

Farmacoeconomía en la Antibioticoterapia

Jaime Alejandro Hincapié García^{1}*

Resumen

Los antibióticos son un grupo terapéutico de alto impacto en la salud pública, cuando se usan adecuada o indiscriminadamente. El gasto mundial calculado en ellos es de más de 50 mil millones de dólares. El objetivo primario de este trabajo es la revisión de metodologías fármaco económicas en antibioticoterapia, destacándose algunas líneas de investigación en el tema, que pueden ser un paso importante para el desarrollo de guías terapéuticas aplicables y en armonía con la disponibilidad de recursos.

Palabras claves: Antibióticos, Economía de la salud, Fármaco economía

Abstract

Antibiotics are a therapeutic group of high public health impact when used properly or indiscriminately. The estimated global spending on them is over 50 billion dollars. The primary objective of this paper is to review pharmacoeconomic methodologies in antibiotic therapy, highlighting some lines of research on the topic, which may be an important step in the development of therapeutic guidelines applicable and consistent with resource availability.

Key Words: Antibiotics, Health Economics, Pharmacoeconomics

^{1*}. Químico Farmacéutico; Magíster en Farmacología Clínica. jaimealejandro.h@gmail.com

Introducción

Se estima que el mercado farmacéutico mundial en el año 2009 superará los 820.000 millones de dólares¹. De esa cifra, entre 6 - 10% es atribuible a los antibióticos, lo que equivale a más de 50 mil millones de dólares.

El gasto mundial en antibióticos no es una cifra despreciable, más aún si comparamos ese valor con el PIB de Uruguay en 2007 que fue de 23 mil millones de dólares².

En el estado de resultados 2005-2006 presentado por el Ministerio de Salud Pública³, en Uruguay se gastaron aproximadamente 90 millones de dólares anuales en medicamentos. De esa cifra 6 millones, aproximadamente, fue el gasto público por antibióticos. Haciendo una estimación proporcional, por movimientos en el mercado privado y público, cerca de 21 millones de dólares al año corresponderían a la facturación por antibióticos en el Uruguay.

Para completar el panorama de consumo de antibióticos en el país, es importante resaltar que según Giachetto⁴ el 37% de los pacientes pediátricos internados en el Hospital Pereira Rossell reciben un antibiótico y 36% del presupuesto hospitalario es destinado a la terapéutica con estos fármacos⁵.

Los antimicrobianos, además de ser un grupo de medicamentos de gran valor terapéutico, son también una constante preocupación para las autoridades de salud. El informe de enferme-

dades infecciosas de la OMS⁶ atribuye al mal uso de la terapia antibiótica gran parte del problema mundial que actualmente se vive con esta patología.

A este problema de prescripción se suma la falta de adherencia a los tratamientos por parte de los enfermos, la automedicación, el uso de antibióticos en ámbitos diferentes a la salud humana, la falsificación y demás componentes culturales que han llevado al aumento de la resistencia microbiana. Este último es un componente a tener en cuenta durante la evaluación terapéutica y económica de las consecuencias de uso de los antibióticos.

La resistencia bacteriana representaría a nivel mundial un gasto de más de 7.000 millones de dólares al año⁷ al que se suman los costos de asistencia que superan los 4.000 millones de dólares⁸.

Entonces, existe un desbalance en el triángulo integrado por tres componentes fundamentales: primero, la necesidad de un antibiótico ante la incidencia de una patología infecciosa específica, segundo, el uso que se le da al fármaco entendiendo desde la elección correcta, la dosis, el tiempo y modo de administración y por último los resultados obtenidos de dicho uso.

En ese triángulo se conjugan: la necesidad de un bien, la disponibilidad del mismo y el provecho obtenido de éste. Asociándolo al plano de otros asuntos sociales, en esa tríada podría intervenir la economía. Esta ciencia busca aumentar la eficiencia: producir la mayor cantidad de bienes con

el menor consumo de recursos, al menor costo posible⁹.

La economía postula que los recursos con los que contamos son limitados, las necesidades humanas son ilimitadas y por tanto es necesario equilibrar la necesidad de bienes y la disponibilidad de los mismos para evitar el despilfarro¹⁰.

En los sistemas de salud ese postulado ideológico es válido, pero se precisan sistemas eficientes; con disponibilidad de recursos adecuados a las necesidades de salud de la población y al menor costo monetario posible. Para ello, existen herramientas que miden los efectos positivos de una terapéutica en la población y lo contrastan con el nivel de utilización de recursos monetarios para lograr ese efecto positivo.

La economía pone a disposición de los sistemas de salud esas herramientas de medición, enfocada a la descripción y análisis de los costos de la farmacoterapia en los sistemas de salud, comparando los costos con las consecuencias clínicas de las intervenciones terapéuticas¹¹.

Por ende, la economía es una guía importante para la toma de decisiones racionales y para la optimización del recurso monetario.

Farmacoeconomía en la Antibióticoterapia

La elección de un antibiótico basado en los resultados clínicos, su eficacia y seguridad, teniendo en cuenta los costos de esos re-

sultados, es la premisa sobre la cual se establece la fármaco economía como herramienta útil en la antibioticoterapia.

La fármaco economía es una estrategia necesaria para tomar una decisión adecuada, ante la coexistencia permanente de alternativas terapéuticas y con las limitaciones de recursos en los sistemas de salud.

El enfoque fármaco económico permite sumar criterios de selección racional para el tratamiento de diversas infecciones, sobre todo cuando estas decisiones influyen en el tiempo; como en la elaboración de guías terapéuticas¹².

La adición de un fármaco nuevo a los formularios terapéuticos, la evaluación de dos alternativas efectivas existentes, la combinación de antibióticos o la individualización de los mismos por comorbilidades en el paciente o resistencia bacteriana son ámbitos en los que la fármaco economía es de gran utilidad.

En definitiva, la fármaco economía demostrará los efectos económicos de la toma de una decisión terapéutica.

Tipos de estudios farmacoeconómicos y su uso en antibióticos

Existen dos fuentes de datos posibles para los estudios fármaco económicos:

- Fuentes directas: en las que las observaciones de resultados clínicos son obtenidas por los mismos investigadores que harán el análisis fármaco económico.

- Modeladas o indirectas: en las que los resultados clínicos se asume serán iguales a los obtenidos por fuentes externas, ajenas a quienes desarrollarán el análisis de resultados económicos.

Los tipos de análisis más utilizados son:

- Minimización de costos: Se asume que las dos alternativas tienen exactamente el mismo efecto sobre la salud y se evalúan los costos netos. La decisión se toma basada en el menor costo.

En antibioticoterapia se usa con poca frecuencia por la dificultad que existe en establecer la equivalencia absoluta en los efectos entre dos antibióticos evaluados.

- Costo/Efectividad: Se evalúan dos alternativas cuyos costos y efectos positivos son diferentes y se trata de establecer una relación entre el costo y la efectividad. En estos casos la efectividad es medida en unidades naturales. Por ejemplo en antibioticoterapia la medida de efectividad son los casos de curación clínica o bacteriológica. Éste es el tipo de análisis más utilizado.

- Costo/beneficio: Mide costos y efectos positivos en unidades monetarias. Los efectos positivos se determinan por el valor monetario que representa la cura del proceso infeccioso.

En antibioticoterapia, se usa con poca frecuencia por la dificultad para obtener resultados reproducibles.

- Costo/utilidad: Se usa para la medición de los efectos posi-

tivos de la terapia en concepto “Años de Vida Ganados” (AVG) y Años de Vida Ajustados a Calidad (AVAC).

En antibioticoterapia, son poco aplicados y se utilizan en caso de terapias prolongadas, como es el caso de tuberculosis, VIH-SIDA o en profilaxis de enfermedades infecciosas.

En términos generales, las evaluaciones fármaco económicas involucran un componente de evaluación de resultados clínicos y otro componente de análisis de los costos en cada una de las alternativas comparadas.

En las evaluaciones fármaco económicas realizadas para antibióticos se ve en líneas generales algunos rasgos que son comunes, tanto en los efectos positivos evaluados como en los costos tenidos en cuenta:

Efectos positivos:

Eficacia y/o efectividad:

- Porcentaje de curaciones clínicas y bacteriológicas: es la unidad más utilizada en la antibioticoterapia.

- Otros end-points utilizados solos o combinados son:

- Porcentaje de curación sin complicaciones
- Disminución de la estadía hospitalaria
- Cambio en la forma de administración (switch entre administración intravenosa y oral)
- Años de Vida Ganados (AVG) y Años de Vida Ajustados a Calidad (AVAC).
- Toxicidades evitadas

Costos:

- Directos:
 - Médicos: compra del antibiótico, almacenamiento, sondas o catéteres, horas de personal para la administración, entre otros.
- Indirectos:
 - Lucro cesante, costos de reacciones adversas, entre otros.
- Intangibles (Generalmente no son tenidos en cuenta)

Los costos directos, incluyen los costos del medicamento por sí solo, que tiene una influencia baja en el costo total de tratamiento (4,3 – 32,4%). Esta es una de las razones para realizar estudios fármacos económicos completos al interior de las instituciones.

Los costos indirectos, por su parte, son los derivados de causas secundarias al uso de la medicación o relacionadas con la patología. En ésta categoría se consideran, por ejemplo, la valo-

ración de la resistencia bacteriana y de las reacciones adversas, aunque siempre son difíciles de estimar.

En el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio bajo el 10-30% de los pacientes desarrollan una Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) importante. Esto se comprobó en un estudio que usó una cohorte de 2377 pacientes, en los cuales el costo total del tratamiento se aumentó en promedio 41 dólares por paciente por causa de las Reacciones adversas al medicamento¹³.

Revisión de trabajos farmacoeconómicos en antibiología

Las evaluaciones fármaco económicas de tratamientos con antibióticos publicadas a la fecha son numerosas y una revisión integral de los trabajos realizados en esta área supera el alcance de este trabajo. Se analizaron solo algunos de ellos con dos objetivos fundamentales:

- Sondear sobre las líneas de investigación fármaco económica más difundidas en antibioticoterapia, que aporten ideas para el posible desarrollo de trabajos de investigación en el ámbito local.

- Revisar metodologías utilizadas en esas evaluaciones con el fin de destacar los rasgos comunes en estos trabajos, resaltando puntos importantes del diseño.

Se jerarquiza la importancia de esta revisión como forma de difundir los análisis farmacoeconómicos en este grupo de medicamentos.

Metodología de la revisión

La búsqueda se realizó en bases de datos no especializadas en fármaco economía: MEDLINE, Medscape, BVS, Scielo, Google académico: con los criterios “pharmacoeconomics” + “antibiotics” y “fármaco economía” + “antibióticos” en las bases de datos en español.

TABLA 1. ALGUNOS ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS EN ANTIBIOTICOTERAPIA

	Objetivo Del Estudio	Tipo De Análisis	Costos	End Points
1 ¹⁴	Evaluar costo efectividad de dos alternativas en infecciones intraabdominales complicadas	Costo/efectividad	Hospitalario medio. Costo de hospitalización y cambio a vía oral	Curación clínica y bacteriológica
2 ¹⁵	Evaluar costo efectividad de dos alternativas en infecciones intraabdominales	Costo/efectividad	Hospitalario medio. Costo de hospitalización y cambio a vía oral	Curación clínica y bacteriológica duración de tratamiento

De las publicaciones se seleccionaron 15 trabajos, considerando: el momento de la publicación, los objetivos del estudio, tipo de análisis, fuentes de datos, tratamiento referencia, tratamiento comparado, patología, población, costos, end-point, perspectiva, horizonte temporal, resultados, análisis de sensibilidad y estrategia terapéutica dominante.

Resultados generales de la revisión

Se evaluaron un total de 15 publicaciones fármaco económicas internacionales: dos análisis de minimización de costos, un análisis costo/utilidad y 12 análisis costo/efectividad.

Diez de ellos tenían fuentes directas de resultados clínicos y 5 usaron fuentes indirectas. Las principales variables de efectividad evaluadas fueron las curaciones clínicas y bacteriológicas.

En ocho de los quince trabajos se realizaron análisis de reacciones adversas y se agregaron como

costo indirecto del tratamiento. En algunos de los trabajos considerados se tomó como indicador indirecto de la incidencia de reacciones adversas la prolongación de la estancia hospitalaria, que en algunos casos es consecuencia de las reacciones adversas.

14 trabajos correspondían al ámbito hospitalario y uno al ámbito ambulatorio.

Se observaron fundamentalmente dos líneas de trabajo destacadas:

- Neumonía adquirida en la comunidad (5 trabajos): analizando varias alternativas, como terapia combinada de Cefuroxime + Eritromicina vs. Azitromicina o dos cefalosporinas vía IM (Ceftriaxona vs. Cefepime).
- Infecciones intra-abdominales (3 trabajos): evaluando alternativas terapéuticas como Imipenem-Cilastatina o Piperacilina-Tazobactam, frente a la terapia con Metronidazol + Quinolona.

Cada uno de los trabajos realizados ofrece una alternativa terapéutica dominante en función de los análisis de costos.

En la Tabla 1 se detallan algunos de los rasgos más importantes de los trabajos evaluados.

Los estudios analizados obedecen a realidades diferentes a las que enfrentan las instituciones de salud de la mayoría de los países de América Latina. Los costos tenidos en cuenta, el tiempo en el que ha sido realizado y la perspectiva elegida para su encare son algunos de los elementos que hacen particular a cada uno de ellos. Por eso mismo, hablar de los resultados y tratar de trasladarlos a nuestra realidad es un trabajo complejo.

Existe por tanto la necesidad de realizar trabajos nacionales teniendo en cuenta las realidades económicas del país y de cada Institución con las particularidades de sus prestaciones sanitarias.

Perspectiva	Tratamiento Referencia	Tratamiento Comparado	Patología	Estrategia Terapéutica Dominante
Hospital	ciprofloxacín-metronidazole	Ciprofloxacín-Metronidazole	Infección intraabdominal complicada	Ciprofloxacín-Metronidazole
Hospital	ciprofloxacín plus IV metronidazole	Imipenem/Cilastatin	Infección intraabdominal	Ciprofloxacín-metronidazole IV / PO

	Objetivo Del Estudio	Tipo De Análisis	Costos	End Points
3 ¹⁶	Evaluar costo efectividad de dos alternativas en infecciones intraabdominales	Costo/efectividad		Curación clínica y bacteriológica duración de tratamiento
4 ¹⁷	Comparación económica de ciprofloxacina y antibioterapia habitual para las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica en un año	Costo/utilidad	Recursos consumidos en tres meses y después días con síntomas y voluntad de pagar por evitar los síntomas	Costo por síntomas evitados por día. QALYs
5 ¹⁸	Evaluar resultados económicos del uso de dos alternativas en pacientes con fiebre y neutropenia	Costo/efectividad	Costos médicos	Curación clínica y bacteriológica
6 ¹⁹	Comparar dos alternativas terapéuticas en el tratamiento primaria de la aspergilosis	Minimización de costos	Costos médicos directos	Curación clínica y bacteriológica
7 ²⁰	Evaluar los costos evitados por incidencia de IR en pacientes con dos antimicóticos	Costo/efectividad	Costos directos y de insuficiencia renal povicada 2003	Respuesta al tratamiento y desarrollo de insuficiencia renal
8 ²¹	Costo efectividad de dos alternativas: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin	Costo/efectividad	Directos médicos	Recuperación, eventos adversos, estadia hospitalaria
9 ²²	Evaluar los costos de tratamiento de terapéutica parenteral y seguida por administración oral o no de ciprofloxacina en pacientes con bacteremias por gram-	Minimización de costos	Costos médicos de hospitalización	Estancia hospitalaria, toxicidad, recuperación
10 ²³	Evaluar costo efectividad de varios tratamientos en la NAC	Costo/efectividad	Costos médicos directos y costos de eventos adversos y fallos clínicos	Respuesta al tratamiento y eventos adversos. Costo de tratamiento
11 ²⁴	Evaluación de costo efectividad de 4 monoterapias en la NAC en USA	Costo/efectividad	Directos médicos	Recuperación

Perspectiva	Tratamiento Referencia	Tratamiento Comparado	Patología	Estrategia Terapéutica Dominante
Aseguradora social	Tazobactam piperacillin	Imipenem/Cilastatin	Infección intraabdominal	Tazobactam/ piperacilina
Social	Antibioticoterapia habitual	Ciprofloxacina	EABC	Ciprofloxacina
Hospital	Voriconazol	Amfotericina B Liposomal	Neutropenia Febril	Voriconazol
Hospital	Voriconazol	Amfotericina B	Aspergillosis invasiva	Voriconazol
Hospital	Amfotericina B	Caspofungina	Candidemia	Caspofungina
Hospital	Cefuroxime con o sin eritromicina	Azitromicina	NAC	Azitromicina
Hospital	Ciprofloxacina IV 72 horas seguido de cipro oral	CIPRO IV	Bacteremia por gram negativo	Cipro IV y oral
Hospital	Ceftazidime	Ciprofloxacina IV / oral	Neumonía nosocomial	Ciprofloxacina
Hospital	LEV	ERY, AZI, CLA	NAC	ERY

continúa...

	Objetivo Del Estudio	Tipo De Análisis	Costos	End Points
12 ²⁵	Determinar cuál de dos alternativas de administración de ceftazidime es más costo/efectivo en el tratamiento de neumonía nosocomial	Costo/efectividad	Directos médicos	Respuesta al tratamiento, estancia hospitalaria y eventos adversos. Costo de tratamiento
13 ²⁶	Comparar dos cefalosporinas en administración IM y determinar la costo/efectividad del tratamiento	Costo/efectividad	Médicos directos	Cura total (vuelta a estado de base del paciente). Seguridad
14 ²⁷	Evaluar costos, consecuencias clínicas y costo/efectividad de dos alternativas en la NAC.	Costo/efectividad	Costos directos	Estancia hospitalaria, toxicidad, recuperación

f *Tabla 1: Algunos estudios farmacoeconómicos en antibioticoterapia*

Conclusiones

La evaluación fármaco económica en la antibioticoterapia es importante para la toma de decisiones razonables frente a la elección de una terapia o en la formulación de guías terapéuticas. De esta forma se agrega un instrumento de valor esencial para disminuir el uso indiscriminado de estos fármacos y armonizar su utilidad con la disponibilidad limitada de recursos económicos para la atención en salud. En función de esto es una herramienta necesaria, pero no única.

Existen líneas de trabajo ampliamente desarrolladas en el mundo de lo que son claros ejemplos los trabajos analizados.

Las evaluaciones fármaco económicas realizadas en antibióticos tienen rasgos particulares, fundamentalmente son estudios de costo/efectividad, cuyo end-point principal es la curación bacteriológica. Se resalta la importancia de costear la incidencia de reacciones adversas, a pesar de la dificultad que eso mismo implica.

Es también dificultoso trasladar resultados de la literatura internacional a la realidad de las instituciones locales, por eso es necesaria la aplicación de esas herramientas a las situaciones propias. ■

Perspectiva	Tratamiento Referencia	Tratamiento Comparado	Patología	Estrategia Terapéutica Dominante
Hospital - UCI	Infusión intermitente ceftazidima	Infusión ceftazidima	Neumonía nosocomial	Ceftazidima continua
Hospital, en casa	Ceftriaxona 1G IM C 24H	Cefepime 1G IM C 24H	NAC	Cefepime
Sistema de salud francés y germano	Amoxi/clav con o sin Clarithromicina (AMC CLA)	Moxifloxacina monoterapia en secuencias IV / PO	NAC	Moxifloxacina

Bibliografía

1. IMS Health Forecasts 4.5 – 5.5 Percent Growth for Global Pharmaceutical Market in 2009, Exceeding \$820 Billion, Gary Gatyas, <http://www.imshealth.com> (Consultado Julio 2009).
2. La economía uruguaya en 2007 y la proyección monetaria para 2008. Informe al poder ejecutivo. Banco Central del Uruguay. <http://www.bcu.gub.uy/autoriza/peieco/ieco01i1207.pdf> (Consultado en Julio 2009).
3. Estado de resultados 2005-2006 MSP. Datos de fuente oficial. <http://www.msp.gub.uy/> (Consultado Julio 2009).
4. Giachetto G, Alvarez C, Arnaud H, Bruno P, Da Silva E, De Salterain H. "Uso de antibióticos en servicios de internación pediátrica." *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 55-61.
5. Giachetto G, Martínez A, Pérez MC, Algorta G, Banchero P, Camacho G, Nanni L, Ferrari AM. Vigilancia del uso de antibióticos en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell: susceptibilidad antimicrobiana; gasto y consumo de antibióticos. *Rev Med Urug* 2003,(19)3:208-215.
6. <http://www.who.int/infectious-disease-report/idr99-spanish/pages/textonly.html#ch12> (Consultado Julio 2009).
7. Oguz Resat Sipahi. Economics of Antibiotic Resistance. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2008, 6:4: 523-539.
8. Coast J, Smith RD. "Antimicrobial resistance, cost and containment." *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2003, 1: 241-251.
9. Badía X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos.1994, Luzán SA, Madrid.
10. Samuelson PA, Nordhaus WD. Economía.1999, Mc. Graw-Hill/Interamericana, Aravaca, Madrid.
11. Bootman L, Townsend RJ, McGhan WF. "Introduction to pharmacoeconomics". IN: Bootman L, Townsend RJ, McGhan WF, (eds). *Principles of Pharmacoeconomics*. 2nd ed; 1996:4-18. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books.

12. Rodriguez C. Farmacoeconomía Aplicada a la Antibióticoterapia. *Acta Farm Bonaerense* 2004, 23 (2): 226-30.
13. Quenzer RW, Pettit K, Goldberg R, Kaniecki D. Pharmacoeconomic Analysis of Selected Antibiotics in Lower Respiratory Tract Infection. *HEALTH ECONOMICS. Am J Manag Care* 1997, 3(7):1027-1036.
14. Joseph A. Paladino, Kristin K. Gilliland-Johnson, Martin H. Adelman, Stephen M. Cohn. Pharmacoeconomics of Ciprofloxacin plus Metronidazole vs. Piperacillin-Tazobactam for Complicated Intra-Abdominal Infections. *Surgical Infections*. June 2008, 9(3): 325-333.
15. Walters DJ, Solomkin JS, Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacoeconomics*. 1999,16:551-61.
16. Dietrich ES, Schubert B, Ebner W, Daschner F. Cost efficacy of tazobactam/piperacillin versus imipenem/cilastatin in the treatment of intra-abdominal infection.. *Pharmacoeconomics* 2001 Jan;19(1):79-94.
17. Torrance G, Walker V, Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, La Forge J, Lampron N. Economic evaluation of ciprofloxacin compared with usual antibacterial care for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis in patients followed for 1 year. *Pharmacoeconomics*. 1999, 16:499-520.
18. Collins CD, Stuntebeck ER, DePestel DD, Stevenson JG. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus voriconazole for empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Drug Investig*. 2007,27(4):233-41.
19. Lewis JS, Boucher HW, Lubowski TJ, Ambegaonkar AJ, Day DL, Patterson TF. Cost advantage of voriconazole over amphotericin B deoxycholate for primary treatment of invasive aspergillosis. *Pharmacotherapy* 2005, Jun;25(6):839-46.
20. Wingard JR, Wood CA, Sullivan E, Berger ML, Gerth WC, Mansley EC.. Caspofungin versus amphotericin B for candidemia: a pharmacoeconomic analysis. *Clin Ther* 2005 Jun;27(6):960-9.
21. Paladino J A, Gudgel L D, Forrest A, Niederman M S. Cost-effectiveness of IV-to-oral switch therapy: azithromycin vs cefuroxime with or without erythromycin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2002, 122(4): 1271-1279.
22. Amodio-Groton M, Madu A, Briceland LL, Seligman M, McMaster P, Miller MH. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacotherapy* 2000, 30 (6): 596-602.
23. Paladino JA.. Pharmacoeconomic comparison of sequential IV/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of nosocomial pneumonia.. *Can J Hosp Pharm* 1995 Oct;48(5):276-83.
24. Skrepnek G H, Armstrong E P, Malone D C, Ramachandran S. An economic and outcomes assessment of first-line monotherapy in the treatment of community-acquired pneumonia within managed care. *Current Medical Research and Opinion* 2005 , 21(2): 261-270.
25. McNabb JJ, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Cost-effectiveness of ceftazidime by continuous infusion versus intermittent infusion for nosocomial pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2001 May;21(5):549-55.
26. Paladino JA; Eubanks DA; Adelman MH; Schentag JJ. Once-daily cefepime versus ceftriaxone for nursing home-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2007, 55(5):651-7.
27. Michael F. Drummond, et al. An Economic Evaluation of Sequential IV/po Moxifloxacin Therapy Compared to IV/po Co-amoxiclav With or Without Clarithromycin in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2003,124:526-535