

**ORIGINAL**

## UTILIZACIÓN DE ANFOTERICINA B NO CONVENCIONAL EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE SAN CARLOS

Concepción Prieto Yerro (1), Emilio Vargas Castrillón (1), Leonor Laredo Velasco (1), Elisa Pérez-Cecilia (2), María Isabel Ambit Avila (3) y Juan José Picazo de la Garza (2)

- (1) Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.  
(2) Servicio de Microbiología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.  
(3) Servicio de Farmacia. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

### RESUMEN

**Fundamento:** La anfotericina B es el tratamiento de elección de las infecciones fúngicas sistémicas, pero su utilidad clínica está limitada por su toxicidad. Las formulaciones lipídicas parecen igualmente eficaces y más seguras, pero tienen un mayor coste. El incremento del consumo y del gasto de estas formulaciones nos lleva a plantear un estudio para conocer su perfil de utilización (cuantitativo y cualitativo) y evaluar la repercusión económica de su uso inapropiado.

**Métodos:** Se desarrollaron unas normas de uso de la anfotericina B y se evaluó de forma retrospectiva, la calidad de la prescripción de la anfotericina B no convencional (anfotericina B noC) y la repercusión económica de su uso incorrecto.

**Resultados:** En el 54% de los tratamientos se hizo una mala selección de anfotericina B; en el 3.5% no estaba indicada la utilización de anfotericina B. El exceso de gasto derivado de la prescripción incorrecta fue de 42 millones de pesetas, un 35% del gasto total en medicamentos; el gasto por prescripción innecesaria fue de 1.720.327 pesetas.

**Conclusiones:** La evaluación retrospectiva ha mostrado que existe un elevado porcentaje de tratamientos que no se adecuan a lo recomendado en las normas de prescripción. La puesta en marcha de intervenciones informativas permitiría realizar una selección más eficiente de la anfotericina B noC, mejorando la calidad de la prescripción, lo que podría suponer un importante ahorro económico.

**Palabras clave:** Anfotericina B. Infecciones fúngicas. Estudio de utilización de medicamentos.

Correspondencia:  
Concepción Prieto Yerro  
Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Clínico de San Carlos  
C/ Profesor Martín Lagos s/n  
28040 Madrid  
Correo electrónico: conchapy@hotmail.com

### ABSTRACT

#### Utilisation of non-conventional Amphotericin B in the San Carlos Clinical Hospital

**Background:** Amphotericin B is the treatment of choice for systemic fungal infections, however, its clinical usefulness is limited by its toxicity. The lipid formulations appear to be equally effective and safer, but are more costly. The increase in the consumption of, and expenditure on these formulas led us to undertake a study in order to identify their profile of use (quantitative and qualitative) and to assess the financial repercussions when used inappropriately.

**Methods:** A set of rules were developed for the use of amphotericin B, and the quality of the prescription of non-conventional amphotericin B (amphotericin B notC) was evaluated retrospectively together with the financial repercussions of its inappropriate use.

**Results:** In 54% of the treatments studied, a poor selection of amphotericin B was made; in 3.5%, the use of amphotericin B was not indicated. The excess expenditure derived from the inappropriate use amounted to 42 million pesetas, 35% of the total expenditure on medicines; the expenditure due to unnecessary prescription was 1,720,327 pesetas.

**Conclusions:** The retrospective evaluation has shown that there is a high percentage of treatments that do not conform with the recommendations contained in the prescription rules. The holding of information sessions would assist in achieving a more efficient selection of the amphotericin B notC; this would improve prescription quality, which might also deliver significant financial savings.

**Key Words:** Amphotericin B. Fungal infections. Study of the use of medicines.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas sistémicas graves son causa de importante morbilidad y mortalidad entre los pacientes inmunodeprimidos (tratados con quimioterapia intensiva, inmunosupresores, enfermos de sida...) y entre los atendidos en unidades de cuidados intensivos. La trascendencia clínica de estas infecciones es aún mayor en los pacientes que se someten a trasplante de médula ósea u otros tipos de trasplantes: en un estudio realizado en 1995 por la *European Bone Marrow Transplantation/ European Organization for Research and Treatment of Cancer*<sup>1</sup> sobre las infecciones fúngicas invasoras en trasplantados de médula ósea en 19 centros europeos, la incidencia de estas infecciones fue del 11.2%, y la mortalidad por candidiasis fue del 58%, por aspergilosis del 76% y por otras infecciones fúngicas del 54%.

La anfotericina B (AB) se considera desde los años 50 el tratamiento de elección para la mayoría de estas infecciones, por tener un amplio espectro antifúngico y desarrollar mínimas resistencias; sin embargo, su utilidad clínica se ve limitada tanto por su toxicidad aguda (efectos relacionados con la infusión como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos) como renal, sobre todo en pacientes con función renal alterada y que reciben otros tratamientos nefrotóxicos (ciclosporina, aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, foscarnet...)<sup>2-4</sup>.

Para reducir la toxicidad de la AB se han desarrollado recientemente formulaciones no convencionales (AB noC) que asocian la AB a lípidos<sup>5-7</sup>. En España disponemos de dos de ellas: la AB unida a verdaderos liposomas (ABM) y la AB en complejo lipídico (ABL). Los estudios publicados hasta el momento comparan eficacia y seguridad de estos nuevos preparados con la AB convencional (ABC); en ellos las AB noC parecen tener una eficacia clínica similar a la ABC pero una toxicidad inferior, tanto aguda como renal<sup>8-10</sup>. En 1998 se publicó un estudio retrospectivo observacional en el que se analizó la eficacia y seguridad de ambos preparados de AB no C en pacientes hematológicos<sup>11</sup>; no se encontraron diferencias

significativas ni en eficacia ni en seguridad, excepto por una mayor proporción de reacciones agudas (tiritonas) en los pacientes que tomaron ABL frente a ABM; puesto que se trataba de un estudio observacional y no de un ensayo clínico aleatorizado, los resultados hallados precisaban de confirmación en un estudio experimental bien diseñado. Los dos ensayos clínicos disponibles que comparan las dos AB no C en pacientes neutropénicos, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en eficacia<sup>12-13</sup>; en lo que se refiere a la seguridad, en uno de ellos tampoco se encontraron diferencias significativas salvo que ABM se asoció a más alteraciones hepáticas<sup>12</sup>, y el otro mostró mejor perfil de seguridad a favor de ABM<sup>13</sup>. No obstante uno de los trabajos se realizó con una muestra muy pequeña de pacientes y ambos sólo se encuentran disponibles como resumen de congreso. Puesto que no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y ciegos con una muestra grande de pacientes, bien diseñados y publicados que comparen la eficacia y seguridad de las diferentes formulaciones asociadas a lípidos no es posible, de momento, asegurar si un preparado ofrece ventajas frente a otro.

Por otro lado, no todos los pacientes con infección fúngica grave se van a beneficiar de igual manera de la menor toxicidad de las formulaciones asociadas a lípidos, por lo que la elección del tratamiento debería basarse en la valoración individualizada de cada paciente, en especial su estado inmunológico y su función renal<sup>14</sup>.

Los preparados asociados a lípidos tienen además un coste muy elevado, existiendo grandes diferencias entre las AB disponibles, de modo que el coste/tratamiento/día de la ABM es aproximadamente 15 veces mayor que el de la ABC y 1,5 veces mayor que el de la ABL (a las dosis habitualmente recomendadas de 5 mg/kg/día de ABL y 3 mg/kg/día de ABM). En nuestro hospital, aunque en la práctica el uso de estos preparados está limitado a algunos servicios (Hematología y Oncología fundamentalmente) su utilización supuso en 1999 un coste de 134.057.425 millones de ptas, un 5% del gasto total en Farmacia. Es necesario, por tanto, que los médicos que atienden a estos pacientes dispongan de herramientas que les per-

mitan optimizar sus decisiones terapéuticas, no sólo por criterios de eficacia y seguridad sino también de coste-efectividad. Dado el elevado coste sanitario derivado de la atención a los pacientes con infecciones fúngicas sistémicas, así como la gran morbilidad y mortalidad asociada, se plantea el siguiente estudio, con los objetivos de conocer la utilización de la AB noC (ABL y ABM) desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo y evaluar la repercusión económica de su uso inapropiado en nuestro hospital.

## SUJETOS Y MÉTODO

El estudio se ha realizado en el Hospital Clínico Universitario de San Carlos, entre julio de 1998 y septiembre de 1999. Es un centro con actividad docente que funciona como hospital terciario de referencia; cuenta con 1.100 camas y Servicios de Hematología y Oncología en los que se realizan trasplantes autólogos de médula ósea.

### 1) Elaboración de las normas de uso de la AB

En el momento de iniciar el estudio no existían normas explícitas para el uso de antifúngicos en el hospital, por lo que se planteó el trabajo en dos etapas: en la primera y con el fin de disponer de un patrón de referencia se desarrollaron unas «Normas de uso de la AB en las infecciones fúngicas sistémicas»; en la segunda fase se evaluó, de forma retrospectiva, la concordancia entre la prescripción de la AB noC y las recomendaciones acordadas, así como la repercusión económica de su utilización. Estas normas, además, podrían servir posteriormente como instrumento para una intervención informativa que permitiera mejorar la concordancia entre la práctica y las recomendaciones recogidas en ellas. Para ello se reunió a un grupo de profesionales del hospital con amplios conocimientos del tema y experiencia en el manejo de los pacientes afectados, pertenecientes a los Servicios de Hematología, Oncología, Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos y Farmacia; el grupo de trabajo estuvo coordinado por los Servicios de Farmacología Clínica y Microbiología.

Se realizaron varias reuniones en las que se discutieron las recomendaciones que debían contener las normas de uso. Para ello, se realizó una revisión «no sistemática» de la literatura y la elaboración de las normas se basó en el consenso entre los miembros del grupo de trabajo.

En conjunto las normas sobre la utilización de la AB pueden verse en la tabla 1. La ABC se recomienda en los pacientes no neutropénicos (principalmente pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica) con candidiasis sistémica o aspergillosis invasora, infección por *Mucor* spp. o *Fusarium* spp., y con función renal normal ( $Cr < 2.5$  mg/dl). Si la función renal está alterada o se deteriora de forma progresiva con la utilización de ABC, se recomienda utilizar ABL. Se considera candidiasis sistémica cuando existe aislamiento microbiológico en líquidos estériles y la colonización por *Cándida* spp. en al menos tres localizaciones diferentes no estériles en pacientes en situación crítica con sintomatología infecciosa.

En los pacientes neutropénicos tras quimioterapia intensiva o trasplante de médula ósea, en la infección sistémica por *Cándida* spp. o infección por *Aspergillus* spp., *Mucor* spp. o *Fusarium* spp., así como en el tratamiento empírico del cuadro febril que persiste tras 5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro o 3 días en pacientes en situación crítica, se recomienda utilizar una formulación de AB noC, ya que se trata de pacientes que toleran mal la toxicidad aguda de ABC y que requieren múltiples tratamientos nefrotóxicos concomitantes. Se recomienda la utilización de ABL por tratarse del preparado de AB noC con mejor relación coste/efectividad.

La utilización de ABM quedaría restringida a aquellos casos en que el paciente no tolere los efectos indeseables de la ABL o presente deterioro de la función renal con  $Cr > 2.5$  mg/dl tras tratamiento con ABL.

### 2) Evaluación de la calidad de la prescripción de la AB noC

Con el fin de conocer la calidad de la prescripción de la AB noC antes de la difusión de las Normas de uso, se evaluaron los tratamien-

Tabla 1

Indicaciones recogidas en las Normas de uso de anfotericina B en el Hospital Clínico de San Carlos

INDICACIONES CONSENSUADAS	
ANFOTERICINA B CONVENCIONAL (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección sistémica por <i>Candida</i> spp., otras levaduras o <i>Aspergillus</i> spp. en pacientes no neutropénicos con función renal normal (Cr &lt;2,5 mg/dl).</li> <li>• Tratamiento empírico del síndrome febril en pacientes en situación en situación crítica no neutropénicos que no responden a 5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro y con función renal normal (Cr &lt;2,5 mg/dl).</li> </ul>
ANFOTERICINA B ASOCIADA A LIPIDOS (ABL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las indicaciones del apartado anterior cuando la función renal está alterada (Cr &gt;2,5 mg/dl).</li> <li>• Intolerancia a la ABC en las indicaciones del apartado anterior.</li> <li>• Infección sistémica por <i>Candida</i> spp., otras levaduras o <i>Aspergillus</i> spp. en pacientes neutropénicos, independientemente de la función renal.</li> <li>• Tratamiento empírico del síndrome febril en pacientes neutropénicos que no responden a 3-5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro.</li> </ul>
ANFOTERICINA B EN COMPLEJO LIPOSOMAL (ABM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las indicaciones del apartado anterior que presenten deterioro de la función renal o intolerancia tras la administración de ABL.</li> </ul>

tos prescritos con esta AB en el periodo de estudio, utilizándose las Normas anteriormente citadas como patrón de referencia.

Para delimitar el marco muestral se definió como unidad de estudio cada tratamiento con AB noC prescrito en el hospital durante el periodo comprendido entre el 1 de julio de 1998 y el 15 de septiembre de 1999, independientemente del diagnóstico. La información básica sobre cada tratamiento (nombre del paciente, tipo de AB noC prescrita, dosis y duración del tratamiento) fue facilitada por el Servicio de Farmacia del Hospital, así como el coste/mg (en pesetas).

Para conocer la indicación de cada tratamiento y los datos clínicos necesarios para evaluar la calidad de la misma, se utilizaron las historias clínicas como fuente de datos. Se recogió en una hoja especialmente diseñada para ello, la siguiente información: datos del paciente, servicio que prescribe, tipo de AB noC prescrita, adecuación de la prescripción según las indicaciones consensuadas, dosis prescrita (en mg/día) y duración del tratamiento (en días).

Los datos se introdujeron en una base de datos de programa ACCESS 97 y se analizaron con el programa SPSS 8.0 de Windows. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés. Además se cuantificó el gasto derivado de la prescripción de la AB noC, así como la repercusión económica del exceso de gasto producido como consecuencia del uso incorrecto de la AB. Se consideró «incorrecta» cualquier indicación no reconocida como tal en la literatura biomédica o no incluida en las Normas de Uso consensuadas y cualquier tratamiento en el que se prescribió una AB estando recomendada otra (por ej. la ABM estando recomendada la ABL o la ABC).

## RESULTADOS

### 1) Evaluación cualitativa y cuantitativa de la prescripción de AB noC

El análisis descriptivo muestra que se prescribieron un total de 245 tratamientos con AB noC; en el 53% se utilizó ABL y en el 47%

ABM. Del total, 184 tratamientos (el 75%) fueron prescritos por los Servicios de Hematología y Oncología (tabla 2).

La indicación para la que se prescribió la AB noC con más frecuencia fue el tratamiento empírico del síndrome febril en pacientes neutropénicos (36%), seguida de la profilaxis de aspergilosis en este mismo grupo de pacientes (29%) (tratamiento para el que se prescribió la AB noC debido a la existencia de las obras de acondicionamiento del hospital).

Se consideraron incorrectas 170 prescripciones, de éstas 35 (el 21%) se indicaron para el tratamiento empírico del síndrome febril mantenido en pacientes neutropénicos tras 3-5 días de administración con antibióticos de amplio espectro y 24 (el 14%) para la sospecha de infección por *Mucor* spp., *Fusarium* spp. o aspergilosis invasora. En cuatro casos fue imposible determinar la indicación a partir de los datos disponibles en la historia clínica (tabla 3).

De estos tratamientos considerados incorrectos, 6 (3.5%) resultaron ser innecesarios por no estar indicada la utilización de AB; en 92

(54%) estaba indicado prescribir AB noC pero se realizó una mala selección de la misma, fundamentalmente de ABM. Los 72 tratamientos restantes se refieren a los pautados para profilaxis de infección por *Aspergillus* spp. (tabla 4).

## 2) Evaluación del coste del uso de AB noC y del exceso de gasto derivado de la prescripción inadecuada de la misma

En la tabla 5 se muestra el exceso de gasto derivado de la prescripción incorrecta de AB noC, casi 42 millones y medio de pesetas que representan un 35% del gasto total en esta medicación (120 millones) en el periodo de estudio. El 88% del exceso de gasto (37 millones) se debe a la selección inadecuada de ABM en pacientes que podrían haber sido manejados con ABL o ABC, y el 12% (5 millones) a la selección de ABL en pacientes que no requerían ninguna anfotericina (aquí incluimos el debatido uso profiláctico en pacientes neutropénicos) o que podrían haber sido manejados con ABC. El exceso de gasto producido por la prescripción innecesaria de AB noC fue de 1.720.327 pesetas y el derivado de la prescripción de AB noC para la profilaxis de la aspergilosis fue de alrededor de 3 millones de pesetas (7% sobre el total).

Tabla 2

Tratamientos prescritos con anfotericina B no convencional y su porcentaje sobre el total, por servicios

Servicio	ABL	ABM	Total
Hematología	83	57	140
Oncología	30	14	44
Pediatría	0	9	9
UCI	14	9	23
M. Interna	2	20	22
Nefrología	0	5	5
Cirugía	0	2	2
Total (%)	129 (53)	116 (47)	245

ABL: anfotericina B lipídica  
 ABM: anfotericina B liposomal  
 UCI: Unidad de cuidados Intensivos  
 M. Interna: Medicina Interna

## DISCUSIÓN

El uso de la AB noC (ABL y ABM) se ha incrementado notablemente en los últimos años en nuestro hospital. El desarrollo de las formulaciones de AB asociadas a lípidos (AB en complejo lipídico y AB en complejo liposomal) ha determinado además un cambio en el patrón de utilización de AB y una considerable variabilidad interpráctica a la hora de seleccionar la AB. En nuestro estudio se demuestra que, globalmente y desde una perspectiva clínica, el uso de AB noC fue adecuado pero poco eficiente.

En el desarrollo de nuestro trabajo hemos encontrado varias limitaciones; en primer lugar, la falta de ensayos clínicos comparativos sobre eficacia y seguridad de las dos formulaciones de AB asociadas a lípidos no nos

**Tabla 3**

**Adecuación de la prescripción de anfotericina B no convencional, según la indicación**

<i>Indicación</i>	<i>Incorrecta</i>	<i>Correcta</i>	<i>No concluyente</i>	<i>Total %</i>
Candidiasis con aislamiento microbiológico en líquidos estériles (sangre, LCR, líquido peritoneal) en neutropénicos	2	0	0	2 (0,8)
Candidiasis con aislamiento microbiológico en líquidos estériles (sangre, LCR, líquido peritoneal) en no neutropénicos	6	2	0	8 (3,3)
Colonización por <i>Candida</i> spp. en menos de tres localizaciones no estériles	6	0	0	6 (2,5)
Colonización por <i>Candida</i> spp. en al menos tres localizaciones no estériles en pacientes en situación crítica con sintomatología infecciosa	1	1	0	2 (0,8)
Aspergillosis diagnosticada por presencia de <i>Aspergillus</i> spp. en catéter telescópado más Rx tórax compatible (en neutropénicos)	5	0	0	5 (2)
Tratamiento empírico ( <i>Aspergillus</i> spp. o levaduras) en cuadro febril tras cinco días de antibiótico amplio espectro en pacientes en situación crítica (no neutropénicos)	16	6	0	22 (9)
Tratamiento empírico ( <i>Aspergillus</i> spp. o levaduras) en cuadro febril tras cinco días de antibióticos de amplio espectro en pacientes en situación crítica (neutropénicos)	35	53	0	88 (35,9)
Aislamiento de <i>Candida</i> no <i>albicans</i> , <i>C. krusei</i> o <i>C. glabrata</i>	3	2	0	5 (2)
Sospecha de infección por <i>Mucor</i> spp., <i>Fusarium</i> spp. o aspergillosis invasiva	24	7	0	31(12,7)
Profilaxis de infección por <i>Aspergillus</i> spp. en pacientes neutropénicos graves	72	0	0	72 (29,4)
Indicación desconocida	0	0	4	4 (1,6)
<b>TOTAL (% sobre total)</b>	<b>170 (69)</b>	<b>71 (29)</b>	<b>4 (2)</b>	<b>245</b>

LCR: líquido cefalorraquídeo.  
RX: radiografía.

permite conocer si un preparado es mejor que otro. Los estudios que comparan una de las dos formulaciones con ABC han demostrado que ambas tienen una eficacia similar a la ABC con una menor incidencia de efectos secundarios<sup>8-10</sup>. Los dos ensayos clínicos disponibles que comparan las dos AB noC no encuentran diferencias estadísticamente significativas en eficacia<sup>12,13</sup> y son contradictorios en cuanto al perfil de seguridad, por lo que sería necesario contar con otros estudios

realizados con un tamaño de muestra grande y bien diseñados. Asumiendo la escasa información disponible y teniendo en cuenta que el coste/tratamiento/día de ABM es 1.5 más elevado que el de ABL, utilizándolos a las dosis habitualmente recomendadas en la ficha técnica de cada preparado (5 mg/kg/día de ABL y 3 mg/kg/día de ABM), hemos considerado que ABL sería el preparado con una mejor relación coste/efectividad y por lo tanto la AB noC de elección.

Tabla 4

## Tratamientos incorrectos prescritos con anfotericina B no convencional

	ABL	ABM	Total
N.º Total de tratamientos incorrectos	72	98	170
– Profilaxis de infección por <i>Aspergillus</i> spp.	59	13	72
– Selección inadecuada de la AB noC	7	85	92
– Innecesarios	6	–	6

ABL: anfotericina B lipídica.

ABM: anfotericina B liposomal.

AB noC: anfotericina B no convencional.

Por otro lado, la principal limitación de la metodología utilizada para definir las indicaciones de la AB noC ha sido que la revisión de la literatura no fue sistemática y, por lo tanto, pudo estar sujeta a sesgos en la interpretación de los resultados. No obstante, el procedimiento se basó en el consenso y en la participación de todos los servicios implicados en la prescripción de AB, lo que habitualmente debería garantizar una amplia aceptación de las normas por parte de los prescriptores.

La obtención de los datos a partir de la historia clínica ha sido otra limitación de nuestro trabajo. Aunque los estudios sobre calidad de la asistencia realizados en el medio hospitalario y extrahospitalario indican que cada vez se registran más datos en la historia clínica<sup>15</sup>, el elevado porcentaje de tratamientos inadecuados encontrados en nuestro trabajo, hace pensar en la posibilidad de que haya existido un sesgo de mala clasificación de los tratamientos. Dado que éstos se han clasificado como «correctos» o «incorrectos» de acuerdo a los datos registrados en la historia, es posible que la falta de algunos datos clínicos haya sobrestimado el porcentaje de tratamientos inadecuados. Sin embargo, creemos que este sesgo no invalidaría nuestros hallazgos dado que se necesitaría un número de tratamientos mal clasificados muy elevado para modificar el sentido de los resultados. No obstante, el registro cuidadoso de los efectos secundarios relacionados con la AB hubiera sido fundamental para justificar la selección de una AB noC en muchos casos. Los médicos deberían ser conscientes de la importancia de que este aspecto depende sólo de ellos y por tanto es fácilmente mejorable.

También debe tenerse en cuenta que entre los tratamientos considerados incorrectos se encuentran aquellos casos en los que la AB noC se prescribió a dosis bajas en pacientes

Tabla 5

## Exceso de gasto derivado de la prescripción incorrecta de anfotericina B no convencional

	ABL	ABM	Total
1. Exceso de gasto derivado de la prescripción en profilaxis de <i>Aspergillus</i> , spp. en ptas.	1.959.990	1.424.113	3.384.103
2. Exceso de gasto derivado de la selección incorrecta de AB noC, en ptas.	1.440.417	35.923.911	37.364.328
3. Exceso de gasto derivado de los tratamientos innecesarios, en ptas.	1.720.327	–	1.720.327
Exceso total de gasto, en ptas.	5.120.734	37.348.024	42.468.758

AB noC: anfotericina B no convencional.

ABL: anfotericina B lipídica.

ABM: anfotericina B liposomal.

neutropénicos para la cuestionada indicación de profilaxis de la infección por *Aspergillus* spp.<sup>16-18</sup>. Es importante comentar que durante el primer semestre de 1998 se realizaron obras de reformas en el hospital y que éstas se han señalado en algunos estudios como factor de riesgo de infecciones por *Aspergillus* spp. en los pacientes neutropénicos<sup>19,20</sup>; por ello se acordó que el servicio de hematología prescribiría AB noC temporalmente a los pacientes neutropénicos como profilaxis de la infección por este microorganismo; esta situación se mantuvo hasta mayo del 99, momento a partir del cual dejó de recetarse para esta indicación. Aunque el número de tratamientos prescritos para profilaxis de infección por *Aspergillus* spp. fue elevado, el coste derivado de los mismos fue realmente pequeño.

El exceso de gasto derivado de la prescripción inadecuada hace referencia al ahorro que se podría haber obtenido si sólo se hubieran realizado los tratamientos correctos. Se incluye en este grupo el exceso de gasto debido a una selección incorrecta de la AB noC, el que se ha debido a la prescripción coyuntural de AB noC como profilaxis de la infección por *Aspergillus* spp. y el que se ha producido como consecuencia de la prescripción innecesaria de AB noC. Llama la atención que la mayor parte de este exceso de gasto (más de 37 millones) se debe a la selección inadecuada de la ABM; esto sugiere que la puesta en marcha de intervenciones de carácter informativo sobre los prescriptores permitiría realizar una selección más eficiente de la AB noC y podría suponer un ahorro potencial de más de 30 millones de pesetas el próximo año, si la evolución del gasto permaneciera constante.

No hemos encontrado estudios publicados en la literatura que nos permitan establecer comparaciones con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, pero creemos que se encontraría también un incremento de consumo de AB y una distribución similar entre las dos formulaciones disponibles de AB noC.

Los resultados de nuestro estudio indican que la calidad de la prescripción de la AB noC no ha sido óptima. La falta de unas normas de uso explícitas es probablemente una de las

causas que explican las diferencias de criterio encontradas; el desarrollo de las normas de utilización de AB y su divulgación pueden contribuir a racionalizar la prescripción y a reducir el coste innecesario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empirical antifungal therapy in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-72
2. Criteria for use of amphotericina B lipid complex injection in adults and children. *Am J Health Sys Pharm* 1996; 53 (15): 2751-2.
3. Tollemar J, Ringden O. Lipid formulations of amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost? *Drug Safety* 1995; 13 (4): 207-18.
4. Sugar AM. Empiric treatment of fungal infections in the neutropenic host. Review of the literature and guidelines for use. *Arch Intern Med* 1990; 150 (11): 2258-64
5. Hemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Inf Dis* 1996; 22 (2): 133-44.
6. Graybill JR. Lipid formulations for amphotericin B: Does the emperor need new clothes?. *Ann Intern Med* 1996; 124 (10): 921-3.
7. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal Amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998; 55 (4): 585-612.
8. Tierney MG, Grunet AM, McLean WM, Toye BW, Garber GE. Liposomal amphotericin B: a cost-outcome analysis. *Can J Hosp Pharm* 1994; 47 (4): 171-5
9. Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramée JF, Harousseau JL. Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30 (4): 535-41
10. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (2): 296-302

11. Clark AD, Mckendrick S, Tansey PJ, Franklin IM, Chopra R. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Haematol* 1998; 103: 198-204.
12. Fleming R, Kantajian H, Husni R, Anaissie E, Smith T, Cortes J et al. Randomized study of two lipid formulation of Amphotericin B in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. San Diego: 9th Annual Focus on Fungal Infections Meeting; 1999.
13. Wingard JR, White MH, Anaissie EJ, Rafalli JT, Goodman JL, Arrieta AC. A randomized double-blind comparative safety trial of Ambisome and Abelcet in febrile neutropenic patients. San Diego: 9th Annual Focus on Fungal Infections Meeting; 1999.
14. Pahissa A. Anfotericina B. Complejo lipídico versus liposómica ¿cuál, por qué, cuando?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 1-3.
15. Saturno PJ. Monitorización del uso de medicamentos para mejorar la calidad de la prescripción. Problemas, métodos e indicadores. *Aten Primaria* 1996; 18 (6): 331-9
16. Lamm HH, Althaus BL. Antifungal prophylaxis in bone marrow transplant. *Ann Pharmacother*, 1995 Sep, 29: 9, 921-4
17. Gubbins PO, Bowman JL, Penzak SR. Antifungal prophylaxis to prevent invasive mycoses among bone marrow transplantation recipients. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (3): 549-64
18. Rousey SR, Russler S, Gottlieb M, Ash RC. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med* 1991; 91 (5): 484-92
19. Weems JJ, Davis BJ, Tablan OC, Kaufman L, Martone WJ. Construction activity: an independent risk factor for invasive aspergillosis and zygomycosis in patients with hematologic malignancy. *Infect Control* 1987; 8 (2): 71-5
20. Weber SF, Peacock JE, Do KA; Cruz JM; Powell BL; Capizzi RL. Interaction of granulocytopenia and construction activity as risk factors for nosocomial invasive filamentous fungal disease in patients with hematologic disorders. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11 (5): 235-42.