermedad para Colombia, en 2015 fue estimada como una de las cinco primeras causas de muerte en el país por el organismo oficial de estadísticas vitales(4). Para el año 2017 por infección respiratoria aguda fueron reportadas 7 millones de consultas externas, 248.210 hospitalizaciones y más de 20.000 ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos. De estos últimos, los menores de un año y los mayores de 60 años fueron las poblaciones más afectadas con un 42% y 26% respectivamente(1). En el mismo sentido, hay datos que sugieren aumento de la carga de la enfermedad paulatina, en el mismo reporte del año 2017 el Instituto Nacional de Salud reportó un aumento de las hospitalizaciones en UCI por infección respiratoria aguda en 3 de los 4 trimestres del año. La neumonía conlleva también un alto impacto en mortalidad, estudios en el país reportan cifras del 19% en pacientes mayores de

65 años y alcanza hasta un 33% en pacientes con necesidad de ingreso a UCI(3,5,6).

Sumado a la carga de la enfermedad en el país, la dificultad clínica en el diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias, conlleva a un problema de salud pública por el alto consumo de antibióticos, con el agravante de la necesidad de una terapia antibiótica empírica hasta en un 60% de los casos que requieren hospitalización(7).

Teniendo en cuenta lo anterior y sumado a que solo en un porcentaje menor de los casos, es posible realizar un tratamiento dirigido al paciente; el tratamiento guiado por Procalcitonina se ofrece como una alternativa que permitiría reducir la incertidumbre en la decisión clínica de instaurar o no tratamiento antibiótico en el paciente con infección respiratoria aguda y también para tomar la decisión de suspender el antibiótico de manera temprana y segura.

No obstante, la evidencia de su uso en el país es escasa y el potencial impacto en los costos de atención no ha sido reportado para el país(8,9). Mucho menos el ejercicio completo de sopesar su efectividad con los costos en un análisis de costo efectividad. Por lo tanto, el propósito de este trabajo es evaluar la costó efectividad de la Procalcitonina como guía para el tratamiento antibiótico en Infección Respiratoria Aguda en Adultos, comparado contra el manejo estándar de esta condición infecciosa.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Determinar si el uso de la procalcitonina como guía de la terapia antibiótica es Costo Efectiva en Infección Respiratoria Aguda en un hospital de referencia en Colombia para el año 2019 comparado con el manejo estándar de la Infección Respiratoria Aguda.

1.2 Objetivos Específicos

- Identificar la evidencia de la terapia antibiótica guiada por Procalcitonina en Neumonía, mediante una búsqueda sistemática de la literatura científica.
- Determinar los costos de la atención a los pacientes con Infección respiratoria aguda para un hospital en Colombia, mediante la identificación, valoración y cuantificación de los eventos generadores de costo generados en la atención de esta patología.
- Obtener un modelo de simulación económico apropiado y que logre sopesar los principales componentes y características del problema clínico, incluida la eficacia de la intervención, las probabilidades de transición dentro de la

historia natural de la enfermedad y los costos obtenidos de la atención al paciente con Infección respiratoria aguda.

2. MARCO TEORICO

2.1 Infección Respiratoria Aguda

Las infecciones del tracto respiratorio es una de las infecciones más comunes en población de todas las edades con una importante causa de mortalidad y morbilidad a nivel global por lo que es considerado un problema de salud pública sobre todo en países de ingresos medios y bajos(10). Está constituido por un grupo heterogéneo de infecciones incluidos agentes bacterianos, virales y fungí(10-12). El resfriado común es la entidad más prevalente dentro de las infecciones respiratorias y es la primera causa de consulta a los servicios hospitalarios al igual que la primera causa de ausentismo laboral y escolar(13).

Su clasificación clínica está basada en la topografía de la enfermedad, clásicamente se distingue las infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto respiratorio inferior. Se distingue dentro de las infecciones del tracto respiratorio superior: el resfriado común, la sinusitis, la otitis, faringitis, epiglotitis y la laringotraqueítis, dentro de las cuales se reconoce la prevalencia de agentes virales con las excepciones de las laringotraqueitis y la epiglotitis(13).

Dentro de la patogénesis se describe qué organismos acceden al tracto respiratorio vía inhalación o microgotas e invaden la mucosa, ocasionando destrucción epitelial con el regimiento edema y exudados. Clínicamente los síntomas incipientes se escriben como rinorrea, congestión nasal, estornudos generalmente sin fiebre.

Infecciones más importantes como la epiglotitis en niños pueden generar disnea sibilancias y estridor(13).

La infección respiratoria baja se circunscribe a los procesos infecciosos producidos desde la tráquea hasta los alveolos, y en la que se han descrito que los factores determinantes para el desenlace clínico son: la virulencia del microorganismo y la respuesta inflamatoria en los pulmones(13,14); En una definición amplia, corresponde a un término extenso que abarca patologías más específicas como la bronquitis aguda, las exacerbaciones tanto de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) como de la Bronquitis Crónica, también las exacerbaciones de las Bronquiectasias y la Neumonía.

Los pacientes con infección respiratoria baja presentan unas manifestaciones clínicas variadas y unos hallazgos radiológicos que se pueden ver modificados por algunas condiciones de inmunosupresión. En general el cuadro clásico viene acompañado de fiebre, disnea, dolor torácico, tos e hipoxemia. La terapia empírica inicial que aquí a por los antecedentes clínicos los hallazgos en radiografía y la prevalencia local de patógenos y su patrón de resistencia antimicrobiana reportada(14).

En los hallazgos radiográficos, se identifican 3 categorías en especial: consolidación, infiltrados intersticiales, infiltrados nodulares. Estos hallazgos son en su mayoría inespecíficos, aunque ciertos patrones permiten direccionar el diagnóstico hacia etiologías infecciosas(14).

La infección respiratoria baja es un problema persistente de salud pública, tiene una alta carga de la enfermedad inclusive superior a otras patologías infecciosas como el VIH/SIDA, malaria y cáncer. representa la primera causa de morbilidad y mortalidad infecciosa en los Estados Unidos. Colombia, que es la quinta causa de mortalidad en población general y la tercera causa en menores de 5 años(15).

Diferentes iniciativas subrayan la necesidad de pruebas diagnósticas que permitan diferenciar las infecciones virales de las bacterianas en el contexto clínico diario, con el fin de impactar el uso indiscriminado de antibióticos y la resistencia microbiana a estos, de hecho, algunos trabajos sugieren un papel mucho más preponderante de los virus en las infecciones respiratorias bajas lo que apoyaría un abordaje conservador en el uso de antibióticos en particular en pacientes con cuadros clínicos leves(16).

2.2 Neumonía

La neumonía es la principal entidad dentro de las infecciones respiratorias agudas, con una mortalidad que puede llegar al 40% en pacientes que son hospitalizado(17). Se han reportado tasas de neumonía hospitalaria en aumento en países como los Estados Unidos, Reino Unido, Dinamarca y Holanda.

Su incidencia está relacionada con la edad, en menores de 5 años y mayores de 65 años, así como en personas con enfermedades concomitantes y en población consumidora de alcohol y tabaco Para América Latina la enfermedad respiratoria aguda represento entre el 50 al 70% de todas las consultas y entre el 30 al 60 de todas las hospitalizaciones (3).

En Colombia la enfermedad representa la sexta causa de muerte y la primera por enfermedades infecciosas. En adultos, para el país se ha estimado que es el sexto diagnóstico en los formularios de egreso hospitalario, con una mortalidad local del 9,5% de los pacientes que requieren hospitalización, y 19% en mayores de 65 años(3).

El neumococo continúa siendo el agente etiológico más importante, y a pesar de los avances en el abordaje diagnóstico para la identificación etiológica, en un alto porcentaje de pacientes (40- 60%) no es posible el diagnóstico etiológico y el tratamiento que se ha de seguir es guiado empíricamente(3,7).

2.2.1 Fisiopatología

El tracto respiratorio se encuentra en contacto con el aire aspirado del medio ambiente, con una superficie expuesta hasta de 70m², estando de esta manera proclive a la interacción con partículas y microorganismos de manera regular, sin embargo, las defensas propias del sistema respiratorio permiten mantener al margen a estos organismos y evitar que se desencadene una infección. Lo que implica, que para el desarrollo de un proceso infeccioso es necesario un defecto en el sistema de defensa o la presencia de un microorganismo específicamente virulento, o un inóculo grande y suficiente para desencadenar la infección(3,18).

Las defensas del sistema respiratorio se clasifican en innatas o inespecíficas y adquiridas o específicas. Dentro de las defensas innatas se encuentran los cornetes, la naso y bucofaringe, el sistema de transporte mucociliar, las células ciliadas y la capa de moco que las cubre el cual juega un papel fundamental en la expulsión de los microorganismos hacia el sistema digestivo a través de la deglución(18,19).

A nivel celular actuando también como defensas innatas se encuentran: los macrófagos, la fibronectina, las lisozimas, la lactoferrina, las IgG, defensinas, catelicidinas, las colecitinas y el complemento. Los macrófagos juegan también un papel en la inmunidad adquirida, y se encuentran en los alvéolos a razón de un macrófago por alveolo. Su función inicial es fagocitar los microorganismos, pero ya dentro de la inmunidad adquirida, se encargan de presentar los antígenos a las células T y producir citoquinas y mediadores celulares (18,20).

Otro componente importante a nivel celular, son las células epiteliales que no sólo actúan de barrera contra los microorganismos, sino que también están implicados en la respuesta inmunitaria. Básicamente, se encuentran en toda la porción inferior del tracto respiratorio y producen moléculas antimicrobianas y dan refuerzo positivo a la cascada de la inflamación. El sistema de defensa innato es transversal a todo el organismo, inicia con la activación de las células T que permitirán de manera específica una respuesta contra un patógeno único, para después desencadenar

la cascada de la inflamación y establecer la inmunidad a largo plazo. Los otros componentes celulares de la respuesta innata, los linfocitos y los fagocitos mononucleares, se encuentran a lo largo de todo el tracto respiratorio desde la submucosa de la nasofaringe hasta el parénquima alveolar(18,20).

No obstante, para que se desencadene un cuadro de neumonía el patógeno debe superar las defensas propias del sistema respiratorio ya sea, por un inóculo suficiente o por una virulencia inusitada. Condiciones que se pueden dar en situaciones clínicas como la broncoaspiración, la dispersión de aerosoles, y la propagación ya sea vía circulatoria o por contigüidad(18).

2.2.2 Diagnóstico y abordaje.

El cuadro clínico se inicia como manifestación de la respuesta inflamatoria local y sistémica, produciendo síntomas generales como la fiebre malestar general y escalofríos; también se presentan síntomas provenientes de la colonización del tracto respiratorio inferior cómo son la tos, generalmente productiva, la disnea y el dolor torácico tipo pleurítico(21,22).

El diagnóstico inicial está basado en la información extraído de la historia clínica, el examen físico y los exámenes paraclínicos. Algunos criterios que dan poca probabilidad de tener un cuadro de neumonía son, frecuencia cardiaca <100, frecuencia respiratoria <20, temperatura oral <38 °C, no tener estertores o egofonía, frémito u otro signo de consolidación. Acorde a las guías, cuando un paciente ingresa por síntomas respiratorios, pero tiene todos los signos anteriores, se considera muy baja la probabilidad de que este cursando con un cuadro de neumonía y no requiere estudios adicionales. Por el contrario, si el paciente tiene taquicardia, o taquipnea o fiebre, o signos al examen físico de consolidación, es necesario por lo menos la toma de una radiografía para descartar neumonía. El

examen físico y la historia clínica no es suficiente para el manejo inicial de la neumonía, la radiografía de Tórax se hace necesario para evaluar complicaciones asociadas(3,23).

En lo que respecta a los exámenes paraclínicos, estos serán necesarios dependiendo del cuadro individual de cada paciente, también servirán para estratificar el cuadro y en algunos casos, para ayudar en la sospecha de un diagnóstico diferencial o la sospecha sobre algún germen específico. En el paciente que sea estratificado como requirente de manejo hospitalario, el panel de exámenes mínimo es: Hemograma completo, Nitrógeno Ureico, creatinina, glucemia. También, oximetría de pulso o gases arteriales de acuerdo con el criterio médico, tinción de Gram y cultivo de esputo, baciloscopia seriada de esputo, estudios de esputo o secreciones respiratoria para virus de la influenza de acuerdo con la recomendación del protocolo nacional para la vigilancia de la enfermedad similar a la Influenza(24). Finalmente, la Guía Colombiana, recomienda la toma de Procalcitonina en aquellas instituciones que cuenten con el recurso a mano, y bajo un programa de optimización del uso de antibióticos(3).

En pacientes que queden categorizados como manejo en unidad de cuidado intensivo, se debe añadir al panel de exámenes, Hemoglobina libre en suero, Transaminasas, gases arteriales, Bilirrubina Total y Directa, lactato y gases venosos centrales; para evaluar la disfunción orgánica. De igual manera todo paciente con neumonía grave con requerimiento de respiración mecánica asistida debería incluirse una muestra de la secreción de la vía aérea inferior con cultivo cuantitativo. También se recomienda incluir muestra pareadas para muestras de suero para gérmenes atípicos, *Clostridium pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella spp*(3).

La categorización del paciente es fundamental para definir su manejo inicial, dependiendo de esta, se definirán los paraclínicos y su manejo en hospitalización o en unidad de cuidado intensivo. La Guía Colombiana para el manejo de la

neumonía adquirida en comunidad describe el uso de la escala CURB-65 propuesta por la British Thorax Society, en la cual proponen la evaluación del estado de conciencia, la uremia, la frecuencia respiratoria y la tensión arterial, como parámetros para identificar qué pacientes se debe manejar es hospitalización y qué pacientes requieren un nivel más elevado de atención(25) (Figura 2.1). La Guía también resalta la escala Pneumonia Patient Outcomes Research Team, para identificar qué pacientes se pueden manejar en un nivel menos avanzado(3,26). En complemento, como guía para definir qué pacientes deben ser manejados en UCI, se recomienda el sistema de la Sociedad Americana de Tórax, en el que se destacan dos criterios mayores: choque séptico e insuficiencia respiratoria aguda; y los siguientes criterios menores: frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$, infiltrados multi lobares, evidencia de confusión, urea en sangre mayor de 20mg/dl, leucopenia, trombocitopenia, hipotermia, hipotensión arterial que requiere perfusión de líquidos(27).

Los parámetros finales para identificar si el paciente requiere hospitalización están basados en la presencia de condiciones concomitantes, la estabilidad del paciente, su riesgo de mortalidad y las complicaciones asociadas. Otros parámetros independientes son por ejemplo las condiciones sociodemográficas como la incapacidad de autocuidado, pobre red de apoyo, condiciones geográficas y la edad avanzada. Concluyendo, la guía recomienda los siguientes factores como razón para hospitalizar el paciente: Mayores de 65 años, pacientes con EPOC, bronquiectasias, neoplasias, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática crónica, abuso crónico de alcohol, desnutrición, enfermedad cerebrovascular y esplenectomía. El antecedente de hospitalización en el último año también representa un factor para hospitalización(3).

Dentro de los hallazgos al examen físico, como criterios para hospitalizar un paciente la guía colombiana describe: la frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto, la presión diastólica menor a 60 mmHg o sistólica menor a 90 mmHg,

frecuencia cardiaca mayor a 125 por minuto, temperatura menor a 35 °C o mayor a 40 °C, alteración del estado de conciencia y signos de infección extrapulmonar(3).

En lo que respecta a los resultados paraclínicos, leucocitos de menos de 4000, o más de 30,000 por mm³, neutrófilos menos de 1000 por mm³, PaO₂ <60 mmHg o PaCo₂ >50mmHg, creatinina >1,2mg/dl o nitrógeno Ureico >20mg/dl, hematocrito <30% o hemoglobina <9 mg/dl, evidencia de sepsis o disfunción orgánica, acidosis metabólica o coagulación intravascular diseminada y hallazgos radiográficos como compromiso multilobar, neumatocele o de derrame pleural(3).

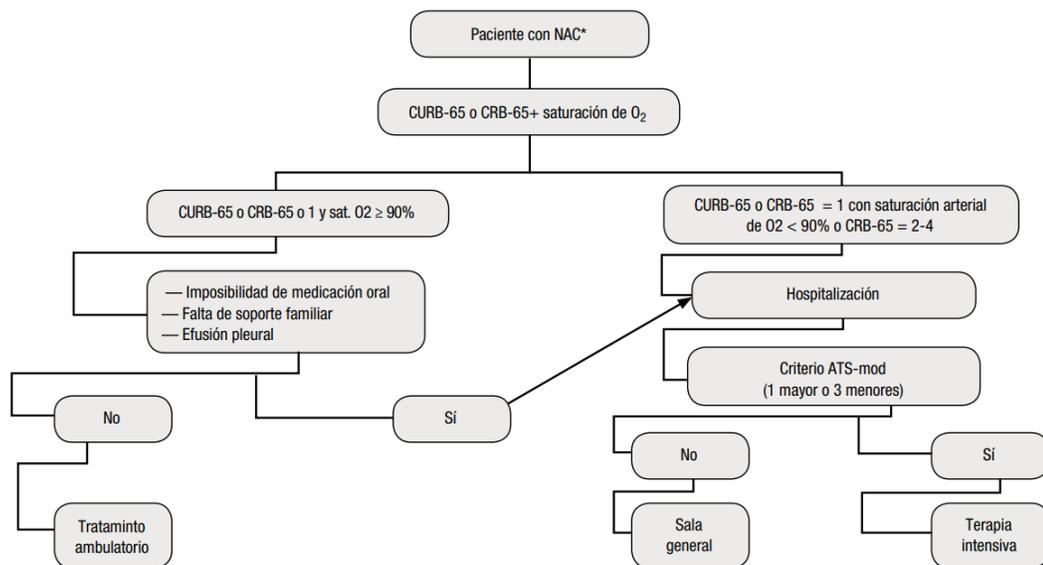


Figura 2.1 Enfoque clínico del paciente con Neumonía. Guía De Práctica Clínica Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. Colombia 2013.

2.3 Procalcitonina

La Procalcitonina es un Péptido precursor de la hormona calcitonina la cual está envuelta en la homeostasis del calcio, está constituida por 116 aminoácidos con un peso molecular de 13kDa. Es producida en las células para foliculares de la tiroides,

células neuroendocrinas del pulmón e intestino y células del parénquima de varios órganos. Casi toda la procalcitonina que es sintetizada por la tiroides es convertida a Calcitonina por la acción de endopeptidasas por lo que sus niveles séricos en pacientes sanos son muy bajos. (<0.05 ng/ml)(28).

La producción es regulada por el gen CALC-1 ubicado en el brazo corto del cromosoma 11, sin embargo aunque la estructura de la procalcitonina es la misma tanto la que es producida por las células foliculares como la que se encuentra en suero en procesos inflamatorios, su producción es diferente; mientras que en la tiroides la procalcitonina es producida en respuesta al Calcio en suero y a la acción específica de hormonas estimulantes como los glucocorticoide, en los procesos inflamatorios no es producida por las células parafoliculares y no es mediada por la homeostasis del calcio, sino producida en respuesta a estímulos generados por antígenos microbianos, específicamente endotoxinas y algunas citoquinas como IL-1 IL-6 y TNF- α (28-30); y serían las células neuroendocrinas distribuidas en todo el organismo pero especialmente las localizadas en el hígado , intestino , pulmón, riñón y páncreas, las responsables de la expresión del gen CALC-1 y de la producción de la procalcitonina en estados inflamatorios.

Otra característica con importantes repercusiones clínicas, es su tiempo de vida media la cual ha sido descrita de entre 22 y 30 horas(31,32), lo que le da una ventaja sobre otros marcadores, como la proteína C reactiva, ya que le daría más sensibilidad al cambio y por ende permitirá una evaluación más frecuente del estado del paciente(29).

En lo concerniente a su especificidad, se ha mencionado que los niveles de Procalcitonina no se ven afectados por otros estados inflamatorios diferentes a las infecciones bacterianas, lo que le permitiría discernir entre infecciones con requerimiento de antibiótico de las que no, con importantes implicaciones clínicas(31).

De igual manera, se ha reportado para estados como Sepsis un valor de sensibilidad de 77% (IC 95 % 72-81) y una especificidad de 79% (IC 95 % 74-

84)(33), En otras situaciones clínicas complejas como coinfección con Influenza, se ha descrito un valor de 84% (IC 95 % 75-90) y una especificidad de 64% IC 95 % 58-69). con mejor comportamiento de la prueba en pacientes en estado crítico(34).

2.3.1 Procalcitonina en el manejo de Infecciones respiratorias.

La evidencia actual en el uso de la procalcitonina como guía para iniciar o discontinuar la terapia antibiótica en infecciones respiratorias agudas, proviene de evidencia agregada, incluido metaanálisis en exacerbaciones de EPOC e infecciones respiratorias agudas en general. El estudio de Mathioudakis 2017(35) evaluó la evidencia en Procalcitonina para guiar la administración de antibióticos en exacerbaciones agudas del EPOC encontrando 8 ensayos clínicos con 1062 pacientes con los siguientes resultados para los desenlaces: Un Riesgo relativo (RR) de 0.56 (IC95% 0.43-0.73) para ser prescrito con antibióticos; una media de exposición a antibióticos de -3.83 (IC 95% -4.32 , -3.35) ; sin diferencias en desenlaces de seguridad como fallo en el tratamiento RR= 0.81 (IC 95% 0.62 – 1.06), duración de hospitalización, con una diferencia de medias -0.76 (IC 95% - 1.95 , 0.43); tasa de exacerbación RR=0.96 (IC 95% 0.69 , 1.35) y mortalidad RR=0.99 (IC 95% 0.58 , 1.69).

En la misma línea, el metaanálisis de Shuetz de 2017(36), evaluó la evidencia en infecciones respiratorias en adultos recopilando 32 estudios clínicos de los cuales obtuvieron datos individuales de 26 estudios, para lograr al final datos de 3336 pacientes en el brazo guiado por Procalcitonina y 3372 pacientes en el brazo control. Los autores encontraron una media de disminución de días de exposición a antibióticos de 2.43 IC95%(2.15 -2.71) evidencia Alta de acuerdo al sistema GRADE; una protección en lo referente a efectos adversos relacionados al antibiótico de una magnitud OR=0.68 con IC95% (0.57 – 0.82); grado de evidencia moderada.

En los desenlaces de seguridad, la mortalidad se obtuvo una medida de asociación de 0.83 IC95%(0.70-0.99) con una evidencia alta y una medida de OR= 0.90 IC95% (0.80 -1.01) para el desenlace compuesto de fallo terapéutico con una evidencia GRADE moderada debido a inconsistencia en la medición del desenlace.

Con respecto a los análisis económicos, en la literatura se destacan los trabajos de Smith, Michaelidis, Harrison y Mewes, el primero de Smith y colaboradores en 2012(37), propuso un árbol de decisión como modelo de la Procalcitonina en Neumonía en pacientes hospitalizados de bajo riesgo; el autor tuvo dentro de sus supuestos, que la Procalcitonina no tenía efecto en la duración de la hospitalización, también asumió una alta tasa de no adherencia basado en los estudios observacionales analizados. En este contexto, el autor encontró que el uso de la procalcitonina solo en la decisión de iniciar antibiótico era más favorable que el uso de la procalcitonina de manera repetida como guía, esto debido a las medidas de eficacia obtenidas de estudios observacionales, donde la no adherencia jugó un papel fundamental en el resultado final del modelo.

Michaelidis y cols en un trabajo de 2014(38), realizó un análisis de costo efectividad de la terapia guiada por Procalcitonina para los Estados Unidos, el autor identificó su desenlace principal como prescripción de antibiótico evitada, y teorizando una hipotética disponibilidad a pagar a través del costo promedio de la resistencia antimicrobiana. Este estudio encontró en su análisis de sensibilidad un 58.4% de simulaciones en donde la terapia guiada por Procalcitonina era costo efectiva, en el escenario clínico del paciente considerado como indicativo para iniciar tratamiento antibiótico por el médico tratante.

Harrison y Collins en los Estados Unidos(39), realizaron una evaluación en el escenario clínico de sospecha de infección bacteriana y sepsis, con análisis de

minimización de costos y uso de AVACs para obtener costo utilidad, usando al igual que Smith, un árbol de decisión en la cual la aparición de infección por *Clostridium Difficile* era una de las entradas principales del modelo.

El autor encontró que en el caso base, la intervención era dominante con respecto a la alternativa, es decir, el uso de la procalcitonina de manera regular para desescalar el antibiótico, era menos costosa y más efectiva que el tratamiento estándar. Sin embargo, Harrison al igual que Smith, encontró que la adherencia afectaba de manera importante los resultados del modelo: un aumento de la no adherencia en los profesionales de la salud significaba costos adicionales sin retribuciones en la eficacia para la terapia guiada por Procalcitonina.

Mewes y colaboradores(40) en un trabajo con datos de costos en los Estados Unidos y datos de eficacia de la literatura, encontró resultados muy similares, siendo la terapia guiada por Procalcitonina dominante, más efectiva para reducir días de antibiótico, días de estancia hospitalaria, número de infecciones por *C. difficile*, y menos costosa tanto en infección respiratoria baja como en sepsis. En sus resultados también reporta, que los costos de estancia hospitalaria y el número de días de reducción de estancia hospitalaria fueron las variables más importantes para el modelo, sin embargo, hasta en el peor escenario para estas variables, el modelo seguía arrojando menores costos para la terapia guiada por Procalcitonina.

2.4 Evaluaciones Económicas en Salud.

Las evaluaciones económicas en salud corresponden a un ejercicio en el cual se sopesa la efectividad de dos o más tecnologías en salud para una condición específica y sus costos asociados directos, indirectos y en algunos casos intangibles, todo dentro del marco de un escenario clínico muy definido para una condición específica (41-43). El sustento teórico en economía en el cual se basan las evaluaciones, es el análisis marginal, en el cual se evalúa el costo adicional que implica mejorar en una unidad del desenlace en salud especificado. El objetivo de las evaluaciones económicas subyace en la maximización de los beneficios en salud por medio de la identificación de las tecnologías disponibles que ofrezcan los mejores beneficios con los recursos disponibles(42).

Las evaluaciones económicas en salud parte de la problemática del aumento progresivo de los costos de las nuevas tecnologías para los sistemas de salud, incluido el gasto farmacéutico que representa un 30% de los costos para el sistema, en ese sentido se hace necesario metodologías que permitan evaluar conjuntamente los desenlaces en salud con los costos necesarios para la integración de estas nuevas tecnologías al sistema, de tal manera que se logre dirigir los recursos disponibles hacia aquellas intervenciones sanitarias con mayor beneficio por cada unidad de inversión requerida(41).

Javier Soto en su libro “*Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias*” describe a la evaluación económica como una disciplina cuyo objetivo es la descripción análisis y relación entre los costos y los resultados clínicos obtenidos tras el uso de diferentes opciones terapéuticas en el manejo de una

enfermedad, que al final del ejercicio permitirán ayudar a la asignación de los recursos por parte de los tomadores de decisiones ya la priorización de las de las tecnologías a utilizar rutinariamente en la práctica clínica habitual(44).

En el mismo sentido, David Kernick del St Thomas Medical Group en Reino Unido, enfatiza que las evaluaciones económicas sustentan las decisiones eficientes en el sistema de salud y vincula los beneficios de una alternativa o tecnología en salud a los recursos y gastos a los que se incurre en su implementación. De igual manera Kernick también explora el concepto de análisis marginal y lo detalla aclarando que la relación entre los recursos y los beneficios de una tecnología en salud, no es lineal y por esto se hace necesario considerar cuánto el incremento en el beneficio se obtiene de una tecnología contra cuántos recursos asignados necesarios para ese incremento en el beneficio, para finalmente considerar un modelo de entradas o inversiones (Inputs) que implica cada una de las alternativas en salud y cada una genera unos beneficios o salidas (Outputs) para ayudar a la toma de decisiones entre dos tecnologías en salud(45) (Figura 2.2).

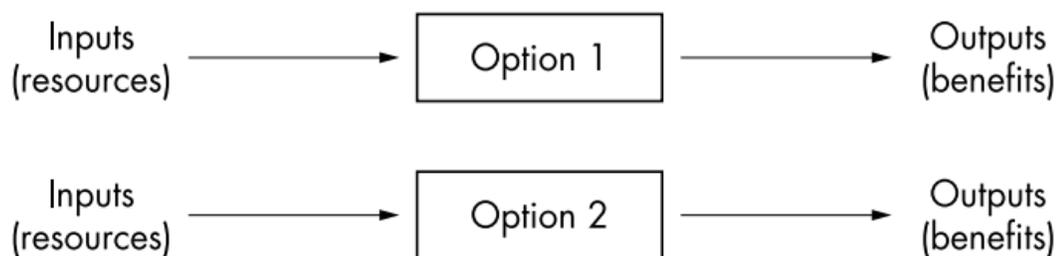


Figura 2.2. Modelo de Entradas y Salidas para dos alternativas en salud.

Tomado de D P Kernick Introduction to health economics for the medical practitioner 2003

Stephan Palmer y colaboradores abordan la clasificación de los estudios económicos en salud, aclarando que la búsqueda de la eficiencia busca darle prioridad a aquellas alternativas que provean el mayor beneficio por unidad de costo, y que en lo que respecta a la medición de ambos componentes, costos y beneficios, los diferentes tipos de análisis abordan de una manera similar los costos pero difieren en la manera en que miden los beneficios(46).

Los estudios de costo efectividad miden los desenlaces en salud en términos naturales tales como años de vida ganados unidades de presión sanguínea o de colesterol, por lo tanto los costos y beneficios son medidos en unidades no comparables, lo que deriva en que si una intervención es más efectiva y más costosa, el criterio para determinar eficiencia queda supeditado a ser la razón de incremento neto de los costos por incremento neto de la efectividad, y permite evaluar que tanto más se debe gastar en términos monetarios para obtener una unidad adicional de beneficio en salud(47).

Como desventaja, los estudios de costo efectividad no permiten comparar intervenciones en los cuales las unidades naturales sean diferentes, por lo que solo es posible efectuar un análisis de costo efectividad para dos o más alternativas dentro de la misma condición de salud.

Los estudios de costo utilidad son una adaptación de los modelos de costo efectividad, en los cuales, se mide los resultados de las intervenciones en salud tanto de manera cuantitativa como cualitativa usando una unidad de medida basada en utilidad denominada AVAC, Años de Vida Ajustados por Calidad. Al igual que la costó efectividad los estudios de costo beneficio miden la eficiencia relativa usando la razón incremental de costos por beneficio llevado a términos monetarios. Al estandarizar en una sola unidad a los diferentes desenlaces en salud, los estudios de costo utilidad permiten abordar la eficiencia de productividad y la eficiencia de asignación, lo que se traduce en una comparación de costo efectividad de diferentes alternativas en salud para diferentes condiciones o enfermedades.

Como consecuencia, también permite definir un límite de coste efectividad para decir si una alternativa es costo efectiva, o si es aceptable para un sistema de salud por ejemplo los £20,000 a £30,000 por AVAC para Reino Unido(47,48).

Los estudios de costo beneficio miran tanto los costos como los beneficios en términos análogos, por lo general ambos en términos monetarios. En la economía del bienestar se especifica que, bajo ciertas condiciones, cualquier exceso neto en beneficio monetario sobre los costos, representa una ganancia en bienestar para la sociedad, a partir de este concepto, los estudios de costo beneficio hacen posible evaluar si una tecnología en salud ofrece una ganancia en beneficio neto y también permite evaluar ese beneficio neto relativo comparándolo contra la alternativa. Los estudios de costo beneficio, al evaluar en las mismas unidades intervenciones para diferentes condiciones en salud, y por lo tanto permite abordar la productividad y la eficiencia de asignación(47).

Finalmente, un último escenario con los estudios de minimización de costos, en la cual las dos alternativas no difieren significativamente en términos de eficiencia, por lo que la decisión queda relegada a los costos, sin embargo subyace bajo el supuesto muy fuerte de que las dos alternativas tienen un perfil de eficacia y seguridad muy similar, por lo que solo se recomienda para escenarios muy específicos(49).

Un elemento fundamental en el análisis de costo efectividad es la determinación de la perspectiva del estudio, este se refiere al punto de vista desde el cual se va a llevar a cabo la evaluación, en este se define el actor va a usar los resultados del estudio para la toma de decisiones. La perspectiva tiene directa relación metodológica con la evaluación de los costos, y es dependiendo de la perspectiva que determine el investigador que se definirán que tipos de costos harán parte de la evaluación económica, la evaluación de los costos se hará entonces dependiendo de que es lo que le concierne a cada actor(41,42,50).

Las perspectivas más usadas en las evaluaciones económicas son: la perspectiva de la sociedad la perspectiva del tercer pagador la perspectiva de la institución de salud. En la perspectiva de la institución de salud, se toman en cuenta costos directos relacionados sólo para atención hospitalaria; en la perspectiva del tercer pagador o también llamado asegurador involucran los costos directos, pero con un más largo horizonte temporal dependiendo del sistema de salud específico. En este sentido la perspectiva de la sociedad es más holística en el sentido que involucra todos los costos directos como indirectos incluidos la pérdida de productividad(42,43,50).

Una vez definida la perspectiva, se deben implementar una serie de elementos metodológicos dentro del modelo como son, el horizonte temporal, la tasa de descuento, los desenlaces en salud, los costos, para finalmente llegar al modelo al diseño del modelo de simulación matemático que represente la condición o enfermedad o contexto clínico(43).

El horizonte temporal, es el límite de tiempo que define el investigador para el cálculo de los desenlaces en salud y los costos, este debe ser acorde a la Historia Natural de la enfermedad y a la ocurrencia de los desenlaces relevantes tanto de efectividad cómo de seguridad de las 2 alternativas, como de la condición en sí misma. La tasa de descuento es un concepto de la teoría económica, en el cual se busca solventar el problema de tener que tomar una decisión entre 2 alternativas en tiempo presente, pero calculando costos y desenlaces en salud en tiempo futuro. En consecuencia, tanto los resultados en salud como los costos finales deben llevarse a tiempo presente por medio de la aplicación de una tasa de descuento a ambos parámetros del modelo. En Colombia, el IETS recomienda aplicar una tasa de descuento del 5% anual e incorporar tasas de descuento del 0% 3,5% 7% y 12% en el análisis de sensibilidad(43).

El levantamiento de los costos queda supeditado a la perspectiva determinada por el investigador, consta de un proceso de identificación de los eventos generadores de costos, cuantificación de estos y valoración monetaria final. Dependiendo de la perspectiva, se obtienen costos directos que son todos aquellos relacionados con la atención directa al paciente, los costos indirectos que son entre otros, aquellos asociados a la pérdida de productividad que se incluyen en la perspectiva de la sociedad, y finalmente los costos intangibles, que son aquellos en los cuales se incurre por la intervención o la enfermedad pero que no son de fácil cuantificación, como lo son los costos emocionales como el dolor, sufrimiento, ansiedad y temor. Una vez identificado los costos relevantes para el problema de salud, las metodologías para el costeo final van desde el dato específico al dato agregado o general, así: Microcosteo. Costeo basado en actividad, caso tipo, ajuste de costo, factura emitida, y promedio de evento generador de costo (50,51).

Una vez obtenidos los costos, las efectividades y las probabilidades de transición, se sintetiza en un modelo de simulación matemático para la estimación final de los costos totales y los resultados en salud de cada alternativa. En este sentido, los modelos se pueden definir como una aproximación sistemática a la evolución más probable de una condición tras la implementación de las dos alternativas, lo cual permite proyectar los desenlaces en salud y los costos asociados en este escenario clínico. Modelos de simulación también permiten incorporar evidencia de la literatura al contexto propio donde se están evaluando las dos tecnologías, también permite relacionar variables intermedias con desenlaces finales en efectividad e incorporar datos de diversa naturaleza y fuente(43,44).

Los dos modelos clásicos son, árbol de decisión en el cual se comparan dos o más alternativas por medio de un nodo de decisión y diversos nodos de probabilidad de acuerdo al diseño basado en la historia natural de enfermedad. Y el modelo de Markov, que por medio de varios elementos teóricos como los son los estados definidos, unos ciclos temporales y unas probabilidades de transición entre los estados, permite simular una condición o enfermedad. Por lo general, los árboles

de decisión sirven para simular condiciones agudas y los modelos de Markov, permiten simular condiciones crónicas(41,52).

Con los resultados del modelo, se puede realizar finalmente el análisis de costo efectividad incremental, en el cual se comparan los costos de la nueva alternativa contra la alternativa estándar, contra la efectividad de la nueva tecnología comparada contra la efectividad de la alternativa estándar. De este ejercicio pueden surgir los siguientes escenarios: que la nueva tecnología sea más efectiva y menos costosa en tal caso se dirá que la alternativa es dominante; que la nueva tecnología sea menos efectiva y más costosa en cuyo caso se dirá que la alternativa es dominada; o que la alternativa es más efectiva pero también más costosa, caso en el cual se deberá obtener la razón incremental de costo efectividad. Esta última se puede interpretar como la razón de costo efectividad incremental, como el costo extra para obtener una unidad del desenlace en salud adicional (Figura 2.3).

$$\text{Razón incremental de Costo – Efectividad} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Figura 2.3 Razón incremental de Costo – Efectividad

Donde C_i hace referencia a los Costos de la nueva alternativa, C_j costos de la alternativa estándar, E_i , Efectividad incremental y E_j Efectividad estándar.

Una vez obtenido la razón incremental de costo efectividad, se debe evaluar la incertidumbre del proceso, esto parte de la duda racional de la fuente de cada uno de los parámetros del modelo, llámese costos, efectividades o probabilidades de transición, desenlaces basados en preferencias como el AVAC asociado a cada estado de salud. Esta incertidumbre se genera a partir de la variación natural en

poblaciones, en la cual los parámetros obtenidos de esas muestras están asociados a un nivel de incertidumbre relacionado inversamente con el tamaño de muestra(53).

El otro tipo de incertidumbre que describe en su trabajo Briggs es la incertidumbre que se genera en el proceso de construcción de la evaluación económica, como son la extrapolación de medidas de una población a otra o validez externa, o la generada por la toma de decisiones en el diseño del estudio, como la elección del modelo o la elección de la metodología de costeo(53).

En este sentido, se distinguen las siguientes aproximaciones: al análisis de sensibilidad univariado o de una vía, en el cual se evalúa el impacto en los resultados finales de una variable a la vez, examinando en el rango de comportamiento de esa variable. Una segunda aproximación, también evalúa el impacto una variable a la vez, pero analizando los extremos del intervalo de confianza, lo que permite identificar el mejor y peor escenario del modelo con respecto a la incertidumbre de esa variable. Una tercera aproximación, denominada análisis de sensibilidad probabilístico, examina todas las variables o parámetros del modelo a la vez de acuerdo con la distribución de probabilidad de cada parámetro, para finalmente obtener un número alto de simulaciones llamadas tradicionalmente como Monte Carlo. Se considera que en el análisis probabilístico ofrece una mirada más realista de la incertidumbre y variación del análisis de costo efectividad(53).

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio.

Estudio agregativo, tipo Evaluación Económica completa, en la cual se evaluó la Costo efectividad de la Terapia Antibiótica Guiada por Procalcitonina comparada contra el manejo estándar de la Infección Respiratoria Aguda, desde la perspectiva de una IPS para Colombia con referencia al año 2019.

3.2 Revisión sistemática de la Literatura.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con el fin de identificar la mejor evidencia disponible con respecto a la efectividad de la Procalcitonina como Guía para la Terapia Antibiótica.

La pregunta clínica fue definida como ¿Cuál es la efectividad medida en disminución de días de antibiótico, de la Procalcitonina como Guía para la Terapia antibiótica en Infección respiratoria aguda comparada contra el manejo estándar de la enfermedad?

Considerando la pregunta clínica, la estructura PICO fue la siguiente:

Población: Pacientes adultos con Infección respiratoria aguda con requerimiento mínimo de hospitalización para su manejo.

Intervención: Uso de la procalcitonina como guía para para escribir o interrumpir el manejo antibiótico.

Comparación: Manejo estándar de la Infección respiratoria aguda.

Desenlaces: Disminución de días de antibiótico, fallo terapéutico considerado como cualquier desenlace atribuible a la discontinuación del antibiótico temprana: fallecimiento, re-hospitalización, complicaciones específicas de la neumonía y empeoramiento clínico de la infección.

Para la búsqueda de la literatura, fueron identificadas palabras claves de acuerdo con la estrategia PICO, obteniéndose los términos en español y en inglés. Se usaron tanto términos controlados como libres. Los términos controlados fueron identificados de la plataforma descriptores de Ciencias de la salud, creada por el centro Latinoamericano y del Caribe de información en Ciencias de la salud de la OPS. También fueron identificados términos controlados MeSH de la Librería Nacional Médica de los Estados Unidos.

En el diseño de la estrategia se usaron operadores booleanos y filtros validados para metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados. Las bases en las que se ejecutó la estrategia de búsqueda fueron los siguientes:

- Medline desde la plataforma de Pubmed
- EMBASE (Elsevier)
- Central Cochrane y Cochrane Library

Para la selección de la evidencia, se siguió el abordaje propuesto por Feliciano y Rojas en el Manual metodológico para la búsqueda y evaluación de síntesis de la evidencia en Evaluaciones de Tecnologías del Banco Interamericano de Desarrollo, en éste se propone, que una vez tengamos la pregunta clínica y las bases en donde ejecutar la búsqueda, se debe priorizar aquella evidencia proveniente de estudios secundarios como las Revisiones Sistemáticas y Guías de Práctica Clínica(54). Si la literatura identificada es relevante para la pregunta clínica acorde a la estrategia PICO, se procede a evaluar la calidad de esta, si no se encuentra literatura relevante, o si la calidad de los estudios secundarios no permite corroborar su validez, se debe entonces decantar por la búsqueda de estudios primarios (Figura 3.1)

De acuerdo con esta aproximación, se consideró los siguientes criterios de inclusión para los estudios.

1. Estudios agregativos.
2. Pacientes adultos con Infección respiratoria aguda
3. Intervención consistente en el uso de la PCT como guía para iniciar o suspender Antibiótico.
4. Comparación consistente en el uso de tratamiento estándar
5. Medición de los desenlaces propuestos, días de antibiótico, mortalidad, fallo terapéutico.

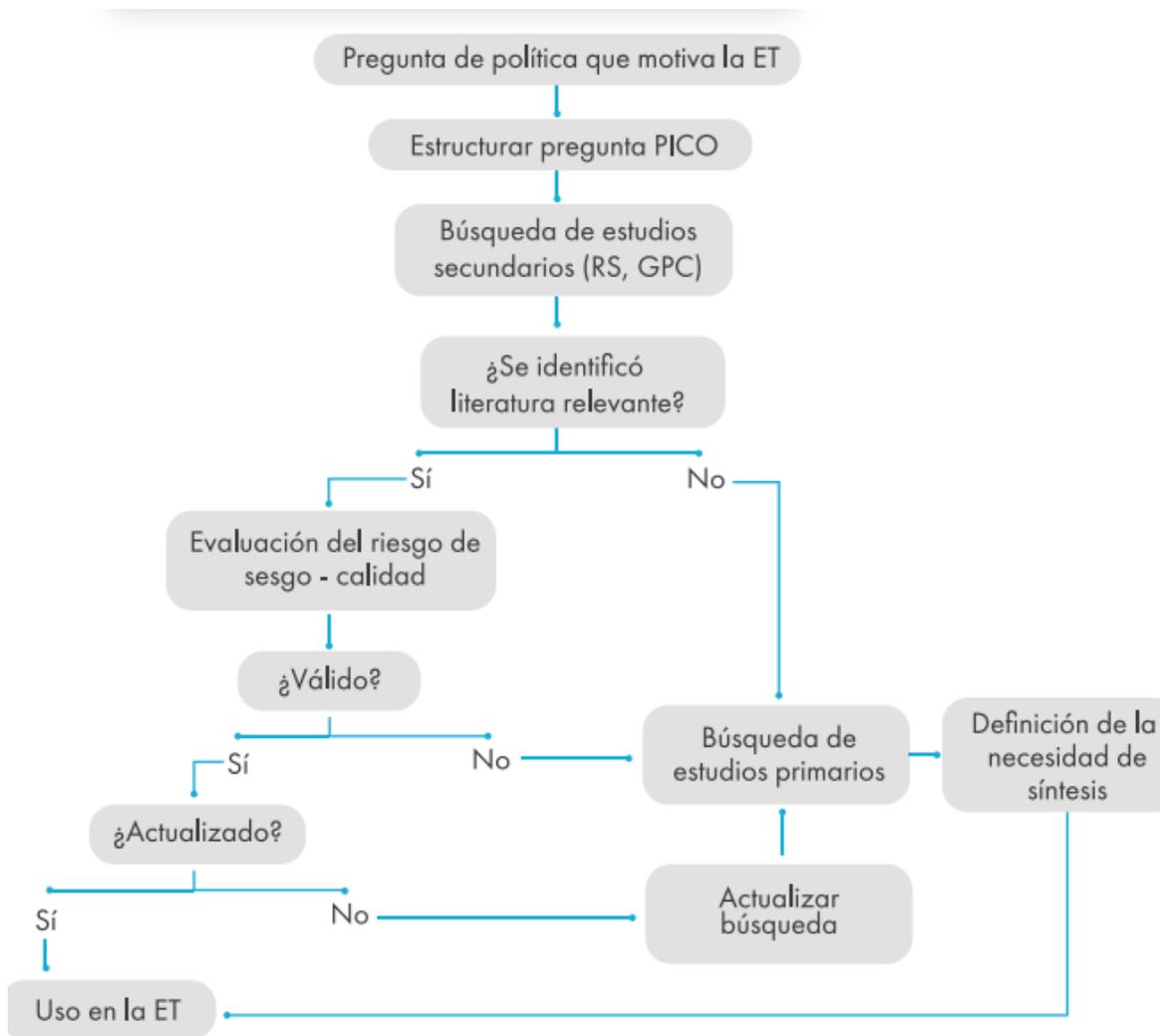


Figura 3.1, Flujograma para búsqueda y evaluación de evidencia para la Evaluación de Tecnología

Tomada de Rojas Reyes MX, Gaitán Duarte HG, Feliciano Alfonso JE. Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad en evaluaciones de tecnología: manual metodológico.

Los resultados de la búsqueda fueron revisados por título y sinopsis por dos evaluadores, en el caso de discrepancias la referencia en cuestión fue incluida para una segunda revisión del texto completo. las referencias que pasaron el primer filtro y las que no fue posible terminar por título y sinopsis su pertinencia, fueron revisadas en el texto completo para la verificación de criterios de inclusión. Posteriormente fue evaluada la calidad de los estudios obtenidos en la estrategia de búsqueda, por medio de la herramienta AMSTAR-2(55,56), propuesta por el grupo de Epidemiología Clínica de Ottawa para la evaluación crítica de estudios de Revisiones Sistemáticas (Ver Anexo D)(55).

En caso de encontrarse más de un estudio dando respuesta a la pregunta clínica, se siguieron los siguientes criterios para la elección del estudio que ira a alimentar el modelo en los datos de efectividad.

1. Fecha de actualización de la revisión de la literatura
2. Evaluación de la validez externa de cada uno de los componentes de la pregunta PICO de cada revisión con la pregunta clínica en cuestión.
3. Puntaje AMSTAR, con énfasis en los puntos concernientes a la selección de los estudios, la literatura gris, la evaluación de los estudios primarios que conformaron la revisión sistemática y los métodos de análisis(54).

La extracción de los datos fue realizada por el autor, para los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y tenían adecuada calidad metodológica verificada por la ejecución de la herramienta AMSTAR-2. De acuerdo con el manual del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud, en caso de obtenerse datos de revisiones sistemáticas de baja calidad, se optó por la revisión de los estudios primarios con mayor peso dentro del análisis de la revisión sistemática.

3.2.1 Criterios de elegibilidad de la evidencia

Considerando lo anterior y teniendo en cuenta los antecedentes de evidencia en este contexto clínico, se decidió enfocar la búsqueda de la literatura a evidencia agregada más específicamente metaanálisis. con los siguientes criterios de inclusión:

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|--|
| 1. Diseño: revisión sistemática con cálculo de medidas agregadas o metaanálisis | 1. Metaanálisis comparando contra otras pruebas diagnósticas como PCR , ya sea en el mismo brazo del estudio o en paralelo |
| 2. Población: Pacientes adultos con diagnóstico de infección respiratoria baja que requieren una atención mayor al manejo ambulatorio | 2. Metaanálisis sin protocolo preespecificado en PROSPERO |
| 3. Intervención Uso de la procalcitonina como guía a la terapia antibiótica | |
| 4. Control. Manejo estándar de la infección Respiratoria Baja | |
| 5. Días de antibiótico, mortalidad y fallo terapéutico | |

3.3 Evaluación Económica.

Los siguientes criterios fueron considerados para la evaluación económica:

Justificación del diseño:

Teniendo en consideración el contexto clínico, se tiene un escenario con una intervención diagnóstica con efectividad y seguridad evaluadas, con un uso cada vez más importante en la clínica, pero con incertidumbre en cuanto a su costo efectividad.

Problema de decisión:

¿Cuál es la costo-efectividad, de la Procalcitonina como Guía para la Terapia antibiótica en Infección respiratoria aguda comparada contra el manejo estándar de la enfermedad?

Población Objetivo.

Pacientes adultos ingresados a Hospitalización con Diagnóstico de Infección respiratoria aguda.

Intervenciones.

Procalcitonina como guía para iniciar y/o suspender la terapia antibiótica

Comparador

Manejo estándar de la Infección respiratoria aguda en un hospital en Colombia.

Ámbito de comparación de la evaluación económica

Intra-patología. Una intervención y un comparador en el manejo de la Infección Respiratoria Aguda.

Perspectiva de la evaluación

IPS, Institución prestadora de servicios de salud.

Horizonte temporal.

El evento agudo considerando una hospitalización máxima de 15 días en los pacientes con CURB-65 grado III, u hospitalizados al ingreso en UCI(25).

Tasa de descuento.

De acuerdo con la teoría económica y al manual del IETS, la presente evaluación no requiere tasa de descuento al ser un tiempo menor de un año(43,57).

Contexto y Lugar

Bogotá Colombia año 2019.

Desenlaces Relevantes en Salud.

Días de antibiótico, Fallo terapéutico considerado como cualquier desenlace atribuible a la discontinuación del antibiótico temprana: fallecimiento, rehospitalización, complicaciones específicas de la neumonía y empeoramiento clínico de la infección.

Medición de la Efectividad.

Se obtuvieron los parámetros e intervalos de confianza para las medidas de efectividad a partir de la revisión sistemática de la literatura.

Estimación de costos

Los costos para evaluar se dividirán en cuatro categorías: estancia hospitalaria, costos de tratamiento, paraclínicos, y eventos adversos asociados al antibiótico.

Como fuentes de los costos, se tendrán las guías de práctica clínica para el país propuestos por la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), las bases de datos de un hospital de referencia nacional en Colombia y la consulta a expertos temáticos (Infectólogos)

Moneda, Fechas de costos y conversión.

Se utilizará el peso colombiano para 2019.

Elección del modelo.

Dado la naturaleza aguda de la entidad, en este caso una entidad infecciosa, se aplicará un modelo de árbol de decisión y validado de acuerdo con los expertos temáticos.

Análisis

Se describieron y calcularon los costos de la atención por Neumonía, y los costos asociados a cada estrategia, se obtuvo la eficacia y seguridad de la estrategia de la terapia antibiótica guiada por procalcitonina, para finalmente calcular la razón de costo efectividad incremental de la Procalcitonina como guía a la terapia antibiótica en Neumonía comparada con el manejo estándar.

Incertidumbre

Se realizó el análisis de sensibilidad determinístico por medio del cálculo del RCEI modificando en el modelo una variable a la vez de acuerdo con sus valores máximos y mínimos del intervalo de confianza. Para una representación visual de este análisis, se incorporó el rango de RCEI de cada parámetro en orden de mayor a menor a través de un gráfico de tornado. De esta manera se identificarán las variables con mayor peso en el modelo(53).

Para el componente probabilístico se ejecutó una simulación de Monte Carlo de 1000 simulaciones usando las distribuciones de probabilidad para cada uno de los parámetros del modelo; para los parámetros de efectividad, se asumió una distribución de probabilidad Beta, para los parámetros de costos se asumió una distribución de probabilidad Log Normal(58), se obtuvo por medio de este análisis el conglomerado de las 1000 simulaciones en la matriz de costo efectividad, las tablas de distribución de los RCEI por cuadrante y la curva de aceptabilidad.

3.3.1 Estimación de Costos

Considerando que el mayor impacto de la Procalcitonina se vería reflejado en el consumo de antibiótico y su potencial relación con la resistencia antimicrobiana(59,60), se propuso como perspectiva del análisis económico, la de la Institución Prestadora de Salud, en consecuencia, se tuvieron en cuenta en el análisis los costos directos de la atención de la Infección respiratoria en Colombia y los costos directos de las dos estrategias a comparar.

Dentro de la metodología específica de costeo, se realizó un levantamiento de los costos por caso tipo, teniendo como referencia las guías de práctica clínica para el país, en especial la guía colombiana para el manejo de la Neumonía de 2017. Y considerando dos subpoblaciones definidas, el paciente con Neumonía que requiere manejo en Hospitalización y el paciente que requiere manejo inicial en UCI, de acuerdo con la clasificación del paciente por las escalas CRB-65 y ATS-mod(25,27) (FIGURA 2.1).

En consecuencia, se tuvieron en cuenta los costos asociados a la hospitalización, el manejo farmacológico, los laboratorios paraclínicos e imágenes y los procedimientos y costos asociados al manejo médico de los eventos adversos asociados al antibiótico.

Para el levantamiento de los costos, se identificaron los eventos generadores de costos, por la consulta a las guías de práctica clínica, la consulta a una base de datos de pacientes con neumonía tratados en el año 2019 en una institución de referencia en Colombia y la consulta a expertos temáticos (Infectólogos).

Para la cuantificación de los eventos generadores de costo, se usaron nuevamente las guías de práctica clínica como base, validando con expertos temáticos los resultados del proceso.

Para la valoración monetaria de los eventos generadores de costo, se consultó la base de datos en pacientes con Infección Respiratoria en un hospital de referencia en Colombia, también se consultó de los manuales SOAT 2021 y los cubos del Ministerio de Salud para aquellos laboratorios o insumos que no tenían reporte en el manual tarifario. En aquellos casos en que alguno de los eventos generadores de costos no se encontrara en los dos manuales, se consultó proveedores de tecnologías y expertos temáticos, en este caso Químicos Farmacéuticos e Infectólogos.

4. Resultados

4.1 Revisión sistemática de la literatura.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo de capturar Meta análisis y Revisiones Sistemáticas en los últimos 5 años.

Estrategia de búsqueda en Medline

Procalcitonin [MeSH Major Topic] OR Calcitonin [Title/Abstract] OR Procalcitonin [Title/Abstract] OR ProCT [Title/Abstract]

AND

"respiratory tract infections"[MeSH Major Topic] OR "pneumonia"[MeSH Major Topic] OR Bronchitis OR 'chronic obstructive pulmonary disease', OR 'ventilator-associated pneumonia' OR 'Acute Bronchitis' OR 'asthma exacerbation' OR 'exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease' OR COPD

AND

Meta-analysis [Publication Type] OR 'systematic review' [Publication Type] OR ('randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial') OR randomized. [Title/Abstract]. OR randomised. [Title/Abstract]. OR drug therapy OR randomly [Title/Abstract]. OR trial [Title/Abstract].

Estrategia de búsqueda en Embase

'procalcitonin'/mj OR calcitonin:ti,ab OR Procalcitonin:ti,ab OR ProCT:ti,ab

AND

'lower respiratory tract infection'/mj OR 'pneumonia'/mj OR Bronchitis OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'ventilator-associated pneumonia' OR 'Acute Bronchitis' OR 'Exacerbation of asthma' OR 'exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease' OR COPD

AND

'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR randomized:ti,ab OR randomised.:ti,ab OR drug therapy:ti,ab OR randomly:ti,ab OR trial:ti,ab

Estrategia de búsqueda en Central Cochrane

[mh ^"procalcitonin"] OR calcitonin:ti,ab,kw OR Procalcitonin:ti,ab,kw OR ProCT:ti,ab,kw

AND

[mh ^"lower respiratory tract infection"] OR [mh ^"pneumonia"] OR Bronchitis:ti,ab,kw OR "chronic obstructive pulmonary disease":ti,ab,kw, OR "ventilator-associated pneumonia" ti,ab,kw, OR "Acute Bronchitis" ti,ab,kw, OR "Exacerbation of asthma" ti,ab,kw, OR "exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease" ti,ab,kw, OR COPD ti,ab,kw,

4.1.2 Resultados de la búsqueda sistemática

En el anexo C se encuentran los reportes de la búsqueda sistemática, y en la figura 4.1 se presenta el diagrama Prisma donde se describe el proceso de tamización e identificación de la literatura pertinente.

Se Identificaron 657 referencias en las bases de literatura y 8 referencias adicionales por la bibliografía de los metaanálisis identificados. Después de la remoción de los duplicados se revisaron 524 registros por título y resumen, 70 de los cuales fue necesario revisar por texto completo.

Se identificaron posteriormente 8 metaanálisis de los cuales se excluyeron 2 por ser metaanálisis de prueba diagnóstica, un estudio fue excluido por no tener protocolo previo en PROSPERO, y finalmente un estudio no obtuvo los desenlaces relevantes(61-64).

Como resultado final se obtuvieron 4 metaanálisis que cumplieron con los criterios de inclusión y el objetivo de esta evaluación. 1 de ellos evaluó la efectividad de la procalcitonina en infección respiratoria aguda, y los 3 restantes evaluaron la efectividad en exacerbación del EPOC (Ver Anexo C).

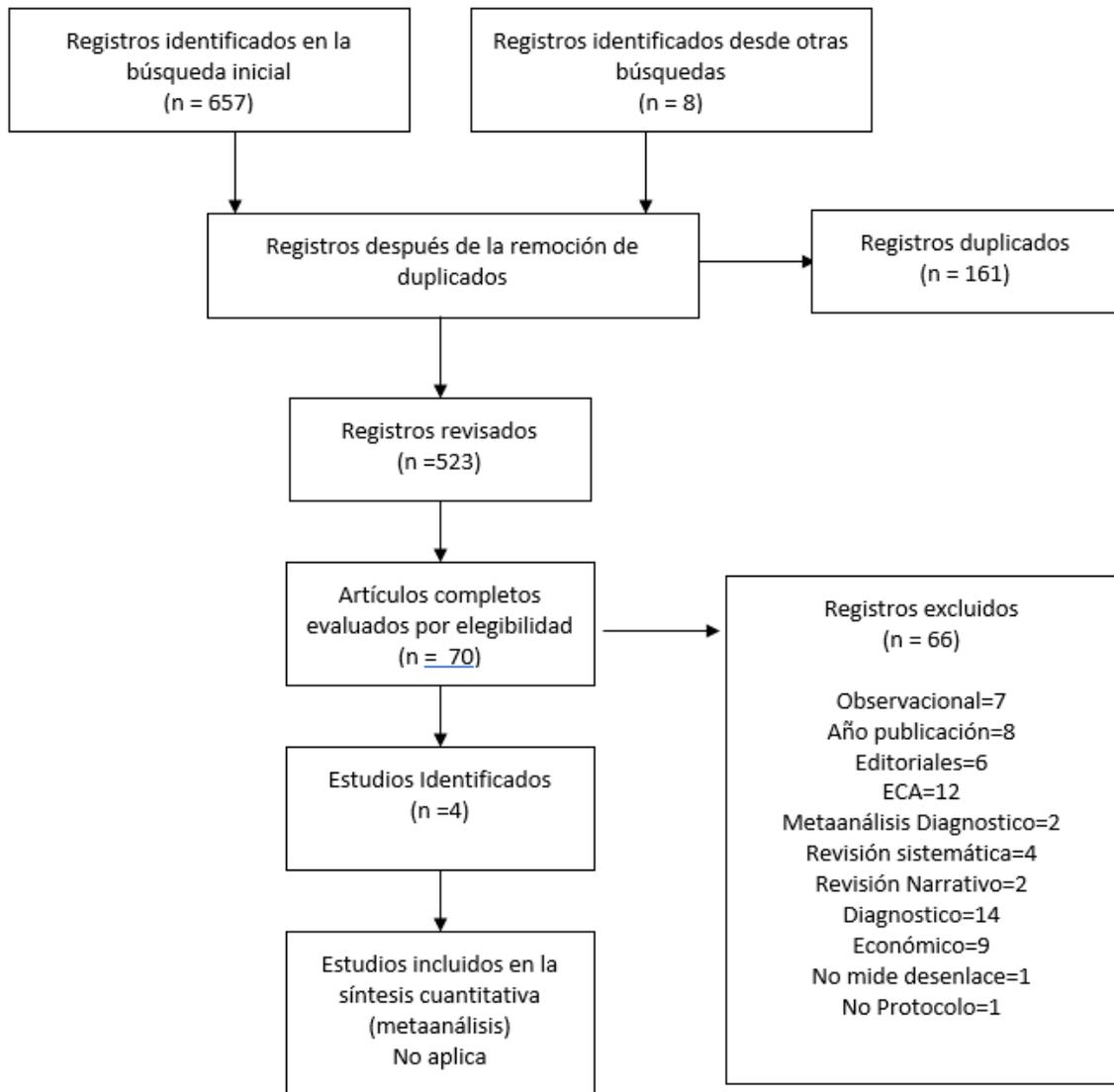


Figura 4.1 Diagrama PRISMA de la revisión sistemática de la terapia antibiótica guiada por Procalcitonina.

4.2 Estimación de costos

Se realizó un levantamiento de los costos con direccionalidad de abajo hacia arriba o “Bottom-up”, por caso tipo, en la cual se identifican los eventos generadores de costos y de forma aditiva hasta obtener los costos totales.

Se definieron los siguientes dominios de los costos asociados a neumonía para la identificación de los eventos generadores de costos:

- Medicamentos
- Laboratorios
- Imagenología
- Procedimientos
- Hotelería u hospitalización

De acuerdo con el modelo de costo efectividad planteado se identificaron 3 eventos principales para costear: el tratamiento estándar en el paciente clasificado como grupo 2, el tratamiento estándar en el grupo 3, y el tratamiento de los eventos adversos relacionados al antibiótico.

Se tomó en cuenta las guías de práctica clínica de la sociedad colombiana de Infectología para el diagnóstico y manejo de la neumonía adquirida en la comunidad(3) y a partir de esa identificación se validó los resultados con un panel de expertos compuesto de médicos Infectólogos. Una vez identificados y validados los eventos generadores de costos, se realizó la cuantificación de estos a partir del consenso de expertos.

La valoración final de los costos se realizó por medio de la consulta al servicio de facturación de un hospital de referencia en Colombia, consulta al manual tarifario SOAT 2021 y los reportes de la base de precios de medicamentos SISMED, para aquellos eventos generadores de costo que no se encontraran reportados en

ninguno de las fuentes descritas, se consultó la plataforma de cubos del ministerio y a proveedores e instituciones prestadoras de salud por los canales de atención al cliente.

Para determinar los costos de una reacción adversa a medicamentos se extrajo del metaanálisis de Schuetz de 2017(36), los eventos adversos encontrados en ambos grupos de pacientes, tanto en el brazo de la estrategia aquí a por procalcitonina, como el tratamiento estándar.

De allí se identificó los trabajos que midieron el desenlace y los principales eventos adversos relacionados al antibiótico, los cuales fueron(65-68):

- Dolor abdominal
- Diarrea
- Nausea/Vomito
- Rash
- Enfermedad por *Clostridium Difficile*

A partir de estos resultados, se estableció el manejo diagnóstico y médico para estas condiciones con la valoración final a través de tarifario SOAT 2021 y reporte de precios de medicamentos de SISMED.

Tratamiento Farmacológico

Para la identificación de los medicamentos usados en una hospitalización estándar por infección respiratoria aguda, se revisó las recomendaciones de la asociación colombiana de infectología(3). Para la identificación de los antibióticos más usados en infección respiratoria aguda en Colombia se revisó la tesis de Peña Bautista en 2019, en la cual hizo una caracterización clínica y demográfica de los pacientes con neumonía en una institución de tercer nivel en Bogotá entre 2016 y 2019 (7) y finalmente se validaron los resultados con expertos temáticos.

Para la obtención de los precios de los medicamentos se consultó la base de una unidad de farmacia y de facturación de un hospital de referencia en Colombia y el sistema de precios de medicamentos del Ministerio de salud SISMED, para el tercer trimestre del año 2019, y se usó el canal institucional por laboratorio, de esta manera se obtuvieron los precios medio mínimo y máximo para cada presentación y se calculó los miligramos de la presentación ponderados por las unidades vendidas para obtener el precio por miligramo. (Tabla 4.2.1)

Con el objetivo de obtener los costos totales de los medicamentos usados en infección respiratoria baja, se calcularon los miligramos totales de uso de los medicamentos en una hospitalización, teniendo en cuenta el supuesto del modelo de una hospitalización promedio de 8 días basados en los estudios de Peña 2019 y Bernal 2015 (7,36,69)validado con los expertos temáticos. En aquellos medicamentos dosificados por el peso del paciente se asumió un paciente promedio de 70Kg. Una vez obtenidos los miligramos promedio, se calculó el precio medio mínimo y máximo a partir de los reportes de las bases de SISMED.

Tabla 4.2.1 Costo del tratamiento médico en infección respiratoria baja en hospitalización. Colombia 2019

| Medicamento | Unidad | Costo por Unidad | | | Unidades promedio al día | Unidades totales | Costo Total durante la hospitalización | | |
|----------------------|-----------|------------------|-------------|--------------|--------------------------|------------------|--|------------|------------|
| | | Base | Mínimo | Máximo | | | Base | Mínimo | Máximo |
| Sodio Cloruro (0.9%) | ml | \$ 4.42 | \$ 4.35 | \$ 4.44 | 3500 | 14000 | \$ 61,874 | \$ 60,956 | \$ 62,160 |
| Enoxaparina | mg | \$ 153.96 | \$ 119.82 | \$ 684.48 | 80 | 640 | \$ 98,537 | \$ 76,684 | \$ 438,065 |
| Hidrocortisona | mg | \$ 2.33 | \$ 1.96 | \$ 2.97 | 20 | 160 | \$ 373 | \$ 313 | \$ 476 |
| Metoclopramida | mg | \$ 0.34 | \$ 0.29 | \$ 0.49 | 2 | 8 | \$ 3 | \$ 2 | \$ 4 |
| Omeprazol | mg | \$ 26.56 | \$ 21.99 | \$ 35.91 | 21 | 168 | \$ 4,463 | \$ 3,695 | \$ 6,032 |
| Metilprednisolona | mg | \$ 2.24 | \$ 1.90 | \$ 2.85 | 8 | 24 | \$ 54 | \$ 46 | \$ 68 |
| Prednisolona | mg | \$ 6.24 | \$ 3.45 | \$ 9.15 | 5 | 22.5 | \$ 140 | \$ 78 | \$ 206 |
| Paracetamol | mg | \$ 0.04 | \$ 0.00 | \$ 0.06 | 2100 | 16800 | \$ 661 | \$ 69 | \$ 932 |
| Hidromorfona | mg | \$ 62.83 | \$ 40.55 | \$ 832.00 | 0.12 | 0.96 | \$ 60 | \$ 39 | \$ 799 |
| Dipirona | mg | \$ 11.43 | \$ 9.33 | \$ 43.38 | 225 | 1800 | \$ 20,576 | \$ 16,796 | \$ 78,088 |
| Oxígeno | m3 | \$ 1,457.07 | \$ 535.13 | \$ 4,362.38 | 2.016 | 16.128 | \$ 23,500 | \$ 8,631 | \$ 70,356 |
| Ipratropio Bromuro | Inhalador | \$ 5,869.46 | \$ 5,089.51 | \$ 8,580.17 | 0.65 | 0.65 | \$ 3,815 | \$ 3,308 | \$ 5,577 |
| Beclometasona | Inhalador | \$ 4,431.03 | \$ 3,669.93 | \$ 10,276.16 | 0.45 | 0.45 | \$ 1,994 | \$ 1,651 | \$ 4,624 |
| Salbutamol | Inhalador | \$ 3,765.30 | \$ 3,034.65 | \$ 9,127.00 | 0.60 | 0.60 | \$ 2,259 | \$ 1,821 | \$ 5,476 |
| | | | | | | | | | |
| Total | | | | | | | \$ 218,309 | \$ 174,089 | \$ 672,864 |

Tabla 4.2.2 Costo del tratamiento antibiótico en Infección Respiratoria en hospitalización. Colombia 2019

| Antibiótico | Fx | Costo por miligramo | | | mgs día | Costos Totales en Tratamiento Estándar por día | | |
|--|--------|---------------------|----------|----------|-------------------|--|-------------|-------------|
| | | Promedio | Mínimo | Máximo | | Base | Mínimo | Máximo |
| Ampicilina Sulbactam | 55.00% | \$0.992 | \$0.870 | \$2.009 | 1200 ⁰ | \$11,902.55 | \$10,443.16 | \$24,102.23 |
| Ampicilina Sulbactam/ Clarithromicina | 20.00% | \$11.450 | \$9.913 | \$15.661 | *12000/1000 | \$22,361.05 | \$19,485.74 | \$37,754.46 |
| Piperacilina Tazobactam | 16.25% | \$1.598 | \$1.270 | \$2.127 | 18000 | \$28,768.60 | \$22,865.12 | \$38,292.68 |
| Cefepime | 5.00% | \$1.357 | \$1.126 | \$3.946 | 450 ⁰ | \$6,106.54 | \$5,065.32 | \$17,755.08 |
| Piperacilina Tazobactam/Clarithromicina | 2.50% | \$12.057 | \$10.313 | \$15.780 | *18000/1000 | \$39,227.10 | \$31,907.70 | \$51,944.92 |
| Ceftriaxona | 1.25% | \$1.348 | \$1.102 | \$1.775 | 1500 | \$2,021.79 | \$1,652.28 | \$2,663.17 |
| Promedio ponderado del Costo Total Día | | | | | | \$17,004.78 | \$14,428.08 | \$29,249.35 |

Una vez calculado los costos individuales de los medicamentos para el tratamiento, se calculó una matriz de frecuencia de uso para cada medicamento, de acuerdo al trabajo de Peña Bautista(7) y se validó sus resultados con expertos clínicos (Infectólogos), con lo que finalmente se obtuvo el costo total del tratamiento en pacientes en grupo 2 y grupo 3 para ambos comparadores. (Tablas 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4)

Tabla 4.2.3. Costo total del tratamiento farmacológico en Infección Respiratoria Aguda en el paciente en UCI. Colombia 2019

| Medicamento | Unidad | Costo por Unidad | | | Unidades promedio al día | Unidades totales | Costo Total durante la hospitalización | | |
|------------------------|-----------|------------------|--------------|---------------|--------------------------|------------------|--|---------------|--------------|
| | | Base | Mínimo | Máximo | | | Base | Mínimo | Máximo |
| Solución Salina (0.9%) | ml | \$ 4.420 | \$ 4.354 | \$ 4.440 | 7000 | 28000 | \$ 123,748.41 | \$ 121,912.00 | \$124,320.00 |
| Enoxaparina | mg | \$ 153.964 | \$ 119.819 | \$ 684.477 | 40 | 560 | \$ 86,219.80 | \$ 67,098.87 | \$383,307.15 |
| Hidrocortisona | mg | \$ 2.331 | \$ 1.958 | \$ 2.975 | 20 | 160 | \$ 373.04 | \$ 313.30 | \$ 475.94 |
| Metoclopramida | mg | \$ 0.337 | \$ 0.288 | \$ 0.487 | 2 | 8 | \$ 2.70 | \$ 2.30 | \$ 3.89 |
| Omeprazol | mg | \$ 26.563 | \$ 21.995 | \$ 35.906 | 30 | 120 | \$ 3,187.51 | \$ 2,639.39 | \$ 4,308.69 |
| Metilprednisolona | mg | \$ 2.239 | \$ 1.897 | \$ 2.849 | 20 | 100 | \$ 223.85 | \$ 189.70 | \$ 284.94 |
| Prednisolona | mg | \$ 6.238 | \$ 3.446 | \$ 9.153 | 8 | 37.5 | \$ 233.93 | \$ 129.21 | \$ 343.24 |
| Paracetamol | mg | \$ 0.039 | \$ 0.004 | \$ 0.055 | 2100 | 16800 | \$ 661.45 | \$ 68.86 | \$ 931.63 |
| Hidromorfona | mg | \$ 62.827 | \$ 40.550 | \$ 832.000 | 0.24 | 1.92 | \$ 120.63 | \$ 77.86 | \$ 1,597.44 |
| Dipirona | mg | \$ 11.431 | \$ 9.331 | \$ 43.382 | 225 | 1800 | \$ 20,575.77 | \$ 16,795.88 | \$ 78,087.55 |
| Ipratropio Bromuro | Inhalador | \$ 5,869.462 | \$ 5,089.512 | \$ 8,580.171 | 1.30 | 1.30 | \$ 7,630.30 | \$ 6,616.37 | \$ 11,154.22 |
| Beclometasona | Inhalador | \$ 4,431.028 | \$ 3,669.931 | \$ 10,276.163 | 0.45 | 0.45 | \$ 1,993.96 | \$ 1,651.47 | \$ 4,624.27 |
| Salbutamol | Inhalador | \$ 3,765.301 | \$ 3,034.650 | \$ 9,127.004 | 1.20 | 1.20 | \$ 4,518.36 | \$ 3,641.58 | \$ 10,952.41 |
| Midazolam | mg | \$ 219.790 | \$ 91.790 | \$ 304.078 | 96.00 | 480.00 | \$ 105,499.24 | \$ 44,059.16 | \$145,957.46 |
| Fentanyl | mg | \$ 163.034 | \$ 145.156 | \$ 244.785 | 16.80 | 84.00 | \$ 13,694.86 | \$ 12,193.14 | \$ 20,561.97 |
| Propofol | mg | \$ 94.706 | \$ 86.957 | \$ 321.765 | 29 | 86.4 | \$ 8,182.58 | \$ 7,513.05 | \$ 27,800.52 |
| Norepinefrina | mg | \$ 88.770 | \$ 33.936 | \$ 129.907 | 0.15 | 0.60 | \$ 53.69 | \$ 20.52 | \$ 78.57 |
| Dobutamina | mg | \$ 4.152 | \$ 3.815 | \$ 6.858 | 0.00 | 0.01 | \$ 0.04 | \$ 0.04 | \$ 0.07 |
| Vasopresina | Unidad | \$ 525.863 | \$ 400.000 | \$ 750.000 | 14.40 | 43.20 | \$ 22,717.28 | \$ 17,280.00 | \$ 32,400.00 |
| Morfina | mg | \$ 14.931 | \$ 8.401 | \$ 258.312 | 0.5 | 2 | \$ 29.86 | \$ 16.80 | \$ 516.62 |
| Ivermectina | Frasco | \$ 2,559.995 | \$ 2,240.729 | \$ 16,223.052 | 1 | 1 | \$ 2,560.00 | \$ 2,240.73 | \$ 16,223.05 |
| Oseltamivir | mg | \$ 5.327 | \$ 2.226 | \$ 48.910 | 30 | 150 | \$ 799.11 | \$ 333.87 | \$ 7,336.48 |
| | | | | | | | | | |
| Total | | | | | | | \$ 399,667.27 | \$ 302,219.50 | \$847,706.60 |

Tabla 4.2.4 Costo del tratamiento antibiótico en Infección Respiratoria en UCI.
Colombia 2019

| Antibiótico | Fx | Costo por miligramo | | | mgs día | Costos Totales en Tratamiento Estándar por día | | |
|---|--------|---------------------|-----------|-----------|-----------------|--|--------------|--------------|
| | | Promedio | Mínimo | Máximo | | Base | Mínimo | Máximo |
| Ampicilina Sulbactam/ Claritromicina | 21.25% | \$11.450 | \$9.913 | \$15.661 | *12000/1000 | \$22,361.05 | \$19,485.74 | \$37,754.46 |
| Ampicilina Sulbactam/ Claritromicina/Vancomicina | 20.00% | \$15.456 | \$13.418 | \$20.910 | *12000/1000/21 | \$30,773.71 | \$26,846.57 | \$48,777.95 |
| Piperacilina -Tazobactam/ Claritromicina/Vancomicina | 17.50% | \$16.063 | \$13.818 | \$21.029 | *18000/1000/21 | \$47,639.76 | \$39,268.53 | \$62,968.41 |
| Piperacilina Tazobactam/Claritromicina | 12.50% | \$12.057 | \$10.313 | \$15.780 | *18000/1000 | \$39,227.10 | \$31,907.70 | \$51,944.92 |
| Cefepime | 8.75% | \$1.357 | \$1.126 | \$3.946 | 4500 | \$6,106.54 | \$5,065.32 | \$17,755.08 |
| Piperacilina Tazobactam/Claritromicina /Linezolid | 5.00% | \$153.187 | \$135.944 | \$174.781 | *18000/1000/12 | \$208,583.90 | \$182,665.32 | \$242,746.26 |
| Cefepime/ Claritromicina/Vancomicina | 5.00% | \$15.822 | \$13.673 | \$22.847 | 4500/1000/2100 | \$24,977.70 | \$21,468.73 | \$42,430.80 |
| Meropenem/ Claritromicina/Vancomicina | 3.75% | \$31.142 | \$26.201 | \$42.634 | *2250/1000/2100 | \$56,394.80 | \$47,123.59 | \$78,073.70 |
| Meropenem | 1.25% | \$16.677 | \$13.653 | \$23.732 | 2250 | \$37,523.63 | \$30,720.18 | \$53,397.98 |
| Ceftriaxona/ Claritromicina/Vancomicina | 1.25% | \$15.812 | \$13.649 | \$20.677 | *1500/1000/2100 | \$20,892.96 | \$18,055.69 | \$27,338.89 |
| Promedio ponderado del Costo Total Dia | | | | | | \$39,204.23 | \$33,397.24 | \$55,040.40 |

Para la identificación de los eventos generadores de costo en el dominio de los paraclínicos, se consultó la guía de práctica clínica de la asociación colombiana de infectología(3) para los grupos II y III u hospitalización y manejo en UCI. Una vez identificados se realizó la valoración de los elementos generadores de costo consultando el manual tarifario SOAT 2021. Posteriormente se validó los hallazgos con expertos temáticos, y se obtuvo una matriz de frecuencia de uso con estos mismos expertos clínicos para identificar los costos base, mínimo y máximo asumiendo un porcentaje de negociación del -15% y -30% (Tablas 4.2.5, 4.2.6).

Tabla 4.2.5. Costo de los paraclínicos en Infección Respiratoria Aguda en hospitalización. Colombia 2019

| | Precio del tarifario por unidad | | | Numero total durante hospitalización | Valor total | | |
|--|---------------------------------|---------|---------|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | -15% | -30% | | | -15% | -30% |
| Cuadro hemático | 25,100 | 21,335 | 17,570 | 3 | \$ 75,300 | \$ 64,005 | \$ 52,710 |
| Gases arteriales | 56,300 | 47,855 | 39,410 | 3 | \$ 140,750 | \$ 119,638 | \$ 98,525 |
| Creatinina | 23,300 | 19,805 | 16,310 | 3 | \$ 69,900 | \$ 59,415 | \$ 48,930 |
| BUN | 12,100 | 10,285 | 8,470 | 3 | \$ 36,300 | \$ 30,855 | \$ 25,410 |
| Transaminasas | 52,600 | 44,710 | 36,820 | 1 | \$ 52,600 | \$ 44,710 | \$ 36,820 |
| Bilirrubinas | 24,200 | 20,570 | 16,940 | 2 | \$ 36,300 | \$ 30,855 | \$ 25,410 |
| Glucemia | 15,100 | 12,835 | 10,570 | 1 | \$ 15,100 | \$ 12,835 | \$ 10,570 |
| Tinción de gram y cultivo de esputo* | 13,000 | 11,050 | 9,100 | 1 | \$ 13,000 | \$ 11,050 | \$ 9,100 |
| Baciloscopia seriada de esputo | 16,100 | 13,685 | 11,270 | 1 | \$ 16,100 | \$ 13,685 | \$ 11,270 |
| Panel viral en secreciones respiratorias | 350,000 | 297,500 | 245,000 | 1 | \$ 350,000 | \$ 297,500 | \$ 245,000 |
| Electrolitos | 65,700 | 55,845 | 45,990 | 3 | \$ 197,100 | \$ 167,535 | \$ 137,970 |
| Hemocultivos | 71,800 | 61,030 | 50,260 | 3 | \$ 215,400 | \$ 183,090 | \$ 150,780 |
| Uroanálisis | 16,100 | 13,685 | 11,270 | 1 | \$ 16,100 | \$ 13,685 | \$ 11,270 |
| Punción pleural: | | | | | | | |
| Citoquímico | 65,700 | 55,845 | 45,990 | 0 | \$ 19,710 | \$ 16,754 | \$ 13,797 |
| Proteínas | 10,300 | 8,755 | 7,210 | 0 | \$ 3,090 | \$ 2,627 | \$ 2,163 |
| Albumina | 10,300 | 8,755 | 7,210 | 0 | \$ 3,090 | \$ 2,627 | \$ 2,163 |
| Tinción de gram y cultivo | 72,400 | 61,540 | 50,680 | 0 | \$ 21,720 | \$ 18,462 | \$ 15,204 |
| Antibiograma | 31,500 | 26,775 | 22,050 | 0 | \$ 9,450 | \$ 8,033 | \$ 6,615 |
| Imágenes | | | | | | | |
| Radiografía de Tórax | 72,700 | 61,795 | 50,890 | 2 | \$ 145,400 | \$ 123,590 | \$ 101,780 |
| TAC Tórax* | 527,600 | 448,460 | 369,320 | 0 | \$ 211,040 | \$ 179,384 | \$ 147,728 |
| | | | | | | | |
| Total | | | | | \$ 1,647,450 | \$ 1,400,333 | \$ 1,153,215 |

Tabla 4.2.6. Costo de los paraclínicos en Infección Respiratoria Aguda en UCI. Colombia 2019.

| | Precio del tarifario por unidad | | | Numero total | Valor total | | |
|---|---------------------------------|-----------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | -15% | -30% | | | -15% | -30% |
| Cuadro hematico | \$25,100 | \$21,335 | \$17,570 | 7 | \$ 175,700 | \$ 149,345 | \$ 122,990 |
| Gases arteriales | \$56,300 | \$47,855 | \$39,410 | 10 | \$ 563,000 | \$ 478,550 | \$ 394,100 |
| Gases Venosos | \$56,300 | \$47,855 | \$39,410 | 1.5 | \$ 84,450 | \$ 71,783 | \$ 59,115 |
| Creatinina | \$23,300 | \$19,805 | \$16,310 | 7 | \$ 163,100 | \$ 138,635 | \$ 114,170 |
| BUN | \$12,100 | \$10,285 | \$8,470 | 7 | \$ 84,700 | \$ 71,995 | \$ 59,290 |
| Transaminasas | \$52,600 | \$44,710 | \$36,820 | 1.5 | \$ 78,900 | \$ 67,065 | \$ 55,230 |
| Bilirrubinas | \$24,200 | \$20,570 | \$16,940 | 1.5 | \$ 36,300 | \$ 30,855 | \$ 25,410 |
| Glucemia | \$15,100 | \$12,835 | \$10,570 | 1.5 | \$ 22,650 | \$ 19,253 | \$ 15,855 |
| Tincion de gram y cultivo de esputo con pruebas de sensibilidad | \$13,000 | \$11,050 | \$9,100 | 1 | \$ 13,000 | \$ 11,050 | \$ 9,100 |
| Baciloscopia seriada de esputo | \$16,100 | \$13,685 | \$11,270 | 3 | \$ 48,300 | \$ 41,055 | \$ 33,810 |
| Electrolitos | \$65,700 | \$55,845 | \$45,990 | 7 | \$ 459,900 | \$ 390,915 | \$ 321,930 |
| Panel viral en secreciones respiratorias | \$350,000 | \$297,500 | \$245,000 | 1 | \$ 350,000 | \$ 297,500 | \$ 245,000 |
| Dímero D | \$37,100 | \$31,535 | \$25,970 | 0.3 | \$ 11,130 | \$ 9,461 | \$ 7,791 |
| Troponina T | \$77,500 | \$65,875 | \$54,250 | 0.3 | \$ 23,250 | \$ 19,763 | \$ 16,275 |
| pro BNP | \$110,250 | \$93,713 | \$77,175 | 0.3 | \$ 33,075 | \$ 28,114 | \$ 23,153 |
| Hemocultivos | \$71,800 | \$61,030 | \$50,260 | 4.5 | \$ 323,100 | \$ 274,635 | \$ 226,170 |
| TP TPT | \$72,300 | \$61,455 | \$50,610 | 2 | \$ 144,600 | \$ 122,910 | \$ 101,220 |
| Lactato | \$51,200 | \$43,520 | \$35,840 | 10 | \$ 512,000 | \$ 435,200 | \$ 358,400 |
| Uronalis | \$16,100 | \$13,685 | \$11,270 | 1.5 | \$ 24,150 | \$ 20,528 | \$ 16,905 |
| Filmarray identificacion multiple por pureba molecular | \$520,000 | \$442,000 | \$364,000 | 0.4 | \$ 208,000 | \$ 176,800 | \$ 145,600 |
| Proteina C reactiva | \$15,100 | \$12,835 | \$10,570 | 5 | \$ 75,500 | \$ 64,175 | \$ 52,850 |
| Punción pleural: | | | | | | | |
| Citoquímico | \$65,700 | \$55,845 | \$45,990 | 0.4 | \$ 26,280 | \$ 22,338 | \$ 18,396 |
| Proteínas | \$10,300 | \$8,755 | \$7,210 | 0.4 | \$ 4,120 | \$ 3,502 | \$ 2,884 |
| Albumina | \$10,300 | \$8,755 | \$7,210 | 0.4 | \$ 4,120 | \$ 3,502 | \$ 2,884 |
| Tinción de gram y cultivo | \$72,400 | \$61,540 | \$50,680 | 0.4 | \$ 28,960 | \$ 24,616 | \$ 20,272 |
| Imágenes | | | | | | | |
| Radiografía de Torax | \$72,700 | \$61,795 | \$50,890 | 10 | \$ 727,000 | \$ 617,950 | \$ 508,900 |
| TAC Torax | \$527,600 | \$448,460 | \$369,320 | 1.5 | \$ 791,400 | \$ 672,690 | \$ 553,980 |
| Ecografía de Torax | \$110,800 | \$94,180 | \$77,560 | 1 | \$ 110,800 | \$ 94,180 | \$ 77,560 |
| AngioTAC | \$487,000 | \$413,950 | \$340,900 | 1 | \$ 487,000 | \$ 413,950 | \$ 340,900 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Total | | | | | \$ 5,614,485 | \$ 4,772,312 | \$ 3,930,140 |

Tabla 4.2.7 Costo de los procedimientos individuales en Infección Respiratoria Baja. Colombia 2019

| Procedimientos en Grado II (Hospitalización) | Costo Total Unitario | | | Número Total | Costo total por tarifario y porcentajes de negociación | | |
|--|----------------------|--------------|--------------|--------------|--|--------------|--------------|
| | | -15% | -30% | | | -15% | -30% |
| Fibrobroncoscopia | \$ 2,633,000 | \$ 2,238,050 | \$ 1,843,100 | 0.075 | \$ 197,475 | \$ 167,854 | \$ 138,233 |
| Implante cateter venoso central | \$ 127,200 | \$ 108,120 | \$ 89,040 | 0.035 | \$ 4,452 | \$ 3,784 | \$ 3,116 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Total | | | | | \$ 201,927 | \$ 171,638 | \$ 141,349 |
| | | | | | | | |
| Procedimientos en Grado III (UCI) | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Fibrobroncoscopia* | \$ 2,633,000 | \$ 2,238,050 | \$ 1,843,100 | 0.3 | \$ 789,900 | \$ 671,415 | \$ 552,930 |
| Puncion Pleural | \$ 274,700 | \$ 233,495 | \$ 192,290 | 0.4 | \$ 109,880 | \$ 93,398 | \$ 76,916 |
| Intubacion | \$ 1,168,400 | \$ 993,140 | \$ 817,880 | 0.55 | \$ 642,620 | \$ 546,227 | \$ 449,834 |
| Implante cateter venoso central | \$ 127,200 | \$ 108,120 | \$ 89,040 | 1.3 | \$ 165,360 | \$ 140,556 | \$ 115,752 |
| Terapia Fisica | \$ 23,300 | \$ 19,805 | \$ 16,310 | 14 | \$ 326,200 | \$ 277,270 | \$ 228,340 |
| Terapia Ocupacional | \$ 23,300 | \$ 19,805 | \$ 16,310 | 7 | \$ 163,100 | \$ 138,635 | \$ 114,170 |
| Terapia Fonoaudiologia | \$ 23,300 | \$ 19,805 | \$ 16,310 | 7 | \$ 163,100 | \$ 138,635 | \$ 114,170 |
| Terapia Respiratoria | \$ 23,300 | \$ 19,805 | \$ 16,310 | 19 | \$ 442,700 | \$ 376,295 | \$ 309,890 |
| | | | | | | | |
| Total | | | | | \$ 2,802,860 | \$ 2,382,431 | \$ 1,962,002 |

Para el costeo de los procedimientos se consultó las guías colombianas de Infectología para el manejo de la Neumonía, y se identificaron los procedimientos recomendados para los grupos de severidad II y III por CURB-65. Posteriormente, se consultó el tarifario SOAT 2021 y se obtuvo el precio unitario más los costos de los profesionales, derecho de salas y materiales e insumos de acuerdo con el grado de complejidad calificado por el tarifario. Finalmente, se validó y ajusto con los expertos temáticos (Tabla 4.2.7).

Por último, en el modelo se consideró los eventos adversos atribuibles al antibiótico como elemento a considerar en el análisis de costo efectividad, en este sentido se extrajo de la búsqueda de la literatura, los eventos adversos atribuibles al antibiótico más frecuentes los cuales fueron, dolor abdominal, diarrea, náuseas/emesis, rash cutáneo y enfermedad por *Clostridium Difficile*(65,67)

A continuación, se realizó el proceso de costeo de estos eventos adversos determinando su uso de medicamentos y de laboratorios para su manejo por medio de la consulta a las guías de práctica clínica y la validación con expertos.

Tabla 4.2.8 Costos del manejo de síntomas gastrointestinales (Dolor abdominal, náuseas, vomito) atribuibles al antibiótico.

| Medicamentos | Unidad | Uso | | | Uso total | | Costo Total durante la hospitalización | | |
|---------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------|----------|--|-----------------------|--|-------------|-------------|
| | | promedio | mínimo | máximo | promedio al día | durante hospitalizaci | promedio | mínimo | máximo |
| Dextrosa | ml | \$4.709 | \$4.181 | \$5.404 | 200 | 160 | \$753.36 | \$668.92 | \$864.70 |
| Solución Salina** | ml | \$4.420 | \$4.354 | \$4.440 | 1680 | 2688 | \$11,879.85 | \$11,703.55 | \$11,934.72 |
| Lactato de Ringer** | ml | \$2.867 | \$2.503 | \$4.481 | 1680 | 2688 | \$7,707.41 | \$6,727.55 | \$12,043.94 |
| Metoclopramida | mg | \$0.337 | \$0.288 | \$0.487 | 30 | 75 | \$25.29 | \$21.57 | \$36.50 |
| Hioscina | mg | \$52.414 | \$39.372 | \$69.774 | 60 | 150 | \$7,862.10 | \$5,905.75 | \$10,466.07 |
| Ondansetron | mg | \$23.320 | \$21.055 | \$36.116 | 8 | 2 | \$37.31 | \$33.69 | \$57.78 |
| Potasio | mequi | \$1.91 | \$1.73 | \$2.89 | 72 | 21.60 | \$41.28 | \$37.32 | \$62.37 |
| Paraclínicos | | | | | | | | | |
| | Precio por tarifario SOAT por unidad | Frecuencia de uso | | | Valor Total por percentiles en Hospitalización | | | | |
| | | -15% | -30% | | -15% | -30% | | | |
| Cuadro hemático | \$25,100 | \$21,335 | \$17,570 | 1 | | | \$21,335 | \$17,570 | \$25,100 |
| Creatinina | \$23,300 | \$19,805 | \$16,310 | 1 | | | \$19,805 | \$16,310 | \$23,300 |
| BUN | \$12,100 | \$10,285 | \$8,470 | 1 | | | \$10,285 | \$8,470 | \$12,100 |
| Glucemia | 15,100 | 12,835 | 10,570 | 1 | | | \$12,835 | \$10,570 | \$15,100 |
| Electrolitos | 65,700 | 55,845 | 45,990 | 1 | | | \$55,845 | \$45,990 | \$65,700 |
| Ecografía Abdominal | \$235,300 | \$200,005 | \$164,710 | 0.25 | | | \$50,001 | \$41,178 | \$58,825 |
| Total | | | | | | | \$198,413 | \$165,186 | \$235,591 |

Tabla 4.2.9 Costos del manejo de la diarrea atribuible al antibiótico. Colombia 2019

| | | -15% | -30% | | Uso Total | -15% | -30% | | |
|---------------------------|--------------------------------------|-------------------|----------|--|---------------------|-----------------------------------|---|-------------|-------------|
| Hospitalización adicional | 390400 | 331840 | 273280 | | 4 | 1327360 | 1093120 | 1561600 | |
| Medicamentos | | | | | | | | | |
| | Unidad | promedio | mínimo | máximo | Uso promedio al día | Uso total durante hospitalización | Costo Total durante la hospitalización promedio | mínimo | máximo |
| Dextrosa | ml | \$4.709 | \$4.181 | \$5.404 | 600 | 600 | \$2,825.10 | \$2,508.43 | \$3,242.62 |
| Solución Salina** | ml | \$4.420 | \$4.354 | \$4.440 | 2520 | 4032 | \$17,819.77 | \$17,555.33 | \$17,902.08 |
| Lactato de Ringer** | ml | \$2.867 | \$2.503 | \$4.481 | 2520 | 4032 | \$11,561.12 | \$10,091.32 | \$18,065.92 |
| Metoclopramida | mg | \$0.337 | \$0.288 | \$0.487 | 30 | 19 | \$6.32 | \$5.39 | \$9.13 |
| Hioscina | mg | \$52.414 | \$39.372 | \$69.774 | 60 | 38 | \$1,965.53 | \$1,476.44 | \$2,616.52 |
| Ondansetron | mg | \$23.320 | \$21.055 | \$36.116 | 8 | 2 | \$37.31 | \$33.69 | \$57.78 |
| Loperamida | mg | \$27.66 | \$25.34 | \$50.31 | 6 | 9.6 | \$265.58 | \$243.27 | \$482.97 |
| Metronidazol | mg | \$6.267 | \$4.369 | \$8.482 | 1500 | 1200 | \$7,519.98 | \$5,242.44 | \$10,178.23 |
| Paraclínicos | | | | | | | | | |
| | Precio por tarifario SOAT por unidad | Frecuencia de uso | | Valor Total por percentiles en Hospitalización | | | | | |
| | | -15% | -30% | | | -15% | -30% | | |
| Cuadro hemático | \$25,100 | \$21,335 | \$17,570 | 3 | | \$64,005 | \$52,710 | \$75,300 | |
| Creatinina | \$23,300 | \$19,805 | \$16,310 | 4 | | \$79,220 | \$65,240 | \$93,200 | |
| BUN | \$12,100 | \$10,285 | \$8,470 | 4 | | \$41,140 | \$33,880 | \$48,400 | |
| Glucemia | 15,100 | 12,835 | 10,570 | 3 | | \$38,505 | \$31,710 | \$45,300 | |
| Electrolitos | 65,700 | 55,845 | 45,990 | 4 | | \$223,380 | \$183,960 | \$262,800 | |
| Coprológico | \$10,000 | \$8,500 | \$7,000 | 1 | | \$8,500 | \$7,000 | \$10,000 | |
| Coproscópico | \$39,400 | \$33,490 | \$27,580 | 1 | | \$33,490 | \$27,580 | \$39,400 | |
| Coprocultivo | \$80,300 | \$68,255 | \$56,210 | 1 | | \$68,255 | \$56,210 | \$80,300 | |
| Hemocultivo | 71,800 | 61,030 | 50,260 | 0.75 | | \$45,773 | \$37,695 | \$53,850 | |
| Proteína C Reactiva | \$15,100 | \$12,835 | \$10,570 | 0.65 | | \$8,343 | \$6,871 | \$9,815 | |
| Total | | | | | | \$1,979,971 | \$1,633,132 | \$2,332,520 | |

Tabla 4.2.10 Costos del manejo del rash atribuible al antibiótico. Colombia 2019

| Paraclínicos | Precio por tarifario SOAT por unidad | | | Frecuencia de uso | Valor Total por percentiles en Hospitalización | | | | |
|---------------------|--------------------------------------|----------|----------|-------------------|--|----|--|-------------|-------------|
| | | -15% | -30% | | | | | -15% | -30% |
| Cuadro hemático | \$25,100 | \$21,335 | \$17,570 | 1 | | | \$21,335 | \$17,570 | \$25,100 |
| Medicamentos | | | | | | | | | |
| | Unidad | Uso | | | Uso total durante hospitalización | | Costo Total durante la hospitalización | | |
| | | promedio | mínimo | máximo | promedio al día | n | promedio | mínimo | máximo |
| Solución Salina** | ml | \$4.420 | \$4.354 | \$4.440 | 70 | 70 | \$309.37 | \$304.78 | \$310.80 |
| Lactato de Ringer** | ml | \$2.867 | \$2.503 | \$4.481 | 70 | 70 | \$200.71 | \$175.20 | \$313.64 |
| Hidrocortisona | mg | \$2.331 | \$1.958 | \$2.975 | 100 | 15 | \$34.97 | \$29.37 | \$44.620 |
| Dexametasona | mg | \$4.29 | \$3.31 | \$6.74 | 6 | 1 | \$3.86 | \$2.98 | \$6.07 |
| Loratadina | mg | \$1.81 | \$0.32 | \$2.31 | 10 | 21 | \$38.03 | \$6.63 | \$48.44 |
| Total | | | | | | | \$21,921.95 | \$18,088.96 | \$25,823.58 |

Tabla 4.2.11 Costos del manejo de la enfermedad por *Clostridium Difficile* de severidad moderada.

| | | -15% | -30% | Uso Total | | -15% | -30% | | |
|--|--------------------------------------|-------------------|-----------|--|---------------------|---|-------------|-------------|-------------|
| Hospitalización adicional | 390400 | 331840 | 273280 | | 6 | \$1,991,040 | \$1,639,680 | \$2,342,400 | |
| Medicamentos | | | | | | | | | |
| | | | | | | Costo Total durante la hospitalización | | | |
| | Unidad | promedio | mínimo | máximo | Uso promedio al día | Uso total durante hospitalización | promedio | mínimo | máximo |
| Metronidazol | mg | \$6.267 | \$4.369 | \$8.482 | 1500 | 6375 | \$39,949.90 | \$27,850.44 | \$54,071.87 |
| Vancomicina | mg | \$4.006 | \$3.505 | \$5.249 | 1000 | 3500 | \$14,021.10 | \$12,268.05 | \$18,372.48 |
| Dextrosa | ml | \$4.709 | \$4.181 | \$5.404 | 400 | 320 | \$1,506.72 | \$1,337.83 | \$1,729.40 |
| Solución Salina** | ml | \$4.420 | \$4.354 | \$4.440 | 2520 | 4032 | \$17,819.77 | \$17,555.33 | \$17,902.08 |
| Lactato de Ringer** | ml | \$2.867 | \$2.503 | \$4.481 | 2520 | 4032 | \$11,561.12 | \$10,091.32 | \$18,065.92 |
| Metoclopramida | mg | \$0.337 | \$0.288 | \$0.487 | 30 | 75 | \$25.29 | \$21.57 | \$36.50 |
| Hioscina | mg | \$52.414 | \$39.372 | \$69.774 | 60 | 150 | \$7,862.10 | \$5,905.75 | \$10,466.07 |
| Ondansetron | mg | \$23.320 | \$21.055 | \$36.116 | 8 | 2 | \$37.31 | \$33.69 | \$57.78 |
| Potasio | mequi | \$1.91 | \$1.73 | \$2.89 | 72 | 21.60 | \$41.28 | \$37.32 | \$62.37 |
| Paraclínicos | | | | | | | | | |
| | Precio por tarifario SOAT por unidad | Frecuencia de uso | | Valor Total por percentiles en Hospitalización | | | | | |
| | | -15% | -30% | | | | -15% | -30% | |
| Elisa Toxina A o B | 276006 | \$234,605 | \$193,204 | 0.80 | | | \$187,684 | \$154,563 | \$220,805 |
| Coprocultivo | \$80,300 | \$68,255 | \$56,210 | 1.00 | | | \$68,255 | \$56,210 | \$80,300 |
| Filmarray identificación múltiple por prueba molecular | \$520,000 | \$442,000 | \$364,000 | 0.60 | | | \$265,200 | \$218,400 | \$312,000 |
| PCR | \$477,000 | \$477,000 | \$477,000 | 0.80 | | | \$381,600 | \$381,600 | \$381,600 |
| Cuadro hemático | \$25,100 | \$21,335 | \$17,570 | 2.00 | | | \$42,670 | \$35,140 | \$50,200 |
| Creatinina | \$23,300 | \$19,805 | \$16,310 | 3.00 | | | \$59,415 | \$48,930 | \$69,900 |
| BUN | \$12,100 | \$10,285 | \$8,470 | 3.00 | | | \$30,855 | \$25,410 | \$36,300 |
| Glucemia | 15,100 | 12,835 | 10,570 | 2.00 | | | \$25,670 | \$21,140 | \$30,200 |
| Electrolitos | 65,700 | 55,845 | 45,990 | 3.50 | | | \$195,458 | \$160,965 | \$229,950 |
| Proteína C Reactiva | \$15,100 | \$12,835 | \$10,570 | 2.00 | | | \$25,670 | \$21,140 | \$30,200 |
| Hemocultivo | 71,800 | 61,030 | 50,260 | 1.88 | | | \$114,431 | \$94,238 | \$134,625 |
| Filmarray identificación múltiple por prueba molecular | \$520,000 | \$442,000 | \$364,000 | 0.18 | | | \$77,350 | \$63,700 | \$91,000 |
| Coprocóptico | \$39,400 | \$33,490 | \$27,580 | 0.5 | | | \$16,745 | \$13,790 | \$19,700 |
| Ecografía Abdominal | \$235,300 | \$200,005 | \$164,710 | 0.25 | | | \$50,001 | \$41,178 | \$58,825 |
| TAC Abdomen | \$178,400 | \$151,640 | \$124,880 | 0.3 | | | \$45,492 | \$37,464 | \$53,520 |
| Total | | | | | | | \$3,670,361 | \$3,088,649 | \$4,262,289 |

Por último, se pondero los costos de los 4 eventos por su frecuencia en los ensayos clínicos obtenidos de la revisión de la literatura, con el objetivo de calcular el costo de un evento atribuir al antibiótico.

Tabla 4.2.12. Costo de un evento atribuible al antibiótico ponderado por la frecuencia de ocurrencia. Colombia 2019

| Factor | Costos por evento | | | Costos Ponderados | | | |
|--|-------------------|--------------|--------------|-------------------|-----------|-----------|-------------|
| | Base | Mínimo | Máximo | Base | Mínimo | Máximo | |
| Síntomas Gastrointestinales (Dolor abdominal, náuseas, vómito) | 0.420 | \$ 198,413 | \$ 165,186 | \$ 235,591 | \$83,247 | \$69,306 | \$98,846 |
| Diarrea | 0.363 | \$ 1,979,971 | \$ 1,633,132 | \$ 2,332,520 | \$719,345 | \$593,335 | \$847,431 |
| Rash | 0.204 | \$ 21,922 | \$ 18,089 | \$ 25,824 | \$4,468 | \$3,687 | \$5,263 |
| Enfermedad por C. Difficile | 0.013 | \$ 3,670,361 | \$ 3,088,649 | \$ 4,262,289 | \$48,902 | \$41,151 | \$56,788 |
| Total | | | | | \$855,962 | \$707,479 | \$1,008,328 |

Finalmente, para el costo de la procalcitonina se consultaron proveedores en la ciudad de Bogotá, el costo reportado por estos proveedores se asumió como el valor máximo, un 30% menos de ese valor se consideró el costo medio, y un 30% adicional menos para obtener el valor mínimo de la Procalcitonina. Para su cuantificación se revisaron los protocolos de los ensayos clínicos reportados en el metaanálisis de Schuetz(36) y se obtuvo una mediana y percentiles 25 y 75 tanto para hospitalización como UCI. (Tabla 4.2.13) .

Tabla 4.2.13. Número de Procalcitonina solicitadas en los ensayos clínicos del metaanálisis de Schuetz 2017.

| Autor | Año | Número de PCT | | |
|---------------------|------|-----------------|-----|---|
| | | Hospitalización | UCI | Protocolo |
| Annanne (70) | 2013 | 3 | 3 | 6 horas, 3, 5 días |
| Bloos (71) | 2016 | 4 | 6 | 0,1,4,7,10,14 |
| Bouadma (72) | 2010 | 8 | 14 | Diario |
| Branche (73) | 2015 | 2 | 2 | 2 al Ingreso |
| Christ-Crain (74) | 2004 | 2 | 2 | Ingreso y a las 6-24 horas |
| Christ-Crain (75) | 2006 | 5 | 5 | Ingreso y a las 6-24 horas, días 4,6 y 8 |
| Corti (76) | 2016 | 4 | 4 | Inicio, 3,5,7 días |
| De Jong (77) | 2016 | 8 | 14 | Al inicio y hasta el egreso |
| Deliberato (78) | 2013 | 3 | 6 | 0, 5,7 días y después cada 48 horas |
| Ding (79) | 2013 | 3 | 5 | Ingreso y cada 3 días |
| Hochraiter (80) | 2009 | 8 | 14 | Diario |
| Kristofferssen (81) | 2009 | 1 | 1 | Al Ingreso |
| Layios (82) | 2012 | 1 | 1 | Al Ingreso |
| Lima (83) | 2016 | 5 | 7 | Inicio y cada 2 días hasta los 11 días y a los 14 días |
| Najafi (84) | 2014 | 2 | 2 | 4-6 horas y otra a las 12 horas |
| Nobre (85) | 2009 | 8 | 9 | Inicio y diario hasta los 7 días, posteriormente a intervalos de 5 días |
| Ogasawara (66) | 2014 | 8 | 14 | Inicio del tratamiento antibiótico y diario |
| Schroader (86) | 2009 | 8 | 14 | Diario |
| Schuetz (67) | 2009 | 6 | 6 | Inicio, al máximo 24 horas, días 3,5, 7 y egreso |
| Shelahabi (87) | 2013 | 7 | 7 | Inicio y diario hasta los 7 días |
| Stolz (88) | 2007 | 2 | 2 | Inicio y otra más hasta las 24 horas |
| Stolz (89) | 2009 | 7 | 9 | Diario desde el día 2 hasta el día 10 |
| Tang (90) | 2013 | 2 | 2 | Inicio y reevaluación a las 6-12 horas |
| Verduri (68) | 2015 | 3 | 3 | Inicio y día 1 y 2 |
| Wang (91) | 2016 | 1 | 1 | Ingreso |

4.3 Construcción del modelo de decisión diseñado para el estudio

El modelo se basó en el abordaje propuesto por van der Maas(92), a partir del cual se adaptó para las necesidades propias del presente trabajo, en consecuencia, la estructura inicia con un nodo de decisión entre las dos alternativas a comparar, la estrategia de la terapia antibiótica guiada por procalcitonina contra el manejo estándar de la infección respiratoria aguda.

Posteriormente, continua con un nodo de probabilidad entre que el paciente sea calificado en la escala de severidad CURB-65 como grupo 2 y requiera ser hospitalizado, o sea calificado como grupo 3 y requiera manejo en Unidad de Cuidados Intensivos. Para finalmente tener en cada rama un nodo de probabilidad adicional, la posibilidad entre tener o no tener un evento adverso relacionado al antibiótico.

Siguiendo la historia natural de la enfermedad, continuaría un nodo de probabilidad hipotético de fallo terapéutico, en el cual el paciente responde al antibiótico o no responde y necesita escalamiento del antibiótico o ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos o procedimientos adicionales por complicaciones como el Empiema, sin embargo teniendo en cuenta la evidencia recopilada que no hay diferencias significativas ni en mortalidad ni en fallo terapéutico entre las dos estrategias(36), se asume igual probabilidad y no se contempla en el modelo, lo que es congruente con los demás abordajes en otras evaluaciones económicas que se han realizado(38-40).



Figura 4.3 Modelo operativo de árbol de decisión, costo efectividad de la procalcitonina en Infección Respiratoria Aguda.

4.3.1 Supuestos del modelo

1. Las dos alternativas tienen el mismo perfil de seguridad, dado por no diferencias en la tasa de tratamiento fallido (Ingreso a UCI, fallo terapéutico, mortalidad), en base en la revisión de literatura realizada(36).
2. Todos los pacientes categorizados en la CURB 65 como grupo 2 se hospitalizan,
3. Todos los pacientes categorizados como grupo 3, son ingresados a UCI(3).
4. Tratamiento antibiótico en grupo 2 fue de 8 días con una estancia hospitalaria de 9 días
5. Tratamiento antibiótico en grupo 3 fue de 10 días con una estancia hospitalaria de 14 días
6. El uso de la estrategia de la terapia antibiótica guiada por Procalcitonina no influencia la escala CURB-65 ni la decisión medica de hospitalizar en UCI o en pabellón general.
7. Tanto la probabilidad de ocurrencia como el manejo médico de un evento adverso atribuible al antibiótico es independiente de su sitio de hospitalización.

Tabla 4.3.1 Parámetros del modelo, con rangos y fuentes respectivas.

| Nombre del parámetro | Definición | Valor Base | Valor Mínimo | Valor Máximo | Fuente |
|----------------------|---|---------------|--------------|---------------|---|
| P_Hosp | Probabilidad de que un paciente sea ingresado a hospitalización general y no UCI | 0.71 | 0.66 | 0.76 | Peña 2019 |
| P_Ant_PCT | Probabilidad de tener un evento adverso relacionado al antibiótico en el brazo de la estrategia con Procalcitonina | 0.16 | 0.14 | 0.18 | Schuetz 2017 |
| P_Ant_Estandar | Probabilidad de tener un evento adverso relacionado al antibiótico en el brazo de la estrategia con manejo estándar | 0.22 | 0.20 | 0.24 | Schuetz 2017 |
| Hosp | Costo de la hospitalización en Pisos. | \$ 2,721,088 | \$ 2,240,896 | \$ 3,201,280 | SOAT 2020, Schuetz 2017 |
| UCI | Costo de la hospitalización en UCI | \$ 12,559,600 | \$10,343,200 | \$ 14,776,000 | SOAT 2020, Schuetz 2017 |
| Mx_Hosp | Costo del manejo médico infección respiratoria aguda en Grado II | \$ 218,309 | \$ 174,089 | \$ 672,864 | Montufar 2017, Peña 2019, Expertos Consultados |
| Mx_UCI | Costo del manejo médico infección respiratoria aguda en Grado II | \$ 399,667 | \$ 302,220 | \$ 847,707 | Montufar 2017, Peña 2019, Expertos Consultados |
| Dx_Hosp | Costo del manejo diagnóstico y paraclínico infección respiratoria aguda en Grado II | \$ 1,400,333 | \$ 1,153,215 | \$ 1,647,450 | SOAT 2020, Montufar 2017, Peña 2019, Expertos Consultados |
| Dx_UCI | Costo del manejo diagnóstico y paraclínico infección respiratoria aguda en Grado III | \$ 4,772,312 | \$ 3,930,140 | \$ 5,614,485 | SOAT 2020, Montufar 2017, Peña 2019, Expertos Consultados |
| Proc_Hosp | Costo de los procedimientos en infección respiratoria aguda en Grado II | \$ 171,638 | \$ 141,349 | \$ 201,927 | SOAT 2020, Montufar 2017, Peña 2019, Expertos Consultados |
| Proc_UCI | Costo de los procedimientos en infección respiratoria aguda en Grado III | \$ 2,382,431 | \$ 1,962,002 | \$ 2,802,860 | SOAT 2020, Montufar 2017, Peña 2019, Expertos Consultados |
| AB_Hosp | Costo por día del manejo antibiótico infección respiratoria aguda en Grado II | \$ 17,005 | \$ 14,428 | \$ 29,249 | Montufar 2017, Peña 2019, Expertos Consultados |
| AB_UCI | Costo por día del manejo antibiótico infección respiratoria aguda en Grado II | \$ 39,204 | \$ 33,397 | \$ 55,040 | Montufar 2017, Peña 2019, Expertos Consultados |
| Cost_PCT | Costo unitario de la Procalcitonina | \$ 120,305 | \$ 99,213 | \$ 161,821 | Cubo sispro Ministerio de Salud |
| N_PCT_HOSP | Numero de Procalcitoninas usadas por protocolo en Hospitalización | 3.50 | 2.00 | 7.25 | Schuetz 2017 |
| N_PCT_UCI | Numero de Procalcitoninas usadas por protocolo en UCI | 5.0 | 5.0 | 9.0 | Schuetz 2017 |
| Días_AB_HOSP | Reducción de días de antibiótico en Hospitalización | 3.02 | 2.62 | 3.41 | Schuetz 2017 |
| Días_AB_UCI | Reducción de días de antibiótico en Hospitalización | 1.44 | 0.88 | 1.99 | Schuetz 2017 |
| Tto_EA | Costo del manejo del evento adverso atribuible al antibiótico | \$ 855,962 | \$ 707,479 | \$ 1,008,328 | SOAT 2020, Montufar 2017, Peña 2023 |

Tabla 4.3.2. Valores de las distribuciones utilizadas en el modelo: A.

Distribuciones Beta. B. Distribuciones Log Normal

A

| Distribución Beta | Valor Base | | | Desviación | | |
|-------------------|------------|--------|--------|------------|---------|----------|
| | Valor Base | Mínimo | Máximo | Estándar | Alfa | Beta |
| P_Hosp | 0.71 | 0.66 | 0.76 | 0.026 | 224.640 | 91.754 |
| P_UCI | 0.29 | 0.24 | 0.34 | 0.026 | 91.754 | 224.640 |
| P_Ant_PCT | 0.16 | 0.14 | 0.18 | 0.010 | 206.524 | 1084.253 |
| P_Ant_Estandar | 0.22 | 0.20 | 0.24 | 0.010 | 362.570 | 1285.476 |

B

| Distribución Log Normal | | | | | |
|-------------------------|----------------|---------------|---------------|--------|----------|
| | Valor esperado | Mínimo | Máximo | μ | σ |
| Hosp | \$ 2,721,088 | \$ 2,240,896 | \$ 3,201,280 | 14.817 | 0.089 |
| UCI | \$ 12,559,600 | \$ 10,343,200 | \$ 14,776,000 | 16.346 | 0.089 |
| Mx_Hosp | \$ 218,309 | \$ 174,089 | \$ 672,864 | 12.294 | 0.338 |
| Mx_UCI | \$ 399,667 | \$ 302,220 | \$ 847,707 | 12.898 | 0.258 |
| Dx_Hosp | \$ 1,400,333 | \$ 1,153,215 | \$ 1,647,450 | 14.152 | 0.089 |
| Dx_UCI | \$ 4,772,312 | \$ 3,930,140 | \$ 5,614,485 | 15.378 | 0.089 |
| Proc_Hosp | \$ 171,638 | \$ 141,349 | \$ 201,927 | 12.053 | 0.089 |
| Proc_UCI | \$ 2,382,431 | \$ 1,962,002 | \$ 2,802,860 | 14.684 | 0.089 |
| AB_Hosp | \$ 17,005 | \$ 14,428 | \$ 29,249 | 9.741 | 0.177 |
| AB_UCI | \$ 39,204 | \$ 33,397 | \$ 55,040 | 10.577 | 0.125 |
| Cost_PCT | \$ 120,305 | \$ 99,213 | \$ 161,821 | 11.698 | 0.122 |
| Tto_EA | \$ 855,962 | \$ 707,479 | \$ 1,008,328 | 13.660 | 0.089 |
| Numero_HOSP | 3.50 | 2.00 | 7.25 | 1.253 | 0.322 |
| Numero_UCI | 5.0 | 5.0 | 9.0 | 1.609 | 0.147 |
| Días_AB_HOSP | 3.02 | 2.62 | 3.41 | 1.105 | 0.066 |
| Días_AB_UCI | 1.44 | 0.88 | 1.99 | 0.365 | 0.204 |

4.4 Análisis de Costo Efectividad

Los resultados de la búsqueda sistemática reportaron unos beneficios de la estrategia de uso de la procalcitonina para guiar el tratamiento antibiótico dentro de los que se destacan: el menor días de uso de antibióticos con una media de 2.43 días menos (IC 95% 2.15-2.71), una reducción significativa en los eventos adversos atribuibles al antibiótico, OR 0.68 (IC 95% 0.57-0.82), sin aumentar el riesgo de fallo terapéutico. El OR para fallo terapéutico 0.9 (IC 95% 0.8-1.01) y una mortalidad general en la cual la terapia guiada por procalcitonina resultó como factor protector siendo el resultado estadísticamente significativo, sin embargo dado el margen limítrofe (OR0.83 IC95% 0.70-0.99), podría no ser clínicamente relevante y resultando en valores no significativos al evaluar el desenlace por subgrupos.

En este sentido, se incorporaron todos los desenlaces relevantes con un nivel de evidencia a nivel de metaanálisis, el impacto en el modelo de la reducción en los días de antibiótico se incorporó a nivel de costos, la mortalidad se consideró similar para ambas estrategias, al igual que el desenlace de fallo terapéutico, dejando finalmente los eventos adversos asociados al antibiótico como desenlace tácito dentro del modelo, OR 0.97 (IC95%0,70-1.36) en hospitalización y OR de 0.88 (IC95%0.77-1.00)

4.4.1 Análisis de costo efectividad de la terapia guiada por Procalcitonina para Infección Respiratoria Baja.

En la figura 4.4 , se observa plano de costo efectividad de la terapia guiada por Procalcitonina contra el manejo estándar, resultando más costosa y más efectiva la intervención diagnóstica de la Procalcitonina.

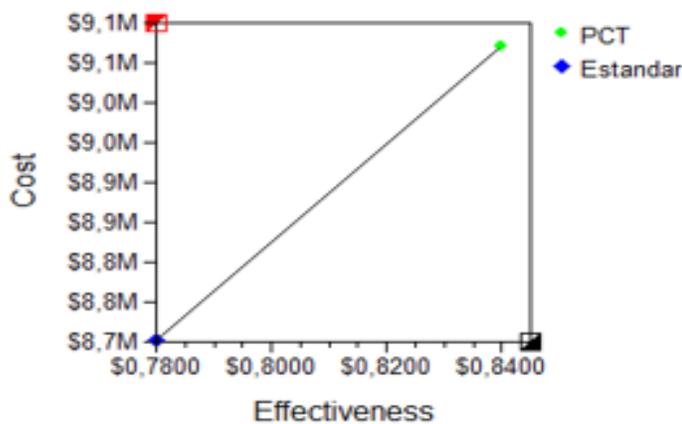


Figura 4.4.1 Plano de costo efectividad de la evaluación económica de la terapia antibiótica guiada por Procalcitonina.

La estrategia de guiar el manejo de la infección respiratoria baja por medio de la Procalcitonina tuvo un costo incremental de \$9.1 millones a partir de un costo del tratamiento estándar de \$8.7 Millones, y una efectividad de 0,84 de probabilidad de no sufrir un evento adverso atribuible al antibiótico, contra una efectividad del tratamiento estándar de 0,78. Resultando para el caso base, un costo efectividad incremental final de \$6,153,4749 (Ver Tabla 4.4.1).

Tabla 4.4.1. Resultados de la Costo Efectividad Incremental para el caso base, Terapia Guiada por Procalcitonina contra Tratamiento Estándar en Infección Respiratoria Baja.

| | Costos | Costos Incrementales | Efectividad | Efectividad Incremental | Costo Efectividad | C/E Incremental |
|----------|-------------|----------------------|-------------|-------------------------|-------------------|-----------------|
| Estándar | \$8,741.660 | | 0.78 | | \$11,207.257 | |
| PCT | \$9,110,869 | \$369,209 | 0.84 | 0.06 | \$10,846273 | \$6,153.479 |

4.4.2 Incertidumbre del modelo.

La incertidumbre del modelo fue evaluada por medio de un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, incorporando los valores medios de los parámetros con su rango de valores mínimos y máximos y las distribuciones de probabilidad con el cálculo de los parámetros de la distribución a partir de los límites de los valores encontrados.

4.4.2.1 Análisis de Sensibilidad Determinístico

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado incorporando todos los parámetros del modelo y su impacto en el mismo, simulando un valor de razón costo efectividad incremental a partir de cada valor límite de los rangos de cada parámetro y graficándolo de mayor a menor por valores de Beneficio Monetario Neto en el eje X. (Figura 4.4.2)

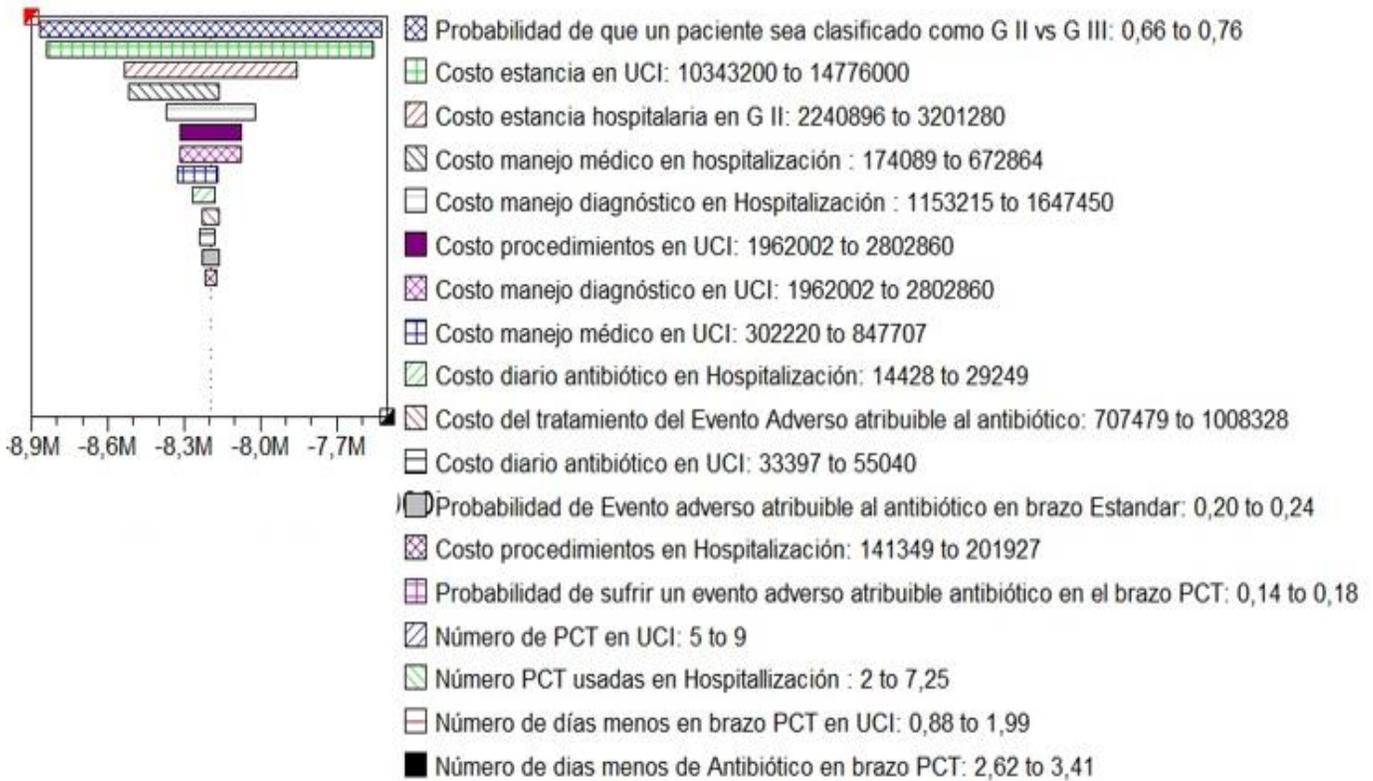


Figura 4.4.2. Diagrama de Tornado, análisis de Sensibilidad determinístico de la evaluación de la costo efectividad de la terapia guiada por Procalcitonina.

Los resultados evidenciaron que la variable más importante para la incertidumbre del modelo fue la probabilidad de que un paciente fuera clasificado como Grado 2 versus Grado 3, seguido por los parámetros de costos, como costo del tratamiento en grado 3 o manejo en UCI . Los parámetros con menos incertidumbre fueron los de Efectividad de la Procalcitonina como guía a la terapia antibiótica.

Como respuesta a los hallazgos del análisis de sensibilidad se exploró con más detalle a través de un análisis del subgrupo de hospitalización. En consecuencia, se realizó un análisis para solo la población hospitalizada en pisos o análoga y clasificada como CURB-65 2. Los resultados del análisis en esta población se pueden observar en la tabla 4.4.2 en los cuales la costó efectividad incremental se redujo a \$5,305,909 .

Tabla 4.4.2. Resultados de la Costo Efectividad Incremental para el caso base en población CURB 65 2, Terapia Guiada por Procalcitonina contra Tratamiento Estándar en Infección Respiratoria Baja.

| | Costos | Costos Incrementales | Efectividad | Efectividad Incremental | Costo Efectividad | C/E Incremental |
|----------|----------------|----------------------|-------------|-------------------------|-------------------|-----------------|
| Estándar | \$4,835,719.98 | | 0.78 | | \$6,199,641 | |
| PCT | \$5,154,074.52 | \$318,355 | 0.84 | 0.06 | \$6,135,803 | \$5,305,909 |

4.4.2.2 Análisis de Sensibilidad Probabilístico

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico incorporando a cada parámetro una distribución de probabilidad a partir del valor del caso base y los valores máximo y mínimo de cada parámetro. Para los parámetros de probabilidades como la probabilidad de ser clasificado Grado II o Grado III y la probabilidad de tener un evento adverso atribuible al antibiótico, se usaron distribuciones Beta previo cálculo de los parámetros Alfa y Beta

Para los parámetros de costos y de conteo se asignaron distribuciones log normal previo cálculo de los valores de Mu y Sigma de la distribución. Posteriormente se efectuó un análisis de Monte Carlo con 1000 simulaciones representadas en el plano de costo efectividad y una curva de aceptabilidad de las dos alternativas derivada a partir de las simulaciones.

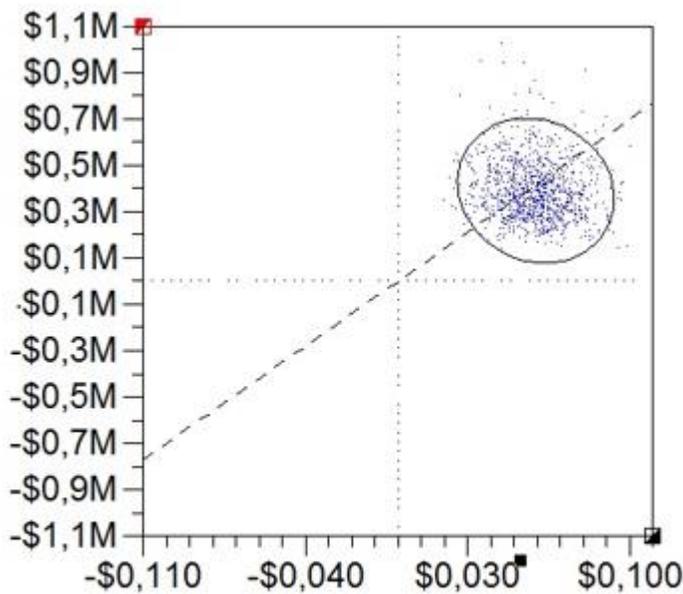


Figura 4.4.3. Diagrama de dispersión del análisis de sensibilidad probabilístico. Costo Efectividad de la Procalcitonina en Infección respiratoria Baja.

Tabla 4.4.3. Distribución por cuadrantes de la simulación de Montecarlo correspondiente al análisis de sensibilidad probabilístico.

| Cuadrante | Simulaciones | Porcentaje |
|-----------|--------------|------------|
| IC1 | 590 | 59.0 |
| IC4 | 410 | 41.0 |
| II | 0 | 0 |
| III | 0 | 0 |
| IV | 0 | 0 |

La nube de puntos de la simulación de Montecarlo, representando 1000 RCEI, se distribuyó en su totalidad en el cuadrante I el cual representa mayor efectividad y mayores costos de la intervención, ninguna simulación se ubicó en cuadrantes II III y IV, lo que se interpreta que casi con certeza no hay ninguna probabilidad de que ninguno de los comparadores sea dominante sobre el otro.

Para identificar una línea teórica de disponibilidad a pagar se calculó el valor del evento adverso atribuible al antibiótico más severo de los reportados en la revisión sistemática de Schuetz(36), en este sentido se usó el mismo procedimiento para calcular el costo de una enfermedad por *Clostridium Difficile*, de severidad alta. Se revisaron guías de práctica clínica para identificar los elementos generadores de costo en su manejo(93), y plataformas de evidencia clínica preevaluada como Dynamed(94) . Posteriormente se validó los resultados con expertos temáticos (Infectólogos) y se adaptó según concepto de estos.

Tabla 4.4.4 Costo de un evento tipo de enfermedad por *Clostridium Difficile* severa.
Colombia 2019

| Hospitalización adicional | | | | -15% | | -30% | | Uso Total | | | | | | | |
|--|--------|--------------------------------------|------------|------------|---------------------|--|--|--------------|---------------|----|-----------|----|-----------|----|-----------|
| | \$ | 390,400 | \$ | 331,840 | \$ | 273,280 | | | 10 | \$ | 3,318,400 | \$ | 2,732,800 | \$ | 3,904,000 |
| Medicamentos | | Costo por Unidad | | | Uso promedio al día | Uso total durante hospitalización | Costo Total durante la hospitalización | | | | | | | | |
| | Unidad | promedio | mínimo | máximo | | | promedio | mínimo | máximo | | | | | | |
| Metronidazol | mg | \$ 6.27 | \$ 4.37 | \$ 8.48 | \$ 1,500.00 | \$ 15,000.00 | \$ 93,999.75 | \$ 65,530.44 | \$ 127,227.93 | | | | | | |
| Vancomicina | mg | \$ 4.01 | \$ 3.51 | \$ 5.25 | \$ 1,000.00 | \$ 10,000.00 | \$ 40,060.29 | \$ 35,051.57 | \$ 52,492.80 | | | | | | |
| Dextrosa | ml | \$ 4.71 | \$ 4.18 | \$ 5.40 | \$ 400.00 | \$ 320.00 | \$ 1,506.72 | \$ 1,337.83 | \$ 1,729.40 | | | | | | |
| Solución Salina** | ml | \$ 4.42 | \$ 4.35 | \$ 4.44 | \$ 2,520.00 | \$ 10,080.00 | \$ 44,549.43 | \$ 43,888.32 | \$ 44,755.20 | | | | | | |
| Lactato de Ringer** | ml | \$ 2.87 | \$ 2.50 | \$ 4.48 | \$ 2,520.00 | \$ 10,080.00 | \$ 28,902.80 | \$ 25,228.30 | \$ 45,164.79 | | | | | | |
| Metoclopramida | mg | \$ 0.34 | \$ 0.29 | \$ 0.49 | \$ 30.00 | \$ 120.00 | \$ 40.46 | \$ 34.52 | \$ 58.40 | | | | | | |
| Hioscina | mg | \$ 52.41 | \$ 39.37 | \$ 69.77 | \$ 60.00 | \$ 240.00 | \$ 12,579.36 | \$ 9,449.20 | \$ 16,745.71 | | | | | | |
| Ondansetron | mg | \$ 23.32 | \$ 21.06 | \$ 36.12 | \$ 8.00 | \$ 6.00 | \$ 139.92 | \$ 126.33 | \$ 216.69 | | | | | | |
| Potasio | mequi | \$ 1.91 | \$ 1.73 | \$ 2.89 | \$ 72.00 | \$ 21.60 | \$ 41.28 | \$ 37.32 | \$ 62.37 | | | | | | |
| Paraclínicos | | Precio por tarifario SOAT por unidad | | | Frecuencia de uso | Valor Total por percentiles en Hospitalización | | | | | | | | | |
| | | -15% | -30% | | | -15% | -30% | | | | | | | | |
| Elisa Toxina A o B | \$ | 276,006 | \$ 234,605 | \$ 193,204 | 0.80 | \$ 187,684 | \$ 154,563 | \$ 220,805 | | | | | | | |
| Coprocultivo | \$ | 80,300 | \$ 68,255 | \$ 56,210 | 1.00 | \$ 68,255 | \$ 56,210 | \$ 80,300 | | | | | | | |
| Filmarray identificación múltiple por prueba molecular | \$ | 520,000 | \$ 442,000 | \$ 364,000 | 0.75 | \$ 331,500 | \$ 273,000 | \$ 390,000 | | | | | | | |
| PCR | \$ | 477,000 | \$ 477,000 | \$ 477,000 | 1.00 | \$ 477,000 | \$ 477,000 | \$ 477,000 | | | | | | | |
| Cuadro hemático | \$ | 25,100 | \$ 21,335 | \$ 17,570 | 5.00 | \$ 106,675 | \$ 87,850 | \$ 125,500 | | | | | | | |
| Creatinina | \$ | 23,300 | \$ 19,805 | \$ 16,310 | 8.00 | \$ 158,440 | \$ 130,480 | \$ 186,400 | | | | | | | |
| BUN | \$ | 12,100 | \$ 10,285 | \$ 8,470 | 8.00 | \$ 82,280 | \$ 67,760 | \$ 96,800 | | | | | | | |
| Glucemia | \$ | 15,100 | \$ 12,835 | \$ 10,570 | 5.00 | \$ 64,175 | \$ 52,850 | \$ 75,500 | | | | | | | |
| Electrolitos | \$ | 65,700 | \$ 55,845 | \$ 45,990 | 8.00 | \$ 446,760 | \$ 367,920 | \$ 525,600 | | | | | | | |
| Transaminasas | \$ | 52,600 | \$ 44,710 | \$ 36,820 | 1.00 | \$ 44,710 | \$ 36,820 | \$ 52,600 | | | | | | | |
| Bilirrubinas | \$ | 24,200 | \$ 20,570 | \$ 16,940 | 1.00 | \$ 20,570 | \$ 16,940 | \$ 24,200 | | | | | | | |
| Proteína C Reactiva | \$ | 15,100 | \$ 12,835 | \$ 10,570 | 4.00 | \$ 51,340 | \$ 42,280 | \$ 60,400 | | | | | | | |
| Hemocultivo | \$ | 71,800 | \$ 61,030 | \$ 50,260 | 2.10 | \$ 128,163 | \$ 105,546 | \$ 150,780 | | | | | | | |
| Filmarray identificación múltiple por prueba molecular | \$ | 520,000 | \$ 442,000 | \$ 364,000 | 0.30 | \$ 132,600 | \$ 109,200 | \$ 156,000 | | | | | | | |
| Ecografía Abdominal | \$ | 235,300 | \$ 200,005 | \$ 164,710 | 0.40 | \$ 80,002 | \$ 65,884 | \$ 94,120 | | | | | | | |
| TAC Abdomen | \$ | 178,400 | \$ 151,640 | \$ 124,880 | 0.75 | \$ 113,730 | \$ 93,660 | \$ 133,800 | | | | | | | |
| Total | | | | | | \$ 6,034,104 | \$ 5,051,447 | \$ 7,042,258 | | | | | | | |

De esta manera se identificó una disponibilidad a pagar máxima teórica de entre 5 a 7 millones de pesos y dividió las simulaciones en el cuadrante I, en un 59% de simulaciones costo efectivas y un 41% no costo efectivas

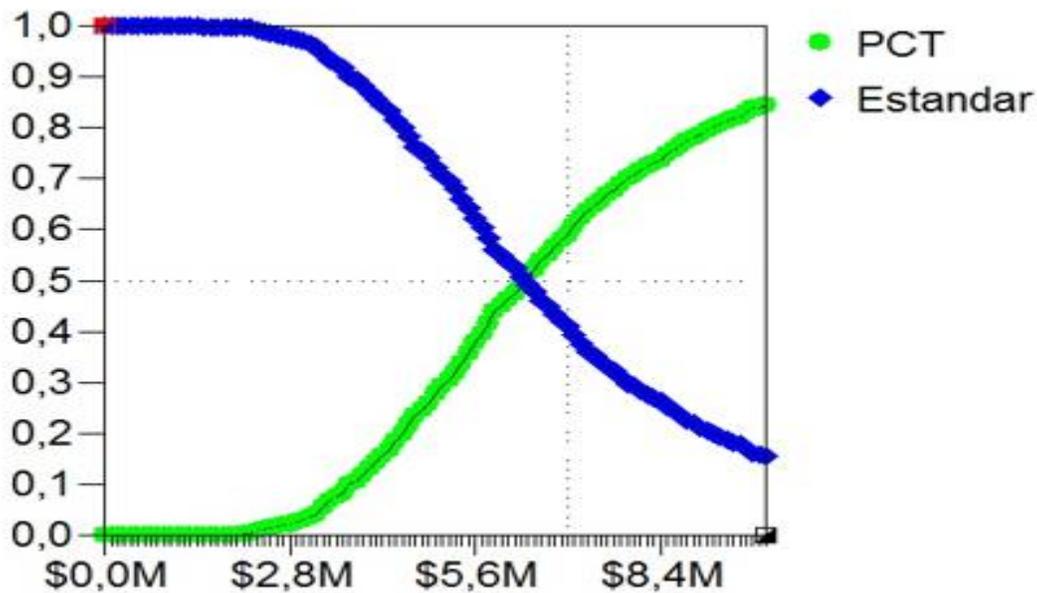


Figura 4.4.4. Curva de aceptabilidad del análisis de sensibilidad probabilístico. Costo Efectividad de la Procalcitonina en Infección respiratoria Baja.

La curva de aceptabilidad de la tecnología en salud extendida hasta los 9 millones de pesos de disponibilidad a pagar nos describe el punto de indiferencia a partir de los 6 millones de pesos y preferencia por la tecnología (Procalcitonina) de ese valor de disponibilidad a pagar en adelante.

4.4.2.3 Análisis de Sensibilidad por fuente de Efectividad

Se realizó un análisis de sensibilidad por las fuentes de eficacia, en este sentido se revisaron los cuatro metaanálisis que arrojaron los resultados de la búsqueda sistemática de la literatura y se contrastó cómo se afecta el modelo y los resultados del RCEI para el caso base y el porcentaje de distribución de la simulación de Montecarlo por cuadrantes, para cada una de las fuentes de efectividad de la terapia guiada por Procalcitonina.

Tabla 4.4.5. Desenlaces de efectividad y seguridad de los metaanálisis identificados en la búsqueda sistemática de la literatura.

| Metaanálisis: | Mortalidad | | | Fallo terapéutico | | | Eventos adversos atribuibles al Antibiótico | | | Número de días de antibiótico | | | Número de días de Hospitalización | | |
|--------------------|------------|-------|------|-------------------|-------|------|---|-------|------|-------------------------------|-------|-------|-----------------------------------|-------|------|
| | RR | IC95% | | RR | IC95% | | Mediana | IC95% | | Mediana | IC95% | | Mediana | IC95% | |
| Schuetz 2017* | 0.83 | 0.7 | 0.99 | 0.9 | 0.8 | 1.01 | 0.68 | 0.57 | 0.82 | -2.43 | -2.71 | -2.15 | -0.19 | -0.96 | 0.58 |
| Mathiuoudakis 2017 | 0.99 | 0.58 | 1.69 | 0.81 | 0.62 | 1.06 | | | | -3.83 | -4.32 | -3.35 | -0.76 | -1.95 | 0.43 |
| Ni 2019 | 1.07 | 0.77 | 1.49 | 0.85 | 0.66 | 1.09 | | | | -2.6 | -4.48 | -0.72 | -0.1 | -0.98 | 0.79 |
| Li 2019 | 1.05 | 0.72 | 1.55 | 1.12 | 0.82 | 1.53 | 1.33 | 0.79 | 2.23 | -1.34 | -2.83 | 0.16 | -0.36 | -1.36 | 0.64 |

*Medida de asociación OR

Los resultados de los diferentes estudios fueron consistentes en el desenlace de mortalidad, fallo terapéutico y número de días de hospitalización indicando no diferencias significativas entre el uso de la terapia antibiótica guiada por procalcitonina y el manejo estándar de la infección respiratoria baja.

En los desenlaces de número de días de antibiótico también fueron consistentes demostrando que el uso de la Procalcitonina disminuye los días promedios de antibiótico, excepto en el estudio de Li 2019(95) en que los resultados no fueron

estadísticamente significativos. Los estudios de Mathioudakis 2017 y Ni 2019 no reportaron Eventos Adversos atribuibles al antibiótico(35,96).

Los desenlaces reportados por cada Metaanálisis se incorporaron en el modelo de costo efectividad construido y se evaluaron los resultados en cada hipotético escenario, evaluando como se afecta la costo efectividad para el caso base y el impacto en los costos incrementales

Tabla 4.4.6. Análisis de sensibilidad de la fuente de efectividad para la costo efectividad de la Procalcitonina en Infección Respiratoria Baja.

| | RCEI Caso base | Costos Incrementales |
|-------------------|----------------|----------------------|
| Shuetz 2017 | \$6153479 | \$493714 |
| Mathioudakis 2017 | \$5990486 | \$359429 |
| Ni 2019 | \$6237994 | \$374279 |
| Li 2019 | \$6761181 | \$405671 |

Los resultados del análisis de sensibilidad demostraron que con los desenlaces reportados por Mathioudakis el RCEI baja hasta los \$5,990,486; el caso contrario fue el trabajo de Li 2019, en el cual el RCEI se elevó hasta los \$6,761,181..

5. Discusión

El uso de la Procalcitonina como guía de la terapia antibiótica en pacientes que cursan con una infección respiratoria aguda tiene una buena evidencia en la literatura, en lo que respecta a su perfil de seguridad, en donde no es predisponente de mayor mortalidad o fracaso terapéutico. Igualmente, tiene un perfil de eficacia sólido, al disminuir los días del tratamiento antibiótico y los eventos adversos atribuibles a la terapia antibiótica.

En su aspecto económico, la Procalcitonina en Infección Respiratoria Aguda tiene una probabilidad intermedia (59%) de ser costo efectiva en el mejor escenario posible, (disponibilidad a pagar máxima de 7 millones basados en el costo de un evento de enfermedad por *C Difficile*), en el escenario más conservador de disponibilidad a pagar, que se estableció como el máximo valor de un evento adverso promedio atribuible al antibiótico y que corresponde a un millón de pesos, la probabilidad de costo efectividad disminuye a menos del 5% (Figura 4.4.4).

La efectividad de la Procalcitonina en su desenlace en días de antibiótico es mayor en pacientes hospitalizados en urgencias que en la población con ingreso a cuidado intensivo, y la evidencia existente a la disminución de eventos adversos atribuibles al antibiótico corresponde a estudios en hospitalización. Por las dos anteriores razones, el perfil de costo efectividad en los dos subgrupos es muy diferente siendo

más probable de ser costo efectivo en la población con ingreso a Hospitalización general.

De la incertidumbre del modelo se destacan dos puntos relevantes: el primero refuerza el argumento de una mayor costo efectividad en la población en hospitalización general, al ser la variable de ser hospitalizado en pabellón general vs UCI, el parámetro con mayor incertidumbre en el modelo.

El segundo punto es que en términos generales las variables de costos fueron las de mayor contribución en la incertidumbre en el modelo, en especial, los costos de la estancia tanto en pabellón general como en UCI, y los costos del manejo médico y diagnóstico en hospitalización, por lo que la generalización de los resultados no se recomienda en aquellos contextos en los que los costos del manejo difieran ostensiblemente de los reportados en este trabajo.

Con respecto a los reportes de costo efectividad para la tecnología en la literatura, el trabajo de Harrison en 2015 (39), en el que se evaluó la estrategia de la guía del antibiótico por Procalcitonina en sospecha de infecciones bacterianas y sepsis, encontró que la estrategia de Procalcitonina era dominante contra la terapia estándar. Sin embargo, el estudio es basado en el supuesto de que la Procalcitonina reduciría un evento severo como la Nefrotoxicidad sin aportar evidencia de esto último, más allá de trabajos observacionales que reportaron que algunos antibióticos producen Nefrotoxicidad(97).

El trabajo de Mewes de 2019(40), comparó la estrategia de guiar la terapia antibiótica con la Procalcitonina en Infección Respiratoria Baja y Sepsis, en este trabajo encontraron que la intervención generaba mayor efectividad y menores costos que la terapia estándar, No obstante, los autores trabajaron con las siguientes premisas: La Procalcitonina genera menores días de estancia hospitalaria, menores días de estancia en UCI y menores días de ventilación mecánica; todo lo anterior basado en estudios primarios (observacionales y

ensayos clínicos). Supuestos que no están soportadas por evidencia de mayor nivel referenciada en el presente estudio.

En el mismo sentido el trabajo de Michaelidis y cols (38) de 2014, en el que evaluó la costo efectividad de la Procalcitonina como guía del manejo antibiótico en el cual su desenlace de interés era la prescripción de antibiótico evitada, encontró un 58.4% de simulaciones en donde la terapia guiada por Procalcitonina era costo efectiva. Sin embargo, sus fuentes de efectividad fueron dos estudios primarios y el autor reconoce como importante la incertidumbre que se encuentran en sus medidas de efectividad.

En resumen, la literatura es consistente en afirmar que la procalcitonina es costo efectiva en la mayoría de escenarios, e inclusive dominante sobre la terapia estándar; no obstante, cuando se profundiza en los métodos de las evaluaciones se observa que sus fuentes de efectividad, en el mejor de los casos, son estudios primarios, lo que debilita las conclusiones de estos estudios. Algunos supuestos fuertes, como los de la disminución de días de hospitalización y disminución de falla renal inducido por el antibiótico, no tienen sustento en los ensayos clínicos y metaanálisis de la intervención.

Otras preocupaciones de índole metodológico han sido advertidas con respecto a la evidencia actual de la Procalcitonina, se cuestiona, por ejemplo, que la procalcitonina en la mayoría de los estudios no se compara contra el mejor tratamiento posible sino contra el tratamiento estándar que el médico o la institución decida instaurar para cada paciente. Lo que también genera cuestionamientos con respecto a la heterogeneidad de tratamiento en el grupo control(98). Este fenómeno se ve reflejado más específicamente en la duración del antibiótico en el grupo control, se puede observar como la duración del tratamiento en este brazo es sistemáticamente mayor a lo que recomiendan las guías de práctica clínica lo que demuestra una vez más una brecha entre la evidencia y la práctica diaria en este aspecto (98).

Si se toma en cuenta también, que cuando se revisa la evidencia de los tratamientos antibióticos acortados en infecciones respiratorias agudas, se encuentran resultados en términos de seguridad y efectividad muy similares a los del tratamiento guiado por procalcitonina (99), lo que apoya aún más la incertidumbre de si efectivamente la procalcitonina ha sido comparada en la literatura contra el mejor tratamiento disponible para los pacientes.

De igual manera, otros aspectos como la efectividad de la procalcitonina en condiciones donde el biomarcador se ve afectado en su interpretación como la falla renal y la injuria repetida (100,101), y el elevado porcentaje de falsos negativos reportados en los estudios clínicos, despiertan también preocupación sobre la interpretabilidad de la evidencia actual en Procalcitonina(98).

En lo que respecta a las limitaciones del estudio, el presente trabajo recopiló la mejor evidencia disponible de la literatura, obteniendo finalmente los parámetros de efectividad de metaanálisis que a su vez integro los resultados provenientes de ensayos clínicos controlados. No obstante, esta aproximación no alcanza a capturar un potencial beneficio en la reducción de la resistencia bacteriana a nivel institucional. En el mismo sentido, los resultados de la búsqueda de la evidencia sugieren una potencial disminución de la mortalidad en UCI, aunque no significativa, se recomienda seguir vigilando la evidencia en este aspecto.

Otra limitación importante, corresponde a la incertidumbre en el modelo, los parámetros de costos fueron los de mayor incertidumbre, lo que limita la validación externa de los resultados en otros contextos en donde los costos de los antibióticos o la Procalcitonina sean significativamente diferentes a los presentados en este trabajo. Finalmente, es importante tomar en cuenta que no existe hasta nuestro mejor conocimiento, evidencia de alto nivel en el país con respecto a la terapia antibiótica guiada por Procalcitonina, y dada la heterogeneidad propia del perfil de

resistencia bacteriana, se considera una limitación no poder contrastar la literatura internacional con evidencia local en la efectividad de la intervención.

6. Conclusiones.

La procalcitonina como guía de la terapia antibiótica tiene una probabilidad intermedia de ser costo efectiva en el escenario menos conservador, teniendo un mejor perfil de costo efectividad en el paciente con ingreso a hospitalización versus el paciente con ingreso a UCI.

Los parámetros que mayor incertidumbre generaron en el modelo fueron los de costos, por lo que se recomienda repetir este ejercicio en aquellos escenarios en donde los costos en el manejo de la infección respiratoria aguda, o los costos de los antibióticos o de la procalcitonina difieran importantemente con respecto a los presentados en este estudio.

La evidencia de la procalcitonina es entre moderada a alta, de acuerdo con el sistema GRADE en los desenlaces de fallo terapéutico y mortalidad. Igualmente, en desenlaces de efectividad, hay una evidencia moderada para reducción de eventos adversos atribuibles al antibiótico y alta para la reducción de número de días de antibiótico. Sin embargo, son pocos los estudios primarios que intentan comparar la estratégica contra el mejor tratamiento disponible, sino que es comparada en su mayoría, contra el tratamiento estándar que varía de manera importante con los días de antibiótico recomendado por las guías.

Por lo tanto, considerando el perfil de costo efectividad y su evidencia en la literatura, no se recomienda el uso de la procalcitonina por protocolo como guía de

la terapia antibiótica, sino un uso personalizado de acuerdo con la clínica de cada paciente, de tal manera que se permita optimizar su adecuado perfil de seguridad y eficacia con sus costos. Dentro de las recomendaciones, también se debe promulgar por su uso en el escenario del paciente hospitalizado más que en el paciente en UCI.

A. Anexo: Registro sanitario de la tecnología en Colombia.

| Registro sanitario | Expediente Sanitario | Nombre Comercial | Fecha Vencimiento | Titular del registro |
|-----------------------|----------------------|--|-------------------|--|
| INVIMA 2010RD-0001803 | <u>20026070</u> | 1.PROCALCITONINA (PCT) BRAHMS | 9/30/2021 | SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC. |
| INVIMA 2010RD-0001803 | <u>20026070</u> | 2. CONTROL QC PROCALCITONINA (PCT) BRAHMS | 9/30/2021 | SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC. |
| INVIMA 2015RD-0003154 | <u>20089564</u> | I-CHROMA PCT (PROCALCITONINA) | 3/2/2025 | DISTRIBUIDORA Y COMERCIALIZADORA DIZAR LTDA. |
| INVIMA 2016RD-0003904 | <u>20115546</u> | PROCALCITONINA PCT | 11/16/2026 | GUANGZHOU WONDFO BIOTECH CO. LTD. |
| INVIMA 2017RD-0004168 | <u>20124968</u> | VIDAS B.R.A.H.M.S. PCT (PROCALCITONINA HUMANA) | 4/17/2027 | BIOMERIEUX S.A |
| INVIMA 2017RD-0004193 | <u>20125289</u> | PROCALCITONIN ASSAY (PROCALCITONINA) | 4/25/2027 | ANALISIS TECNICOS LTDA. |
| INVIMA 2017RD-0004193 | <u>20125289</u> | PROCALCITONIN CALIBRATOR SET (PROCALCITONINA CALIBRADORES) | 4/25/2027 | ANALISIS TECNICOS LTDA. |
| INVIMA 2017RD-0004193 | <u>20125289</u> | PROCALCITONIN CONTROL SET (PROCALCITONINA CONTROLES) | 4/25/2027 | ANALISIS TECNICOS LTDA. |
| INVIMA 2017RD-0004306 | <u>20128524</u> | ELECSYS BRAHMS PCT (PROCALCITONINA) | 6/28/2027 | ROCHE DIAGNOSTICS GMBH |

B. Anexo: Reporte de búsqueda en bases electrónicas.

| Reporte de búsqueda electrónica #1 | | |
|-------------------------------------|--|------------|
| Tipo de Búsqueda | Nueva | |
| Bases de datos | Medline | |
| Plataforma | Pubmed Central | |
| Fecha | 11/5/2021 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2000-2021 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguno | |
| Otros limites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (Resultados) | No Términos de búsqueda | Resultados |
| | 1 Procalcitonin [MeSH Major Topic] OR Calcitonin [Title/Abstract] OR Procalcitonin [Title/Abstract] OR ProCT [Title/Abstract] | 8716 |
| | 2 "respiratory tract infections"[MeSH Major Topic] OR "pneumonia"[MeSH Major Topic] OR Bronchitis OR 'chronic obstructive pulmonary disease', OR 'ventilator-associated pneumonia' OR 'Acute Bronchitis' OR 'asthma exacerbation' OR 'exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease' OR COPD | 178292 |
| | 3 Meta-analysis [Publication Type] OR 'systematic review' [Publication Type] OR ('randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial') OR randomized. [Title/Abstract]. OR randomised. [Title/Abstract]. OR drug therapy OR randomly [Title/Abstract]. OR trial [Title/Abstract]. | 1253429 |
| | 4 #1 AND #2 AND #3 | 478 |
| Reporte de búsqueda electrónica #2 | | |
| Tipo de Búsqueda | Nueva | |
| Bases de datos | Embase | |
| Plataforma | Elsevier | |

| | | |
|-------------------------------------|--|------------|
| Fecha | 13/5/2021 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2000-2021 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguno | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (Resultados) | No Términos de búsqueda | Resultados |
| | 1 procalcitonin'/mj OR calcitonin:ti,ab OR Procalcitonin:ti,ab OR ProCT:ti,ab | 48645 |
| | 2 lower respiratory tract infection'/mj OR 'pneumonia'/mj OR Bronchitis OR 'chronic obstructive pulmonary disease' OR 'ventilator-associated pneumonia' OR 'Acute Bronchitis' OR 'Exacerbation of asthma' OR 'exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease' OR COPD | 239916 |
| | 3 meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR randomized:ti,ab OR randomised.:ti,ab OR drug therapy:ti,ab OR randomly:ti,ab OR trial:ti,ab | 2856166 |
| | 4 #1 AND #2 AND #3 | 317 |

Reporte de búsqueda electrónica #3

| | | |
|-------------------------------------|---------------------|---|
| Tipo de Búsqueda | Nueva | |
| Bases de datos | Colección Cocharane | |
| Plataforma | Central Cochrane | |
| Fecha | 13/5/2021 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2000-2021 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguno | |
| Otros limites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (Resultados) | No | Términos de búsqueda |
| | | Resultados |
| | 1 | mh ^"procalcitonin"] OR calcitonin:ti,ab,kw OR Procalcitonin:ti,ab,kw OR ProCT:ti,ab,kw 35 |
| | 2 | [mh ^"lower respiratory tract infection"] OR [mh ^"pneumonia"] OR Bronchitis:ti,ab,kw OR "chronic obstructive pulmonary disease":ti,ab,kw, OR "ventilator-associated pneumonia" ti,ab,kw, OR "Acute Bronchitis" ti,ab,kw, OR "Exacerbation of asthma" ti,ab,kw, OR "exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease" ti,ab,kw, OR COPD ti,ab,kw, 2471 |
| | 4 | #1 AND #2 27 |

C. Anexo: Características de los estudios incluidos.

| Características | Shuetz 2017 |
|---|---|
| Tipo de revisión | Revisión sistemática y metaanálisis de estudios de intervención diagnóstica |
| Población | Pacientes adultos con infección respiratoria aguda incluyendo Neumonía adquirida en la comunidad, Neumonía asociada al cuidado de la salud, Neumonía asociada a ventilador, bronquitis aguda, exacerbación del asma o exacerbación del EPOC o infecciones respiratorias del tracto superior como gripa común, rinosinusitis, faringitis, tonsilitis o otitis media |
| Subgrupos | Por escenario clínico y tipo de IRA |
| Condición objetivo de la revisión | Infección respiratoria aguda que requiera hospitalización o ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos |
| Intervención | Uso de la procalcitonina para tomar la decisión de iniciar antibioticoterapia o para la suspensión del tratamiento antibiótico ya instaurado |
| Comparador | Tratamiento estándar sin uso de la Procalcitonina |
| Desenlaces | Desenlaces hasta los 30 días: Mortalidad por todas las causas, Fallo terapéutico en el escenario específico, para el manejo ambulatorio, se definió como muerte, hospitalización, empiema, meningitis, recurrencia o empeoramiento de la infección, o persistencia de síntomas a los 30 días. Para el manejo hospitalario, se definió como muerte, admisión a UCI, re hospitalización posterior a egreso, complicaciones asociadas como empiema, Síndrome de dificultad respiratoria aguda y recurrencia o empeoramiento de la infección hasta los 30 días de seguimiento. En el escenario de cuidados intensivos se definió como muerte o empeoramiento de la infección. |
| Número de estudios (Diseño y pacientes incluidos) | Se incluyeron ECA s comparando la estrategia de iniciar o discontinuar antibióticos basados en los niveles de procalcitonina, con un brazo de comparación con tratamiento estándar sin conocimiento de los niveles de procalcitonina. Se obtuvieron 26 estudios con datos individuales para un total de 6708 participantes. |
| Bases de datos consultadas | Central Cochrane, Medline, EMBASE, Clinical trials |
| Fuentes de literatura gris | |
| Fecha de búsqueda | 12 de abril de 2017 |

| | |
|-----------------------------------|--|
| Rango de fecha de búsqueda | 1966 a 2017 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguno |
| Otros límites empleados | |
| Calidad de los estudios primarios | Herramienta de sesgos de Cochrane El riesgo de sesgos fue mayoritariamente bajo para la generación de la secuencia aleatoria el ocultamiento de la asignación, desenlaces incompletos y reporte selectivo. No fue claro para el secamiento del personal en todos los estudios y fue mayoritariamente alto para el secamiento de la evaluación de los desenlaces. |
| Fuentes de financiación | National Institute for Health Research, a través de la subvención Cochrane 16-72-15 |
| Conclusiones | El uso de la procalcitonina para guiar el inicio y la duración del tratamiento antibiótico disminuyó la mortalidad, el consumo de antibióticos y los eventos adversos relacionados a los antibióticos. Los resultados fueron similares en los diferentes escenarios clínicos y tipo de infección respiratoria aguda. |

| Características | Mathioudakis 2017 |
|---|---|
| Tipo de revisión | Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y cuasi aleatorizados |
| Población | Pacientes con exacerbación aguda de EPOC definido como un deterioro súbito en los síntomas de los pacientes más allá de la variación normal del día. |
| Subgrupos | Estudios con bajo riesgo de sesgos, estudios con confirmación del diagnóstico de EPOC por espirometría, alta adherencia al protocolo de PCT, y por duración del seguimiento. |
| Condición objetivo de la revisión | Exacerbación aguda del EPOC definida como un deterioro en los síntomas del paciente más allá de la variación diaria. |
| Intervención | Protocolo basado en oro calcitonina para guiar la decisión del inicio o no de antibiótico, o el interrupción temprana del esquema antibiótico. |
| Comparador | Protocolo estándar sin uso de la Procalcitonina. |
| Desenlaces | Desenlaces principales: tratamiento fallido medido por el índice de exacerbación y definido como deterioro en los síntomas, no mejoría, ingreso a UCI o muerte hasta las 3 semanas. Duración de la hospitalización por el índice de exacerbación. Desenlaces secundarios: exposición a antibióticos por el índice de exacerbación, prescripción de antibióticos después de una conducta inicial de no antibioticoterapia, tasa de re exacerbación, tasa de readmisión y mortalidad en largo plazo. |
| Número de estudios (Diseño y pacientes incluidos) | Se incluyeron 8 ensayos clínicos correspondiendo a 1062 pacientes, 5 estudios reclutaron pacientes exclusivamente con EPOC, los demás estudios reclutaron pacientes con infección respiratoria baja. 4 estudios tuvieron un tiempo de seguimiento de 6 meses como un estudio tuvo el tiempo de seguimiento de la hospitalización y los demás entre 4 a 6 semanas. |
| Bases de datos consultadas | Central Cochrane, The Cochrane Library, Medline , EMBASE, WHO Clinical Trials Platform ICTRP, |
| Fuentes de literatura gris | Consultaron los registros de la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Americana de Tórax. |
| Fecha de búsqueda | Julio 19 de 2016 |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin información |
| Restricciones de lenguaje | Sin información |
| Otros limites empleados | Sin información |

Calidad de los estudios primarios

Se realizó evaluación basada en dominios: generación de la secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, seguimiento de los participantes y el personal, seguimiento de la evaluación del desenlace, días al seguimiento, reporte selectivo y otras fuentes de sesgo. Se consideró que los estudios tenían alto riesgo de sesgo en general, dado por sesgo de detección y de seguimiento debido al no secuestro de la evaluación del desenlace. Adicionalmente 3 de los estudios fueron cuasi aleatorizados incrementando el riesgo de sesgo de selección.

Fuentes de financiación

Fellowship in Guidelines Methodology por la Sociedad Europea Respiratoria (MTF 2015-01)

Conclusiones

Los resultados sugieren que la procalcitonina como guía para el inicio o interrupción del tratamiento antibiótico en exacerbaciones agudas del EPOC, es efectiva y segura. La calidad de la evidencia disponible es baja a moderada debido principalmente a limitaciones metodológicas y pequeños tamaños de muestra.

| Características | Ni 2019 |
|---|---|
| Tipo de revisión | Revisión sistemática y metaanálisis, de estudios de intervención y de estudios diagnósticos |
| Población | Pacientes con exacerbación aguda del EPOC, hospitalizados o en sala de emergencia |
| Subgrupos | Análisis de subgrupos por pacientes que ingresaron a UCI |
| Condición objetivo de la revisión | Exacerbación aguda del EPOC. |
| Intervención | Niveles de Procalcitonina en diagnóstico de infección bacteriana o para guiar el inicio o la interrupción del antibiótico en pacientes con exacerbación del EPOC |
| Comparador | Protocolo estándar definido como la decisión de uso de antibiótico basado en el concepto del médico y la clínica del paciente pero no, Procalcitonina. |
| Desenlaces | <p>El desenlace principal fue la precisión diagnóstica de la Procalcitonina para diagnóstico de infección bacteriana, en exacerbaciones del EPOC, en los estudios de intervención el desenlace principal fue fallo en el tratamiento definido como deterioro de los síntomas, no mejoría o muerte hasta las 4 semanas. La duración de la hospitalización por el índice de exacerbación.</p> <p>Desenlaces secundarios: exposición a antibióticos por el índice de exacerbación, prescripción de antibióticos después de una conducta inicial de no antibioticoterapia, tasa de re exacerbación, tasa de readmisión y mortalidad en largo plazo.</p> |
| Número de estudios (Diseño y pacientes incluidos) | Se incluyeron 23 estudios la síntesis cuantitativa, 8 estudios diagnósticos correspondiendo a 733 pacientes. de los estudios de intervención 9 eran ensayos clínicos controlados y 4 estudios de cohortes que corresponden a 2571 pacientes. |
| Bases de datos consultadas | Pubmed, EMBASE y Librería Cochrane |
| Fuentes de literatura gris | Consultaron los registros de la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Americana de Tórax. |
| Fecha de búsqueda | Enero 31 de 2019 |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin información |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna restricción fue aplicada |
| Otros límites empleados | Sin información |

Calidad de los estudios primarios

La herramienta QADAS se usó para la evaluación de los estudios diagnóstico; la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane y el puntaje de Jadad fueron usados para los ensayos clínicos, finalmente la herramienta Newcastle Ottawa se utilizó para los estudios de cohortes. Los estudios diagnósticos tuvieron un puntaje en la herramienta QADAS entre 9 y 12 sugiriendo de moderada a alta calidad. el riesgo de sesgo en la generación de la secuencia aleatoria pérdidas al seguimiento, y reporte selectivo fue bajo en la mayoría de los estudios. Se consideró alto riesgo de sesgos para el seguimiento de los participantes, el personal y la evaluación de los desenlaces. Ejecutó una regresión de Egger para evaluar el riesgo de sesgos de publicación, dando como resultado no significativo.

Fuentes de financiación

Financiamiento por el Hospital Universitario de la Universidad de Pekín y el ministerio de ciencia y tecnología .

Conclusiones

El meta análisis sugiere la pro calcitonina ofrece una moderada capacidad para identificar infecciones bacterianas en pacientes con exacerbación aguda del EPOC, el desarrollo de protocolos pasados en nivel de procalcitonina para el inicio o la discontinuación del antibiótico podrían reducir la administración innecesaria de antibióticos. Sin embargo en pacientes con exacerbación aguda del EPOC que requieran admisión a UCI, la procalcitonina puede tener bajo valor diagnóstico y la estrategia de la terapia guiada por procalcitonina podría no ser tan efectiva y segura en reducir la exposición al antibiótico.

| Características | Li 2019 |
|---|---|
| Tipo de revisión | Revisión sistemática y metaanálisis, de ensayos clínicos controlados |
| Población | Pacientes adultos con exacerbación del EPOC, con diagnóstico basado en las guías GOLD |
| Subgrupos | Se reporta análisis de sensibilidad excluyendo artículos con potencial sesgo en el desenlace principal el cual fue la prescripción de antibiótico. |
| Condición objetivo de la revisión | Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) |
| Intervención | Terapia antibiótica guiada por Procalcitonina. |
| Comparador | Tratamiento antibiótico estándar |
| Desenlaces | El desenlace principal fue prescripción de antibiótico, como desenlace secundario, se evalúan mortalidad, éxito clínico, readmisión y exacerbación en el seguimiento y duración de la hospitalización. |
| Número de estudios (Diseño y pacientes incluidos) | Se obtuvieron 8 estudios para un total de 681 pacientes, todos los estudios correspondieron a ensayos clínicos |
| Bases de datos consultadas | Pubmed, EMBASE , Librería Cochrane, Web of Knowledge y Clinical Trials |
| Fuentes de literatura gris | Sin información |
| Fecha de búsqueda | Febrero de 2019 |
| Rango de fecha de búsqueda | Enero de 1950 a Febrero de 2019 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna restricción fue aplicada |
| Otros límites empleados | Sin información |
| Calidad de los estudios primarios | Se evaluó la calidad metodológica con la herramienta de riesgos de sesgos de Cochrane, y se evaluó de manera independiente por dos autores, resolviendo discrepancias por consenso. Los autores reportan puntajes variados de la herramienta Cochrane en los estudios. En cuanto al sesgo de publicación, las pruebas de Begg y Egger no evidenciaron posible sesgo, sin embargo la prueba "Trim and Fill" identificó un posible estudio faltante al lado derecho del diagrama de embudo. |
| Fuentes de financiación | Financiamiento por el Fondo en Innovación doctoral de la Universidad de Medicina Tradicional China de Heilongjiang. |
| Conclusiones | Los resultados sugieren que el uso de Procalcitonina en exacerbación con EPOC, puede ser efectiva en reducir prescripción de antibióticos y demostró similar eficacia y seguridad para otros parámetros . Sin embargo no disminuyo exposición del antibiótico o prescripción de antibiótico después del egreso. |

D. Anexo: Evaluación crítica de los estudios por medio de la herramienta AMSTAR 2

Shuetz-2017

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

Si

Población
Intervención
Comparación
Resultado (Outcome)

Opcional

Ventana temporal de seguimiento

Si, se menciona la población en el capítulo de "Tipos de estudios" y "Tipos de participantes", la intervención es definida en el capítulo "Tipos de intervenciones", y los desenlaces son definidos en el capítulo "Tipos de medición de desenlaces", sin embargo el comparador es mencionado muy someramente en el capítulo de "Tipos de estudios"

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

Si Parcial

Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:

Pregunta(s) de la revisión

Una estrategia de búsqueda
Criterios de inclusión / exclusión
Evaluación del riesgo de sesgo

Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:

Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y

Un plan para investigar causas de heterogeneidad

Justificación para cualquier desviación del protocolo

Si Parcial, En el capítulo de "Recolección de datos y análisis" Informan haber actualizado la RS de acuerdo a las guías de Prisma y la guía para datos individuales también de Prisma. En el capítulo "Análisis de sensibilidad" reportan haber usado análisis pre especificados para este análisis. Establecen un capítulo específico de "Diferencias entre el protocolo y la revisión". En el capítulo de "Aplicabilidad de la evidencia" reportan haber creado un protocolo detallado diseñado por el autor principal. No se especifica si el protocolo tenía alguno de los elementos sugeridos por la herramienta

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?

Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:

Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o

Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o

No, En el contexto general del estudio, mas específicamente en la descripción de la intervención, el autor describe que hay múltiples ensayos clínicos evaluando la tecnología, en el capítulo de porque es importante esta revisión, los autores describen que hay varios meta análisis pero que no tuvieron la

Explicación para incluir ambos: ECA y EINA

posibilidad de evaluar por subgrupos de diferentes diagnósticos.

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?

Si parcial, Buscaron en Central, Medline y EMBASE, proporcionaron la búsqueda para cada una, establecen que no hubo restricciones de idioma. Pero no realizaron revisión de la bibliografía de los estudios incluidos.

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)

Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda

Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)

Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):

Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos

Haber buscado en registros de ensayos/estudios

Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio

Haber buscado literatura gris, si correspondiese Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo

Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo

5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:

Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o

Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor

Si, al menos 2 de 3 de los autores realizaron la evaluación de la inclusión de los estudios basado en títulos, resúmenes, artículo completo o información adicional de los autores de los estudios si era requerida.

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:

Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o

dos revisores extractaron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extractado por un solo revisor

Si, el metaanálisis fue de datos individuales de cada estudio, los autores contrastaron los datos individuales contra los reportes de los artículos y se comunicaron con los autores de los estudios en caso de encontrar alguna discrepancia

7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?

Si, los autores presentaron un anexo con la lista de estudios excluidos y la razón para su exclusión

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión

Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?

No, Los estudios fueron descritos con suficiente detalle en los capítulos de Poblaciones, intervenciones y resultados, pero no describieron que determinaron como comparador en cada estudio.

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Poblaciones
Intervenciones
Comparadores
Resultados
Diseños de investigación

Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

Población en detalle
Ámbito del estudio
Marco temporal para el seguimiento
Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?

Si, los autores usaron la herramienta de sesgos de Cochrane y publicaron los resultados para cada dimensión de la herramienta junto con la descripción del estudio.

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí parcial debe haber valorado:

Enmascaramiento de la asignación, y cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)

Para sí, también debe haber valorado:

Generación de la secuencia aleatoria, y reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos

Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí parcial debe haber valorado:

Sesgo de confusión, y
sesgo de selección

Para sí, también debe haber valorado:

Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y

reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados
específicos

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación
de los estudios incluidos en la revisión?

Si, en la descripción de los estudios,
el autor reporto la fuente de
financiación de cada ensayo clínico.

Para sí:

Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los
estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los
revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por
los autores del estudio, también califica

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron
métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Si, en el capítulo de metodología
justifican el cálculo de un desenlace
agregado y investigaron las causas
de la heterogeneidad, por variables
como el diagnóstico y la severidad
del cuadro.

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-
análisis, y
utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar
los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si
estuviera presente, e

investigaron las causas de la heterogeneidad

Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-
análisis, y
utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar
los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si
estuviera presente, y

combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA
que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos
crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de
efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y

reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Si, el estudio solo incluyo ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgos pero realizo un análisis de sensibilidad con la medición del impacto de los estudios excluidos.

Para sí:

Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o

Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

Si, el estudio solo incluyo ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgos pero realizo un análisis de sensibilidad con la medición del impacto de los estudios excluidos.

Para sí:

Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o

Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

Si, el estudio encontró baja heterogeneidad en los resultados

Para sí:

No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o

Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Si, realizaron pruebas graficas "Funnel plot" para el desenlace de mortalidad a 30 días

Para sí:

Realizaron pruebas graficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Si, los autores declararon sus conflictos de interés y como fue abordado en el procedimiento y análisis del estudio.

Para sí:

Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o

Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.

Evaluación Final

Confianza moderada, respuesta parcial en un punto crítico (protocolo preestablecido) y dos debilidades en puntos no críticos

Mathioudakis 2017

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

Si

Población

Intervención

Comparación

Resultado (Outcome)

Opcional

Ventana temporal de seguimiento

Si, en el registro realizado en Prospero se identifican los componentes de la PICO

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42016036938

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

Si, en el capítulo de estrategia de búsqueda y elegibilidad de los estudios, informan que el protocolo fue sometido a Prospero y siguió las indicaciones PRISMA

Si Parcial

Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:

Pregunta(s) de la revisión

Una estrategia de búsqueda

Criterios de inclusión / exclusión

Evaluación del riesgo de sesgo

Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:

Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara , y

Un plan para investigar causas de heterogeneidad

Justificación para cualquier desviación del protocolo

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?

No, no hay descripción o razonamiento de porque eligieron tanto ECA como estudios observacionales

Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:

Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o

Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o

Explicación para incluir ambos: ECA y EINA

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?

Si parcial, reportan las bases de datos y las palabras clave, se realizo búsqueda de las listas de referencias de los estudios incluidos, y búsqueda en bases de ensayos clínicos, OMS y la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Americana del Tórax. Pero no consultaron expertos.

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)

Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda

Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)

Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):

Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos

Haber buscado en registros de ensayos/estudios

Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio

Haber buscado literatura gris, si correspondiese Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo

Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo

5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:

Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o

Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor

Si, en el capítulo de estrategia de búsqueda y elegibilidad de los estudios, el autor reporta la extracción por dos autores independientes.

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:

Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o

dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor

Si, en el capítulo de Extracción de datos y evaluación de la calidad, el autor reporta la extracción por dos autores independientes.

7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión

Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante

No, los autores presentan en el diagrama Prisma las razones de exclusión de los estudios, pero no presentan el listado de estudios excluidos.

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Poblaciones

Intervenciones

Comparadores

Resultados

Diseños de investigación

Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

Población en detalle

Ámbito del estudio

Marco temporal para el seguimiento

Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)

Si, Los estudios fueron descritos con suficiente detalle en los cuatro componentes de la PICO en el material anexo del estudio.

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí parcial debe haber valorado:

Enmascaramiento de la asignación, y
cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados
(innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)

Para sí, también debe haber valorado:

Generación de la secuencia aleatoria, y
reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos

Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí parcial debe haber valorado:

Sesgo de confusión, y
sesgo de selección

Para sí, también debe haber valorado:

Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y
reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?

Para sí:

Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica

Si, en el capítulo de Riesgo de sesgos y calidad de la evidencia, los autores usaron la herramienta de sesgos de Cochrane por dos autores de manera independiente de acuerdo a las recomendaciones de la guía de Cochrane.

No, no hay reporte de la financiación de los estudios

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y
utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e

Si, en el capítulo de análisis estadístico reportan los métodos para la obtención de medidas agregadas y la evaluación de la heterogeneidad, incluido el análisis de sensibilidad para solo estudios con bajo riesgo de sesgo, estudios con alta adherencia al protocolo de Procalcitonina, o solo estudios que usaron la Procalcitonina para suspender el antibiótico.

investigaron las causas de la heterogeneidad

Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y

utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y

combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y

reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Para sí:

Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o

Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

Para sí:

Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o

Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.

Si, se realizó evaluación de riesgo de sesgos en los estudios, y se realizó un análisis de subgrupos con ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgos.

Si, se realizó evaluación de riesgo de sesgos en los estudios, y el autor realizó una disertación acerca del impacto de la calidad metodológica en los resultados en base en el análisis de subgrupos realizado

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

No, Encontraron alta heterogeneidad para varios desenlaces secundarios y no es explicada.

Para sí:

No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o

Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

No, los autores estipulan que no hicieron la evaluación del riesgo de publicación porque obtuvieron menos de 10 resultados y no hubo discusión del potencial impacto de este sesgo en los resultados finales

Para sí:

Realizaron pruebas graficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Si, los autores declararon sus conflictos de interés y financiación del estudio por la Sociedad Respiratoria Europea

Para sí:

Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o

Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.

Evaluación Final

Confianza baja, respuesta parcial en un punto critico (adecuada búsqueda de la literatura) y debilidad critica en otro punto (justificación de los estudios excluidos)

Ni 2019

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

Si

Población

Intervención

Comparación

Resultado (Outcome)

Si, en el registro realizado en

Prospero se identifican los componentes de la PICO

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42019126880&ID=CRD42019126880

Opcional

Ventana temporal de seguimiento

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

Si, en el capítulo de estrategia de búsqueda y elegibilidad de los estudios, informan que el protocolo fue sometido a Prospero y siguió las indicaciones PRISMA-P

Si Parcial

Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:

Pregunta(s) de la revisión

Una estrategia de búsqueda

Criterios de inclusión / exclusión

Evaluación del riesgo de sesgo

Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:

Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y

Un plan para investigar causas de heterogeneidad

Justificación para cualquier desviación del protocolo

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?

No, no hay descripción o razonamiento de porque eligieron tanto ECA como estudios observacionales

Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:

Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o

Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o

Explicación para incluir ambos: ECA y EINA

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?

Si parcial, reportan las bases de datos y las palabras clave, pero no hacen reporte de estrategias adicionales de búsqueda, a parte de los abstract del congreso Europeo y las listas de referencias.

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)

Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda

Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)

Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):

Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos

Haber buscado en registros de ensayos/estudios

Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio

Haber buscado literatura gris, si correspondiese Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo

Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo

5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:

Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o

Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor

Si, en el capítulo de estrategia de búsqueda y elegibilidad de los estudios, el autor reporta la extracción por dos autores independientes.

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:

Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o

dos revisores extractaron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extractado por un solo revisor

Si, en el capítulo de Extracción de datos y evaluación de la calidad, el autor reporta la extracción por dos autores independientes.

7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión

Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante

No, los autores presentan en el diagrama Prisma las razones de exclusión de los estudios, pero no presentan el listado de estudios excluidos.

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?

No, Los estudios fueron descritos con suficiente detalle en los capítulos de Poblaciones, intervenciones y resultados, pero no describieron que determinaron como comparador en cada estudio.

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

- Poblaciones
- Intervenciones
- Comparadores
- Resultados
- Diseños de investigación

Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

- Población en detalle
- Ámbito del estudio
- Marco temporal para el seguimiento
- Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?

Si, los autores usaron la herramienta de sesgos de Cochrane y el puntaje de Jadad para los ECA y la herramienta de Newcastle-Ottawa para los estudios observacionales

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí parcial debe haber valorado:

- Enmascaramiento de la asignación, y cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)

Para sí, también debe haber valorado:

- Generación de la secuencia aleatoria, y reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos
- Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí parcial debe haber valorado:

- Sesgo de confusión, y sesgo de selección

Para sí, también debe haber valorado:

- Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?

No, no hay reporte de la financiación de los estudios

Para sí:

Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e

investigaron las causas de la heterogeneidad

Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y

combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y

reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

Para sí:

Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o

Si, en el capítulo de análisis estadístico reportan los métodos para la obtención de medidas agregadas y la evaluación de la heterogeneidad, incluido el análisis de sensibilidad al excluir los estudios observacionales.

Si, se realizó evaluación de riesgo de sesgos en los estudios, y se exploraron varios escenarios en donde se excluían estudios por razones metodológicas

Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

Para sí:

Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o

Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.

Si, se realizó evaluación de riesgo de sesgos en los estudios, y el autor realizó una disertación acerca del impacto de la calidad metodológica en los resultados

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

Para sí:

No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o

Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.

No, Encontraron alta heterogeneidad y no es explicada. Solo hicieron un abordaje a las posibles causas de heterogeneidad en el metaanálisis para los estudios diagnósticos, pero no para los de intervención.

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Para sí:

Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación

Si, realizaron pruebas gráficas "Funnel plot" y realizaron una regresión de Egger, revelando que no hubo riesgo importante de sesgo de publicación

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Para sí:

Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o

Si, los autores declararon sus conflictos de interés y financiación del estudio por la universidad de Peking y el ministerio de ciencia y tecnología de China.

Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.

Evaluación Final

Confianza baja, respuesta parcial en un punto crítico (adecuada búsqueda de la literatura) y debilidad crítica en otro punto (justificación de los estudios excluidos)

Li 2019

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

Si

Población

Intervención

Comparación

Resultado (Outcome)

Opcional

Ventana temporal de seguimiento

Si, en el capítulo 2.2 exponen los componentes de la estrategia PICO

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

Si Parcial

Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:

Pregunta(s) de la revisión

Una estrategia de búsqueda

Criterios de inclusión / exclusión

Evaluación del riesgo de sesgo

Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:

Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y

Un plan para investigar causas de heterogeneidad

Justificación para cualquier desviación del protocolo

Si parcial, el capítulo 2.1 reporta la creación de un protocolo en el registro PROSPERO disponible online, sin embargo el registro no contiene un plan pre establecido para el abordaje de la heterogeneidad. No hay reporte si hubo desvío o no del protocolo

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?

Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:

No, no hay descripción o razonamiento de porque se eligieron solo ensayos clínicos.

Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o

Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o

Explicación para incluir ambos: ECA y EINA

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)

Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda

Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)

Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):

Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos

Haber buscado en registros de ensayos/estudios

Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio

Haber buscado literatura gris, si correspondiese Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo

Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo

5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:

Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o

Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor

Si en el reporte y el protocolo están las bases de datos, la estrategia de búsqueda y sus restricciones, se realizó búsqueda de literatura gris y de ensayos en proceso.

Si, en el capítulo 2.3 está el detalle de la selección de los estudios, realizada por dos de los autores y definida por desempate por un tercer autor

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?

Para sí, UNA de las siguientes:

Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o

No, En el capítulo 2.3 reportan extracción por un solo autor y revisión por 2 autores

dos revisores extractaron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extractado por un solo revisor

7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?

No, los autores no presentaron el listado de estudios excluidos

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión

Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?

No, Los estudios fueron descritos con suficiente detalle en los capítulos de Poblaciones, intervenciones y resultados, pero no describieron que determinaron como comparador en cada estudio.

Para sí parcial (TODO lo siguiente):

Poblaciones
Intervenciones
Comparadores
Resultados
Diseños de investigación

Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

Población en detalle
Ámbito del estudio
Marco temporal para el seguimiento
Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?

Si, los autores usaron la herramienta de sesgos de Cochrane y publicaron los resultados por medio de la gráfica de riesgo de sesgos.

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí parcial debe haber valorado:

Enmascaramiento de la asignación, y cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)

Para sí, también debe haber valorado:

Generación de la secuencia aleatoria, y

reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí parcial debe haber valorado:

Sesgo de confusión, y
sesgo de selección

Para sí, también debe haber valorado:

Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y

reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?

No, no hay reporte de la financiación de los estudios

Para sí:

Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

Si, en el capítulo 2.5 de análisis estadístico reportan el cálculo para unas medidas de asociación agregadas y el abordaje propuesto para la heterogeneidad

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y
utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e

investigaron las causas de la heterogeneidad

Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)

Para sí:

Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y
utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y

combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y

reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

No, se realizó evaluación de riesgo de sesgos en los estudios, pero no se informa si hubo exclusión o análisis de sensibilidad por calidad metodológica.

Para sí:

Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o

Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

No, se realizó evaluación de riesgo de sesgos en los estudios, pero no se informa si hubo exclusión o análisis de sensibilidad por calidad metodológica.

Para sí:

Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o

Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

No, Encontraron alta heterogeneidad y no es explicada, solo fue abordada con la observación de la medida de asociación cuando se retiraban uno a uno los estudios.

Para sí:

No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o

Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Si, realizaron pruebas graficas "Funnel plot" y test de Beggs y Egger , y análisis "Trim and Fill" , fue llevado a cabo para la detección de sesgo de publicación.

Para sí:

Realizaron pruebas graficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Si, los autores declararon sus conflictos de interés y financiación del estudio por la universidad Heilongjiang

Para sí:

Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o

Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.

Evaluación Final

Confianza muy baja, respuesta parcial en un punto crítico (protocolo preestablecido) y debilidades en dos puntos críticos (justificación de los estudios excluidos, riesgo de sesgos en interpretación)

Referencias bibliográficas

(1) Malo DC, Pulido PA. Infección Respiratoria Aguda Colombia 2017. Instituto Nacional de Salud 2018 Abril 20 de.

(2) World Health Organization. Pneumonia. 2021; Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.

(3) Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. Infectio 2013;17:1-38.

(4) DANE. Boletín Técnico Estadísticas Vitales. DANE 2016 30 de Marzo de.

(5) Montúfar FE, Rueda ZV, Correa LT, Ortega H, Ortega J, Segura A. Características y comportamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en adultos mayores (≥ 65 años) hospitalizados en el Valle de Aburrá, Antioquia, Colombia. Infectio 2006(10):113.

(6) Hincapié C, Ascuntar J, León A, Jaimes F. Neumonía adquirida en la comunidad: comparación de tres puntuaciones de predicción de mortalidad en el servicio de urgencias. Colombia Médica 2021;52(4):e2044287.

(7) Fabian Bautista Peña. Perfil clínico, epidemiológico y microbiológico de los pacientes con neumonía en un hospital de Bogotá en el periodo de 2016-2019 Universidad Nacional de Colombia; 2019.

(8) Pantoja-Chamorro F, Mazzillo-Vega L, Palacios-Barahona U. Análisis de la asociación entre procalcitonina y mortalidad por sepsis en menores de 18 años en una unidad de cuidados intensivos, Pasto-Colombia 2012-2014. Universidad y Salud 2018;20(1):64-71.

(9) González Rangel DM. Procalcitonina sérica como marcador de infección bacteriana comprobada por medio de cultivo en niños hospitalizados en la Fundación Hospital de la Misericordia (HOMI). Departamento de Pediatría 2014.

(10) Zaas AK, Garner BH, Tsalik EL, Burke T, Woods CW, Ginsburg GS. The current epidemiology and clinical decisions surrounding acute respiratory infections. Trends Mol Med 2014;20(10):579-588.

(11) Thapa S, Gokhale S, Sharma AL, Sapkota LB, Ansari S, Gautam R, et al. Burden of bacterial upper respiratory tract pathogens in school children of Nepal. BMJ open respiratory research 2017;4(1):e000203.

- (12) Graham NM. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol Rev* 1990;12:149-178.
- (13) Dasaraju PV, Liu C. *Infections of the Respiratory System*. 4th ed.: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
- (14) Carroll KC, Adams LL. Lower Respiratory Tract Infections. *Microbiol Spectr* 2016 -08;4(4).
- (15) Mahashur A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society* 2018;35(2):143.
- (16) Hopstaken RM. Lower respiratory tract infections unravelled. *Ned Tijdschr Geneesk* 2019;163.
- (17) *Community-acquired pneumonia: the US perspective*. Seminars in respiratory and critical care medicine: © Thieme Medical Publishers; 2009.
- (18) Longo DL, Jameson JL, Kasper D. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Volume 2*. : Macgraw-Hill; 2011.
- (19) Robinson NE, Furlow PW. Anatomy of the respiratory system. *Equine respiratory medicine and surgery* 2007:3-17.
- (20) Robinson KM, Kolls JK, Alcorn JF. The immunology of influenza virus-associated bacterial pneumonia. *Curr Opin Immunol* 2015;34:59-67.
- (21) Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160(2):397-405.
- (22) Lower respiratory tract infection and pneumonia in the community. *Seminars in respiratory infections*; 1999.
- (23) Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia?: Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278(17):1440-1445.
- (24) *Protocolo de Vigilancia en Salud Pública, Infección Respiratoria Aguda*. Instituto Nacional de Salud. Equipo Inmunoprevenibles 2017.
- (25) Ilg A, Moskowitz A, Konanki V, Patel PV, Chase M, Grossestreuer AV, et al. Performance of the CURB-65 score in predicting critical care interventions in

patients admitted with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med* 2019;74(1):60-68.

(26) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-250.

(27) Lim HF, Phua J, Mukhopadhyay A, Ngerng WJ, Chew MY, Sim TB, et al. IDSA/ATS minor criteria aid pre-intensive care unit resuscitation in severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* 2014;43(3):852-862.

(28) Domínguez-Comesaña E, Ballinas-Miranda JR. Procalcitonin as a marker of intraabdominal infection. *Cir Cir* 2014;82(2):231-239.

(29) Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *BioMed research international* 2014;2014.

(30) Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994;79(6):1605-1608.

(31) Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28(3):285.

(32) Adib M, Bakhshiani Z, Navaei F, Fosoul FS, Fouladi S, Kazemzadeh H. Procalcitonin: a reliable marker for the diagnosis of neonatal sepsis. *Iranian journal of basic medical sciences* 2012;15(2):777.

(33) Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 2013;13(5):426-435.

(34) Wu M, Lin C, Huang S, Shih H, Wang C, Lee C, et al. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Influenza and other respiratory viruses* 2013;7(3):349-355.

(35) Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *European Respiratory Review* 2017;26(143).

(36) Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017(10).

- (37) Smith KJ, Wateska A, Nowalk MP, Raymund M, Lee BY, Zimmerman RK, et al. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in community acquired pneumonia. *Journal of general internal medicine* 2013;28(9):1157-1164.
- (38) Michaelidis CI, Zimmerman RK, Nowalk MP, Fine MJ, Smith KJ. Cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy for outpatient management of acute respiratory tract infections in adults. *Journal of general internal medicine* 2014;29(4):579-586.
- (39) Harrison M, Collins CD. Is procalcitonin-guided antimicrobial use cost-effective in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis? *infection control & hospital epidemiology* 2015;36(3):265-272.
- (40) Mewes JC, Pulia MS, Mansour MK, Broyles MR, Nguyen HB, Steuten LM. The cost impact of PCT-guided antibiotic stewardship versus usual care for hospitalised patients with suspected sepsis or lower respiratory tract infections in the US: A health economic model analysis. *PLoS One* 2019;14(4):e0214222.
- (41) Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. : Oxford university press; 2015.
- (42) Weinstein MC, Russell LB, Gold MR, Siegel JE. *Cost-effectiveness in health and medicine*. : Oxford university press; 1996.
- (43) Moreno Viscaya M, Mejia Mejia A, Castro Jaramillo HE. *Manual Metodológico, Evaluación de Tecnologías en Salud. Manual Metodológico, Evaluación de Tecnologías en Salud Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS; 2014.*
- (44) Soto J. *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. DOI 2012;10:978-984.*
- (45) Kernick DP. Introduction to health economics for the medical practitioner. *Postgrad Med J* 2003;79(929):147-150.
- (46) Palmer S, Raftery J. Opportunity cost. *BMJ* 1999;318(7197):1551-1552.
- (47) Byford S, Raftery J. Economics notes: types of economic evaluation. *BMJ* 1998;316:1529.
- (48) Timmins N. Ministers, not NHS England, should decide on the affordability of cost-effective new treatments. *The King's Fund*. Retrieved November 2017;9:2019.
- (49) Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? *Health Econ* 2001;10(2):179-184.

- (50) Mogyorosy Z, Smith P. The main methodological issues in costing health care services: a literature review. Centre for Health Economics, University of York Working Papers 2005(007cherp).
- (51) Marrero Araújo, Martha de la Caridad, García Fariñas A. Bases conceptuales y metodológicas para estimar el costo de las enfermedades neumocócicas en niños en el primer nivel de atención de salud. *Revista Cubana de Salud Pública* 2017;43:606-623.
- (52) Walley T, Haycox A, Boland A. *Farmacoeconomía*. : Elsevier; 2005.
- (53) Briggs A. Handling uncertainty in economic evaluation. *BMJ* 1999;319(7202):120.
- (54) Gaitán Duarte HG, Feliciano Alfonso JE. Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad en evaluaciones de tecnología: manual metodológico. Banco Interamericano de Desarrollo 2017.
- (55) Faggion CM. Critical appraisal of AMSTAR: challenges, limitations, and potential solutions from the perspective of an assessor. *BMC Medical Research Methodology* 2015;15(1):1-5.
- (56) Pieper D, Puljak L, González-Lorenzo M, Minozzi S. Minor differences were found between AMSTAR 2 and ROBIS in the assessment of systematic reviews including both randomized and nonrandomized studies. *J Clin Epidemiol* 2019;108:26-33.
- (57) Torgerson DJ, Raftery J. Discounting. *BMJ* 1999;319(7214):914-915.
- (58) Mar J, Antoñanzas F, Pradas R, Arrospide A. Los modelos de Markov probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gaceta Sanitaria* 2010;24(3):209-214.
- (59) Villalobos AP, Barrero LI, Rivera SM, Ovalle MV, Valera D. Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica* 2014;34:67-80.
- (60) Buitrago Gutiérrez G. Relación entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana en instituciones colombianas de tercer nivel de atención. Instituto de Investigaciones Clínicas 2009.
- (61) Tang J, Gao D, Zou P. Comparison of serum PCT and CRP levels in patients infected by different pathogenic microorganisms: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2018;51.

- (62) Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, Peral-Gutiérrez JA, Sancho-González M, Guerrero-Sanz JE. Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and metaanalysis. *Medicina Intensiva (English Edition)* 2014;38(6):337-346.
- (63) Ibrahim WH, Mushtaq K, Raza T, Kartha A, Saleh AO, Malik RA. Effects of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and need for mechanical ventilation in patients with acute asthma exacerbation: meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Infectious Diseases* 2017;65:75-80.
- (64) Hey J, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Zimmer L, Wilkins D, Rice B, et al. Procalcitonin guidance in patients with lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2018;56(8):1200-1209.
- (65) Briel M, Christ-Crain M, Young J, Schuetz P, Huber P, Périat P, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use versus a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care: study protocol for a randomised controlled trial and baseline characteristics of participating general practitioners [ISRCTN73182671]. *BMC family practice* 2005;6(1):1-8.
- (66) Ogasawara T, Umezawa H, Naito Y, Takeuchi T, Kato S, Yano T, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in aspiration pneumonia and an assessment of the continuation of oral intake. *Respiratory Investigation* 2014;52(2):107-113.
- (67) Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(10):1059-1066.
- (68) Verduri A, Luppi F, D'Amico R, Balduzzi S, Vicini R, Liverani A, et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. *PLoS one* 2015;10(3):e0118241.
- (69) Arévalo LF, Bernal JD. Costos médicos directos en el tratamiento de neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica (NAVVM) en pacientes adultos en Colombia. 2015.
- (70) Annane D, Maxime V, Faller JP, Mezher C, Clec'h C, Martel P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ open* 2013;3(2):e002186.

- (71) Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, et al. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine* 2016;176(9):1266-1276.
- (72) Bouadma L, Luyt C, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2010;375(9713):463-474.
- (73) Branche AR, Walsh EE, Vargas R, Hulbert B, Formica MA, Baran A, et al. Serum procalcitonin measurement and viral testing to guide antibiotic use for respiratory infections in hospitalized adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2015;212(11):1692-1700.
- (74) Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *The Lancet* 2004;363(9409):600-607.
- (75) Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;174(1):84-93.
- (76) Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2016;11:1381.
- (77) de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16(7):819-827.
- (78) Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Martino MDV, dos Santos Ferreira, Carlos Eduardo, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76(3):266-271.
- (79) Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *International journal of medical sciences* 2013;10(7):903.

- (80) Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Critical care* 2009;13(3):1-7.
- (81) Kristoffersen KB, Søgaaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission—a randomized trial. *Clinical Microbiology and Infection* 2009;15(5):481-487.
- (82) Layios N, Lambermont B, Canivet J, Morimont P, Preiser J, Garweg C, et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2012;40(8):2304-2309.
- (83) Lima SSS, Nobre V, de Castro Romanelli, Roberta Maia, Clemente WT, da Silva Bittencourt, Henrique Neves, Melo ACM, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol* 2016;95(7):1169-1176.
- (84) Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, Moharari RS, Etezadi F, Ahmadi A, et al. The comparison of procalcitonin guidance administer antibiotics with empiric antibiotic therapy in critically ill patients admitted in intensive care unit. *Acta Med Iran* 2015:562-567.
- (85) Nobre V, Harbarth S, Graf J, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177(5):498-505.
- (86) Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger A, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbeck's archives of surgery* 2009;394(2):221-226.
- (87) Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;190(10):1102-1110.
- (88) Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131(1):9-19.
- (89) Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, Pargger H, Thakkar N, Siegemund M, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *European Respiratory Journal* 2009;34(6):1364-1375.

- (90) Tang J, Long W, Yan L, Zhang Y, Xie J, Lu G, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC infectious diseases* 2013;13(1):1-8.
- (91) Wang J, Zhang S, Li X, Zhang Y, Xu Z, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *International Journal of Infectious Diseases* 2016;48:40-45.
- (92) van der Maas, Marloes E, Mantjes G, Steuten LM. Procalcitonin biomarker algorithm reduces antibiotic prescriptions, duration of therapy, and costs in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom. *Omics: a journal of integrative biology* 2017;21(4):232-243.
- (93) Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG* 2021;116(6):1124-1147.
- (94) Bradley-Ridout G, Nekolaichuk E, Jamieson T, Jones C, Morson N, Chuang R, et al. UpToDate versus DynaMed: a cross-sectional study comparing the speed and accuracy of two point-of-care information tools. *Journal of the Medical Library Association: JMLA* 2021;109(3):382.
- (95) Li Z, Yuan X, Yu L, Wang B, Gao F, Ma J. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: An updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019 -08;98(32):e16775.
- (96) Ni W, Bao J, Yang D, Xi W, Wang K, Xu Y, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond)* 2019 -09;51(9):639-650.
- (97) Elyasi S, Khalili H, Hatamkhani S, Dashti-Khavidaki S. Prevention of vancomycin induced nephrotoxicity: a review of preclinical data. *Eur J Clin Pharmacol* 2013 -04;69(4):747-754.
- (98) Lisboa T, Salluh J, Povoia P. Do we need new trials of procalcitonin-guided antibiotic therapy? *Critical Care* 2018;22(17).
- (99) Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 -08-24(8):CD007577.
- (100) Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P, et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis

of postoperative infection after vascular surgery. Crit Care Med 2008;36(4):1147-1154.

(101) Wussler D, Kozhuharov N, Tavares Oliveira M, Bossa A, Sabti Z, Nowak A, et al. Clinical Utility of Procalcitonin in the Diagnosis of Pneumonia. Clin Chem 2019 -12;65(12):1532-1542.