



Coste-efectividad del tratamiento antifúngico empírico de pacientes hematológicos con alto riesgo de infección fúngica invasora

I. Espigado

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) contribuyen significativamente a la mortalidad y morbilidad de los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico mieloatóxico o terapia mieloablativa con trasplante de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de neoplasias hematológicas. El tratamiento antifúngico empírico (TAE) consiste en la administración de antifúngicos cuando el paciente presenta neutropenia (causada por la quimioterapia) y, sin que se haya establecido el diagnóstico etiológico, permanece febril durante más de 4-7 días a pesar de tratamiento antibacteriano de amplio espectro. La administración del TAE tiene como objetivo mejorar el mal pronóstico de los pacientes que adquieren una infección fúngica invasora, mediante el tratamiento precoz de ésta, y su utilización se sustenta en los siguientes conceptos. En los pacientes con neutropenia posquimioterapia el riesgo de IFI, aunque no bien cuantificado, es real, el diagnóstico de las IFI es difícil, y el tratamiento de las IFI confirmadas, en estos pacientes, es poco eficaz.

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas¹ (IDSA) indican que se debe iniciar el TAE en los pacientes que continúan con fiebre después de 5 a 7 días de tratamiento antibacteriano y en los que la resolución de la neutropenia no es inminente. Esta recomendación se fundamenta en dos estudios^{2,3} realizados en la década de los ochenta que comparan un grupo de pacientes que recibieron TAE con un grupo control. Ambos estudios presentan problemas metodológicos importantes y, aunque la frecuencia de IFI en ambos fue menor en el grupo que recibió TAE, las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, no hay ningún estudio que haya demostrado que el TAE sea más eficaz que el placebo en reducir la frecuencia de IFI o la mortalidad cruda o atribuible⁴. A pesar de ello, en los últimos 20 años se han realizado numerosos ensayos clínicos con el objetivo de definir el antifúngico de elección para el TAE.

El análisis de los resultados de estos estudios no permite concluir que la administración de TAE en todos los pacientes con neutropenia febril persistente (NFP) sea eficaz^{4,5}. Además, uno de los resultados más constantes de estos estudios es que la incidencia de IFI oscila entre el 5 y el 20% en pacientes considerados de alto riesgo de IFI. Por tanto, administrar TAE al 100% de los pacientes de riesgo con neutropenia febril persistente asegura el sobretreatmento del 80 al 95% de los mismos pero no mejora la supervivencia⁴. Por tanto, el TAE universal, es decir, el que se administra a todos los pacientes con neutropenia febril persistente, no ha demostrado mayor eficacia que el placebo, no obtiene mejores resultados que el tratamiento antifúngico dirigido, no evita la IFI de brecha, no es inocuo y, con la mayoría de los antifúngicos, tiene un gran impacto económico. Por tanto, al tratarse de una estrategia cuya efectividad clínica es incierta y que sin embargo es ampliamente utilizada, son muy oportunos y necesarios estudios farmacoeconómicos que evalúen la relación coste-efectividad para los distintos antifúngicos. Por otra parte, nuevos antifúngicos (como posaconazol o anidulafungina y micafungina, entre otros) han demostrado ser eficaces tanto en el tratamiento de las IFI como en la profilaxis de la misma, añadiendo en algunos casos una ampliación del espectro antifúngico. El papel de estos fármacos debería ser evaluado tanto desde el punto de vista de la eficacia clínica como del de coste-efectividad.

El estudio de Romá-Sánchez et al que se publica en este mismo número de FARMACIA HOSPITALARIA evalúa comparativamente el coste-efectividad de distintos tratamientos antifúngicos empíricos en pacientes con enfermedades hematológicas malignas⁶. Se trata de un análisis parcialmente retrospectivo y parcialmente prospectivo que analiza 139 tratamientos antifúngicos empíricos administrados a 107 pacientes, durante un año, en un hospital español representativo del gran hospital de referencia. Los antifúngicos analizados son voriconazol, anfo-

tericina B complejo lipídico (ABCL), anfotericina B liposómica (ABL) y caspofungina. Se analizan el coste medio, el coste incremental, el coste-efectividad medio y el coste/efectividad incremental, y se efectúa un análisis de sensibilidad simple univariante de dos vías para determinar la validez de los resultados.

Las conclusiones principales del estudio son que voriconazol se mostró como el antifúngico más coste-efectivo. Sin embargo, debido a los pocos casos en los que se usó este antifúngico en el estudio, se realizó un segundo análisis excluyéndolo, en el que ABCL resultó más coste-efectivo que ABL y caspofungina, y a su vez, caspofungina más que ABL.

Los autores señalan como debilidades de su estudio que, cuando se usaron asociaciones de antifúngicos, éstas no fueron consideradas en el análisis y que no se analizaron las comorbilidades de los pacientes, a pesar de considerarlas importantes para la evaluación de la efectividad. Además, manifiestan que caspofungina y ABL se usaron en pacientes más graves y con estancias hospitalarias más prolongadas, lo que supone un sesgo evidente. No se utilizó anfotericina B desoxicolato, antifúngico que los autores califican como el patrón de referencia del TAE, debido a un desabastecimiento temporal, lo cual limita el análisis de las opciones terapéuticas disponibles.

En el estudio se definieron como IFI aquellos casos que con los criterios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) hubieran sido catalogados como IFI *posibles* (EORTC/BAMSG Consensus Revised definitions; <http://www.eortc.be/>). Esta actitud diagnóstica y terapéutica es justificada por los autores por la existencia en la Institución de un brote de aspergilosis en el período de estudio. Sin embargo, estas circunstancias excepcionales dificultan la generalización de sus conclusiones.

Por otra parte, aunque se afirma que se utilizó el TAE en pacientes con fiebre y pacientes sin fiebre, no se especifica con qué criterios se usó antes de la aparición de fiebre y con qué criterios después, y en este caso, de cuántos días de fiebre. Tampoco se definen los criterios utilizados para el cambio de antifúngico cuando no hubo efectividad clínica ni para la utilización inicial de los distintos antifúngicos. Tampoco se especifican las indicaciones de las pruebas diagnósticas de IFI, que tuvieron un gran peso en el análisis coste-efectividad.

Por tanto, el estudio presenta una de las fuentes de incertidumbre más frecuentes de los análisis de coste-efectividad, la heterogeneidad de los casos de estudio, lo que reduce la solidez de las conclusiones.

La consideración de fuentes de costes directos del estudio es amplia, aunque no se incluyeron en el análisis los costes de los acontecimientos adversos, que podrían incidir significativamente en el análisis coste-efectividad, condicionar la duración de la estancia hospitalaria, la utilización de otros fármacos no antifúngicos, la utilización de la vía intravenosa, otras pruebas diagnósticas y, finalmente, otras tecnologías muy consumidoras de recursos, como las requeridas para tratar la insuficiencia renal. Tampoco se tuvo en cuenta la utilización de distintos antifún-

gicos sucesivos ante la falta de efectividad del inicialmente empleado, lo que puede ser un importante factor de confusión en el análisis.

A pesar de las limitaciones mencionadas, el estudio de Romá-Sánchez et al supone una esforzada aproximación inicial a la evaluación de coste-efectividad de los distintos antifúngicos en el TAE de pacientes oncohematológicos con alto riesgo de desarrollo de IFI. Debido a las reservas metodológicas mencionadas, al número relativamente escaso de pacientes considerados y las particulares condiciones en que el estudio fue realizado, sus conclusiones no pueden aceptarse como generalizables. Pero, sin duda, el trabajo tiene el incuestionable mérito de abordar, de forma pionera en nuestro país, un campo de investigación necesario. Sucesivos estudios futuros serán bienvenidos y deberían reforzar o diferir de las conclusiones presentadas.

En los próximos años, las mejoras producidas en las técnicas diagnósticas, los avances en el conocimiento epidemiológico, en el de los factores de riesgo y en el de los síndromes clínicos específicos, y las innovaciones producidas en los tratamientos antifúngicos, permitirán diseñar estudios dirigidos a desarrollar estrategias alternativas al TAE universal. El tratamiento anticipado basado en marcadores biológicos y pruebas de imagen⁵, el TAE en pacientes seleccionados⁷ y la profilaxis primaria contra hongos filamentosos en pacientes seleccionados^{8,9} son aproximaciones diagnósticas y terapéuticas alternativas al TAE universal que están siendo intensamente exploradas. Idealmente, estos estudios deberían estar encaminados a identificar, de entre todos los pacientes con neutropenia febril persistente con riesgo de desarrollar una IFI, cuáles son los que se podrían beneficiar del TAE y cuáles son los que se podrían beneficiar de que no se les administre¹⁰. Todos estos posibles avances clínicos tendrán que ser contrastados con estudios farmacoeconómicos entre los que los de coste-efectividad serán básicos. Para su desarrollo, la implantación de la contabilidad analítica en los centros sanitarios sería una herramienta de gran utilidad.

En esta situación, la investigación debería dirigirse a comparar la efectividad clínica de las distintas estrategias diagnósticas y terapéuticas emergentes, comparándolas en los distintos subgrupos de pacientes con la que todavía es considerada la aproximación patrón de referencia, esto es, el TAE. En dicha investigación los análisis de coste-efectividad han de jugar un papel crítico. El estudio de Romá-Sánchez et al tiene el incuestionable mérito de ser un estudio pionero en esta línea.

Bibliografía

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
2. Pizzo PA, Robichaud KJ, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med*. 1982;72:101-11.
3. EORTC international antimicrobial therapy cooperative group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med*. 1989;86:668-72.

4. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol.* 2006;132:138-54.
5. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1242-50.
6. Romá-Sánchez E, Poveda-Andrés JL, García-Pellicer J, Salavert-Lletí M, Jarque-Ramos I. Estudio coste-efectividad de la estrategia empírica antifúngica en pacientes oncohematológicos. *Farm Hosp.* 2008;1:11-21.
7. Cisneros JM, Espigado I, Rivero A, Lozano de León F, Parra J, Collado AR, et al. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent fever and neutropenia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:609-14.
8. De Pauw BE, Donnelly J. Prophylaxis and aspergillosis – has the principle been proven? *N Engl J Med.* 2007;356:409-11.
9. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007;25:5471-89.
10. Leather HL, Wingard JR. New strategies of antifungal therapy in hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with hematological malignancies. *Blood Reviews.* 2006;20:267-87.