

## Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:

Lourdes Vázquez

Hospital Universitario de Salamanca,

Servicio de Hematología, Salamanca

### Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever

Walsh JT, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al, for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group.

N Engl J Med 2002; 346:225-34.

### RESUMEN

El objetivo de este artículo era evaluar si voriconazol es tan eficaz como anfotericina B liposomal, y menos tóxico, en el tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos con fiebre persistente.

Para ello se realizó un ensayo clínico aleatorizado donde participaron un total de 73 centros distribuidos en los EE.UU., Canadá, India y Europa desde marzo de 1998 a septiembre de 1999.

Se incluyeron un total de 837 pacientes (415 en la rama de voriconazol y 422 en la rama de anfotericina B liposomal). Se evaluó la respuesta al tratamiento. La respuesta global fue del 26% con voriconazol y 30,6% con anfotericina B liposomal. La respuesta fue independiente de la administración de profilaxis antifúngica y del uso o no de factores estimulantes de colonias. Había menos infecciones fúngicas documentadas en los pacientes tratados con voriconazol que en aquellos tratados con anfotericina B liposomal (8 [1,9 por ciento] vs. 21 [5,0 por ciento],  $p = 0,02$ ). La toxicidad fue menor en el grupo tratado con voriconazol, había menos casos de reacciones graves relacionadas con la infusión ( $P < 0,01$ ) y de nefrotoxicidad ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, la incidencia de hepatotoxicidad fue similar en los dos grupos. Los pacientes que recibieron voriconazol presentaron más episodios de cambios visuales transitorios que los que recibieron anfotericina B liposomal (22 por ciento frente a 1 por ciento,  $p < 0,001$ ) y más alucinaciones (4,3 por ciento frente a 0,5 por ciento,  $p < 0,001$ )<sup>1</sup>.

En este estudio se habían incluido pacientes con más de 12 años que habían recibido tratamiento previo con quimioterapia por leucemia, linfoma u otros cánceres, o trasplante con

células progenitoras hematopoyéticas. Se iniciaba tratamiento antifúngico empírico cuando el paciente llevaba menos de 96 horas con antibióticos sistémicos por fiebre y neutropenia ( $< 500$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$  durante 96 h y  $< 250$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$  en las 24 h anteriores a la asignación aleatoria). No se incluían pacientes que habían tenido previamente infección fúngica invasora (IFI) o presentaban alteraciones de las pruebas de función hepática. Los pacientes se aleatorizaban a voriconazol o anfotericina B liposomal. El tratamiento se continuó hasta 3 días después de la recuperación de los neutrófilos ( $> 250$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$ ) o hasta un máximo de 12 semanas en los enfermos con IFI documentada<sup>1</sup>.

**Asignación aleatoria.** Se realizó estratificación según: a) el grado de riesgo de infección fúngica (alto y moderado); b) el uso o no uso de terapia antifúngica profiláctica sistémica, y c) el centro participante.

Fueron definidos como pacientes de alto riesgo: trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y los que hubieran recibido quimioterapia por recidiva de leucemia. El resto fue clasificado como pacientes con riesgo moderado.

Enmascaramiento: no.

Un comité independiente, que no conocía el tratamiento asignado, revisó y clasificó todas las infecciones fúngicas probables o probadas, usando un protocolo previamente definido.

**Objetivo.** Valoración de no inferioridad del voriconazol con respecto a la anfotericina B liposomal. La eficacia fue definida como: 1. No desarrollo de una nueva IFI. 2. Supervivencia a los 7 días del final del tratamiento. 3. No retirada prematura del tratamiento. 4. Desaparición de la fiebre durante el período de neutropenia. 5. Respuesta satisfactoria al tratamiento de cualquier infección fúngica presente al comienzo del estudio.

Las conclusiones de los autores deben valorarse con precaución. En el diseño del estudio, los autores predefinieron que el valor de "eficacia no inferior" del voriconazol con respecto a la anfotericina B liposomal sería un porcentaje de éxitos para el desenlace combinado no inferior al 10%. Como el intervalo

Correspondencia:  
Lourdes Vázquez  
Hospital Universitario de Salamanca, Servicio de Hematología,  
Salamanca  
E-mail: lvazlo@usal.es

de confianza inferior de la respuesta favorable (10,6%) sobrepasó ese límite, no se debe considerar probada la "eficacia no inferior" del voriconazol<sup>1</sup>.

Evaluación de los resultados y de las conclusiones. No desarrollo de una nueva infección fúngica invasora: 98,1% en el grupo voriconazol y el 95% en el grupo anfotericina B liposomal. Supervivencia a los 7 días del final del tratamiento: 92,0% en el grupo voriconazol y 94,1% en el grupo anfotericina B liposomal. No retirada prematura del tratamiento: 90,1% en el grupo voriconazol y 93,4% en el grupo anfotericina B liposomal. Desaparición de la fiebre durante el período de neutropenia: 32,5% en el grupo voriconazol y 36,5% en el grupo anfotericina B liposomal. Respuesta satisfactoria al tratamiento de cualquier infección fúngica presente al comienzo del estudio: 6/13 en el grupo voriconazol y 4/6 en el grupo anfotericina B liposomal.

La Food and Drug Administration (FDA) rechaza la indicación de voriconazol para el tratamiento de los enfermos neutropénicos con fiebre persistente, aunque ha autorizado su uso para algunas infecciones fúngicas, como la aspergilosis invasora.<sup>1</sup>

## RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

El tratamiento antifúngico empírico (TAE) tiene como principal objetivo mejorar el mal pronóstico de los pacientes con IFI, mediante el tratamiento precoz de la misma. Los fundamentos en los que se sustenta el TAE son: a) en los pacientes con neutropenia posquimioterapia el riesgo de IFI, es elevado<sup>2</sup>; b) el diagnóstico precoz de las IFI es difícil, y c) el tratamiento de las IFI probadas, en general y en estos pacientes en particular, era complejo o casi imposible en el año de la publicación. Este artículo tuvo mucha relevancia debido a que era la primera vez que se iba hacer un estudio aleatorizado de un tratamiento antifúngico empírico y además se introducía un triazol (voriconazol) como comparador con anfotericina B liposómica<sup>3</sup>. Según el criterio de valoración predefinido del estudio (no inferioridad), voriconazol no alcanzó este objetivo respecto a la anfotericina B liposómica; la tasa de eficacia global fue del 26% en los pacientes tratados con voriconazol y del 30,6 % en los tratados con anfotericina B liposómica. Las tasas de respuesta completa o parcial en los 19 pacientes con IFI fueron mayores con anfotericina B liposómica (66,7% frente al 46,2% para voriconazol). Sin embargo, ocurrieron IFI intercurrentes en 8 pacientes (1,9%) del grupo de voriconazol y en 21 (5%) del grupo de anfotericina B liposómica ( $p=0,02$ ). Además, los pacientes que recibieron voriconazol en la cohorte estratificada con alto riesgo de IFI (con trasplante con células progenitoras hematopoyéticas alogénico o leucemia en recidiva) tuvieron una reducción aún más marcada en la incidencia de IFI que los pacientes tratados con anfotericina B liposómica (2 de 143 [1,4%] frente a 13 de 141 [9,2%], respectivamente;  $p=0,003$ ). Por otra parte, el grupo de voriconazol tuvo menos casos de reacción infusional grave ( $p<0,01$ ) o nefrotoxicidad ( $p<0,001$ ), aunque el número de muertes fue similar en ambos grupos. Basándose en estos resultados, la FDA no aprobó la indicación de voriconazol como tratamiento antifúngico empíri-

co, con la consiguiente paradoja de que un fármaco aprobado y considerado el antifúngico de elección para el tratamiento de infecciones documentadas por *Aspergillus* no se consideró adecuado para el objetivo básico de una terapia antifúngica empírica (prevenir una IFI o tratar una IFI oculta no documentada). Esto se debe a uno de los posibles inconvenientes del uso de la fiebre como componente de la variable compuesta empleada para evaluar el éxito, ya que otras causas de fiebre pueden confundir la evaluación de un verdadero efecto antifúngico. Otro aspecto importante que hay que considerar en la práctica clínica oncohematológica es que cualquier retraso en el tratamiento programado de la neoplasia subyacente hasta conseguir la completa resolución de una IFI probable o probada puede tener importantes implicaciones pronósticas.

## RELEVANCIA ACTUAL

Este estudio durante los últimos años ha perdido relevancia a la hora de elegir una terapia empírica, no por los fármacos que son motivo de comparación que siguen totalmente vigentes, sino por la denominación de terapia empírica. Esto es debido a que se ha tendido a hacer diagnóstico precoz e iniciar un tratamiento anticipado o bien hacer una profilaxis con un triazol y pasar a tratamiento dirigido en el caso de IFI de brecha. En el momento actual y según algunos autores sería mejor no hacer una profilaxis universal y hacer de nuevo tratamiento empírico. Lo que se mantiene en plena vigencia y es la referencia para mantener anfotericina B liposomal o voriconazol en el tratamiento empírico, anticipado o dirigido de la aspergilosis invasora. De hecho la nueva edición de las recomendaciones de tratamiento de la aspergilosis 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 invasora y mantienen una recomendación fuerte con nivel de evidencia intermedio para anfotericina B liposomal<sup>3-5</sup>.

Pero a pesar de esta recomendación, existen muchas situaciones en los pacientes hematológicos en los que no se puedan utilizar triazoles como voriconazol por interacciones medicamentosas. Voriconazol incrementa los niveles de tacrolimus en un 50-60% y condiciona un mayor riesgo de nefrotoxicidad, además la administración de voriconazol está contraindicada con algunos inmunosupresores como rapamicina. Por estas situaciones, anfotericina B liposomal puede ser la opción más segura en el caso de tener que utilizar un antifúngico empírico en pacientes hematológicos.

En definitiva, a pesar de que han pasado 14 años desde la publicación del estudio de Walsh et al, las conclusiones obtenidas del mismo se mantienen, el único problema es la utilidad de tratamiento empírico en el momento actual, que se volverá a utilizar en caso de falta de progreso en el desarrollo de técnicas de diagnóstico precoz<sup>6-11</sup>. El problema será elegir adecuadamente el antifúngico, ya que en el momento actual voriconazol tiene indicación de profilaxis y lo razonable según las guías es actualmente administrar anfotericina B liposomal en pacientes con sospecha de IFI de brecha<sup>12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Walsh JT, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al, for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. 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.
2. Kimura S. Invasive Aspergillosis in Hematological Patients. *Med Mycol J*. 2016; 57(2):J77-88
3. Xue M, Gao X, Ferreira CN, Stephens JM, Haider S, Figueiredo Valente ML, et al. Cost Analysis of Voriconazole Versus Liposomal Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis among High-Risk Hematologic Cancer Patients in Brazil. *Value Health*. 2015; 18(7):A820.
4. Thaqafi AA, Xue M, Farahat F, Gao X, Wafy MH, Fahti M, et al. Cost Analysis of Voriconazole Versus Liposomal Amphotericin B And Caspofungin for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematologic Cancer Patients In Saudi Arabia. *Value Health*. 2015; 18(7):A667.
5. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, Marchetti O, Maertens J, Johnson EM, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(5):713-20.
6. Ostermann H, Solano C, Jarque I, Garcia-Vidal C, Gao X, Barrueta JA, et al. Cost analysis of voriconazole versus liposomal amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis among patients with haematological disorders in Germany and Spain. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:52.
7. Johnson JR. Voriconazole versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy. *N Engl J Med*. 2002; 346(22):1745-7.
8. Ullmann AJ, Heussel CP, Cornely OA. Voriconazole versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy. *N Engl J Med*. 2002; 346(22):1745-7.
9. Apisarnthanarak A, Little JR, Tebas P. Voriconazole versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy. *N Engl J Med*. 2002; 346(22):1745-7.
10. Collins CD, Stuntebeck ER, DePestel DD, Stevenson JG. Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus voriconazole for empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Drug Investig*. 2007; 27(4):233-41.
11. Al-Badriyeh D, Liew D, Stewart K, Kong DC. Cost-effectiveness evaluation of voriconazole versus liposomal amphotericin B as empirical therapy for febrile neutropenia in Australia. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63(1):197-208.
12. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):433-42.