

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:

Celia Cardozo

Carolina García-Vidal

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Clínic, Barcelona, España

Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease

Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Dellow E, Herbrecht R et al.

Mycoses 2011;54(5):e449-55.

RESUMEN

La infección fúngica invasora (IFI) cada vez es más frecuente. *Candida* spp. sigue siendo el agente etiológico más habitual en los pacientes hematológicos, mientras que *Aspergillus* spp. representa la primera causa de micosis por hongos filamentosos¹. Las IFIs siguen teniendo una elevada morbimortalidad. Por ello, el manejo de estas infecciones es un reto para los médicos y un área importante para la investigación médica.

La primera dificultad que nos encontramos los médicos al tratar estas infecciones es definir el síndrome clínico frente al que nos encontramos. Por ejemplo, *Aspergillus* es un hongo ubicuo y todos nosotros inhalamos centenares de esporas al día sin padecer ninguna infección gracias a la acción de nuestro sistema inmunitario². Cuando se produce una disfunción en la interacción entre el huésped y el hongo se produce una enfermedad que puede manifestarse en diferentes formas clínicas que dependerán de la disfunción acontecida. Como consecuencia, tenemos un amplio espectro de manifestaciones clínicas relacionadas con *Aspergillus*.

Las formas clínicas más importantes de infección son la aspergilosis invasora (AI), la aspergilosis crónica y las formas alérgicas. Cada una de ellas es característica de una población y presenta sus peculiaridades. Con el término de AI nos referimos a entidades dispares como la aspergilosis pulmonar invasora, la aspergilosis diseminada, la sinusitis o diferentes tipos de aspergilosis que afectan a un órgano específico. Por todo ello, en los últimos años se ha considerado básico poder ofrecer una definición estándar que permita la identificación de grupos homogéneos de pacientes con IFI para la investigación clínica, epidemiológica, realización de estudios

aleatorizados o simplemente comunicación de los casos entre diferentes profesionales.

Con esa intención, un grupo de consenso de la *European Organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group* (EORTC) y del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (MSG) publicó en el año 2002 unas definiciones de consenso de IFI³. Estas definiciones asignaron 3 niveles de probabilidad de diagnóstico de IFI en pacientes con cáncer y trasplante hematopoyético. Estas tres categorías fueron denominadas: IFI probada, probable y posible. La definición de IFI probada se refería a aquellos pacientes diagnosticados con un resultado anatomopatológico positivo de una biopsia o de un cultivo positivo del tejido del lugar de la infección. Para la categoría de probable o posible se recurría a la combinación de tres elementos: factores del huésped, clínica compatible o evidencia micológica indirecta.

Estos criterios fueron utilizados para la mayoría de estudios aleatorizados que compararon la eficacia de diferentes antifúngicos, para la elaboración de guías, la realización de estudios epidemiológicos o la validación de test diagnósticos. Sin embargo, estas definiciones presentaban algunas carencias. La definición de IFI posible era muy laxa y permitía la inclusión de pacientes con dudoso diagnóstico de infección fúngica. Además el aprendizaje sobre el uso de los test indirectos de diagnósticos, tales como galactomanano, PCR o β -D-glucano, o incluso la experiencia acumulada con los TC de alta resolución incentivó a una revisión de estas definiciones, que fueron publicadas el año 2008⁴. Con estas nuevas definiciones, la categoría de IFI posible tenía más entidad clínica que con las definiciones anteriores, aún sin documentación microbiológica. Muchos autores defendimos que probablemente se trataba de pacientes con infecciones fúngicas en una fase más precoz.

El estudio prospectivo aleatorizado doble ciego AmBiLoad publicado el año 2007⁵ comparó el uso de altas dosis de anfotericina B liposomal (10 mg/kg/24h) con dosis estándar (3

Correspondencia:
Carolina García-Vidal
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínic, Barcelona, España
E-mail: carolgv75@hotmail.com

mg/kg/24h) en pacientes con IFI probada o probable según las definiciones del año 2002. Como requisito indispensable para ser incluidos en el estudio los pacientes debían de tener una IFI probada o probable. El año 2011, Cornely et al. reevaluaron la respuesta y la supervivencia de los pacientes incluidos en el estudio AmBiload siguiendo la nueva definición de IFI de la EORTC/MSG⁶. El mayor cambio fue que pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos o neutropenia profunda incluidos en la categoría de probables aspergilosis que habían sido diagnosticados en base a la presencia de imágenes nodulares compatibles en el TC torácico con el signo del halo o cavitaciones pero sin documentación microbiológica pasaron a ser catalogados como IFI posibles. La hipótesis de los autores era que, con las nuevas definiciones, las IFIs posibles eran fases más precoces de la enfermedad mientras que las probadas y probables representaban estadios más tardíos.

En el estudio inicial se incluyeron 201 pacientes diagnosticados de IFI probada o probable según los criterios del 2002. Tras recatalogar a los pacientes con los criterios del 2008, 118 (59%) fueron clasificados como IFI posible. Una vez más, el objetivo fue evaluar la respuesta parcial o total al final del tratamiento y la supervivencia a las 6 y 12 semanas tanto en los pacientes que recibieron dosis de 3 mg/kg/24h como en aquellos con dosis de 10 mg/kg/24h.

La figura 1 muestra la distribución final de los pacientes. No se hallaron diferencias significativas en las características basales de los pacientes. La respuesta favorable al final del tratamiento en los pacientes que recibieron 3 mg/kg/24h fue del 56% para los diagnosticados de IFI posible y sólo del 40% para los diagnosticados de IFI probada o probable (16% de diferencia; IC 95% -2,5% a 35,5%; $p=0,095$). En los pacientes que recibieron 10 mg/kg/24h, la respuesta favorable fue del 48% para los considerados como IFI posible y del 42% para los que tenían una IFI probada o probable (6% de diferencia; IC 95% -14,3% a 26,6%; $p=0,56$). Con respecto a la supervivencia a los 12 meses, la de los pacientes tratados con 3 mg/kg/24 h fue del 82% en los diagnosticados IFI posible y del 58% en los diagnosticados de IFI probada o probable (24% de diferencia; IC 95% 6,8% a 41,6%; $p=0,006$); y del 65% y 50%, respectivamente, para los que recibieron 10 mg/kg/24 h (15% de diferencia; IC 95% -5,6% a 35,2%; $p=0,15$). Las curvas de supervivencia a las 6 semanas fueron significativamente mayores en los pacientes con IFI posible en comparación con la probada o probable, tanto para los que recibieron 3 mg/kg/24 h [87% vs. 69%; IC 95% 18% (2,2-33,9%; $p=0,009$)], como para los tratados con 10 mg/kg/24 h [75% vs. 69%; IC 95% 14% (-5,3-33,3%; $p=0,01$)].

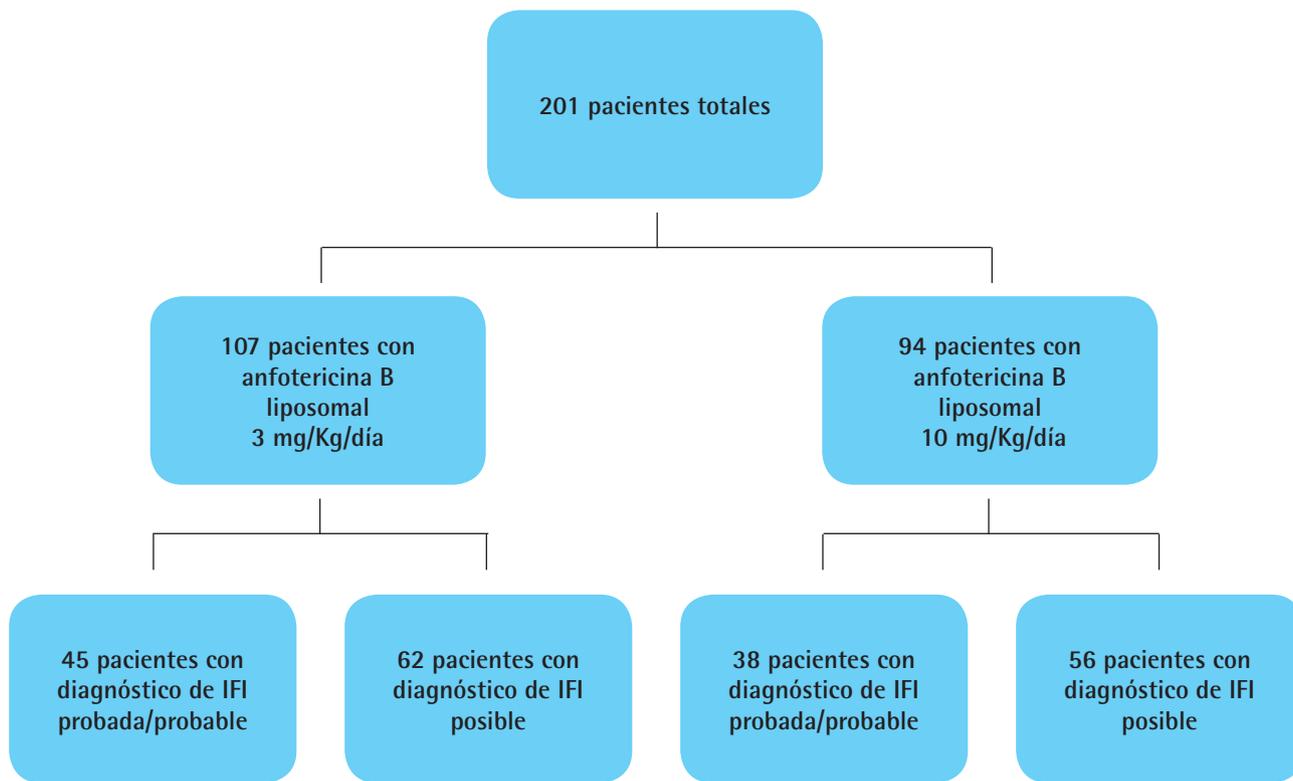


Figura 1 Distribución de los pacientes en el estudio

RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

Este artículo demostró que los pacientes con IFIs posibles respondían mejor que aquellos con IFIs probadas o probables al tratamiento con anfotericina B liposomal a la dosis de 3 o 10 mg/Kg/24h. Este resultado tiene sentido si entendemos que los pacientes definidos como pacientes con IFI posible son básicamente aquellos que tienen manifestaciones radiológicas del signo del halo. Es importante recordar un artículo recientemente publicado por nuestro grupo⁷ que describe que los diagnósticos de AI aumentaban entre 28 y 42 días después de un incremento de esporas ambientales de *Aspergillus* en Barcelona. Estos datos demuestran que el diagnóstico de AI sigue siendo tardío y que las formas clínicas más precoces pasan desapercibidas. Greene et al.⁸ demostraron que el signo del halo es uno de las manifestaciones clínicas más precoces de esta infección, con lo que tratar a los pacientes de manera precoz se correlaciona con un mejor pronóstico. Un estudio reciente sobre la mortalidad en pacientes con AI⁹ sugería que mejorar el tratamiento de la infección en los primeros días tras el diagnóstico era clave para mejorar el pronóstico de los pacientes. También se documentó que, a pesar de las mejoras en las técnicas diagnósticas, un número no despreciable de pacientes siguen diagnosticándose de IFI en la necropsia. Estos pacientes tienen formas más diseminadas de infección fúngica sugiriendo de nuevo que un diagnóstico y tratamiento precoz es la mejor manera de combatir esta infección. Este estudio también documenta que la mejor manera de medir la mortalidad relacionada con AI es la evaluación de los pacientes en las primeras 3-6 semanas, ya que después de esta fecha la mortalidad de los pacientes diagnosticados de AI no suele estar relacionada con esta infección. El artículo de Cornely⁶, refuerza la idea que cuando antes tratemos a los pacientes mejor pronóstico tendrán.

RELEVANCIA ACTUAL

El manejo de los pacientes hematológicos susceptibles de tener IFI evoluciona de manera constante. La profilaxis con antifúngicos de amplio espectro está cada vez más instaurada en diferentes hospitales y es difícil que un paciente tenga una IFI sin haber recibido antifúngicos previos. Está demostrado que los antifúngicos en profilaxis disminuyen la sensibilidad de algunas técnicas diagnósticas como el galactomanano¹⁰ y son responsables de IFIs de brecha por microorganismos resistentes^{11,12}. Aunque el impacto de esta realidad en la epidemiología de las IFI aún no está bien establecido, parece razonable considerar que ambas situaciones dificultan el diagnóstico precoz y tratamiento empírico adecuado. Por todo ello, el artículo de Cornely⁶, está hoy en día más vigente que nunca. La anfotericina B liposomal se postula como el tratamiento empírico inicial de elección en aquellos pacientes con IFI de brecha que han recibido profilaxis antifúngica con azoles de amplio espectro. Cuando más precoz sea el tratamiento antifúngico, mejor pronóstico tendrán los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:265-73.
2. Garcia-Vidal C, Viasus D, Carratalà J. Pathogenesis of invasive fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:270-6.
3. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crockaert F et al. 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.
4. 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* 2008; 46:1813-21.
5. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44:1289-97.
6. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Dellow E, Herbrecht R et al. Efficacy outcomes in a randomised trial of liposomal amphotericin B based on revised EORTC/MSG 2008 definitions of invasive mould disease. *Mycoses* 2010; 54: e449-55.
7. Garcia-Vidal C, Royo-Cebrecós C, Peghin M, Moreno A, Ruiz-Camps I, Cervera C et al. Environmental variables associated with an increased risk of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:o939-45.
8. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44: 373-9.
9. Garcia-Vidal C, Peghin M, Cervera C, Gudiol C, Ruiz-Camps I, Moreno A et al. Current causes of death in a contemporary cohort of patients with invasive aspergillosis. *Plos one* 2015; 10:e0120370.
10. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1762-9.
11. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Nucci M, Puchades F, Fernández-Ruiz M, Obed M et al. Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22:181-8.
12. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004; 39:743-6.