

Evaluación económica del uso de voriconazol *versus* anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva

S. Grau Cerrato, J. Mateu-de Antonio, J. Soto Álvarez¹, M. A. Muñoz Jareño¹,
E. Salas Sánchez, M. Marín-Casino, C. Rubio Terrés²

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona. ¹Unidad Médica. Pfizer S.A. Madrid. ²HERO Consulting. Madrid

Resumen

Introducción: La aspergilosis invasiva es una infección con una incidencia creciente y una elevada mortalidad asociada. Voriconazol es un antifúngico que ha demostrado una alta eficacia en el tratamiento de esta enfermedad.

El objetivo de este estudio ha sido efectuar un análisis farmacoeconómico del uso de voriconazol versus anfotericina B deoxicolato, en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en nuestro país.

Material y métodos: Se ha elaborado un análisis coste-efectividad empleando un modelo farmacoeconómico elaborado a través de un análisis de decisión. Los datos de efectividad, las probabilidades del árbol de decisión y el consumo de recursos, fueron obtenidos de un ensayo clínico que comparó ambas alternativas terapéuticas y de un panel de expertos local, con el fin de incorporar el modelo a la práctica médica habitual de nuestro medio.

Solamente se han incluido en este análisis los costes médicos directos (coste de la medicación, días de hospitalización, analíticas y tratamiento del fallo terapéutico).

La perspectiva elegida para el análisis ha sido el hospital, y el horizonte temporal escogido ha sido de 12 semanas, tiempo máximo que los pacientes fueron seguidos en el ensayo clínico de referencia.

Resultados: En el estudio de referencia, los pacientes tratados con voriconazol presentaron éxito terapéutico en el 52,8 frente al 31,6% en el grupo tratado con anfotericina B deoxicolato.

El coste de tratar un paciente con voriconazol o con anfotericina B deoxicolato, fue de 56.296 y 56.382 € respectivamente, mientras que el cociente coste/efectividad medio fue de 106.621 y 178.424 €, al emplear ambas opciones en evaluación.

El análisis coste-efectividad incremental efectuado muestra que el uso de voriconazol *versus* el de anfotericina B deoxicolato, supone un ahorro de recursos sanitarios de 406 € por paciente.

Conclusiones: Voriconazol es una opción más eficiente que la anfotericina B deoxicolato en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, lo que se traduce en un ahorro de recursos, derivado de producir mejores resultados clínicos con costes asociados más bajos.

Palabras clave: Aspergilosis invasiva. Análisis coste-efectividad. Voriconazol. Anfotericina B.

Summary

Objective: Invasive aspergilosis is an infection with high incidence and mortality. Voriconazole is a new antifungal agent that presents a high efficacy against *Aspergillus*.

The aim of this evaluation was to carry out a pharmacoeconomic analysis of the use of voriconazole versus amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive aspergilosis in Spain.

Material and methods: A cost-effectiveness analysis has been performed by building a decision analytical model.

Effectiveness data, probabilities of the different branches of the decision tree and consumption of healthcare resources were obtained from a clinical trial that compared voriconazole versus amphotericin B in the treatment of invasive aspergilosis and from a local expert panel in order to incorporate the model in the daily medical practice in our country.

Only direct medical costs were included in the model (drug acquisition, length of hospital stay, analytical tests and treatment of therapeutic failures).

The perspective chosen for this analysis was hospital assistance and the time horizon selected was 12 weeks, the maximum time that patients were followed up in the referenced clinical trial.

Results: Therapeutic success was reached in 52.8% of patients treated with voriconazole and in 31.6% of the group treated with amphotericin B.

The cost of treating a patient with voriconazole or amphotericin B was of 56,296 and 56,382 € respectively, while the cost/effectiveness ratio was of 106,621 and 178,424 €.

The incremental analysis performed shows how the use of voriconazole versus amphotericin B produces a healthcare resources saving of 406 € per patient.

Conclusions: Voriconazole is more efficient than amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive aspergilosis, (thus) resulting in healthcare resources saving due to better clinical results with lower associated costs.

Grau Cerrato S, Mateu-de Antonio J, Soto Álvarez J, Muñoz Jareño MA, Salas Sánchez E, Marín-Casino M, et al. Evaluación económica del uso de voriconazol versus anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. *Farm Hosp* 2005; 29: 5-10.

Recibido: 02-04-2004
Aceptado: 30-11-2004

Correspondencia: Santiago Grau Cerrato. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. e-mail: sgrau@imas.imim.es

Key words: Invasive aspergilosis. Cost-effectiveness analysis. Voriconazole. Amphotericin B.

INTRODUCCIÓN

La infección fúngica sistémica sigue siendo, hoy por hoy, la enfermedad infecciosa que produce una mayor tasa de mortalidad^{1,2}. Su incidencia se ha incrementado en los últimos años debido, básicamente, al aumento del uso de fármacos inmunosupresores, del número de trasplantes de órganos, a enfermos afectados de sida, al tratamiento más agresivo de la enfermedad hematológica maligna (con mayores tasas de granulocitopenia), al creciente uso de catéteres intravenosos centrales y a la administración de nutrición parenteral total^{3,4}.

El diagnóstico y tratamiento de este tipo de infección, consume un gran volumen de recursos, especialmente aquellos derivados del coste de adquisición de la medicación antifúngica, de los costes extra de la hospitalización, del coste de las pruebas de diagnóstico, analíticas y otras pruebas complementarias, del diagnóstico y tratamiento de los efectos adversos que aparezcan y del tratamiento de los fallos terapéuticos y recaídas que van a necesitar la administración de antifúngicos de segunda línea^{5,6}.

En estos momentos, en los hospitales se dispone de distintas alternativas terapéuticas para tratar las infecciones fúngicas sistémicas, tales como anfotericina B (formulación convencional y formulaciones asociadas a lípidos), flucitosina, fluconazol, itraconazol, voriconazol y caspofungina. En la práctica médica habitual, como tratamiento de primera línea, en la terapia de la aspergilosis invasiva, se suelen emplear anfotericina B, voriconazol y caspofungina⁷. El resto de los fármacos mencionados anteriormente suele reservarse para el tratamiento de otras micosis. Asimismo, algunos de ellos se pueden administrar en combinación, al mostrar un efecto sinérgico y, por ello, potenciar su efecto antifúngico^{8,9}.

Voriconazol es un antifúngico triazólico de 2ª generación, derivado de fluconazol, que muestra actividad, entre otros, frente a hongos de la familia de los *Aspergillus*. Adicionalmente, presenta la ventaja de poder administrarse tanto por vía intravenosa como oral, ya que, por esta última vía, presenta una biodisponibilidad muy elevada¹⁰. Voriconazol ha mostrado actividad, como terapia de rescate, en algunos pacientes en los que fracasó la terapia antifúngica inicial¹¹.

En el ensayo clínico más importante realizado hasta la fecha, se ha demostrado que el uso de voriconazol presenta un resultado clínico superior cuando se compara con anfotericina B deoxicolato (AmBd) en el tratamiento de la aspergilosis invasiva¹².

El objetivo de este estudio es conocer la eficiencia de voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasiva probable o confirmada, frente al uso de AmBd.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este análisis está basado en un modelo farmacoeconómico diseñado a través de un análisis de decisión, el cual se representa mediante un árbol de decisión que es elaborado con datos, bien ya publicados, o bien obtenidos de un panel de expertos del área terapéutica diana del estudio. Sus diferentes ramas representan cada una de las opciones terapéuticas evaluadas en el análisis, y sus ramificaciones van a representar los posibles desenlaces (que llevan asociados distintas probabilidades de que sucedan), junto a los resultados clínicos obtenidos y sus costes.

Metodología de la evaluación económica

El tipo de estudio elegido para efectuar esta evaluación farmacoeconómica, ha sido la realización de un análisis coste-efectividad, habiéndose definido como unidad de efectividad a cada paciente con éxito terapéutico y resultado clínico óptimo. Para la interpretación de los resultados, se ha calculado la relación coste/efectividad media de cada alternativa evaluada (considerándose como más eficiente la opción que presente una relación más baja), así como el cociente coste/efectividad incremental que permitirá conocer cuál va a ser el coste extra por conseguir una unidad adicional de efectividad cuando se emplea aquella alternativa que produce mejores resultados clínicos, con un coste más elevado *versus* la opción con menores beneficios terapéuticos y costes asociados más bajos.

La evaluación económica se ha realizado utilizando la perspectiva del hospital, por lo que solamente se han incluido los costes directos médicos (medicación antifúngica, días de hospitalización, analíticas y pruebas complementarias efectuadas y tratamiento de los fallos terapéuticos con antifúngicos de segunda línea). No se han incluido en este análisis, ni los costes directos no médicos (desplazamiento de los familiares, horas empleadas de familia y/o amigos en su cuidado y acompañamiento, etc.), ni los costes indirectos (pérdida de productividad por bajas laborales o ausencia al trabajo de los pacientes y/o de los familiares o amigos que los hayan cuidado y acompañado, etc.).

El horizonte temporal del análisis ha sido de 12 semanas (duración del ensayo clínico de donde se han extraído los datos de eficacia y seguridad de las alternativas en estudio), por lo que no se ha efectuado ningún ajuste temporal, ni con los costes ni con los beneficios clínicos. Todas las unidades monetarias se han expresado en euros del año 2003.

Diseño del modelo farmacoeconómico

En la figura 1 se representa el modelo empleado con el árbol de decisión elaborado, el cual refleja las opciones

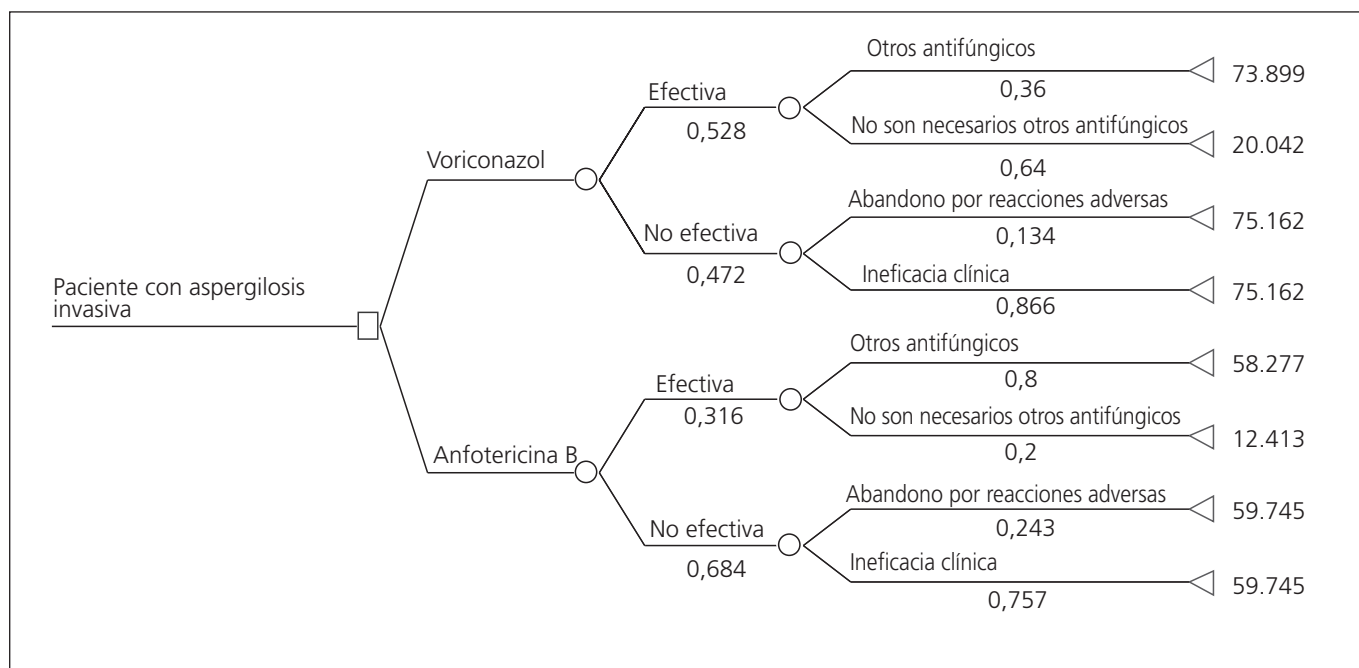


Fig. 1. Árbol de decisión con las diferentes alternativas de tratamiento, los resultados clínicos obtenidos y los costes asociados (medicación + hospitalización + analíticas) (€).

de tratamiento de un paciente con aspergilosis invasiva, pudiendo ser tratado con voriconazol o AmBd como primera alternativa.

Este modelo es retrospectivo, ya que se han empleado datos de eficacia y seguridad obtenidos de un ensayo clínico randomizado ya efectuado¹² (incorporando el consumo de recursos asumiendo los costes de nuestro país), y determinístico, por lo que se ha asumido que las probabilidades de los sucesos del árbol de decisiones serán valores fijos.

Para la elaboración del árbol y sus posibles ramas, así como para incluir los posibles resultados derivados del uso de las 2 intervenciones evaluadas y sus probabilidades de aparición, se han tenido en cuenta las pautas de actuación del ensayo clínico de donde se han extraído los datos¹², junto a la práctica médica más habitual del manejo de los pacientes con aspergilosis invasiva en nuestro medio. El modelo y la práctica clínica diaria de nuestro medio, fueron consensuados por un panel de 6 expertos (2 hematólogos, 2 infectólogos y 2 farmacéuticos clínicos), en un intento por garantizar al máximo su calidad, así como su representatividad y credibilidad.

A la hora de notificar e interpretar los resultados del modelo, inicialmente se describirá el caso de referencia (con los datos más probables de todos los posibles), y, posteriormente, se efectuará un análisis de sensibilidad (modificando aquellos parámetros con mayor incertidumbre), lo que permitirá poder valorar la solidez y robustez de nuestros resultados.

Asunciones incorporadas al modelo farmacoeconómico

Dado que la información publicada del ensayo clínico, en el que se basan los datos de eficacia y seguridad de este modelo, no aporta algunos datos necesarios para su correcta elaboración y análisis, ha sido necesario incorporar algunas asunciones y suposiciones al modelo, todas ellas consensuadas con el panel de expertos elegido para este estudio, de tal manera que quede representada la práctica médica habitual de nuestro medio. Las asunciones incorporadas han sido las siguientes:

— Los pacientes que respondan al antifúngico de primera línea y que no precisen una segunda alternativa, serán tratados únicamente durante 50 días a nivel hospitalario. Los pacientes tratados con voriconazol, recibirán este antifúngico por vía intravenosa durante los primeros 10 días de tratamiento, continuando posteriormente con la formulación oral hasta el final de la terapia. Todos los pacientes que necesiten la administración de un segundo antifúngico, serán tratados durante 84 días a nivel hospitalario.

— La nefrotoxicidad asociada a AmBd y la hepatotoxicidad relacionada con voriconazol, van a aparecer, por término medio, transcurridos 7 días desde el inicio del tratamiento.

— A los pacientes que no responden en los primeros 7 días de tratamiento con AmBd o tengan que suspenderla por aparición de efectos adversos, como tratamiento de segunda línea se les administrará caspofungina en el 70% de los pacientes y voriconazol en el 30% restante.

— A los pacientes que no responden en los primeros 7 días de tratamiento con voriconazol o tengan que suspenderlo por aparición de efectos adversos, como tratamiento de segunda línea se les administrará la caspofungina en el 70% de los pacientes y anfotericina B liposomal (AmBL) en el 30% restante.

— A los pacientes que inician tratamiento con AmBd, cuando precisen la asociación de otro antifúngico (si no han respondido en 10 días), en el 70% de los casos se efectuará con caspofungina y en el 30% con voriconazol.

— A los pacientes que inician tratamiento con voriconazol, que necesiten la asociación con otro antifúngico (si no han respondido en 10 días), en el 70% de los casos se les añadirá AmBL y en el 30% se asociará caspofungina.

Durante la primera semana de tratamiento con los antifúngicos en evaluación, se han efectuado dos analíticas no relacionadas con el diagnóstico de aspergilosis, para seguir con una semanal hasta el final de la terapia antifúngica.

Las dosis medias de los antifúngicos empleados (considerando siempre un paciente promedio de 70 kg de peso) en este modelo, han sido las siguientes: voriconazol intravenoso: 800 mg/día; voriconazol oral: 400 mg/día; AmBd: 50 mg/día; AmBL: 350 mg/día; caspofungina: 70 mg el primer día, seguidos de 50 mg/día hasta el final del tratamiento.

Identificación y cuantificación de los costes de las diferentes ramas del árbol

A los pacientes que reciban AmBd, se les administrará una dosis intravenosa de hidrocortisona, dexclorfeniramina y heparina, para disminuir los efectos adversos relacionados con la perfusión, con un coste total día de 3,5 €.

Dado que, prácticamente todos los pacientes van a recibir tratamiento con factores de estimulación de los granulocitos y con antibióticos de amplio espectro para cubrir posibles infecciones bacterianas, y teniendo en cuenta que esta pauta será uniforme para ambos grupos en evaluación, los costes derivados de su uso no se considerarán en este estudio.

Para este análisis, no se tendrán en cuenta tampoco las pruebas complementarias y analíticas derivadas del diagnóstico de la aspergilosis, ya que supuestamente deberán ser las mismas en ambos grupos, al igual que los controles analíticos efectuados a lo largo del tratamiento.

En la tabla I, se expresa el coste de los diferentes fármacos, días de hospitalización y analíticas necesarias para el correcto tratamiento de la aspergilosis invasiva.

El coste de los diferentes medicamentos antifúngicos se ha obtenido del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos) del año 2003, habiéndose escogido el precio de venta de laboratorio (PVL) que es el precio con que se factura a los hospitales.

El coste/día de hospitalización y de las analíticas renal

Tabla I. Coste/día de los diferentes antifúngicos y coste/unidad por cada día de hospitalización y analítica efectuada

	Coste/día
Voriconazol intravenoso	492 €
Voriconazol oral	76,6 €
Anfotericina B deoxicolato	3,8 €
Anfotericina B liposomal	651,0 €
Caspofungina	675,8 €
	Coste/unidad
Análítica renal y/o hepática	7,2 €
Día de hospitalización	240,0 €

y hepática, se ha obtenido de una base de datos nacional de costes sanitarios¹³.

RESULTADOS

En la tabla II, se refleja el coste de tratamiento de la aspergilosis invasiva cuando se utilizan las dos alternativas en estudio, siendo este superior cuando se utiliza AmBd, a pesar de que el voriconazol presenta un mayor coste de adquisición.

Al efectuar el análisis incremental de la evaluación económica, se ha visto que cuando se emplea voriconazol en lugar de AmBd, se produce un ahorro de 406 € por paciente, derivado de un menor coste global de tratamiento y de una mayor efectividad clínica de voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasiva.

Tabla II. Coste total/paciente, efectividad alcanzada, cociente coste/efectividad medio y cociente coste/efectividad incremental de ambas alternativas de tratamiento evaluadas en el estudio

	Voriconazol	Anfotericina B
Coste total por paciente	56.296 €	56.382 €
Efectividad lograda	52,8%	31,6%
CCEM	106.621	178.424
CCEI (*)	-406	-

CCEM: cociente coste/efectividad medio; CCEI: cociente coste/efectividad incremental. *Coste extra para conseguir una unidad adicional de efectividad (paciente tratado con éxito) cuando se emplea voriconazol en lugar de anfotericina B deoxicolato.

Análisis de sensibilidad

Dado que el valor de algunas variables empleadas en esta evaluación farmacoeconómica no son conocidas con total certeza o pueden adoptar diferentes valores en distintos centros (acorde con la variabilidad existente en la práctica médica diaria), es necesario efectuar un análisis de sensibilidad simple univariante. De esta forma, se podrá evaluar la solidez y validez de los resultados halla-

dos cuando se modifican los valores de las variables que están sometidas a una mayor incertidumbre y/o que más pueden influir en el resultado final del análisis¹⁴.

En este estudio se han incluido en el análisis de sensibilidad los siguientes parámetros:

—Reducción del coste/día de los medicamentos antifúngicos en un 10%.

—Incremento del coste/día de los medicamentos antifúngicos en un 10%.

—Incremento del precio de cada día de hospitalización en un 10%.

—Disminución del coste de cada día de hospitalización en un 10%.

—Aumento del número de días de hospitalización en un 10%.

—Reducción del número de días de hospitalización en un 10%.

—Variación del nivel de efectividad alcanzado con voriconazol y AmBd en un \pm 10%.

Como se puede observar en la tabla III, el estudio no ha sido sensible a la modificación de ninguna variable con incertidumbre, ya que el uso de voriconazol se asocia, sistemáticamente, con una mayor eficiencia y un ahorro de consumo de recursos con respecto a AmBd, en el tratamiento de la aspergilosis invasiva.

DISCUSIÓN

La aspergilosis invasiva es una infección clásicamente asociada a situaciones que entrañan una inmunodepresión grave, habitualmente producida por neoplasias hematológicas, uso de inmunosupresores (incluyendo glucocorticoides a dosis elevadas), trasplante de órganos y presencia de neutropenia grave. El incremento en la expectativa de vida de los pacientes con estas patologías, se ha obtenido gracias a la introducción de terapias y técnicas médicas cada vez más agresivas. En muchas ocasiones, es necesario el ingreso de estos pacientes en unidades de cuidados intensivos, donde alcanzan un grado elevado de inmunosupresión que los hace especialmente

susceptibles a la adquisición de infecciones fúngicas, principalmente cuando se prolonga su estancia en esta unidad¹⁵.

Dado que esta patología produce una mortalidad muy elevada, es necesario la instauración del tratamiento antifúngico precoz, en la mayoría de las ocasiones simplemente ante la sospecha clínica sin poder esperar a tener resultados de confirmación microbiológica, y a veces asociando más de un fármaco antifúngico^{16,17}.

En los últimos años, el gasto farmacéutico ha crecido progresivamente en todos los hospitales, representando en estos momentos alrededor del 20% del presupuesto hospitalario anual, por lo que se hace necesario racionalizar el uso de los medicamentos en el ámbito hospitalario, priorizando la utilización de aquellos que sean más eficientes, o sea, los que consiguen mejores resultados clínicos con costes asociados menores^{18,19}.

Durante muchos años, el tratamiento de la aspergilosis invasiva se ha efectuado con anfotericina B, tanto convencional como asociada a lípidos, pero en los últimos tiempos, han aparecido nuevas terapias para tratar esta infección como voriconazol y caspofungina, por lo que se hace necesario conocer qué alternativa, de todas las existentes en la actualidad, presenta una mejor relación coste/efectividad, y por lo tanto, será la que debería emplearse de forma rutinaria como medicamento de elección para tratar la aspergilosis invasiva.

La evaluación económica efectuada en este estudio, pone de manifiesto que el voriconazol es una alternativa terapéutica más eficiente que AmBd (ya que genera mejores resultados clínicos con costes añadidos menores), y además, es capaz de ahorrar recursos, lo mismo que se ha comprobado en otros estudios efectuados en distintos países^{20,21}, al presentar un cociente coste/efectividad más bajo y un cociente coste/efectividad incremental negativo.

Es necesario resaltar que el uso de voriconazol ha demostrado, además, que incrementa la supervivencia de los pacientes cuando se compara con AmBd (tasa de supervivencia del 70,8 *versus* 57,9%, respectivamente, OR: 0,59; IC 95%: 0,40-0,88)¹², lo que representa un

Tabla III. Análisis de sensibilidad del estudio, modificando las variables más influyentes y con mayor incertidumbre

	Voriconazol CCEM	Anfotericina B CCEM	CCEI
Reducción del coste/día de los medicamentos antifúngicos en un 10%	105.770	177.126	-589
Incremento del coste/día de los fármacos antifúngicos en un 10%	105.848	180.705	-750
Reducción del nivel de efectividad de voriconazol y AmBd en un 10%	108.147	180.329	-556
Incremento del nivel de efectividad de voriconazol y AmBd en un 10%	107.924	181.151	-1.226
Incremento coste/día hospitalización un 10%	107.924	181.151	-1.485
Disminución coste/día hospitalización un 10%	105.956	177.639	-891
Aumento nº de días de hospitalización un 10%	106.977	179.189	-660
Reducción nº de días de hospitalización un 10%	106.257	177.920	-561

CCEM: cociente coste/efectividad medio; CCEI: cociente coste/efectividad incremental.

valor añadido importantísimo del uso de voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. De hecho, si en este análisis coste-efectividad se hubieran empleado los años de vida ganados como variable de efectividad, muy probablemente se hubiera demostrado que el coste/año de vida ganado sería más bajo al emplear voriconazol frente a AmBd, lo que se traduciría en una mayor eficiencia.

No se ha incluido en este análisis el coste del manejo de los posibles efectos adversos producidos por las terapias en evaluación (voriconazol y AmBd), ya que no fue notificado en el ensayo clínico de referencia la gravedad de estas reacciones adversas y el tratamiento recibido para su control. Sin embargo, dado que el porcentaje de pacientes en los que estas aparecieron no fue muy elevado, y que su tratamiento consiste, habitualmente, en retirar el medicamento antifúngico que las ha producido, es de suponer que la introducción en la evaluación económica del coste de su manejo, no hubiera modificado demasiado su resultado final.

Esta evaluación económica presenta algunas limitaciones, como son el hecho de que los datos de eficacia y las probabilidades de las diferentes ramas del modelo se hayan obtenido de un solo ensayo clínico (aunque de alta calidad) y que la utilización de recursos se haya estimado de forma retrospectiva a partir de dicho ensayo, lo que ha obligado a estimar los recursos y medicamentos empleados a partir de un panel de expertos de nuestro país. Adicionalmente, los resultados son extrapolables a las aspergilosis confirmadas y probables, no pudiendo ser aplicadas

a las clasificadas como posibles, que son consideradas con un diagnóstico de menor certeza²².

Además, en este estudio se han utilizado distintos antifúngicos de rescate o en asociación que los empleados en el ensayo clínico de referencia, tras la administración de los medicamentos antifúngicos iniciales (voriconazol o AmBd) y, por lo tanto, es posible que los resultados finales de eficacia incluidos en el modelo no estén reflejando fielmente los resultados que se hubieran obtenido si se hubieran utilizado otros medicamentos antifúngicos de rescate o en asociación. Por este motivo, y hasta que no se efectúen nuevos ensayos clínicos en nuestro país, donde se recoja fielmente la práctica médica diaria de nuestro medio en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, los resultados hallados en esta evaluación económica deberán ser tomados como resultados preliminares, los cuales deberán ser confirmados en condiciones de uso habitual de los medicamentos antifúngicos en nuestro entorno.

En el futuro sería necesario efectuar nuevas evaluaciones económicas comparando voriconazol, AmBL y caspofungina en el tratamiento de esta patología (e incluso asociando ambas terapias, en casos resistentes), lo que ayudaría a posicionar el uso de cada una de las alternativas disponibles en la práctica médica diaria y a diseñar una política de antifúngicos coherente, que garantice que la opción terapéutica elegida en cada caso es la más efectiva, segura y eficiente, en nuestros hospitales.

Bibliografía

- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66.
- Marcotegui M, Torroba L, Urbiola E, Pérez C, Mateos MC. Aspergilosis invasiva: estudio de 20 casos. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 15-20.
- Denning DW. Invasive aspergilosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-805.
- Terre A, Domingo P, Alonso C, Franquet T, Gurguá M, Vergar G. Aspergilosis pulmonar invasiva: estudio de 33 casos. *Med Clin* 1998; 110: 421-5.
- Stevens DA, Kan UL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
- Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergilosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402-7.
- Gavaldá J, Ruiz I. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 571-8.
- Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. Antifúngicos de uso sistémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 366-80.
- Grau S, Mateu-de Antonio J. Comment: caspofungin acetate for treatment of invasive fungal infections. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1919.
- Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 630-7.
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Thiel E, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergilosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-71.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergilosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
- Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 1.4. Barcelona: Soikos, 2003.
- Agro KE, Bradley CA, Mittmann N, Iskodjian M, Ilersich AL, Eirson TR. Sensitivity analysis in health economic and pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 75-88.
- Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1692-6.
- Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, Chapuis B, Pittet D. Invasive aspergilosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. *Medicine* 1998; 77: 188-94.
- Lumbreras C, Vicente C, López-Medrano F. Importancia del tratamiento antifúngico precoz en el tratamiento de la infección fúngica invasora. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; (Supl. 2): 46-56.
- Costas Lombardia E. Diez años de gasto farmacéutico galopante. *Semergen* 2001; 27: 348-9.
- Drummond M. Farmacoeconomía y el farmacéutico del hospital. *Farm Hosp* 1999; 23: 366-71.
- Marbaix S, Marciniak A, De Mees V, Aoun M. Cost-effectiveness of voriconazole compared with conventional amphotericin B in first line treatment of invasive aspergilosis in Belgium. *Value Health* 2003; 6: 750.
- Calabro AA, Follador W. Cost-effectiveness of voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergilosis. *Rev Bras Med* 2003; 60: 528-35.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.