

## Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:  
**Jaime Pérez de Oteyza**  
Servicio de Hematología  
Hospital Universitario HM  
Sanchinarro

Treatment of invasive fungal infections in high risk hematological patients. The outcome with liposomal amphotericin B is not negatively affected by prior administration of mold-active azoles

De la Serna J, Jarque I, Lopez-Jimenez J, Fernández Navarro JM, Gómez V, Jurado M et al.

Rev Esp Quimioter 2013; 26:64-9.

### RESUMEN

El objetivo del trabajo de De la Serna J et al., era determinar si la exposición a azoles activos frente a mohos de forma profiláctica, podría influir en los resultados del tratamiento de la infección fúngica invasora (IFI) por hongos filamentosos con anfotericina B liposomal (AmB-L)<sup>1</sup>.

Para ello llevaron a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico incluyendo un total de 182 pacientes hematológicos con IFI de alto riesgo que fueron tratados con AmB-L. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos de acuerdo a su exposición previa a itraconazol, voriconazol o posaconazol (grupo A) y aquellos que recibieron fluconazol o ningún azol (grupo B), antes de iniciar el tratamiento con AmB-L. En conjunto, 23 pacientes tenían IFI probada, 52 IFI probable y 96 IFI posible, de acuerdo a los criterios de la EORTC. El grupo A incluyó a 100 pacientes que habían recibido profilaxis con un azol activo frente a mohos, mientras que el grupo B incluyó a 82 que no lo habían recibido.

Ambos grupos eran equiparables en cuanto a sus características previas, salvo en el hecho de que en el grupo A había más leucemias agudas mieloides (52% vs 35%,  $p<0,05$ ), más casos de neutropenia severa  $< 500/\text{mm}^3$  (84% vs 73%,  $p<0,05$ ) y menos casos de tratamiento previo con dosis altas de esteroides (18% vs 34%,  $p<0,05$ ). La variable principal fue alcanzar una respuesta favorable, definida como una respuesta completa o parcial al final del tratamiento.

De los 100 pacientes del grupo A, 39 casos habían recibido itraconazol, 35 voriconazol y 26 posaconazol, mientras que de los 82 pacientes del grupo B, 40 habían recibido fluconazol y los otros 42 no habían recibido azoles. La duración media

del tratamiento previo con azoles fue de 25 días para el voriconazol, 19 para itraconazol, 19 para posaconazol y 15 para fluconazol.

Se alcanzó una respuesta favorable (completa o parcial) en 75% y 74% de los casos, respectivamente. Considerando sólo aquellos con IFI probada o probable, la tasa de respuestas favorables fue de 66% y 74% en los dos grupos. Estas diferencias no fueron significativas, por lo que quedó demostrada la hipótesis de que la profilaxis previa con azoles no limitó la eficacia del tratamiento secuencial con AmB-L.

El análisis multivariante mostró que la enfermedad de base (OR: 0,088) y la disfunción renal (OR: 0,207) eran factores adversos para la respuesta al tratamiento ( $p<0,05$ ). La supervivencia fue peor en los expuestos a azoles de amplio espectro (OR 3,61) ( $p<0,05$ ) y en aquellos en los que no se resolvió la neutropenia (OR: 0,38) ( $p<0,05$ ).

Los autores concluyeron que la eficacia del tratamiento de una IFI de brecha con AmB-L, no se ve influida por la exposición previa a una profilaxis con azoles activos frente a mohos, dependiendo la supervivencia más bien de los factores del huésped y de la enfermedad de base.

### RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

La hipótesis planteada por el grupo de De la Serna J et al., pretendía dirimir la controversia existente acerca del posible efecto negativo de la profilaxis antifúngica con azoles en la respuesta al tratamiento de la IFI por hongos filamentosos con anfotericina B liposomal.

En aquel momento diversos azoles de amplio espectro tales como itraconazol, voriconazol y posaconazol, habían mostrado ya su capacidad de reducir (que no eliminar) la incidencia de IFI en pacientes hematológicos<sup>2</sup>.

El trabajo era pertinente puesto que existía cierta preocupación acerca de la posible reducción de la eficacia de AmB-L si se administraba secuencialmente después de un tratamiento

Correspondencia:  
Jaime Pérez de Oteyza  
Servicio de Hematología, Hospital Universitario HM Sanchinarro  
Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC)  
Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Madrid  
E-mail: jperezoteyza@hmhospitales.com

profiláctico con azoles activos frente a mohos. Esta inquietud estaba basada en la idea de que los azoles producen una inhibición de la síntesis de ergosterol en la membrana fúngica, mientras que los polienos como AmB-L utilizan el ergosterol para ejercer su efecto antifúngico<sup>3</sup>.

Si bien otros equipos habían comunicado resultados similares en ensayos clínicos controlados como el estudio Ambload, faltaba la constatación de su reproductibilidad en la práctica clínica habitual<sup>4</sup>. Esta es justamente una de las principales aportaciones del trabajo, puesto que en la "vida real" se tratan pacientes que por sus características y comorbilidades no serían candidatos a entrar en un ensayo clínico. Por ejemplo, en el estudio de De la Serna J et al., el análisis multivariante mostró que la insuficiencia renal y la enfermedad hematológica refractaria eran factores asociados con una mala respuesta al tratamiento, evidenciando así la importancia de la situación basal del paciente en la resolución de la IFI.

La significación de los resultados cobra mayor relevancia por el hecho de que, en el grupo que había recibido profilaxis con azoles, había un porcentaje mayor de pacientes con neutropenia severa  $< 500/\text{mm}^3$  (84% frente a 73%,  $p < 0,05$ ) lo que *a priori* debería haber dificultado la respuesta a AmB-L. Este hecho refuerza aún más la conclusión de que la exposición previa a azoles no disminuye la eficacia de AmB-L en pacientes con neutropenia severa.

## RELEVANCIA ACTUAL

Los hallazgos del estudio de De la Serna et al., mantienen plena vigencia en el momento actual. De hecho, la antigua controversia ha quedado definitivamente resuelta y ya nadie duda de que AmB-L mantiene su completa eficacia cuando se utiliza secuencialmente tras una profilaxis con azoles de amplio espectro. En este sentido las diversas guías internacionales comúnmente utilizadas como referencia, así lo recogen en sus recomendaciones.

El trabajo del grupo cooperativo español ha tenido repercusión en otros investigadores que lo han referenciado en sus publicaciones, como el grupo italiano liderado por Livio Pagano. En efecto, los resultados de De la Serna J et al., han sido posteriormente corroborados en un registro prospectivo de 1.192 pacientes con leucemia aguda mieloide que habían recibido profilaxis con posaconazol y desarrollaron IFI de brecha, en el que no se observó modificación en la eficacia del subsiguiente tratamiento antifúngico sistémico<sup>5</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De la Serna J, Jarque I, Lopez-Jimenez J, Fernández Navarro JM, Gómez V, Jurado M et al. Treatment of invasive fungal infections in high risk hematological patients. The outcome with liposomal amphotericin B is not negatively affected by prior administration of mold-active azoles. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:64-69.
2. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantrecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal pro-

phylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol* 2011; 155:318-327.

3. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published in vivo and in vitro interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. *Clin Infect Dis* 2003, Vol. 37 (suppl. 3):S88-224.
4. Cornley OA, Maertens J, Bresnik M, Ullmann AJ, Ebrahimi R, Herbrecht R. Treatment outcome of invasive mould disease after sequential exposure to azoles and liposomal amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:114-117.
5. Pagano L, Verga L, Busca A, Martino B, Mitra ME, Fanci R et al. Systemic antifungal treatment after posaconazole prophylaxis: results from the SEIFEM 2010-C survey. *J Antimicrob Chemother* 2014; 14:3142-3147.