

## Anfotericina B liposomal: 20 años en España

**Comentado por:**  
**Jesús Fortún Abete**  
Servicio de Enfermedades  
Infecciosas  
Hospital Ramón y Cajal,  
Madrid.

### Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial)

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E et al.

Clinical Infectious Diseases 2007; 44:1289–97

#### RESUMEN

El estudio de Herbrecht et al. confirmó la superioridad de voriconazol sobre anfotericina convencional en el tratamiento de la aspergilosis invasiva<sup>1</sup>. Sin embargo, las frecuentes interacciones farmacológicas de los azoles y la posibilidad de conseguir dosis elevadas (hasta 10 mg/kg/día), bien toleradas con anfotericina B liposomal, hacían prever un importante papel de anfotericina B liposomal en el manejo de esta patología infecciosa.

El estudio comparó de forma prospectiva y aleatorizada dos dosis de anfotericina B liposomal (3 vs. 10 mg/kg/día) durante 14 días, seguidos de 3 mg/kg/día, en primera línea de aspergilosis invasiva. El objetivo primario analizaba la respuesta (completa o parcial) de ambas estrategias al fin del estudio, hasta la secuenciación a 3 mg/kg/día.

Se aleatorizaron 201 pacientes, fundamentalmente oncohematológicos (93%), con un porcentaje de neutropénicos (<500/mm<sup>3</sup>) del 73%. Se confirmó una respuesta favorable en 50% de los que recibieron 3 mg/kg/día, respecto a un 46% de los que recibieron 10 mg/kg/día (diferencia 4%; IC95% de la diferencia: -10% a 18%; p >0,05). Tampoco hubo diferencias en la supervivencia a 12 semanas (72% vs 59%; p>0,05) (objetivo secundario), pero sí se documentó una significativa mayor diferencia de nefrotoxicidad e hipopotasemia en los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día. Los pacientes con ausencia de control del proceso oncológico y los sometidos a trasplante alogénico se asociaron con peor supervivencia en el análisis multivariante.

El estudio concluía que anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/kg/d obtenía unos resultados clínicos satisfactorios

en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes oncohematológicos y con menor toxicidad que la dosis de 10 mg/kg/día.

#### RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

Este estudio fue el primer trabajo prospectivo y aleatorizado realizado a gran escala que confirmaba la eficacia de anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/kg/día en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, utilizando criterios estrictos<sup>2</sup>. Estos criterios fueron los mismos que se habían utilizado en el estudio de voriconazol frente a anfotericina convencional de Herbrecht et al<sup>1</sup>. La frecuencia de respuesta en el grupo que recibió dosis estándar (50%) y la supervivencia a 12 semanas en este grupo (72%) fueron similares a las que se habían obtenido en el trabajo de Herbrecht et al<sup>1</sup>. También, al igual que en el estudio de Herbrecht et al, hubo un comité de expertos ciego que evaluó los resultados.

Dos aspectos destacables en el estudio Ambiloader fueron: a) la inclusión de 5 pacientes con infección por zigomicetos y 1 por *Phaeoacremonium*, con una respuesta favorable en el 50%, que hubieran podido asociar una mala evolución con voriconazol, y b) la respuesta primaria observada a 14 días (fin de tratamiento diferencial entre las dos dosis), periodo de tiempo corto dado que en muchos pacientes con aspergilosis invasiva las pruebas de imagen en las primeras dos semanas suelen mostrar aumento del tamaño de las lesiones.

El análisis de seguridad confirmó que la alteración observada en los parámetros de función renal y electrolitos obtenidos en el brazo de tratamiento estándar (3 mg/kg/d) fueron similares a los que se habían publicado en otros trabajos prospectivos y aleatorizados, con más de 1300 pacientes que habían recibido anfotericina B liposomal en el seno de tratamiento empírico de neutropenia febril<sup>3-5</sup>.

En el periodo de diseño del estudio, antes de ser conocidos los resultados del estudio de Herbrecht, no existía un

Correspondencia:  
Jesús Fortún Abete  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Ramón y Cajal, Madrid.  
E-mail: fortunabete@gmail.com

tratamiento estándar de la aspergilosis invasiva. Por tanto, en el estudio Ambiload no se comparó la eficacia de anfotericina B liposomal frente al tratamiento estándar en la aspergilosis invasiva, sino dos dosis del mismo fármaco. Esto fue considerado por algunas sociedades científicas con un menor grado de evidencia que un ensayo clínico convencional en el que se compara el grupo experimental frente al tratamiento convencional<sup>6,7</sup>. Sin embargo, en relación con la anfotericina, y sobre todo con las anfotericinas lipídicas, este abordaje era muy pertinente. Diferentes trabajos y autores habían sugerido que la respuesta a anfotericina B en la infección fúngica, especialmente en las infecciones por hongos filamentosos, era dosis dependiente y que la buena tolerancia de anfotericina B liposomal permitía ensayar dosis hasta de 15 mg/kg/día en aspergilosis invasiva<sup>8</sup>. El estudio Ambiload confirmó de forma satisfactoria que en el manejo de aspergilosis invasiva en inmunodeprimidos severos, dosis mayores de 3 mg/kg/d no aportan más eficacia e incrementan la toxicidad.

Los ensayos clínicos en aspergilosis invasiva están sometidos a muchos inconvenientes. La baja incidencia de aspergilosis es uno de los más importantes. En el estudio Ambiload este problema se solucionó de forma bastante satisfactoria, aunque para ello fueron necesarios 71 centros en 10 países de 2 continentes. La elevada velocidad de reclutamiento, dado que el estudio se llevó a cabo en un periodo corto (18 meses), también contribuyó a minimizar el impacto de otros factores derivados de la progresiva implantación de diferentes medidas a lo largo de periodos de reclutamiento amplios y que pudieran haber sido relevantes en la evolución de estos pacientes.

Otro aspecto muy importante es la homogeneidad del estudio; en este sentido Ambiload es muy robusto. En el estudio Ambiload el 93% de los pacientes incluidos son oncohematológicos y el porcentaje de neutropenias basales superan el 70%. También son homogéneos los criterios diagnósticos por los que los pacientes son reclutados. Aunque el estudio incluyó sólo aspergilosis probadas o probables, una modificación de dichos criterios (también aceptada en el estudio de Herbrech et al) permitió incluir como aspergilosis probables pacientes con efecto de halo o menisco aéreo en la imagen tomográfica en ausencia de confirmación microbiológica. Al igual que en el estudio de Herbrech et al<sup>1</sup>, el 60% de los pacientes fueron incluidos con este criterio. Según los criterios posteriormente modificados de la EORTC estos pacientes tendrían en la actualidad sólo criterios de aspergilosis posible<sup>9</sup>. La EORTC no aplicó los mismos criterios en dos estudios posteriores para evaluar caspofungina en primera línea<sup>10,11</sup>. En sendos estudios, además de los criterios mencionados, era necesario confirmar un criterio microbiológico en los próximos 7 días al reclutamiento (criterio de aspergilosis probable según los criterios modificados<sup>9</sup>). Esta modificación seleccionó pacientes con mayor inóculo fúngico y más evolucionados, circunstancia que no tuvo lugar en el estudio Ambiload ni en el estudio de Herbrech et al<sup>1</sup>.

Las pérdidas son también un factor relevante en estos estudios; en el estudio Ambiload hubo un 39% de pérdidas (366

pacientes fueron aleatorizados y sólo 201 fueron evaluables). La gran mayoría (30%) fueron excluidos por no cumplir finalmente el diagnóstico y hasta un 11% por "evolución incierta". Constituyen un número elevado de pacientes, con posible impacto en el análisis final, pero similar en frecuencia al estudio de Herbrech et al<sup>1</sup>.

Un 25% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg/d y un 19% de los que recibieron 10 mg/kg/d tuvieron como único criterio microbiológico un galactomanano positivo (en suero o lavado broncoalveolar). Esta es una cifra elevada y, dado que el papel del galactomanano como marcador subrogado de aspergilosis invasiva ha sido motivo de debate en diferentes estudios, podría ser un factor de confusión en el análisis de los resultados de este estudio. A pesar de ello la detección de galactomanano en suero se ha mantenido como criterio diagnóstico en los dos consensos diagnósticos de EORTC<sup>2,9</sup>. Estudios posteriores a la publicación de este trabajo han confirmado, precisamente en pacientes con neutropenias prolongadas o EICH con corticoides, que el valor predictivo positivo de galactomanano en suero cuando se solicita para confirmación diagnóstica (escenario en la que es utilizado en el estudio Ambiload) alcanza el 89,6% y es claramente superior al valor predictivo (11,8%) cuando éste es solicitado como herramienta de seguimiento<sup>12</sup>.

Finalmente, un aspecto también destacable es el análisis al fin del estudio (2 semanas en Ambiload) significativamente más corto que otros estudios similares que evalúan a 12 semanas. Este análisis precoz minimiza otros factores no relacionados con la infección fúngica, que aparecen con frecuencia en las primeras 12 semanas en pacientes oncohematológicos y que pueden variar considerablemente la evolución del proceso.

## RELEVANCIA ACTUAL

El estudio Ambiload mantiene en la actualidad una plena vigencia y es la referencia para mantener anfotericina B liposomal como alternativa de primera línea al voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasiva.

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en 2008 daban una evidencia A-I a anfotericina B liposomal, similar a la de voriconazol, en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en el paciente oncohematológico<sup>13</sup>. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) en su consenso de 2011 también otorgaba la misma evidencia (A-I) a ambos antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en los pacientes oncohematológicos y la mantenía, aunque con una evidencia A-III para ambos fármacos en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido o en pacientes críticos<sup>14</sup>. La nueva edición de las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) atribuyen a voriconazol una recomendación fuerte y un nivel de evidencia alto en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y mantienen una recomendación fuerte, con nivel de evidencia intermedio, para anfotericina B liposomal<sup>15</sup>.

El manejo de la infección fúngica en poblaciones especiales puede ser problemático en relación con el riesgo de interacciones con otros tratamientos. Los triazoles son unos inhibidores muy potentes de las isoenzimas del complejo CYP3A hepático, por lo que incrementan de forma considerable las concentraciones séricas de los principales inmunosupresores (inhibidores de la calcineurina e inhibidores de la enzima m-TOR)<sup>16</sup>. Voriconazol incrementa los niveles de tacrolimus en un 50-60%, lo que condiciona un mayor riesgo de nefrotoxicidad e hiperinmunosupresión y puede condicionar el manejo en los pacientes trasplantados. La coadministración de voriconazol y sirolimus está formalmente contraindicada, siendo necesaria la reducción de dosis de sirolimus entre un 75 y un 90%<sup>17</sup>. En este contexto, especialmente en las unidades de cuidados intensivos y en pacientes trasplantados la utilización de anfotericina B liposomal puede constituir una opción más segura que voriconazol.

Finalmente, un aspecto diferencial entre voriconazol y anfotericina B liposomal, especialmente en pacientes hematológicos que reciben profilaxis con azoles (posaconazol, fluconazol o itraconazol), es que anfotericina B liposomal es el tratamiento de rescate de forma empírica o incluso dirigida. Muchos autores consideran la utilización de anfotericinas lipídicas una clara opción ante el posible fracaso en este escenario, fundamentalmente por problemas farmacocinéticos y más raro por resistencia o selección de agentes emergentes<sup>18</sup>.

En definitiva, a pesar de que ha pasado una década desde la publicación del estudio de Cornely et al, las conclusiones obtenidas del mismo se mantienen inalterables. Anfotericina B liposomal a 3 mg/kg/día es una dosis eficaz y suficiente en el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos. Dosis más elevadas no condicionan un mejor resultado y se asocian a mayor toxicidad. Anfotericina B liposomal constituye una alternativa equiparable a voriconazol y puede ser la primera opción de tratamiento en los siguientes grupos de pacientes con sospecha o confirmación de aspergilosis invasiva: a) pacientes trasplantados o ingresados en unidades de críticos que presentan un elevado riesgo de interacción farmacológica, y b) pacientes oncohematológicos en el seno de fracasos de profilaxis previas con azoles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crockaert F, et al. Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J et al. 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.
- Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, 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.
- Castagna L, Bramanti S, Sarina B, Todisco E, Ibatucci A, Santoro A. ECIL 3-2009 update guidelines for antifungal management. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47:866.
- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:709-18.
- Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, Bekersky I, Buell DN, Roden M, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3487-96
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813-21.
- Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, et al. Infectious Disease Group of the EORTC. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1274-81.
- Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1227-33.
- Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1696-702.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327-60.
- Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC).

2011 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:435-54.

15. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63:433-42.
16. Saad AH, DePestel DD, Carver PL. Factors influencing the magnitude and clinical significance of drug interactions between azole antifungals and select immunosuppressants. *Pharmacotherapy* 2006; 26:1730-44.
17. Mathis AS, Shah NK, Friedman GS. Combined use of sirolimus and voriconazole in renal transplantation: a report of two cases. *Transplant Proc* 2004; 36:2708-9.
18. Vallejo C, Vázquez L, Cabrera Martín JR, Carreras E, García Rodríguez J, Ruiz Camps I et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: what have we learnt in the past 10 years?. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:378-86.