

ARTÍCULO ORIGINAL

Tratamiento antimicótico empírico de pacientes inmunocomprometidos con neutropenia y fiebre persistente con sospecha de aspergilosis sistémica: análisis de costo-efectividad en México

Empirical anti-mycotic treatment of immunocompromised patients with neutropenia and persistent fever with suspicion of systemic aspergillosis: Cost-effectiveness study in Mexico.

Joaquín F. Mould-Quevedo¹, Iris Contreras-Hernández², Enrique Gómez-Morales³, Juan Manuel Mejía-Arangure⁴, Juan Garduño-Espinosa⁵

¹División de Negocios Internacionales, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey; ²Unidad de Investigación en Economía de la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social; ³Hospital Médica Sur; ⁴Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad de Atención Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; ⁵Subdirección de Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, México.

Resumen

Introducción. Las micosis sistémicas generan un gran incremento en los costos de la atención médica. Se evaluó el medicamento más costo-efectivo para el tratamiento empírico de aspergilosis sistémica entre la anfotericina B, caspofungina y voriconazole en pacientes con fiebre persistente y neutropenia.

Métodos. Modelo tipo árbol de decisiones para estimar los resultados clínicos esperados y los costos asociados del tratamiento de la aspergilosis sistémica. La perspectiva del estudio fue la del proveedor de servicios públicos de salud (Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS]). Temporalidad: 12 semanas. Medida de efectividad: tasa de remisión completa de la infección micótica. Se desarrollaron análisis de sensibilidad univaridos y probabilísticos.

Resultados. Los costos totales promedio por paciente esperados para el tratamiento empírico de aspergilosis resultaron con

Summary

Introduction. Systemic mycosis has a great impact on medical care costs. The objective of this study was to assess the most cost-effective empirical treatment for systemic aspergillosis, evaluating amphotericin B, caspofungin and voriconazole in patients with persistent fever and neutropenia.

Methods. A decision-tree model was used to estimate expected clinical results and costs associated with the treatment for systemic aspergillosis. The study used a healthcare payer's perspective (Mexican Institute of Social Security, IMSS). Time frame was 12 weeks. Effectiveness measure was complete remission of mycotic infection. One-way and probabilistic sensitivity analyses were performed.

Results. Average total expected costs per patient for the voriconazole treatment were US \$57 378.58, for amphotericin B US \$72 833.96, and for caspofungin were US \$49 962.37. The

Autor de correspondencia: Dr. Joaquín Federico Mould Quevedo. Correo electrónico: jfmq@alu.ua.es

Fecha de recepción: 31-07-2008.

Fecha de aprobación: 30-01-2009.

voriconazol en \$57 378.58 US; \$72 833.96 US con anfotericina B, y de \$49 962.37 US con caspofungina. La tasa de remisión total sin eventos adversos fue de 37% para caspofungina, 43.6% para voriconazol y de 51.1% para anfotericina B. El análisis de sensibilidad probabilístico muestra que voriconazol sería el tratamiento más costo-efectivo en 65% de los casos, independientemente de la disposición a pagar por el IMSS.

Conclusiones. Los resultados presentados concuerdan con la afirmación de que el tratamiento estándar de primera línea recientemente propuesto para el tratamiento empírico de aspergilosis sistémica debe ser voriconazol.

Palabras clave. Aspergilosis; infecciones por hongos; pediatría; *Aspergillus*; agentes antifúngicos; costo-efectividad.

total expected remission rate without any adverse events was 37% for caspofungin, 43.6% for voriconazole and 51.1% for amphotericin B. Probabilistic sensitivity analysis showed that voriconazole would be a cost-effective treatment with 65% confidence, regardless of the willingness to pay the IMSS.

Conclusions. The results of the study agree with the recommendation that voriconazole must be the empirical treatment for systemic aspergillosis, proposed as a standard first-line antifungal drug.

Key words. Aspergillosis, invasive; fungal, systemic infection; antifungal agents; mycoses; cost-benefit analysis; cost effectiveness.

Introducción

Las micosis sistémicas repercuten en la morbilidad y mortalidad de los niños inmunocomprometidos, lo que genera un gran incremento en los costos de su atención médica. En algunos hospitales, la frecuencia de aspergilosis invasiva en niños ha sido mayor que la candidiasis sistémica.^{1,2} La aspergilosis sistémica es una infección fúngica grave que afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, especialmente a los pacientes con enfermedades hematológicas o en los que se llevó a cabo trasplante de médula ósea.³⁻⁶ El factor de riesgo más importante para que estos pacientes desarrollen una infección micótica sistémica es la neutropenia, y en particular la duración de la misma.^{3,7} En pacientes con neutropenia y fiebre se puede sospechar la presencia de micosis sistémica cuando persiste la fiebre a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro, o bien, cuando se han identificado infiltrados pulmonares o cavidades mediante tomografía computada de pulmón. Asimismo, se tiene que relacionar con factores del hospedero y los datos epidemiológicos locales.^{8,9} Debido a la baja sensibilidad del diagnóstico para infecciones micóticas sistémicas (alrededor de 50%), en individuos con factores de riesgo, ante la sospecha de una infección micótica, se recomienda empezar tratamiento empírico, debido a que el inicio oportuno del tratamiento se ha asociado con una mejor supervivencia.^{10,11}

En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), se ha reportado que la incidencia de micosis sistémicas por *Aspergillus* sp. ha tenido un incremento de 4.5 veces por año.¹² A pesar de los grandes avances en el tratamiento de este tipo de padecimientos, se reporta una tasa de mortalidad que va de 57 a 100%.¹³⁻¹⁷

Hasta el año 2000, la anfotericina B fue considerada el estándar de oro para el tratamiento de la aspergilosis sistémica,¹⁸ no obstante, la tasa de respuesta varía entre 14 y 83%, dependiendo del lugar de la infección y de la enfermedad de fondo.^{4,13} A pesar de presentar una gran frecuencia de efectos colaterales, especialmente la nefrotoxicidad, lo barato que resulta ser el medicamento en comparación a otras alternativas de tratamiento motivaba el continuar con su uso.¹⁹ El tratamiento con voriconazol se considera actualmente como de primera línea para aspergilosis sistémica, ya que además de presentar menor número de efectos colaterales, su tasa de respuesta es mucho mayor que la reportada para la anfotericina B.^{18,20} En niños no se tiene un gran número de estudios del tratamiento de la aspergilosis, a pesar del incremento en su frecuencia, por lo que se ha considerado útil extrapolar la información disponible en adultos.²¹ También se ha sugerido que en los pacientes que no pueden tolerar o no responden adecuadamente a anfotericina B o al voriconazol, se recomiende el empleo de caspofungina.²²

El costo del tratamiento empírico para micosis sistémicas en pacientes con neutropenia, para la remisión completa, se ha reportado entre \$13 674 a \$20 024 US/*per capita*; en pacientes con cáncer y neutropenia, entre \$8 814 a \$13 880 US/*per capita*; en pacientes con cáncer, sometidos a trasplante de médula ósea, entre \$11 173 y \$16 230 US/*per capita*; y en pacientes con neutropenia y fiebre persistente de \$43 183 a \$48 962 US/*per capita*.²³ En EUA se reportó, para el año 2000, que los costos asociados a la hospitalización de niños con aspergilosis sistémica fueron superiores a los 25 millones de dólares.²⁴

Dentro de los estudios que han hecho un análisis de costo-efectividad para el tratamiento de la micosis sistémica, ninguno ha evaluado al mismo tiempo tres opciones de antimicóticos;^{19,25-29} es importante la comparación de los tres antimicóticos, ya que son los medicamentos que se encuentran disponibles en el cuadro básico de medicamentos en México, y de ellos habrá que identificar cuál tiene un mejor perfil de costo-efectividad. De los resultados de los estudios del tratamiento inicial de la aspergilosis sistémica, en España se ha reportado con el uso de voriconazol una razón costo-efectividad incremental de 25 266 € cuando se compara con la anfotericina B,²⁵ y es de 1 132.18 € cuando se compara con caspofungina.²⁹ En Alemania se reportó una razón costo-efectividad incremental de 62 € por semana de vida ganada, al comparar voriconazol contra anfotericina B como tratamiento inicial de la aspergilosis sistémica.²⁷ Estos estudios mostraron mayores beneficios clínicos del tratamiento con voriconazol sobre el tratamiento con anfotericina B o caspofungina debido a su mayor eficacia en la remisión de la aspergilosis y menor presencia de efectos adversos.²⁷

La principal dificultad para los tomadores de decisiones es saber cuál de los antimicóticos disponibles debe prescribirse, no sólo tomando en cuenta la evidencia disponible de la eficacia y seguridad reportada, sino también los costos asociados al medicamento y la disponibilidad de pagar

tales costos, dada una restricción presupuestaria, en especial cuando los recursos son escasos y el costo de oportunidad puede ser muy alto.¹⁹ Por esto, dentro de la presente investigación se evaluaron tres posibles alternativas de tratamiento empírico para la aspergilosis sistémica: anfotericina B convencional (deoxycolato), voriconazol y caspofungina. Se hizo un análisis de costo-efectividad del tratamiento empírico en pacientes neutropénicos con fiebre persistente, bajo la perspectiva del proveedor de servicios de salud y un horizonte temporal de 12 semanas.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), es la institución de salud más grande de México; atiende cerca de 30% del total de la población.³⁰ El IMSS ofrece servicios sólo a trabajadores formales y a sus familias que se encuentran afiliadas a este tipo de seguridad social. La población que atiende es similar a la población trabajadora (el trabajador y su familia) de otros países latinoamericanos, y de otros países en vías de desarrollo con similar sistema de salud.³⁰ Si bien, la mayor parte de estudios descritos se basan en pacientes con aspergilosis sistémica, es muy importante evaluar a través de un análisis de costo-efectividad cuál es el mejor tratamiento cuando el paciente presenta sospecha de aspergilosis sistémica, aun cuando todavía ésta no se pueda demostrar. El objetivo del estudio fue identificar el antimicótico más costo-efectivo para el tratamiento empírico de la aspergilosis sistémica entre la anfotericina B, caspofungina y voriconazol en pacientes neutropénicos y con fiebre persistente.

Métodos

El análisis de costo-efectividad consideró un modelo de tipo árbol de decisiones, en el cual se presentaron de manera esquemática los posibles eventos clínicos que sucederían como consecuencia de prescribir tratamiento empírico para aspergilosis en pacientes con neutropenia severa y fiebre persistente. El modelo se hace considerando una población adulta debido a que es el grupo de

población donde se tiene la información más confiable.²¹ Las alternativas que se compararon en el modelo fueron: voriconazol a una dosis de impregnación de 400 mg cada 12 horas en el primer día de tratamiento, anfotericina B a una dosis promedio estimada de 70 mg/día (asumiendo un paciente adulto con 70 kg en promedio con dosis calculada de 1 mg/kg/día), y caspofungina a una dosis de impregnación en el primer día de 70 mg. Las dosis de mantenimiento con las cuales se modeló la utilización de los antimicóticos en comparación fueron: 200 mg cada 12 horas, 70 y 50 mg, para voriconazol, anfotericina B y caspofungina, respectivamente.

El árbol que se diseñó posee tres nodos para cada una de las alternativas terapéuticas (Fig. 1). Para cada antimicótico en comparación existieron tres posibles resultados: la remisión completa y sin complicaciones de la micosis sistémica; la remi-

sión parcial, en donde la respuesta al tratamiento va acompañada de efectos colaterales severos, como nefrotoxicidad y la posible muerte relacionada a ésta. El tercer escenario fue la falla terapéutica, que se refiere a la no respuesta al tratamiento y, por consiguiente, el paciente sigue la historia natural de la micosis sistémica, pudiendo pasar por insuficiencia sistémica, disfunción orgánica múltiple o llegar a la muerte. Siempre con la probabilidad de remisión total o mortalidad (Fig. 1).

Costos

La perspectiva del estudio fue la del proveedor de servicios públicos, que en este caso fue el IMSS, por lo que se consideraron sólo costos médicos directos. Todos los costos unitarios se obtuvieron de la información financiera y contable del IMSS.³¹ Se usó como base la información que se dispuso para marzo de 2004, y se realizó un ajuste por in-

Árbol de decisión empleado en la evaluación económica para pacientes con sospecha de aspergilosis
IMSS, 2008

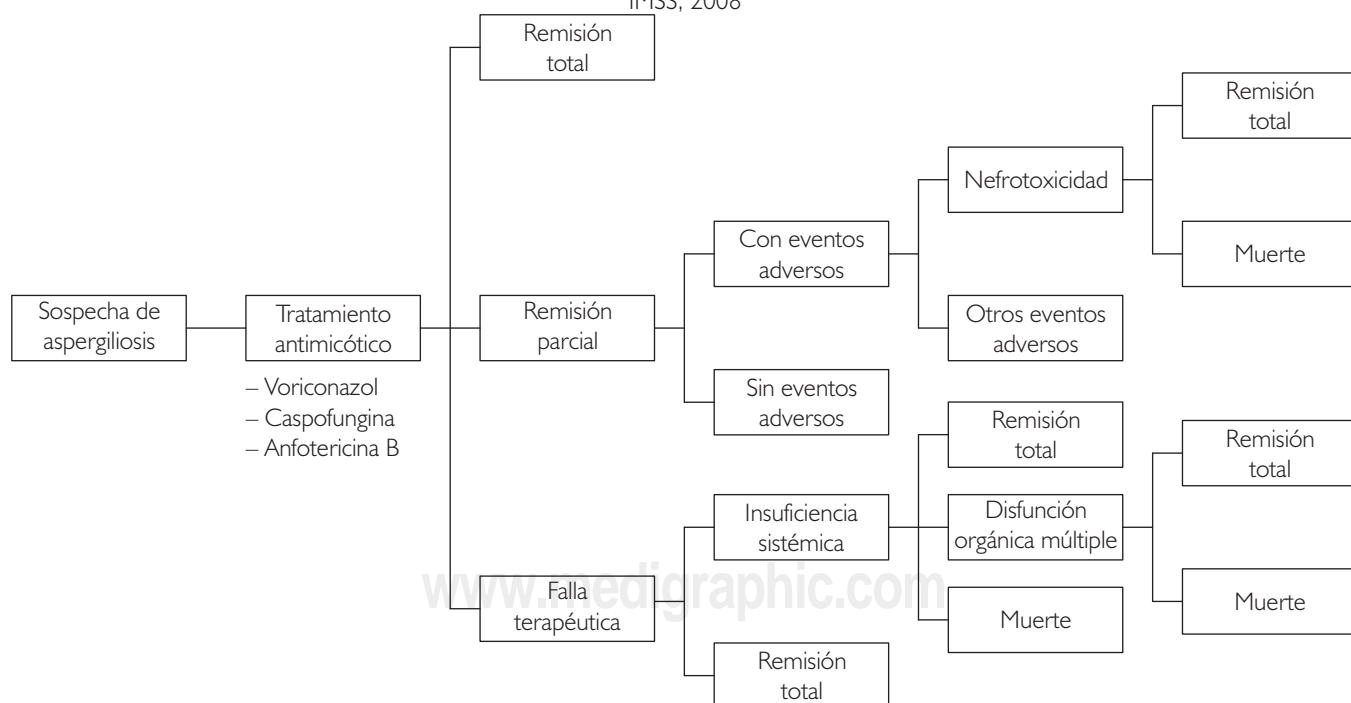


Figura 1. En esta figura se muestran los diez posibles desenlaces. Las probabilidades usadas en el modelo se mencionan en la sección de métodos. Este es un esquema resumido de todos los posibles desenlaces y aun un individuo que presente falla terapéutica después de ser tratado puede ser curado, y eso es lo que representa el esquema.

flación a valores de 2008. Los costos unitarios de los medicamentos, tanto de los antimicóticos en comparación como los otros que fueron utilizados para tratar el padecimiento que llevó a la neutropenia, fueron obtenidos del portal de transparencia del IMSS en su sitio *Web*.³² El período en el que se evaluaron los costos fue de 12 semanas, asumiendo que en el mismo podrían ocurrir todos los eventos clínicos posibles, desde la sospecha clínica de aspergilosis hasta el egreso hospitalario, o la muerte del paciente, incluyendo los eventos adversos asociados a los antimicóticos y el tratamiento de los mismos o sus desenlaces fatales. Para este período se modeló la posible utilización de recursos dado los eventos clínicos posibles y se evaluaron con los costos unitarios identificados. Puesto que el horizonte temporal no fue más de 12 semanas, no se aplicó tasa de descuento.

Para identificar la utilización de recursos dentro del IMSS, se asumió que son pacientes mayores de 25 años con leucemia, linfomas o post-trasplantados de médula ósea, que se encuentran con neutropenia severa y con sospecha alta de aspergilosis (se consideró la población de adultos con el fin de que la información recopilada en los artículos fuera comparable con la empleada en el modelo). Con este caso base, se reunió un grupo de médicos expertos institucionales ($n = 7$), que tuvieran experiencia en el manejo de todos los medicamentos evaluados, y se les solicitó que hicieran una estimación de los recursos empleados para el manejo de estos pacientes y los posibles eventos clínicos descritos en la estructura del modelo, se incluyeron: análisis de laboratorio, estancia hospitalaria (días cama a partir del tratamiento antimicótico), exámenes de gabinete, interconsultas (por otros especialistas médicos, como neumólogos, infectólogos, etc.), medicamentos (antimicóticos más grupo de medicamentos asociados a la enfermedad base), sesiones de diálisis peritoneal, cirugía menor (por ejemplo, colocación de catéter para diálisis), soluciones para diálisis, asistencia mecánica ventilatoria, transfusiones de sangre, equipo quirúrgico (por ejemplo:

máscaras y batas) y gastos de almacén. Los análisis de laboratorio se extrajeron del reporte mensual de estudios automatizados de laboratorio que proporciona el Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.³²

Efectividades

La medida de efectividad definida fue la tasa de remisión completa de la aspergilosis, sin el desarrollo de eventos adversos. La medida de efectividad empleada dentro del estudio fue el porcentaje de pacientes en remisión total por cada 1 000 pacientes con sospecha de aspergilosis. Para identificar la efectividad de los antimicóticos en comparación y las probabilidades de presentar cualquiera de los eventos clínicos descritos en el esquema del modelo (Fig. 1), se hizo una revisión sistemática de la literatura desde 1994 a 2004 de las bases de datos *Ovid-Medline*, *Elsevier-Science direct*, *Proquest*, *Ebsco-E-Journal services* e *Interscience*. Se incluyeron todos los ensayos clínicos en español o inglés que hubieran probado alguno de los antimicóticos del estudio, que éste se hubiera hecho en pacientes adultos con cáncer hematológico o trasplante de médula ósea con fiebre persistente y neutropenia severa, que se reportara el porcentaje de pacientes con remisión total, parcial y falla terapéutica, así como la descripción de eventos adversos como nefrotoxicidad. Sólo dos ensayos cumplieron con estos criterios para el tratamiento de la aspergilosis; sin embargo, fue necesario consultar otros estudios de cohorte, o algunos ensayos clínicos para el tratamiento de otras micosis sistémicas, para identificar las frecuencias de algunas complicaciones cuando hubo falla terapéutica.³³⁻⁴³

Las probabilidades de los resultados clínicos y de los eventos adversos que se incluyeron en los modelos fueron los siguientes:

Voriconazol

En un ensayo clínico realizado por Herbecht y col.,⁴¹ que compara voriconazol *vs* anfotericina B

en el tratamiento de aspergilosis en pacientes con neutropenia severa, se incluyeron para el análisis en el grupo de voriconazol 144 pacientes, se obtuvo una remisión total en 20% y falla terapéutica en 38%. El desarrollo de efectos adversos severos se documentó en 13%, de los cuales la nefrotoxicidad ocurrió en 7%.

Anfotericina B

Herbecht y col.,⁴¹ también reportaron los resultados para la anfotericina B, con remisión total que se observó en 16% y falla terapéutica en 58%; la tasa de eventos adversos documentada fue de 24%, de los cuales 42% correspondió a nefrotoxicidad.

Caspofungina

Walsh y col.,³⁵ estudiaron 1 095 pacientes, de los cuales 556 recibieron caspofungina, encontrando remisión total en 34%, falla terapéutica en 5%; la tasa de eventos adversos fue de 5% (nefrotoxicidad 2%).

Para completar el modelo, se identificó, a partir de algunos estudios de cohorte de pacientes en Unidades de Terapia Intensiva que han cursado con aspergilosis, que 84% de los pacientes que habían tenido falla terapéutica a cualquier antimicótico desarrollaron disfunción orgánica múltiple, de los cuales 50% llegaron a la remisión total en un segundo tratamiento de rescate, pero 32% falleció.^{36,37}

Análisis

La investigación para el tratamiento antimicótico empírico de pacientes con neutropenia y fiebre persistente se realizó a través de una evaluación económica completa del tipo de costo-efectividad. Los análisis de costo-efectividad comparan los costos directos e indirectos, así como los ahorros en costos, que muestran dos o más tratamientos médicos para obtener un resultado similar medido a través de una medida natural de salud (por ejemplo, vidas salvadas o número de pacientes con determinada enfermedad evitados). Los costos totales netos, también llamados costos incrementales, de una intervención, se estiman para luego dividirlos entre la diferencia de resultados clínicos (efectividades) que se obtengan de las distintas intervenciones. De forma resumida, las razones costo-efectividad incremental se obtienen al calcularse la siguiente expresión:

$$RCEI = \frac{\text{Costos totales}_A - \text{Costos totales}_B}{\text{Efectividad}_A - \text{Efectividad}_B}$$

Donde la razón costo-efectividad incremental (RCEI) se obtiene de la división entre los costos totales netos (costos incrementales) y la efectividad neta (efectividad incremental) para dos tratamientos médicos alternativos (A y B) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Resultados del análisis de costo-efectividad* IMSS, 2008

	Costo total esperado	Costo incremental	Efectividad (%)	Efectividad incremental	C/E promedio	RCEI
Anfotericina B	72 833.96		51.1		1425.32	
Voriconazol	57 378.58	- 15 455.38	43.6	-7.5%	1316.02	206 071.73
Caspofungina	49 962.37	- 22 871.59	37.0	-14.1%	1350.33	162 209.86

C: costo; E: efectividad. Donde la razón costo-efectividad incremental (RCEI) se obtiene de la división entre los costos totales netos (costos incrementales) y la efectividad neta (efectividad incremental) para dos tratamientos médicos alternativos (A y B).⁶⁷ La razón de costo-efectividad promedio relaciona la eficacia-costo de cada tratamiento de forma independiente, en este análisis voriconazol muestra la mejor relación al obtener la razón promedio más baja (menos costo por cada % de remisión total)

*Expresado en dólares americanos

Análisis de sensibilidad

Se realizaron tres análisis de sensibilidad: el de escenarios permitió evaluar los resultados si se hubiera modificado el precio de voriconazol. El análisis de umbral evaluó si los resultados iniciales arrojados por el modelo cambiaron al modificar la tasa de remisión total en cualquiera de los esquemas de tratamiento. Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulación de Monte Carlo de primer orden, con la generación de 10 mil repeticiones de las RCEI obtenidas de las distribuciones de los parámetros del modelo. Se construyeron curvas de aceptabilidad para todos los tratamientos dentro de la investigación. Todos los análisis se realizaron empleando el *software Tree Age Pro 2004*[®].

Resultados

En el presente estudio, se estimó que el costo promedio esperado de la atención de los pacientes con cáncer hematológico o trasplante de médula ósea que se ha complicado con aspergilosis sistémica fue de 60 058.30 dólares a una tasa de cambio de 11.16 pesos mexicanos/dólar norteamericano. Sin embargo, varía de manera importante, dependiendo de la evolución del paciente, que puede ir desde la remisión completa de la aspergilosis sin complicaciones hasta el curso tórpido de la evolución natural de la infección micótica que complica de manera grave a la enfermedad de base, cursando con varios escenarios de gravedad hasta llevar a la muerte; en estos casos, el costo varía de \$25 441.22 hasta \$119 438.18 US.

Los datos del análisis de costo-efectividad determinístico que arrojó el modelo se muestran en el cuadro 1. El costo promedio de tratar un paciente con neutropenia severa que se ha complicado con aspergilosis con anfotericina B es de \$72 833.96 US, con voriconazol de \$57 378.58 US y con caspofungina \$49 962.37 US (en un posterior análisis probabilístico no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el

costo de voriconazol y caspofungina (prueba de U Mann Whitney, $P > 0.05$), aunque sí, ambas, frente a anfotericina B. Con respecto a la efectividad, la tasa de remisión de la aspergilosis sin presencia de eventos adversos fue mayor con el uso de anfotericina B (51.1%), seguido de voriconazol (43.6%), y finalmente caspofungina (37%). De esta forma, caspofungina es el antimicótico menos costoso, pero es también el menos efectivo; anfotericina B es el más efectivo, pero también el de mayor costo (derivado principalmente a mayor probabilidad de presentar eventos de nefrotoxicidad); voriconazol es más efectivo que caspofungina, pero ligeramente más costoso que este último, aunque menos costoso que anfotericina B (Cuadro 1). Dentro del presente estudio no se observaron dominancias absolutas o extendidas de ninguna de las opciones, por lo que fue indispensable realizar un análisis probabilístico para establecer cuál era el tratamiento más costo-efectivo.

Con el análisis de sensibilidad de escenarios, se observó que si hubiera un incremento de 25% del precio del voriconazol, éste sería dominado por la anfotericina B y la caspofungina (datos no mostrados). El análisis de sensibilidad tipo umbral muestra que voriconazol puede dominar a la anfotericina B, cuando su remisión total es de 40%, dado que el número de pacientes en remisión total de una cohorte de 1 000 pasa a ser de 517, contra 511 de la anfotericina B. En comparación con la caspofungina, para que voriconazol pudiera ser la opción costo-ahorradora, necesitaría tener una remisión total sin complicaciones de al menos 35%. Esto desde el plano determinístico, sin embargo, la evaluación económica centra sus conclusiones en los análisis de sensibilidad probabilístico, ya que los resultados anteriores no incluyen la incertidumbre derivada de los parámetros empleados dentro del modelo.

Tanto voriconazol como anfotericina B, como tratamientos antimicóticos empíricos, podrían ser de forma determinística potencialmente costo-efectivos, por lo que se requeriría de otras herramientas como el análisis de sensibilidad probabi-

lístico para discernir entre estos dos tratamientos, así como para incluir incertidumbre (distribución estadística de los parámetros empleados dentro del modelo). Con este propósito, se construyeron las curvas de aceptabilidad (las cuales incluyen todas las posibles probabilidades estadísticas en cada uno de los desenlaces) para los tres tratamientos antimicóticos, y así observar desde un análisis más real (no puntual), para distintos niveles de disponibilidad a pagar que pudiese tener el IMSS, cuál sería la opción más costo-efectiva. La figura 2 muestra tales curvas de aceptabilidad para los tres tratamientos antimicóticos.

El análisis de sensibilidad probabilístico, con la construcción de las curvas de aceptabilidad, muestra que voriconazol tiene la probabilidad de ser la opción más costo-efectiva, independientemente de la disposición a pagar por el IMSS con 65%, seguido de caspofungina con 25% y anfotericina B con 10% (Fig. 2). Es decir, si se utilizaran los tres tratamientos de forma empírica para los pacientes inmunocomprometidos, voriconazol con 65% de confianza sería el tratamiento más efectivo y menos costoso, siguiéndole caspofungina con sólo 25% de probabilidad de que esto ocurra.

Discusión

Dentro de las infecciones fúngicas sistémicas, en la población con enfermedades hematológicas, las infecciones causadas por *Aspergillus* sp., en algunos centros de atención hospitalaria, representan 58%;⁵ su frecuencia es cada vez más alta^{18,44,45} y se asocia con una mortalidad entre 57 y 100%.¹³⁻¹⁶ En un meta-análisis, donde se incluyeron 50 estudios, se encontró que la tasa de mortalidad por aspergilosis sistémica entre los pacientes con leucemias agudas y linfomas fue de 60 y 90%, respectivamente, entre los pacientes sometidos a trasplantes de médula ósea.⁴⁶

El tratamiento oportuno de la aspergilosis sistémica se conoce que es uno de los factores que más influye en la disminución de la mortalidad de este padecimiento.^{17,47} En niños, se conoce que el inicio

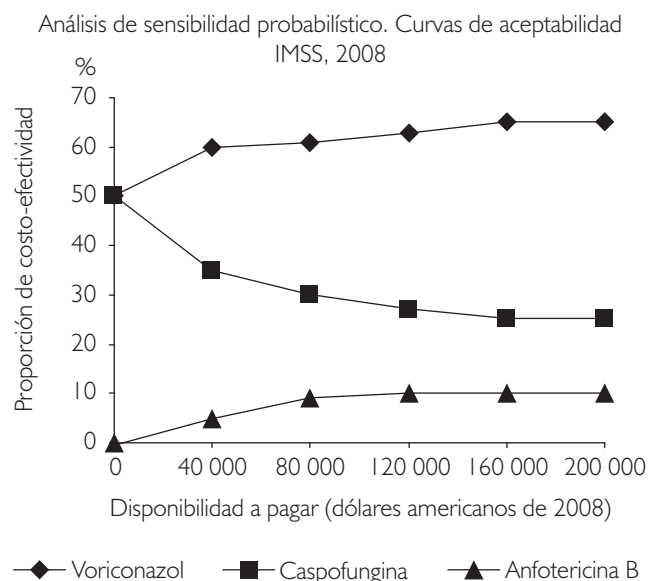


Figura 2. Dentro del análisis de sensibilidad probabilístico se determina que independientemente de la disponibilidad a pagar del IMSS, el tratamiento que mayor probabilidad tiene de ser la opción más costo-efectiva es voriconazol con 65% de certeza. Sólo 25% de probabilidad tiene caspofungina para ser elegida como la opción más costo-efectiva. Por otro lado, anfotericina B, en este modelo, al no encontrarse dominada, sólo tiene una pequeña probabilidad de ser la alternativa costo-efectiva con sólo 10%. Estos resultados se obtienen mediante la realización de una Micro Simulación de Monte Carlo de primer orden (10 000 repeticiones).

tardío del tratamiento se asocia con una mortalidad de 80%, mientras que cuando se inicia tempranamente ésta disminuye a 29%.¹⁷ Dadas las dificultades para realizar el diagnóstico de micosis sistémica, es importante iniciar un tratamiento empírico en pacientes de alto riesgo, en los cuales se tiene una gran sospecha de que puedan padecer una infección micótica sistémica.⁴¹ El tratamiento empírico depende de varios factores como la frecuencia de los agentes en la población, el resultado esperado considerando la enfermedad de fondo, las dificultades que se tienen para hacer el diagnóstico temprano, la eficacia del medicamento, la interacción con otros medicamentos, la seguridad y el costo.²⁰

Los costos promedio del tratamiento antimicótico sistémico varía entre \$13 674 a \$152 140 US por paciente.^{23,48,49} Esta variación depende de la evolución de los pacientes, que como se co-

mentó en el estudio, ésta puede ser muy diversa, considerándose 10 posibles escenarios clínicos (Fig. 1).

Los resultados del presente análisis de costo-efectividad muestran que ante la sospecha clínica de aspergilosis, la opción más costo-efectiva fue voriconazol, aunque no hubo una dominancia absoluta sobre caspofungina o sobre anfotericina B. Dentro del análisis de sensibilidad de tipo probabilístico, el tratamiento farmacológico con voriconazol resultó ser la opción más costo-efectiva de las tres, con 65% de los casos, independientemente de la disponibilidad a pagar del IMSS.

La mayor parte de estudios de costo-efectividad que han sido realizados sobre este tema, han abordado la comparación de sólo dos tipos de antimicóticos, mientras que en el presente trabajo se hizo una comparación de tres de ellos.^{19,25-29} Es importante resaltar que existen muy pocos estudios en los que se incluyen niños o adolescentes, por lo que se ha recomendado que la información obtenida de los estudios clínicos en adultos podrían, en situaciones semejantes, aplicarse a la población de niños.²¹

En el caso de pacientes que cursan con neutropenia y fiebre persistente a pesar del uso de antibióticos de amplio espectro, en donde existe alta sospecha de aspergilosis, actualmente se considera al voriconazol como el tratamiento estándar de oro de primera línea, ya que conduce a mejores resultados clínicos con costos asociados más bajos,^{19,25-29,50,51} en los pocos estudios donde se incluyeron niños se llegó a conclusiones similares.²¹ En el presente estudio se pudo mostrar que el voriconazol es la opción más costo-efectiva. En el análisis estocástico se observó que voriconazol podía ser elegido como la opción más costo-efectiva con 65% de certeza. Un aspecto que no debe dejarse de lado, es que el modelo hecho en el presente estudio abordó el tratamiento empírico frente a la sospecha de aspergilosis sistémica; cuando se ha confirmado el diagnóstico, se sabe que el uso de voriconazol se asocia con un menor gasto de

recursos.²⁶ Por otro lado, ni en México ni en el IMSS se cuenta con umbrales de disponibilidad a pagar; sin embargo, si ajustamos los mismos a los que utiliza el *National Institute for Health and Clinical Excellence* en el Reino Unido (\$50 000 US) o el recomendado por la Organización Mundial de la Salud (<3 PIB *per capita*), los resultados se encuentran dentro de los niveles aceptables.

Otras de las ventajas que ha mostrado el uso de voriconazol sobre la anfotericina B, es que *in vitro* 100% de las especies de *Aspergillus* es sensible a voriconazol, mientras que sólo 37.5% de las cepas son sensibles a anfotericina B.⁵² Además de que no ha sido reportada resistencia de *Aspergillus* a voriconazol, mientras que cada vez hay más casos de diferentes familias de hongos que son resistentes a la anfotericina B.^{23,53,54} Por otro lado, se ha reportado que la intolerancia a los antifúngicos se presenta mucho más rápido con el uso de anfotericina B que con voriconazol (10 vs 77 días).⁴¹ Además, se ha observado que la frecuencia de eventos adversos graves asociados a los fármacos es de 13.4% con voriconazol y de 24.3% con el uso de anfotericina B.⁴¹ En niños, los efectos colaterales que más frecuentemente se han reportado asociados al uso de voriconazol son el exantema y trastornos visuales.²¹

En el presente trabajo, en el análisis de sensibilidad, se mostró que si voriconazol tuviera 40% de respuesta completa, mostraría una dominancia absoluta sobre anfotericina B y caspofungina; a este respecto Denning y col.⁵⁵ y Herbrecht y col.,⁴¹ al unir respuesta completa con respuesta parcial, encontraron una tasa de éxito con voriconazol de 48 y 52.8%, respectivamente, lo cual apoya el resultado del análisis de elegir como primera opción para el tratamiento empírico de aspergilosis sistémica al voriconazol.

Tanto en el estudio de Alemania²⁷ como en el realizado en los EUA,²⁶ se mostró que el voriconazol es el tratamiento más costo-efectivo; los resultados fueron robustos, y mostraron que voriconazol fue la estrategia dominante en todos los escenarios de sensibilidad evaluados.²⁶

Una ventaja más que tendrá que considerarse en el tratamiento de mantenimiento del paciente con aspergilosis sistémica, es que el voriconazol tiene una presentación oral, mientras que la anfotericina B y la caspofungina sólo tienen presentación inyectable.²³ Sobre todo, este dato es importante al considerar que lo que eleva más los costos de atención de la aspergilosis sistémica es la estancia hospitalaria; en niños dicha estancia es de alrededor de 16 días.²⁴

La literatura que se empleó para calcular las probabilidades de los modelos fue la internacional y no la de población mexicana; no obstante, en México no existía información confiable con la que se pudiera realizar el modelo. Por otro lado, hay que considerar que todos los modelos hechos, al igual que el que se presenta en este estudio, abordan el ambiente hospitalario, lo que hace comparables los resultados.^{19,25-29} La literatura empleada en el modelo no fue actualizada a la hora de ajustar por la inflación al año 2008, lo cual podría ser una limitación. Otras limitantes tienen que ver con el hecho de que no se modeló alternando los fármacos o empleándolos de una forma combinada, situación que cada vez se usa más; sin embargo, esto es más útil cuando se ha identificado el agente específico.^{18,20,56}

Asimismo, en este estudio los resultados fueron evaluados para 12 semanas, situación que se repite en los estudios de costos más recientes.^{19,23,25-27}

Una de las ventajas del presente estudio, es que a diferencia de los modelos hechos en otros artículos, las probabilidades incluidas en el modelo se basaron en el promedio de las reportadas en la literatura, lo que permite que se disminuya la posibilidad de sesgos, dado que en un artículo se pueden sobrevalorar las probabilidades de determinados eventos como la muerte, la remisión total, la presencia de efectos tóxicos, etc., a favor o en contra de uno de los medicamentos, mientras que el hecho de usar el promedio, ponderó tales sesgos y pudo haberlos diluido.⁵⁷ De cualquier forma, la variabilidad de

la eficacia reportada dentro de la literatura se incluyó dentro del análisis de sensibilidad probabilístico.

Con respecto a las dosis manejadas en el modelo del presente estudio, siguen vigentes en artículos del año 2008, con lo que se puede hablar de la vigencia del modelo.²⁰

Actualmente, la Sociedad Británica de Micología Médica recomienda que el voriconazol sea la primera elección en el tratamiento de la micosis sistémica;⁵⁸ si no se cuenta con éste, sugieren se emplee también como tratamiento de primera línea a la anfotericina B, que también tiene buenos resultados en niños.⁴⁴ La caspofungina se recomienda como terapia de segunda línea y es bien tolerada en niños.^{58,59} Si bien, la caspofungina ha reportado buena actividad contra *Aspergillus* sp., este fármaco ha mostrado poca actividad contra otros hongos;^{58,60,61} en este sentido, en el tratamiento empírico de la aspergilosis sistémica es una mejor elección el voriconazol, ya que tiene mayor espectro de actividad contra otros hongos que pudieran no haber sido identificados o sospechado su presencia.^{16,62} Se ha especificado que se puede preferir el uso de anfotericina B sobre el voriconazol cuando: a) se tenga un uso concomitante de drogas con mayor interacción con voriconazol, como sirolimus, rifampina o warfarina; b) exista daño hepático importante; c) con sospecha importante de zigomicosis; o, d) haya presencia de factores cardiacos como intervalo QT prolongado o factores de riesgo cardiacos.²⁰

Finalmente, podemos señalar que en un país en vías de desarrollo, cuyo sistema de seguridad social está enfocado a la población trabajadora y a su familia, la opción más costo-efectiva para manejar la sospecha de aspergilosis es voriconazol. Hay que considerar que en la disponibilidad a pagar influyen de forma importante la probabilidad de que aparezcan eventos adversos, los cuales pueden ser considerados como los eventos más graves y lo que conduce a la elección de una de las alternativas de tratamiento.^{63,64} Actualmente,

los sistemas de salud modernos no pueden adoptar una medida terapéutica por considerar sólo su eficacia y tolerabilidad, sino también sobre consideraciones farmacoeconómicas, y en este sentido, el tratamiento que muestra estas características para el manejo empírico de la aspergilosis sistémica sería el voriconazol. No obstante, es necesario hacer un mayor número de estudios para evaluar la efectividad tanto de voriconazol como de la anfoetericina B o caspofungina en el paciente pediátrico con cáncer, neutropenia y fiebre, ya que

los ensayos clínicos aleatorizados con información válida son muy escasos.⁶⁵

Como conclusión podemos mencionar que el uso de voriconazol es costo-efectivo en el tratamiento de la sospecha de aspergilosis sistémica en pacientes con linfomas, leucemias o trasplante de médula ósea en el ambiente de una institución de seguridad social de un país en vías de desarrollo, y los resultados de este estudio podrían extrapolarse a la población pediátrica.⁶⁶

Referencias

1. Burgos A, Zaoutis TS, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: A multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*. 2008; 121: e1286-e94.
2. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients; 11 years experience at a single Institution. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27: 135-40.
3. Trigg ME, Morgan D, Burns TL, Kook H, Rumelhart SL, Holida MD, et al. Successful program to prevent *Aspergillus* infections in children undergoing marrow transplantation: Use of nasal amphotericin. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 43-7.
4. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998; 26: 781-805.
5. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006; 91: 1068-75.
6. Chang DC, Burwell LA, Lyon M, Pappas PG, Chiller TM, Wannemuehler KA, et al. Comparison of the use of administrative data and an active system for surveillance of invasive aspergillosis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 25-30.
7. Bhatti Z, Shaikat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia*. 2006; 162: 1-15.
8. Donowitz GR, Maki DG, Cmich CJ, Pappas PG, Rolston KVI. Infections in the neutropenic patient new views of an old problem. *Hematology*. 2001; 113-30.
9. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 327-60.
10. Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Critical Care*. 2008; 12: 204.
11. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: Current status. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49 Supl 1: 11-9.
12. Chandrasekar PH, Cutright JL, Manavathu EK. *Aspergillus*: Rising frequency of clinical isolation and continued susceptibility to antifungal agents, 1994-1999. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2001; 41: 211-4.
13. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1996; 23: 608-15.
14. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: Pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs*. 2004; 64: 1997-2020.
15. Ullman AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19: 263-71.
16. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet*. 2005; 366: 1013-25.
17. Roilides E. Early diagnosis of invasive aspergillosis in infants and children. *Med Mycol*. 2006; 44: S199-S205.
18. Maschmeyer G, Haas A, Cornely A. Invasive aspergillosis. Epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs*. 2007; 67: 1567-601.
19. Rotstein C, Laverdière M, Marciniak A, Ali F. An economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2004; 15: 277-84.
20. Krishnan-Natesan S, Chandrasekar PH. Current and future therapeutic options in the management of invasive aspergillosis. *Drugs*. 2008; 68: 265-82.

21. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: A systematic review. *Pediatrics*. 2007; 119: 772-84.
22. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole. A review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs*. 2007; 67: 269-98.
23. Van Gool R. The cost of treating systemic fungal infections. *Drugs*. 2001; 61 Suppl 1: 49-56.
24. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics*. 2006; 117: e711-6.
25. Soto J, Grau S, Mateu-de Antonio J. Eficiencia de voriconazol (V-Fend) en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. *Rev Esp Econ Salud*. 2003; 2: 358-62.
26. Wenzel R, del Favero A, Kibbler C, Rogers T, Rotstein C, Mauskopf J, et al. Economic evaluation of voriconazole compared with conventional amphotericin B for the primary treatment of aspergillosis in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55: 352-61.
27. Jansen JP, Kern WV, Cornely OA, Karthaus M, Ruhnke M, Ullmann AJ, et al. Economic evaluation of voriconazole versus conventional amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Germany. *Value Health*. 2006; 9: 12-23.
28. Collins CD, Stuntebeck ER, de Pestel DD, Stevenson JG. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus voriconazole for empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Drug Investig*. 2007; 27: 233-41.
29. Domínguez-Gil A, Martín I, García-Vargas M, del Castillo A, Díaz S, Sánchez C. Economic evaluation of voriconazole versus caspofungin for the treatment of invasive aspergillosis in Spain. *Clin Drug Investig*. 2007; 27: 197-205.
30. Muñoz-Hernández O, Garduño-Espinosa J, Pérez-Cuevas R. Higiya y Panacea en la Salud y la Sociedad. Los sistemas de salud, un producto de la evolución social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005; 43: 411-7.
31. Instituto Mexicano del Seguro Social. Secretaría General. Aviso: Costos unitarios de la atención médica. *Diario Oficial de la Federación*. Martes 9 de marzo de 2004 - Primera Sección. p. 106-7.
32. Web Instituto Mexicano del Seguro Social: www.imss.gob.mx. Acceso en marzo 2006.
33. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002; 346: 225-34.
34. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 2020-9.
35. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden JR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1391-402.
36. Massion PB, Dive AM, Doyen Ch, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2002; 30: 2260-70.
37. Pettilä V, Pettilä M, Sarna S, Voutilainen P, Takkunen O. Comparison of multiple organ dysfunction scores in the prediction of hospital mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2002; 30: 1705-11.
38. Evison JM, Rickenbacher P, Ritz R, Gratwold A, Habershür Ch, Elsasser S, et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: Incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly*. 2001; 131: 681-6.
39. Subirá M, Martino R, Gómez L, Martí JM, Estany C, Sierra J. Low-dose amphotericin B lipid complex vs conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies- a randomized, controlled trial. *Eur J Haematol*. 2004; 72: 342-7.
40. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric anti-fungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med*. 1998; 105: 478-83.
41. Herbecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RD, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 408-15.
42. Garber G. An overview of fungal infections. *Drugs*. 2001; 61 Suppl 1: 1-12.
43. Uzun O, Anaissie EJ. Outpatient therapy for febrile neutropenia: Who, when, and how? *J Antimicrob Chemother*. 1999; 43: 317-20.
44. Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 167-74.
45. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G, et al. Fungal infections in children with cancer. A prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 634-9.
46. Lin SJ, Scranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 358-66.
47. Chen SCA, Sorrell TC. Antifungal agents. *Med J Aust*. 2007; 187: 404-9.
48. Wilson LS, Reyes CM, Stolpman M, Speckman J, Allen K, Beney J. The direct cost and incidence of systemic fungal infections. *Value Health*. 2002; 5: 26-34.

49. Cagnoni PJ, Walsh TJ, Prendergast MM, Bodensteinder D, Hiemenz S, Greenberg RN, et al. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2476-86.
50. Marbaix S, Marciniak A, de Mees V, Aoun M. Cost-effectiveness of voriconazole compared with conventional amphotericin B in first line treatment of invasive aspergillosis in Belgium. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55: 352-61.
51. Grau S, Meteu-de Antonio J, Soto J, Muñoz M, Salas E. Cost-effectiveness analysis of voriconazole versus amphotericin B in the treatment of invasive aspergillosis in Spain. *Reporte Interno España*. 2006.
52. Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Jones RN, Pfaller MA. Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. *J Clin Microbiol*. 2003; 41: 3623-6.
53. Goffeau A. The fight against fungi. *Nature*. 2008; 452: 541-2.
54. Thakur JK, Arthanari H, Yang F, Pan SJ, Fan X, Breger J, et al. A nuclear receptor-like pathway regulating multidrug resistance in fungi. *Nature*. 2008; 452: 604-9.
55. 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 aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 563-71.
56. O'Shaughnessy EM, Meletiadiis J, Stergiopoulou T, Demchok JP, Walsh TJ. Antifungal interaction within the triple combination of amphotericin B, caspofungin and voriconazole against *Aspergillus* species. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58: 1168-76.
57. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling. Transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomic*. 2007; 25: 3-6.
58. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 230-6.
59. Groll AH, Attarbaschi A, Schuster FR, Herzog N, Grigull L, Dworzak MN, et al. Treatment with caspofungin in immunocompromised paediatric patients: A multicentre survey. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57: 527-35.
60. Keating GM, Figgitt DP. Caspofungin: A review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs*. 2003; 63: 2235-63.
61. McCormack PL, Perry CM. Caspofungin: A review of its use in the treatment of fungal infections. *Drugs*. 2005; 65: 2049-68.
62. Kauffman CA. Fungal infections. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 35-40.
63. Karen B, Glenn C, Blomquist MJ, Horn N, Freeman P. Eliciting willingness to pay without bias: Evidence from a field experiment. *Econ J*. 2008; 118: 114-37.
64. Horowitz JK, McConell KE. Willingness to accept, willingness to pay and the income effect. *J Econ Behav Org*. 2003; 51: 537-45.
65. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD004707. DOI: 10.1002/14651858.CD004707.pub2.
66. Walsh TJ, Roilides E, Groll AH, González C, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles and practices of pediatric oncology*. 5a ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1269-329.
67. Cantor SB. Cost-effectiveness analysis, extended dominance, and ethics. *Med Decis Making*. 1994; 14: 259-65.