

## Original

# Tratamiento con voriconazol de las infecciones fúngicas invasoras. Evaluación de la experiencia del uso compasivo de voriconazol en España

C. Díaz Pedroche<sup>1</sup>, J.M. Cisneros<sup>2</sup>, C. Lumbreras<sup>1</sup> y J.M. Aguado<sup>1</sup>,  
por el Grupo Clínico Español de Estudio de Voriconazol

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid;

<sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

### RESUMEN

Aunque el voriconazol ofrece ventajas en cuanto a actividad y características farmacológicas respecto a la amfotericina B y otros antifúngicos, existe todavía una limitada experiencia de su eficacia y seguridad en las infecciones fúngicas invasoras refractarias o resistentes a otros antifúngicos. Se realizó un análisis retrospectivo de 48 pacientes en 26 hospitales españoles entre 1999 y 2002, que sufrían infecciones invasoras por hongos filamentosos o por levaduras y que recibieron voriconazol como uso compasivo durante una media de 59,2 días (intervalo 1-748 días). La proporción de respuestas favorables en los pacientes con aspergilosis invasora refractaria tratados con voriconazol fue 8/12 (66%), o 10/12 (83%) si se añaden dos casos en que se asoció caspofungina. En los pacientes con candidemia y candidiasis invasora la respuesta fue del 66% (6/9). En otras micosis invasoras (*Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Blastoschizomyces spp.*) se logró una respuesta favorable en 12/17 pacientes (70%). El perfil de tolerabilidad y seguridad de voriconazol fue favorable, suspendiéndose la medicación por efectos secundarios sólo en cuatro casos. Se concluye que el voriconazol es un antifúngico eficaz y bien tolerado para el tratamiento de las infecciones invasoras por *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* y hongos emergentes resistentes o refractarias a otros tratamientos.

**Palabras clave:** Voriconazol - Antifúngicos - Infección fúngica invasora

## Treatment of invasive fungal infections with voriconazole. Evaluation of experience with compassionate use of voriconazole in Spain

### SUMMARY

Although voriconazole shows an advantageous microbiological and pharmacological profile with respect to amphotericin B and other antifungals, the cumulative experience with the use of voriconazole in patients intolerant to other antifungals or with refractory invasive fungal infections is still limited. We performed a retrospective analysis of the charts of 48 patients in 26 Spanish hospitals who were diagnosed with invasive fungal infections due to filamentous fungi or yeasts and had received voriconazole (between 1999 and 2002) as part of a compassionate use program for a mean of 59.2 days (range 1-748 days). The favorable response rate in patients with invasive, refractory aspergillosis who were treated exclusively with voriconazole was 8/12 (66%). This response rate increased to 10/12 (83%) when two other cases treated with a combination of voriconazole plus caspofungin were included. In patients with invasive candidiasis the response rate was 66% (6/9). A favorable response was achieved in 12/17 (70%) patients with invasive fungal infections due to other difficult to treat fungi (*Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Blastoschizomyces spp.*). The tolerability and safety profile of voriconazole was good; only four patients required discontinuation of treatment due to side effects. Voriconazole is a well-tolerated, effective antifungal for the treatment of patients with refractory invasive fungal infections due to *Aspergillus spp.*, *Candida spp.* and fungi resistant or refractory to other treatments.

**Key words:** Voriconazole - Antifungals - Invasive fungal infections

## INTRODUCCIÓN

La infección fúngica invasora es una de las principales causas de mortalidad infecciosa en los pacientes inmunodeprimidos (1). El incremento en la utilización profiláctica de fluconazol en estos pacientes ha contribuido a disminuir la incidencia de candidiasis invasora y la mortalidad a ella asociada (2), pero ha facilitado la aparición de especies de *Candida* resistentes al fluconazol (3). Además, el fluconazol carece de actividad frente a hongos filamentosos, lo que ha contribuido a que la aspergilosis invasora sea en la actualidad la principal complicación infecciosa fúngica en este grupo de pacientes. Por otro lado, se ha observado un aumento en la incidencia de infecciones fúngicas invasoras por otros hongos filamentosos con resistencia intrínseca a la amfotericina B (*Aspergillus terreus*, *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp.) (4).

El uso de amfotericina B lleva consigo un elevado riesgo de toxicidad renal (5) y una eficacia subóptima en el tratamiento de la aspergilosis invasora (6), inferior a la mostrada por las formulaciones lipídicas de amfotericina B (7). El voriconazol tiene una excelente actividad *in vitro* frente a gran variedad de levaduras y hongos filamentosos (8). Tiene también actividad frente a otras levaduras como *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon beigelii* y *Saccharomyces cerevisiae* (9, 10), y es muy activo frente a diferentes especies de *Aspergillus* spp., incluso frente a *A. terreus*, que a menudo es resistente a la amfotericina B (11). Además, gran variedad de hongos dematiáceos y hialinos, resistentes intrínsecamente a la amfotericina B, presentan sensibilidad *in vitro* al voriconazol (12).

El gran espectro antifúngico, la posibilidad de administración por vía oral e intravenosa, así como su excelente biodisponibilidad (13), hacen del voriconazol una buena alternativa en el tratamiento empírico y dirigido del paciente con infección fúngica invasora. En este estudio se evalúan la eficacia y la seguridad del voriconazol, utilizado a través de un programa de uso compasivo, para el tratamiento de los pacientes con infecciones invasoras por hongos resistentes a la amfotericina B o que son refractarios o intolerantes a la amfotericina B u otros antifúngicos.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Diseño del estudio

Estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes en que se utilizó voriconazol como uso compasivo desde 1999 hasta su aprobación y comercialización en España en noviembre de 2002. Antes de la utilización del fármaco se obtuvo el consen-

timiento informado de todos los pacientes o de sus representantes legales.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes diagnosticados de infección fúngica invasora, según criterios de la EORTC (14), en los que se utilizó voriconazol como tratamiento de "rescate" por existir un fracaso terapéutico previo con otros antifúngicos o por intolerancia a éstos, como fármaco de primera línea debido a que el clínico consideró que el voriconazol era el tratamiento de elección en un determinado tipo de infección fúngica invasora (por ejemplo por *Scedosporium* spp.), y como tratamiento de consolidación para completar el tratamiento antifúngico iniciado con otro fármaco distinto de voriconazol.

### Administración y dosificación del voriconazol

El voriconazol intravenoso se iniciaba con una dosis de carga de 6 mg/kg de peso cada 12 horas durante las primeras 24 horas, seguida de una dosis de 4 mg/kg de peso en los días posteriores. Si el tratamiento inicial se hacía por vía oral se utilizaba una dosis de carga de 400 mg cada 12 horas el primer día, seguida de 200 mg cada 12 horas los siguientes. En pacientes con tratamiento secuencial o de consolidación la dosis oral era de 200 mg cada 12 horas. El cambio de tratamiento intravenoso a oral se realizaba a juicio del médico responsable.

### Análisis de eficacia

La evaluación de la eficacia se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento con voriconazol. La respuesta al antifúngico previo y al tratamiento compasivo con voriconazol fue evaluada con los siguientes criterios:

- Respuesta completa: resolución de todos los síntomas, signos y alteraciones radiográficas o endoscópicas atribuibles a la infección.
- Respuesta parcial: mejoría significativa de los síntomas, signos y alteraciones radiográficas o endoscópicas atribuibles a la infección.
- Enfermedad estable: ausencia de mejoría significativa de los síntomas, signos y alteraciones radiográficas o endoscópicas atribuibles a la infección.

- Progresión: empeoramiento de los síntomas, signos y alteraciones radiográficas o endoscópicas atribuibles a la infección, que precisan de un tratamiento antifúngico alternativo o son la causa de la muerte.

A efectos del análisis de eficacia terapéutica se consideraron como respuestas favorables aquellas que cumplían la definición de respuesta completa o parcial. La enfermedad estable y la progresión fueron consideradas como fracasos terapéuticos.

En los pacientes que habían recibido otros antifúngicos previamente al voriconazol se consideró que existía fracaso terapéutico sólo cuando los enfermos habían recibido durante al menos siete días el otro antifúngico en dosis consideradas terapéuticas. En caso contrario, se consideraba que el voriconazol se utilizaba como fármaco de primera línea.

### Análisis de seguridad y tolerabilidad

Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de voriconazol fueron incluidos en el análisis de seguridad y tolerabilidad. Se evaluó de forma separada la toxicidad relacionada con la administración de voriconazol. Los cambios en los parámetros analíticos evaluados fueron considerados significativos si eran mayores de un 20% respecto al valor inicial y del límite superior del rango de normalidad. Los médicos responsables del cuidado de los pacientes evaluaron la existencia o no de relación con el voriconazol, así como la gravedad de todas las alteraciones clínicas y analíticas detectadas durante la administración del fármaco. Los acontecimientos adversos fueron comunicados a las autoridades reguladoras siguiendo los procedimientos establecidos a tal efecto. En aquellos pacientes que fallecieron durante o tras la administración del tratamiento con voriconazol, se documentó la causa de la muerte y la posible relación causal con el fármaco en estudio.

### Análisis estadístico

Los datos de eficacia y seguridad clínica se expresaron como porcentajes, estratificando el análisis en función del tipo de infección (aspergilosis invasora, candidiasis sistémica, otros) y de los criterios diagnósticos definidos por la EORTC/MSG (infección invasora probada/probable/posible). Para evaluar la existencia de cambios en la evolución de los parámetros analíticos de función renal (creatinina sérica) y hepática (GOT, GPT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total), al inicio y al finalizar el tratamiento con voriconazol, se realizó el test de la *t* de Student para datos pareados.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

En el estudio se incluyeron 48 pacientes con diagnóstico de infección fúngica invasora. Las características demográficas y la enfermedad de base se especifican en la Tabla 1. La media de edad de los pacientes era de 48,9 años (4,5 a 75,5). Más de un 50% (25 pacientes) presentaban una enfermedad hematológica y de ellos 17 (68%) estaban en neutropenia (<500 leucocitos/mm<sup>3</sup>). La duración media de la neutropenia fue de 36,7 días (11 a 203), con una mediana de 25 días. Otros factores de inmunosupresión encontrados fueron hepatopatía crónica en cinco pacientes (10%), insuficiencia renal en siete pacientes (15%), tratamiento con esteroides en 15 pacientes (31%) con una mediana de 18 días (1 a 2343 días), y por último tratamiento con quimioterapia en el mes previo en 15 pacientes (31). Cabe destacar que 10 pacientes (21%) tenían una infección fúngica local y 38 (79%) una infección fúngica diseminada al inicio

Tabla 1. Características demográficas, enfermedad de base y tipo de micosis.

Características	Número total (% sobre el total de pacientes)
Sexo	
Hombre	27 (56%)
Mujer	21 (44%)
Edad	48,9 (4,5-75,5; mediana 51,5)
Enfermedad de base	
Hematológica	25
Leucemia mieloide aguda	17
Linfoma	7
Plasmocitoma	1
Leucemia linfática crónica	1
Trasplantes de órgano sólido	8
Sida	6
Infección posquirúrgica	4
Otras	5
Tipo de micosis	
<i>Candida</i> spp.	9
<i>Cryptococcus</i> spp.	3
<i>Trichosporon</i> spp.	1
<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	2
<i>Alternaria</i> ssp.	1
<i>Aspergillus</i> spp.	22
<i>Acremonium</i> spp.	2
<i>Scedosporium</i> spp.	6
<i>Fusarium</i> spp.	1
<i>Paecilomyces</i> spp.	1

del tratamiento con voriconazol. El 62% de los pacientes tenían hallazgos radiográficos sugestivos de infección fúngica. De acuerdo con los criterios de la EORTC (14), el diagnóstico de infección fúngica invasora fue probado en 36 pacientes (75%) y probable en 12 (25%).

### Tratamiento antifúngico previo

Cuarenta y un pacientes (86%) habían recibido algún antifúngico en el mes previo al inicio del tratamiento con voriconazol y en siete pacientes (14%) el voriconazol fue el tratamiento inicial. La media de antifúngicos recibidos antes del uso de voriconazol fue de dos (rango 1 a 4 antifúngicos). Se administró amfotericina B desoxicolato en 11 pacientes (22%), amfotericina B complejo lipídico en 22 (45%), amfotericina B liposomal en 14 pacientes (29%), fluconazol oral o intravenoso en 6 pacientes (12%), itraconazol oral en 14 (29%), caspofungina en 4 (8%) y 5-fluorocitosina en un paciente. El tratamiento antifúngico previo consiguió una respuesta parcial en el 40% de los pacientes; en el resto se objetivó una respuesta estable o una progresión de la enfermedad fúngica. El 30% de los pacientes presentó intolerancia a los antifúngicos previos al uso de voriconazol.

### Tratamiento con voriconazol

El voriconazol se utilizó como tratamiento de "rescate" (por intolerancia o falta de respuesta a los tratamientos antifúngicos previos) en 30 pacientes (63%), como fármaco de primera línea en 7 pacientes (14%) y como tratamiento de consolidación en 11 pacientes (23%). En 11 (22%) pacientes se administró voriconazol sólo por vía intravenosa, en 21 (43%) sólo por vía oral y en 16 (34%) se pautó de forma secuencial intravenoso y oral. El voriconazol intravenoso se utilizó una media de 59,2 días (1 a 748 días), con una mediana de 21 días, y por vía oral una media de 81 días (2 a 366 días) con una mediana de 44 días. En dos pacientes con aspergilosis invasora se asoció tratamiento con caspofungina y en dos pacientes con infección por *Blastochytrium capitatus* se utilizó de forma concomitante terbinafina.

### Eficacia

La respuesta global al tratamiento con voriconazol fue completa en 25 pacientes (52%), favorable parcial en 11 (23%) y fracaso terapéutico en 12 (25%). Los fracasos corresponden todos a infecciones fúngicas diseminadas. El

tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con voriconazol hasta la evaluación de la respuesta fue de 108 días (1 a 735), con una mediana de 62 días.

### Aspergilosis

Durante el periodo de estudio se trataron 22 enfermos con aspergilosis (13 con aspergilosis probada y 9 con aspergilosis probable) (Tabla 2). Cuatro pacientes presentaban una infección diseminada (18%), 15 una aspergilosis pulmonar (68%) y 3 (14%) otras formas de aspergilosis (pielonefritis, absceso intraabdominal, aspergilosis cutánea). Globalmente se consiguió una respuesta favorable con voriconazol en 18 pacientes (82%) (completa en 9 pacientes [41%] y parcial en 9 [41%]) y hubo fracaso terapéutico en 4 pacientes (18%) [enfermedad estable en 3 pacientes (14%) y progresión en 1 (4%)]. Hay que aclarar que el tratamiento previo con otros antifúngicos había mostrado ya eficacia en 10 de 22 pacientes (45%) con aspergilosis que más tarde recibieron voriconazol; en seis de ellos se utilizó voriconazol como tratamiento de consolidación y en los cuatro restantes por intolerancia a otros antifúngicos. Un análisis más ajustado debería limitarse, por tanto, sólo a los 12 pacientes (55%) en que había fracasado el tratamiento previo con otros antifúngicos. En estos casos la respuesta fue favorable en 8 de 12 (66%) en los que se utilizó exclusivamente voriconazol y en 10 de 12 (83%) si a estos ocho pacientes añadimos dos en que se utilizó voriconazol asociado a caspofungina.

Durante los 30 días siguientes al inicio del tratamiento con voriconazol fallecieron 6 de 22 (27%) pacientes con aspergilosis. La causa fue relacionada con la aspergilosis en dos casos (9%). El fallecimiento se produjo durante el tratamiento con voriconazol en dos pacientes (9%), y los restantes (18%) fallecieron tras finalizar el tratamiento, sin relación con la infección fúngica.

La respuesta es diferente dependiendo del tipo de aspergilosis y la indicación del tratamiento con voriconazol (Tabla 3). La respuesta favorable completa fue más frecuente en los pacientes con aspergilosis pulmonar (40%) que en aquéllos con aspergilosis diseminada (25%), aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p = 0.1$ ). Los pacientes que recibieron voriconazol por intolerancia a otros antifúngicos respondieron de forma completa con más frecuencia (75%) que los que recibieron el fármaco como tratamiento de "rescate" para una aspergilosis invasora (42%) o como tratamiento de consolidación (17%) ( $p = 0.1$ ).

Tabla 2. Respuesta a antifúngicos previos y voriconazol en los pacientes con aspergilosis invasora.

Enfermedad de base	Certeza diagnóstica (EORTC)	Extensión	Evolución con tratamiento antifúngico previo (motivo de uso de voriconazol)	Evolución con voriconazol	Evolución día 30 del inicio de voriconazol
Linfoma	Probada	Diseminada	Progresión enfermedad ("rescate")	Fracaso, progresión, muerte por infección	-
Leucemia mieloide aguda	Probada	Pulmonar	Favorable, respuesta parcial (consolidación)	Fracaso, respuesta estable	Cirugía
Leucemia mieloide aguda	Probada	Pulmonar	Favorable, respuesta parcial (consolidación)	Favorable, respuesta parcial	-
Leucemia mieloide aguda	Probada	Pulmonar	Favorable, respuesta parcial ("rescate"/intolerancia)	Fracaso, respuesta estable	Cirugía
Leucemia mieloide aguda	Probada	Pulmonar	Favorable, respuesta parcial (consolidación)	Favorable, respuesta parcial	Cirugía
Leucemia mieloide aguda	Probada	Diseminada	Fracaso, enfermedad estable ("rescate")	Favorable, respuesta parcial	-
Sida	Probada	Renal	Progresión enfermedad ("rescate")	Favorable, respuesta parcial	Cirugía
Leucemia mieloide aguda	Probada	Diseminada	Favorable, respuesta completa (consolidación)	Favorable, respuesta completa	-
Plasmocitoma	Probada	Pulmonar	Favorable, respuesta parcial ("rescate"/intolerancia)	Favorable, respuesta completa	-
Trasplante de pulmón	Probada	Pulmonar	Fracaso, enfermedad estable ("rescate")	Favorable, respuesta completa	-
Trasplante hepático	Probada	Absceso intraabdominal	Fracaso, enfermedad estable ("rescate")	Favorable, respuesta completa	-
Enfermedad granulomatosa crónica	Probada	Cutánea	Favorable, respuesta parcial (intolerancia)	Favorable, respuesta completa	-
Trasplante renal	Probada	Pulmonar	Progresión enfermedad ("rescate")	Favorable, respuesta parcial	Voriconazol + caspofungina
Linfoma	Probable	Pulmonar	Fracaso, enfermedad estable ("rescate")	Favorable, respuesta completa	-
Trasplante hepático	Probable	Pulmonar	Fracaso, enfermedad estable ("rescate")	Favorable, respuesta completa	-
Linfoma	Probable	Pulmonar	Progresión enfermedad ("rescate")	Favorable, respuesta completa	Voriconazol + caspofungina
Leucemia mieloide aguda	Probable	Pulmonar	Favorable, respuesta parcial (intolerancia)	Favorable, respuesta completa	Muerte por sepsis bacteriana
Leucemia mieloide aguda	Probable	Diseminada	Fracaso, enfermedad estable ("rescate")	Favorable, respuesta parcial, muerte por enfermedad de base	-
Leucemia linfática crónica	Probable	Pulmonar	Progresión, enfermedad ("rescate")	Favorable, respuesta parcial	-
Leucemia mieloide aguda	Probable	Pulmonar	Favorable, respuesta parcial (consolidación)	Favorable, respuesta parcial	Muerte por progresión enfermedad de base
Linfoma	Probable	Pulmonar	Favorable, respuesta parcial (consolidación)	Favorable, respuesta parcial	Muerte por progresión enfermedad de base
Cirrosis biliar primaria	Probable	Pulmonar	Fracaso, enfermedad estable ("rescate")	Fracaso, respuesta estable	Muerte por coma diabético

Tabla 3. Eficacia del voriconazol según el tipo de aspergilosis invasora y la indicación de uso.

Variable	Nº	Favorable (respuesta completa)	Favorable (respuesta parcial)	Fracaso (estable)	Fracaso (progresión)	Muerte durante tratamiento	Muerte 30 días inicio voriconazol
Pulmonar	15 (68%)	6 (40%)	6 (40%)	3 (20%)	0	0	4
Diseminada	4 (18%)	1 (25%)	2 (50%)	0	1 (25%)	2	0
Otras formas	3 (14%)	2 (67%)	1 (33%)	0	0	0	0
Indicación voriconazol							
"Rescate"	12 (55%)	5* (42%)	5* (42%)	1 (8%)	1 (8%)	2	1
Intolerancia	4 (18%)	3 (75%)	0	1 (25%)	0	0	1
Consolidación	6 (27%)	1 (17%)	4 (66%)	1 (17%)	0	0	2
Total	22	9 (41%)	9 (41%)	3 (14%)	1 (4%)	2 (9%)	4 (18%)

\*Un paciente recibió voriconazol + caspofungina.

### Otras micosis

Durante el estudio fueron tratados 17 pacientes con distintas micosis (Tabla 4), 16 de ellos con diagnóstico de certeza y uno de ellos de probabilidad. En seis pacientes (35%) se empleó voriconazol como fármaco de primera línea, en siete pacientes (41%) como tratamiento de "rescate" por fracaso con otros antifúngicos y en cuatro (24%) como tratamiento de consolidación. Se obtuvo una respuesta favorable en 12 pacientes (70%) y fracaso en cinco (30%). Durante el estudio fallecieron seis pacientes, cinco (30%) de ellos en relación con la infección fúngica y uno tras finalizar el tratamiento, por progresión de la enfermedad de base.

### Candidiasis invasora

Recibieron voriconazol cuatro pacientes con candidiasis esofágica, tres con candidemia, uno con candidiasis hepatoesplénica y uno con osteomielitis crónica asociada a prótesis (Tabla 5). De estos nueve pacientes disponemos de diagnóstico microbiológico en siete (4 *Candida albicans*, 2 *Candida krusei*, 1 *Candida glabrata* y 1 *Candida kefyr*). Un paciente presentó de forma concomitante candidemia por *C. krusei* e infección intraabdominal por *C. glabrata*. Del paciente con candidiasis hepatoesplénica y de uno de los pacientes con candidiasis esofágica no disponemos de diagnóstico microbiológico.

El voriconazol se utilizó como tratamiento de "rescate" en siete pacientes en los cuales había fracasado el tratamiento antifúngico previo, como fármaco de primera línea en un paciente con infección por *C. krusei*, y como tratamiento de consolidación en el último caso. Se obtuvo respuesta completa con voriconazol en seis pacientes (66%) y

el tratamiento fracasó en los tres restantes (33%). Durante el periodo de seguimiento fallecieron tres pacientes (33%), dos de ellos relacionados con la infección fúngica y el último por progresión de su enfermedad de base.

### Seguridad

En 25 pacientes (52%) se documentaron efectos adversos, entre los que destacan, por orden de frecuencia, elevación de las transaminasas (7 [15%]), náuseas y vómitos (7 [15%]) y alteración transitoria de la visión (5 [10%]). Algunos pacientes presentaron varios efectos adversos, documentándose un total de 38 efectos adversos durante la administración de voriconazol. De ellos, 4 (10,5%) se consideraron graves y obligaron a la suspensión permanente del voriconazol. En 5 de 48 pacientes (10,4%) se consideró que existía una relación directa entre el efecto adverso y la administración de voriconazol: dos pacientes con alteración de la visión, un caso de cefalea, un caso de náuseas y vómitos, y un caso de neutropenia.

A 24 pacientes (50%) se les administró concomitantemente otros fármacos que pudieron interferir con el voriconazol: omeprazol (siete pacientes), ciclosporina (seis), benzodiazepinas (cuatro) y dicumarínicos (dos). En ocho de estos pacientes (33%) se documentaron interferencias, pero sólo en un caso obligaron a la suspensión del fármaco. En tres pacientes no se tomó actitud alguna y en los cuatro restantes se redujo la dosis o se monitorizaron las concentraciones de los fármacos.

### DISCUSIÓN

En este estudio se describe la experiencia con voriconazol en varios hospitales españoles, a través de un análisis

Tabla 4. Eficacia del voriconazol en el tratamiento de otras micosis.

Enfermedad de base	Síndrome clínico	Tipo de hongo	Evolución con tratamiento antifúngico previo (motivo de uso de voriconazol)	Evolución con voriconazol	Evolución día 30 del inicio de voriconazol
Leucemia mieloide aguda	Lesiones cutáneas	<i>Alternaria</i> spp.	Respuesta parcial a antifúngico previo (consolidación)	Favorable, completa	Muerte por progresión enfermedad de base
Trasplante pulmón	Micetomas en miembros inferiores	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Respuesta parcial a antifúngico previo (consolidación)	Favorable, completa	Muerte por insuficiencia cardiorrespiratoria
Leucemia linfoblástica aguda	Nódulos pulmonares	<i>Scedosporium prolificans</i>	Ningún antifúngico previo (tratamiento primera línea)	Fracaso, progresión	Muerte progresión infección
Leucemia mieloide aguda	Nódulos pulmonares y lesiones cutáneas	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Progresión con antifúngico previo ("rescate")	Favorable, completa	Buena evolución
Leucemia mieloide aguda	Neutropenia febril e infiltrados pulmonares	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Ningún antifúngico previo (tratamiento primera línea)	Favorable, parcial	Buena evolución
Trasplante renal	Endoftalmitis	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Ningún antifúngico previo (tratamiento primera línea)	Favorable, parcial	Buena evolución
Sida	Bola fúngica en cavidad pulmonar	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Ningún antifúngico previo (tratamiento primera línea)	Favorable, completa	Buena evolución, precisó resección quirúrgica
Leucemia mieloide aguda	Infiltrados pulmonares y nódulos cutáneos	<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	Ningún antifúngico previo (tratamiento primera línea)	Fracaso, progresión	Muerte por fallo multiorgánico, se asoció terbinafina
Leucemia mieloide aguda	Neutropenia febril	<i>Blastoschizomyces capitatus</i>	Ningún antifúngico previo (tratamiento primera línea)	Fracaso, progresión	Muerte por "shock" séptico refractario, se asoció terbinafina
Linfoma linfoblástico	Meningitis aguda	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Progresión con antifúngicos previos ("rescate")	Fracaso, progresión	Muerte por hipertensión intracraneal
Sida	Meningitis aguda	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Respuesta parcial a antifúngicos previos (consolidación)	Favorable, completa	Buena evolución
Trasplante renal	Meningitis aguda	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Respuesta parcial a antifúngicos previos (consolidación)	Favorable, completa	Buena evolución
Cirugía corneal	Absceso corneal	<i>Fusarium</i> spp.	Progresión con antifúngicos previos ("rescate")	Fracaso, estable	Precisó resección quirúrgica
Leucemia linfoblástica aguda	Fiebre y lesiones cutáneas	<i>Trichosporon</i> spp.	Respuesta parcial a antifúngicos previos e intolerancia ("rescate"/intolerancia)	Favorable, completa	Buena evolución
Cirugía corneal	Queratitis aguda	<i>Acremonium</i> spp.	Progresión con antifúngicos previos ("rescate")	Favorable, completa	Buena evolución
Cirugía corneal	Queratitis aguda con hipopión	<i>Acremonium</i> spp.	Progresión con antifúngicos previos ("rescate")	Favorable, completa	Buena evolución
Trasplante hepático	Lesiones cutáneas	<i>Paecilomyces</i> spp.	Progresión con antifúngicos previos ("rescate")	Favorable, completa	Buena evolución

Tabla 5. Eficacia del voriconazol en las candidiasis invasoras.

Enfermedad de base	Síndrome clínico	Especie de <i>Candida</i>	Evolución con tratamiento antifúngico previo (motivo uso de voriconazol)	Evolución con voriconazol	Evolución día 30 del inicio de voriconazol
Cáncer pulmón	Candidiasis esofágica posradioterapia	<i>Candida krusei</i>	Ningún tratamiento previo (tratamiento primario)	Favorable, completa	Curación
Linfoma	Candidiasis hepatoesplénica	No diagnóstico microbiológico	Progresión con antifúngico previo ("rescate")	Favorable, completa	Muerte por progresión de enfermedad de base
Sida	Candidiasis esofágica	<i>Candida albicans</i>	Progresión con antifúngico previo ("rescate")	Favorable, completa	Curación
Sida	Candidiasis esofágica	<i>Candida albicans</i>	Fracaso con antifúngico previo ("rescate")	Favorable, completa	Curación
Sida	Candidiasis esofágica	No diagnóstico microbiológico	Fracaso con antifúngico previo ("rescate")	Favorable, completa	Curación
Cáncer páncreas, cirugía	Candidemia y absceso posquirúrgico	<i>Candida krusei</i> y <i>Candida glabrata</i>	Respuesta parcial con antifúngico previo (consolidación)	Favorable, completa	Curación, punción drenaje de absceso
EPOC, neumonía nosocomial	Candidemia	<i>Candida albicans</i>	Fracaso con antifúngicos previos ("rescate")	Fracaso, progresión	Muerte por infección no controlada
Leucemia mieloide aguda	Neutropenia febril, candidemia	<i>Candida kefyr</i>	Fracaso con antifúngicos previos ("rescate")	Fracaso, estable	Muerte por infección no controlada
Osteosarcoma, prótesis	Osteomielitis crónica	<i>Candida albicans</i>	Fracaso con antifúngicos previos ("rescate")	Fracaso, estable	Precisó resección quirúrgica

retrospectivo de las historias clínicas de pacientes que recibieron voriconazol mediante un programa de uso compasivo desde 1999 hasta su aprobación y comercialización en 2002. En términos globales se obtuvo una respuesta favorable (completa o parcial) con voriconazol en el 75% de los pacientes, con fracaso en el 25% restante. Hemos de aclarar que el número de pacientes incluidos en este estudio con infección refractaria a otros antifúngicos es menor que el de otros estudios de uso compasivo de voriconazol publicados recientemente. Así, en nuestro estudio se utilizó voriconazol como tratamiento de "rescate" por enfermedad refractaria sólo en el 63% de los pacientes, mientras que en el estudio de Perfect y cols. (15) hasta el 75% eran pacientes con fracaso previo a otros antifúngicos. En el 37% de los pacientes restantes de nuestra serie se utilizó voriconazol bien como fármaco de primera línea ante infecciones para las que no hay tratamiento alternativo o bien como tratamiento de consolidación en pacientes con respuesta favorable a antifúngicos previos.

La aspergilosis invasora es una enfermedad de alta mortalidad independientemente del tratamiento recibido (16). Hasta ahora el voriconazol es el único fármaco que en un estudio comparativo ha demostrado ser más activo para el

tratamiento de la aspergilosis invasora que la amfotericina B, con una respuesta satisfactoria en el 53% de los pacientes (17). En los casos en que se ha utilizado voriconazol como tratamiento de "rescate" para la aspergilosis invasora el porcentaje de respuesta favorable es del 44% (15), similar a la eficacia de la caspofungina en la misma indicación (18). En nuestro estudio el porcentaje global de respuesta en aspergilosis de cualquier tipo (localizada o diseminada) es claramente superior, con un 82% de respuestas favorables (18 de 22 pacientes), pero debemos aclarar que el 45% de estos pacientes ya habían mostrado algún grado de respuesta favorable con otros antifúngicos previos, y que la intención del clínico al añadir voriconazol fue realizar un tratamiento de consolidación en el 27% de los casos. Por ello, es más interesante destacar los resultados obtenidos en 12 de los 22 pacientes (55%) con aspergilosis en que se utilizó voriconazol como tratamiento de "rescate" por fracaso del tratamiento antifúngico previo (Tabla 3): la respuesta fue favorable en 8 de 12 (66%) en los que se utilizó exclusivamente voriconazol y en 10 de 12 (83%) si añadimos dos que recibieron voriconazol en combinación con caspofungina. Sólo en 2 de 12 casos fracasó el tratamiento con voriconazol.

Este estudio tiene importantes limitaciones, ya que los análisis del uso compasivo de fármacos no son comparables al tratarse de poblaciones dispares, con gravedad variable e intención de tratamiento no equiparable. Así, en otros estudios similares a éste la eficacia del voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasora fue sólo del 48%, aunque si se hacía un estudio más detallado se elevaba al 60% en los pacientes que únicamente tenían afectación pulmonar, pero era sólo del 16% en aquéllos con afectación cerebral y del 26% en los sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (19). En nuestra serie, la respuesta completa con voriconazol también fue diferente según si la aspergilosis era pulmonar (40%) o diseminada (25%), y según si la indicación de tratamiento era por intolerancia a otros fármacos (75%) o por refractariedad como tratamiento de "rescate" (42%).

Los resultados de nuestra experiencia con voriconazol en otras micosis invasoras de difícil tratamiento, como son las producidas por *Scedosporium* spp., *Blastoschizomyces* spp., *Fusarium* spp., etc. son muy prometedores. Se utilizó voriconazol en 17 pacientes con este tipo de micosis y se obtuvo una respuesta favorable en el 70% de los casos. Destacamos la buena evolución en cinco de seis pacientes con infección por *Scedosporium* spp. (cinco con infección por *Scedosporium apiospermum* y uno por *Scedosporium prolificans*). Estos hongos generalmente son resistentes a la amfotericina B, mientras que el voriconazol muestra buena actividad *in vitro* (especialmente frente a *S. apiospermum*) y actualmente es el tratamiento de elección para este tipo de micosis (20), aunque la respuesta es muy superior cuando la infección fúngica invasora está causada por *S. apiospermum* que cuando se debe a *S. prolificans* (21). El voriconazol presenta una actividad excelente frente a *C. neoformans* y además alcanza buenas concentraciones en el LCR (9). En nuestra serie, dos de tres pacientes con criptococosis que recibieron voriconazol curaron, aunque ambos lo recibieron como terapia de consolidación y el otro como tratamiento de "rescate" y falleció.

Se administró voriconazol a nueve pacientes con candidiasis invasora y se obtuvo una respuesta favorable global en el 66%. Este porcentaje es algo mayor que el de otros estudios en los que también se ha evaluado la eficacia del voriconazol en esta indicación (22). En nuestra serie, cuatro pacientes recibieron voriconazol por candidiasis esofágica y la evolución fue favorable en todos; uno de ellos recibió voriconazol como tratamiento primario de una esofagitis candidiásica por *C. krusei*, una especie de *Candida* intrínsecamente resistente al fluconazol que responde adecuada-

mente al tratamiento con voriconazol (22), y en los tres pacientes restantes se obtuvo una respuesta favorable tras fracasar el tratamiento previo con fluconazol. Esta experiencia apoya el uso del voriconazol en los pacientes con candidiasis esofágica resistente al fluconazol (23).

En nuestro estudio, un 52% de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, pero sólo en cuatro casos estos efectos fueron graves y obligaron a la suspensión del fármaco. Como en otros estudios, los efectos secundarios más frecuentes fueron hepatotoxicidad, molestias gastrointestinales y alteraciones en la visión (24, 25). Debemos destacar que en 37 pacientes se utilizó la forma oral considerando la alta biodisponibilidad del fármaco (13), lo que convierte al voriconazol en una excelente opción como tratamiento de consolidación en pacientes con infección fúngica invasora.

En conclusión, nuestros datos sugieren que el voriconazol es un fármaco generalmente bien tolerado y muy eficaz para el tratamiento de "rescate" en pacientes con aspergilosis invasora refractaria a otros antifúngicos, así como para el tratamiento primario de ciertas micosis emergentes resistentes a la amfotericina B y la caspofungina, y como tratamiento de consolidación en los pacientes con respuesta inicial a otros antifúngicos.

## ANEXO

El Grupo Clínico Español de Estudio de Voriconazol está constituido por los siguientes médicos, que han contribuido con información sobre los pacientes tratados con voriconazol:

Dr. Alonso (Hospital General Río Carrión, Palencia); Dra. Caballero, Dr. Pérez Simón, Dra. Vázquez (Hospital Universitario, Salamanca); Dr. Rivero Román, Dra. Vidal Verdú (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); Dra. Parody Porrás, Dr. Gómez (Hospital de San Pablo, Barcelona); Dr. Telenti, Dr. Moreno, Dr. Baamonte (Hospital Central de Asturias, Oviedo); Dr. Bergillas (Hospital de la Cruz Roja); Dra. Sarriá, Dr. Martínez (Hospital Universitario de la Princesa, Madrid); Dra. Galende, Dr. Megido (Hospital del Bierzo, León); Dr. Fortún (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); Dr. Aguado, Dr. Renes, Dr. San Juan, Dr. Sánchez Ayuso (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid); Dra. Rovira (Hospital Clínico, Barcelona); Dra. Merino de Lucas, Dr. Manso, Dr. Fernández Abellán (Hospital General Universitario, Alicante); Dra. Prados, Dr. Cisneros (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla); Dr. Martín de Segovia, Dra. Dios Loureiro (Hospital Montecelo, Pontevedra); Dra. Martín López (Hospital Provincial, Santiago de Compostela); Dra. Ruiz (Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona); Dra. Riveiro Vilaboa, Dr. Álvarez-Lerma (Hospital del Mar, Barcelona); Dr. Salavert, Dr. Montalar, Dra. Cañete (Hospital Universitario La Fe, Valencia); Dra. Martínez-Chamorro (Clínica Rúber, Madrid); Dr. Azanza (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona); Dra. Robelo (Hospital Xeral Básico de Conxo); Dr. Peña (Hospital General, Valencia); Dra. Galindo (Hospital Clínico Universitario, Valencia); Dra. Mateos (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); Dra. Martínez (Hospital General, Albacete).

**AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo ha sido realizado gracias a una Ayuda de Investigación de Laboratorios Pfizer España.

**Correspondencia:** Dr. José María Aguado, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital Materno-Infantil, Planta 6ª A, Avda. de Córdoba km. 5,400, 28041 Madrid. Tel.: 639 74 23 93. Fax: 91-469 57 75. e-mail: jaguadog@medynet.com.

**BIBLIOGRAFÍA**

- McNeill, M.M., Nash, S.L., Haijeh, R.A. y cols. *Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997*. Clin Infect Dis 2001; 33: 641-647.
- Marr, K., Siedel, K., Slavin, M. y cols. *Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled*. Blood 2000; 96: 2055-2061.
- Pappas, P.G., Rex, J.H., Lee, J. y cols. *A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients*. Clin Infect Dis 2003; 37: 634-643.
- Marr, K.A., Carter, R.A., Crippa, F., Wald, A., Corey, L. *Epidemiology and outcome of moulds infections in hematopoietic stem cell transplant recipients*. Clin Infect Dis 2002; 34: 909-917.
- Bates, D.W., Su, L., Yu, D.T. y cols. *Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy*. Clin Infect Dis 2001; 32: 686-693.
- Ostrosky-Zeichner, L., Marr, K.A., Rex, J.H., Cohen, S.H. *Amphotericin B: Time for a new "gold standard"*. Clin Infect Dis 2003; 37: 415-425.
- Bowden, R., Chandrasekar, P., White, M.H. y cols. *A double-blind randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients*. Clin Infect Dis 2002; 35: 359-366.
- Pfaller, M.A., Diekema, D.J., Jones, R.N. y cols. *International surveillance of bloodstream infections due to Candida species: Frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program*. J Clin Microbiol 2001; 39: 3254-3259.
- Pfaller, M.A., Zhang, J., Messer, S.A. y cols. *In vitro activities of voriconazole, fluconazole and itraconazole against 566 clinical isolates of Cryptococcus neoformans from the United States and Africa*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 169-171.
- Espinel-Ingroff, A. *In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109,496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens*. J Clin Microbiol 1998; 36: 198-202.
- Oakley, K.L., Moore, C.B., Denning, D.W. *In vitro activity of voriconazole against Aspergillus spp. and comparison with itraconazole and amphotericin B*. J Antimicrob Chemother 1998; 42: 91-94.
- Espinel-Ingroff, A. *In vitro fungicidal activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against opportunistic moniliaceous and dematiaceous fungi*. J Clin Microbiol 2001; 39: 954-958.
- Lazarus, H.M., Blumer, J.L., Yanovicjh, S. y cols. *Safety and pharmacokinetics of oral voriconazole in patients at risk of fungal infection: A dose escalation study*. J Clin Pharmacol 2002; 42: 395-402.
- Ascioglu, S., Rex, J.H., de Pauw, B. y cols. *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.
- Perfect, J.R., Marr, K.A., Walsh, T.J. y cols. *Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections*. Clin Infect Dis 2003; 36: 1122-1131.
- Lin, S.J., Schranz, J., Teutsch, S.M. *Aspergillosis case fatality rate: Systemic review of the literature*. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366.
- Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis*. N Engl J Med 2002; 347: 408-414.
- Maertens, J., Raad, I., Petrikos, G. y cols. *Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy*. Clin Infect Dis 2004; 39: 1563-1571.
- Denning, D.W., Ribaud, P., Milpied, N. y cols. *Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis 2002; 34: 563-571.
- Cuenca-Estrella, M., Ruiz-Díez, B., Martínez-Suárez, J.V. y cols. *Comparative in vitro activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of Scedosporium prolificans and Scedosporium apiospermum*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 149-151.
- Torre-Cisneros, J., González-Ruiz, A., Hodges, M.R. y cols. *Voriconazole for the treatment of S. apiospermum and S. prolificans infection*. 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, New Orleans 2000; abstr. 305.
- Ostrosky-Zeichner, L., Oude Lashof, A.M., Kullberg, B.J., Rex, J.H. *Voriconazole salvage treatment of invasive candidiasis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 651-655.
- Hegener, P., Troke, P.F., Fatkenheuer, G., Dile, V., Ruhnke, M. *Treatment of fluconazole-resistant candidiasis with voriconazole in patients with AIDS*. AIDS 1998; 12: 2227-2228.
- Johnson, L.B., Kauffman, C.A. *Voriconazole: A new triazole antifungal agent*. Clin Infect Dis 2003; 36: 630-637.
- Hoffman, H.L., Rathbun, R.C. *Review of the safety and efficacy of voriconazole*. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 409-429.