

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 29

Suplemento Número 2

Diciembre 2016

Páginas: 1-31

Anfotericina B
liposomal: 20
años en España



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revista Española de Quimioterapia tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento de las enfermedades infecciosas

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

Indexada en Science Citation Index Expanded (SCI), Index Medicus (MEDLINE), Excerpta Medica/EMBASE, Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud (IBECS)

Secretaría técnica
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid
revista@seq.es
Disponible en Internet:
www.seq.es

© Copyright 2016
Sociedad Española de
Quimioterapia

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, bajo las sanciones establecidas por la ley



Sociedad Española de Quimioterapia

Publicidad y Suscripciones
Sociedad Española de Quimioterapia
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid

Atención al cliente
Teléfono 91 394 15 12
Correo electrónico
info@seq.es

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
acomm

Imagen portada:
María Teresa Corcuera

Impresión
España

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid free paper.

LOPD
Informamos a los lectores que, según la Ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos personales forman parte de la base de datos de la Sociedad Española de Quimioterapia (si es usted socio)

Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito bien a la Sociedad Española de Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)
F. Baquero Mochales (Madrid)
E. Bouza Santiago (Madrid)
J. A. García Rodríguez (Salamanca)
M. Gobernado Serrano (Valencia)

J. Mensa Pueyo (Barcelona)
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)
J. Prieto Prieto (Madrid)
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)
A. Torres Martí (Barcelona)

Consejo Editorial

G. Acuña (Chile)
J. M. Aguado (Madrid)
L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
R. Cantón (Madrid)
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)
E. Carreras (Barcelona)
M. Casa (Córdoba)
J. Castillo (Zaragoza)
J. J. Castón (Ciudad Real)
R. Cisterna (Bilbao)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
J. Cordero (Madrid)
M. Córdoba (Madrid)
P. Courvalin (Francia)
J. L. del Pozo (Navarra)
R. De la Cámara (Madrid)
J. De la Torre (Córdoba)
A. Delgado (Bilbao)
A. Domínguez-Gil Hurlé (Salamanca)
J. Eiros (Valladolid)

P. Escribano (Madrid)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)
S. M. Finegold (Estados Unidos)
J. Fortún (Madrid)
X. Garau (Barcelona)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. García Rodríguez (Madrid)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
H. Giamarellou (Grecia)
A. C. Gómez García (Badajoz)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
E. Gotuzzo (Perú)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
N. Gutierrez Zufiaurre (Salamanca)
J. Hernández Quero (Granada)
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)
B. Isidoro (Madrid)
R. Isturiz (Venezuela)
J. Kosmidis (Grecia)
H. Lecour (Portugal)

J. Liñares (Barcelona)
P. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
A. M. Martín Sánchez (Las Palmas)
I. Martínez Gil (Madrid)
L. Martínez Martínez (Santander)
E. Maseda (Madrid)
T. Mazzei (Italia)
M. A. Menéndez (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid)
R. Meyer (Estados Unidos)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
A. Navarro (Madrid)
V. Navarro (Alicante)
R. Negroni (Argentina)
C. E. Nord (Suecia)
A. Novelli (Italia)
V. Olmo (Las Palmas)
A. Orero (Madrid)
R. Ortiz de Lejarazu (Valladolid)
J. A. Oteo (Logroño)
E. Palencia Herrejón (Madrid)
J. Parra (Granada)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)

C. Pérez Giraldo (Badajoz)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
C. Ramírez Ronda (Estados Unidos)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
J. Sabbaj (Guatemala)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
J. I. Santos (México)
M. A. Sanz (Valencia)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
P. M. Shah (Alemania)
D. Sevillano (Madrid)
A. Soriano (Barcelona)
A. Suárez (Madrid)
A. Tomasz (Estados Unidos)
J. R. Toral Revuelta (Madrid)
J. Tuells (Alicante)
C. Vallejo (Oviedo)
K. Ueno (Japón)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 29
Suplemento número 2
Diciembre 2016

Introducción	Veinte años de anfotericina B liposomal en la historia del tratamiento antifúngico en España	1
	Carlos Vallejo	
Artículos comentados	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.	3
	Lourdes Vázquez	
	Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 671-681	6
	José Peral Gutierrez de Ceballos	
	Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. The Cochrane Database Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No: CD004707	9
	Isabel Ruiz Camps	
	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	13
	Jesús Fortún Abete	
	Impact of the Administration of Liposomal Amphotericin B in Patients with Renal Function Impairment at Initiation of Treatment. Alvarez-Lerma F, Mariscal F, Quintana E, Rialp G, Díaz Regañón J, Pérez San José MJ, Alvarez Sánchez B and The Liposomal amphotericin B in the ICU study group. J Chemother 2010; 22:285-7	17
	Francisco Álvarez-Lerma, Rosana Muñoz-Bermudez	
	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.	20
	Celia Cardozo, Carolina García-Vidal	
	Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient. Barberán J, Mensa J, Vallejo Llamas JC, Jarque Ramos I, García Ruiz JC, Cabrera Marín JR et al. Rev Esp Quimioter 2011; 24:263-70	23
	José Barberán, José Mensa	
	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.	26
	Jaime Pérez de Oteyza	

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volumen 29
Suplemento número 2
Diciembre 2016

Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infection in the critically ill patients. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B et al. **28**
Rev Esp Quimioter 2013; 26: 173-88
Pedro M Olaechea Astigarraga

Introducción

Carlos Vallejo

Servicio de Hematología,
Hospital Universitario de
Donostia, San Sebastián

Veinte años de anfotericina B liposomal en la historia del tratamiento antifúngico en España

Los principales microorganismos causales de la infección fúngica invasora (IFI) siempre nos han acompañado, como saprofitos de nuestra piel y mucosas (levaduras) o en el aire no filtrado (hongos filamentosos), entre otras ubicaciones naturales. Los avances médicos de las últimas décadas, han permitido tratar con éxito creciente enfermedades antes incurables, a expensas de fármacos y procedimientos que condicionan, de forma más o menos transitoria, situaciones de inmunosupresión profunda, que favorecen que dichos microorganismos se conviertan en patógenos. Por ello, la IFI ha pasado de tener un escaso impacto en la salud del ser humano a ser una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en los sujetos a riesgo. Del éxito en su prevención y tratamiento depende, en gran medida, el aprovechamiento de las ventajas de incremento de la supervivencia o incluso de curación que aportan muchas de las nuevas terapias.

El manejo integral de la IFI incluye la estratificación del riesgo individual de padecerla, la prevención, el tratamiento precoz (en pacientes con sospecha de IFI) y el tratamiento dirigido (de la IFI ya diagnosticada). El tratamiento precoz engloba dos posibles sub-estrategias, no excluyentes: el tratamiento anticipado (basado en pruebas de diagnóstico precoz) y el tratamiento empírico (fundamentalmente de la fiebre neutropénica). El tratamiento anticipado, aunque óptimo desde el punto de vista teórico, a menudo adolece de la precocidad deseada, por la ausencia de pruebas de diagnóstico precoz tan sensibles como sería deseable. Por ello, el tratamiento empírico, continúa siendo una estrategia útil y necesaria para el paciente de alto riesgo de IFI.

Los principales antifúngicos frente a la IFI pertenecen a tres grandes familias: los azoles, las candinas y los polienos.

A este último grupo pertenece el más antiguo de ellos, anfotericina B deoxicolato (AnBD), con más de cincuenta años de existencia. Aunque su espectro es muy amplio, se trata de una droga tóxica y mal tolerada, lo que ha limitado, en gran medida, su eficacia. El resto del arsenal terapéutico del que disponemos se ha desarrollado durante los últimos 25 años y es relativamente limitado. El primero de los azoles del que dispusimos fue fluconazol, con espectro restringido a levaduras. A continuación apareció itraconazol, con cobertura frente a levaduras y hongos filamentosos (espectro extendido), pero con serios problemas de tolerancia. A mediados de los años noventa apareció anfotericina B liposomal (AmBL) la cual, manteniendo la ventaja de ser el antifúngico de mayor espectro, mejoraba de forma significativa la tolerancia y el perfil de seguridad de su predecesora, la AnBD. Esta mejora de tolerancia y seguridad ha permitido administrar dosis más altas y, por ende, más eficaces del fármaco. A principios de la década pasada dispusimos de voriconazol, también de espectro extendido (aunque sin cobertura de mucorales) y mucho mejor tolerado que itraconazol. Voriconazol, con sus presentaciones endovenosa y oral, supuso un importante avance en la lucha contra la aspergilosis invasora. La última gran familia por aparecer fue la de las candinas, siendo pionera la caspofungina, seguida de la micafungina y la anidulafungina. Este grupo de fármacos se caracterizan por un excelente perfil de seguridad y han adquirido gran importancia en el tratamiento de las candidemias, en el tratamiento combinado de la IFI e incluso en la profilaxis en los sujetos que no puedan recibir azoles. El último de los azoles del que dispusimos fue posaconazol, de espectro extendido y buena tolerancia, que hoy desempeña un importante papel en la profilaxis de la IFI por levaduras y hongos filamentosos. Nuevos azoles (como isavuconazol) y antifúngicos de otras familias han llegado o llegarán y tendremos que explorar su papel en el manejo de la IFI en cada tipo de pacientes y de situaciones.

Anfotericina B liposomal cumple 20 años en España. Y lo hace, manteniendo un importante papel en el manejo de

Correspondencia:
Carlos Vallejo
Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián
E-mail: carlosvallej@gmail.com

la IFI en el huésped inmunodeprimido. Esta recopilación de comentarios de algunos de los artículos que han marcado un hito en la historia del tratamiento antifúngico, realizados por algunos de los más importantes expertos españoles, sirve para celebrarlo. Esperamos que el contenido de la recopilación sea de utilidad para los lectores.

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, $p < 0,001$)¹.

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/ μl durante 96 h y < 250 neutrófilos/ μl 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/ μl) o hasta un máximo de 12 semanas en los enfermos con IFI documentada¹.

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 voriconazol¹.

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.¹

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 elevado²; 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 liposómica³. 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 liposomal³⁻⁵.

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 precoz⁶⁻¹¹. 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 brecha¹².

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.

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:
José Peral Gutierrez de
Ceballos
Servicio de Medicina
Intensiva. HGU Gregorio
Marañón, Madrid

Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration

Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ.

J Antimicrob Chemother 2003; 51: 671-681

RESUMEN

La actividad de los antimicrobianos depende, entre otros aspectos, de que sean capaces de conseguir una concentración adecuada y óptima en plasma y en el lugar de la infección. La concentración de un antifúngico en los tejidos viene determinada por un gran número de factores entre los que destacan su volumen de distribución, su metabolismo y la cinética de excreción lo que da origen a un conjunto de variables farmacocinéticas (FC) que se utilizan para determinar sus características diferenciales con otros fármacos. Por tanto, la elección de un fármaco exige la contemplación rigurosa de las circunstancias especiales que rodean a cada paciente y especialmente, aquellas que pueden afectar a cualquiera de los 3 procesos farmacocinéticos: absorción, distribución y eliminación. Por ello, resulta importante verificar el grado de alteración de la FC en pacientes que presentan diferentes grados de insuficiencia renal y más aún en pacientes sometidos a técnicas de depuración extrarrenal (DER) en las que hay numerosas variables independientes como el tipo de filtro y los flujos utilizados, cuyo impacto real sobre la FC es difícil de precisar e imposible de suponer.

Bellmann y colaboradores estudian la FC de las formulaciones lipídicas de anfotericina B en pacientes críticos sometidos a DER permitiendo comprobar la posología más adecuada¹. Los autores aplican una nueva técnica de cromatografía para discriminar las mediciones de anfotericina B (AmB) en su formulación lipídica y AmB unida a lipoproteínas, comparan la FC de dos formulaciones, Anfotericina B liposomal (AmB-LP) y anfotericina B dispersión coloidal (AmB-DC), en pacientes críticos y evalúan los efectos de las técnicas de DER.

Es un estudio desarrollado durante un período de 18 meses consiguiendo reclutar de forma consecutiva 16 pacientes críticos que requerían AmB por infección fúngica probada o probable. Cuatro pacientes fueron tratados con anfotericina B deoxicolato (AmB-D) (2 de ellos con DER), 7 pacientes con AmB-LP (5 con DER) y 8 con AmB-DC (7 con DER). Seis pacientes recibieron más de un tratamiento antifúngico diferente por toxicidad o decisión médica.

Ambas formulaciones lipídicas fueron empleadas en pacientes con función renal alterada o con tratamiento nefrotóxico concomitante. En aquellos pacientes que estaban siendo tratados con una de esas formulaciones se mantenía el mismo tratamiento al entrar en el estudio.

La FC de ambas formulaciones en los pacientes críticos con DER demostraba diferencias significativas: C_{max} y AUC_{0-24h} eran mayores en pacientes con DER tratados con AmB-LP (2,66 mg/L; 28,24 mg h/ml) que en los pacientes tratados con AmB-DC a dosis equivalentes (0,73 mg/L; 5,30 mg h/ml). En cambio, el volumen de distribución y aclaramiento del fármaco eran significativamente menores en los pacientes tratados con AmB-LP (V_{ss} 2,27 l/kg, CL 0,14 L/h/kg) que en los tratados con AmB-DC (V_{ss} 9,17 l/kg, CL 0,38 L/h/kg). Esas diferencias eran observadas también en los pacientes no sometidos a DER.

La vida media de AmB unida a proteínas durante la terapia con AmB-D era más corta en pacientes con DER. Sin embargo, en los pacientes con AmB-LP, la vida media era ligeramente superior en los pacientes con DER, diferencias que eran inexistentes en los pacientes con AmB-DC según precisaran DER o no. El aclaramiento y el volumen de distribución de la parte ligada a proteínas y de las formulaciones lipídicas estaban aumentados en los pacientes con hemofiltración, pero estas diferencias eran sólo significativas en los pacientes tratados con AmB-LP. Para el aclaramiento de AmB-DC no encuentran influencia de la hemofiltración.

Para determinar la influencia de la hemofiltración, además de la FC, Bellmann y col. estudiaron el coeficiente de cribado y

Correspondencia:
José Peral Gutierrez de Ceballos
Servicio de Medicina Intensiva.
HGU Gregorio Marañón, Madrid
E-mail joseperalguti@hotmail.com

el aclaramiento del fármaco. Recogieron en algunos pacientes las concentraciones de AmB en el ultrafiltrado durante el tratamiento antifúngico. AmB-LP no era detectado en la mayoría de las muestras, y sólo en algunos casos y al finalizar el período de infusión podían encontrar concentraciones muy pequeñas en las muestras analizadas. La adsorción del fármaco al hemofiltro también fue analizado en 3 casos. En todos ellos (2 con AmB-LP y 1 con AmB-DC) las concentraciones obtenidas fueron llamativamente pequeñas. En otros tres pacientes con diuresis residual determinaron el aclaramiento renal del fármaco, encontrando en todos ellos aclaramientos muy bajos (0,04-0,97% del aclaramiento total) sin apenas relevancia en el aclaramiento final del fármaco.

RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

El tratamiento antifúngico de las infecciones sistémicas se ha visto notablemente enriquecido en los últimos años con nuevos fármacos que aportan nuevos matices y son una alternativa válida para el tratamiento de estas enfermedades. Las formulaciones lipídicas han desplazado a la formulación inicial, AmB-D, manteniendo igual eficacia pero con un perfil de seguridad notablemente mejorado. AmB-LP, anfotericina B complejo lipídico (AmB-Clp) y AmB-DC cumplen estos objetivos.

Las diferencias entre las formulaciones lipídicas de AmB se debe, al menos en parte, al diferente comportamiento farmacocinético de cada una de ellas. Cuando se revisan los datos publicados se puede comprobar que AmB-LP alcanza concentraciones plasmáticas mucho más elevadas que las otras dos formulaciones, y que el volumen de distribución de AmB-LP es algo inferior mientras que el área bajo la curva (AUC) es mucho más grande. Algo similar ocurre en el caso del aclaramiento del fármaco, muy inferior en la formulación liposómica cuando se compara con la convencional².

Diversos autores coinciden en destacar que AmB cuando es administrada en forma liposómica presenta una biodisponibilidad mucho más elevada y su volumen de distribución y su aclaramiento son muy reducidos. El transporte en liposomas y su capacidad para ser secuestrado de la circulación por células y ser transportado a compartimentos profundos, podría ser la causa de las diferencias.

En el caso de las técnicas de hemofiltración y hemodiafiltración, la información disponible es escasa, poco sistematizada o se ha obtenido en condiciones no siempre extrapolables, por eso la información debe estudiarse con precaución. Por ello es por lo que toma especial relevancia los datos publicados por Bellmann y colaboradores, dada la ausencia previa de datos fiables y las dudas en cuanto a cuál debería ser la posología más adecuada de los antifúngicos en los pacientes sometidos técnicas de DER. Revisando las publicaciones que existían hasta ese momento, son varias publicaciones las que han estudiado en modelos animales y en humanos las características farmacocinéticas de las formulaciones lipídicas de AmB, pero en todos ellos median

concentraciones totales de AmB, sin diferenciar la parte ligada a la parte lipídica de la parte disociada de la misma. Y esto es importante porque sólo la última no es soluble en agua y por tanto unida a lipoproteínas plasmáticas.

Los estudios que habían comparado las diferentes formulaciones lipídicas entre sí demuestran menor nefrotoxicidad con la forma liposomal, lo cual es confirmado por Bellmann y col. en este trabajo en el cual fue necesario cambiar algún tratamiento con AmB-DC a AmB-LP por toxicidad relacionada con el fármaco. Aunque se asume que esta menor toxicidad viene condicionada por la menor cantidad de molécula libre de AmB cuando se administra la formulación liposomal comparada con AmB-DC, los datos de Bellmann y col. no apoyan esta hipótesis, ya que las concentraciones de AmB libre eran similares con las dos formulaciones. Mientras la FC de AmB liberada de su componente lipídico es muy similar a la FC de AmB-D, las características farmacocinéticas de sus formulaciones lipídicas son sustancialmente diferentes.

Hay algunos estudios que han investigado las diferencias FC de las tres formulaciones lipídicas encontrando algunas diferencias relevantes: la C_{max} más elevada es conseguida con la administración de AmB-LP, mientras que el mayor V_d y mayor aclaramiento ocurren tras la administración de AmB-CL. AmB-CL y AmB-DC tienen en los pacientes con DER una FC muy similar, algo distinguible de AmB-LP. Sin embargo, la FC de AmB liberada de cualquiera de las tres formulaciones es muy similar, lo que podría explicar la eficacia clínica comparable, a pesar de la diferente cinética, que puede observarse cuando se mide AmB total.

Las referencias publicadas del comportamiento FC de estos fármacos en pacientes con hemofiltración eran anecdótico y no permitía obtener conclusiones claras. En los casos previos publicados al trabajo de Bellmann no se demuestran efectos de las técnicas de DER en la FC de los niveles de AmB totales³. En el trabajo de Bellmann et al., los niveles de AmB han sido calculados teniendo en consideración la parte ligada a lipoproteínas plasmáticas y la parte de la formulación lipídica, comparándolo con los datos previos. Mientras el volumen de distribución y el aclaramiento del fármaco están en consonancia con lo publicado, la vida media y el AUC_{0-24} son inferiores en los pacientes críticos.

RELEVANCIA ACTUAL

La información aportada en este estudio continúa siendo vigente en este momento y confirma la idoneidad de prescribir las formulaciones lipídicas en pacientes sometidos a técnicas de DER. Las evidentes dificultades que entraña realizar un estudio de estas características impide disponer de similares trabajos en años posteriores, aunque sí se han reportado series de casos de pacientes con diálisis que demuestran un óptimo comportamiento farmacocinético.

No existe un registro específico de uso de técnicas de DER en los pacientes ingresados en las UCI de nuestro país. Sin embargo, el registro ENVIN-UCI, realizado con la finalidad de

Tabla 1		Registro ENVIN.		
ENVIN	Nº pacientes totales	Nº pacientes con DER	Porcentaje de pacientes con DER	
2010	16950	868	5,12%	
2011	18829	969	5,15%	
2012	19521	1051	5,38%	
2013	20799	1128	5,42%	
2014	22064	1201	5,44%	
2015	23907	1190	4,98%	

DER: depuración extrarrenal

controlar las infecciones adquiridas en UCI y vigilar el consumo de antimicrobianos durante la estancia en dichas unidades, incluye entre sus variables y factores de riesgo extrínsecos, la utilización de DER. Podemos así comprobar la importancia de estas técnicas y el porcentaje considerable de pacientes críticos que precisan de ella (tabla 1).

La experiencia que hoy en día tenemos en nuestro país en el manejo de las formulaciones lipídicas y muy especialmente de AmB-LP en el ámbito de los pacientes críticos permite afirmar que es una opción terapéutica adecuada y que su posología no se ve alterada. En los pacientes críticos con fallo renal sometidos a técnicas de DER no hay acúmulo de AmB cuando se administran las dosis convencionales de AmB-LP o AmB-CL. Incluso podría existir un discreto aumento de la eliminación, especialmente con la formulación liposomal. Basándonos en el estudio de Bellmann y col, y en base a las propiedades de la FC de AmB-LP o AmB-CL, y considerando la parte activa como AmB libre, es decir, la unida a liproteínas en plasma, no se ha demostrado superioridad de una de las dos formulaciones lipídicas frente a la otra para el tratamiento de pacientes críticos con hemofiltración, y la dosis habitual y estándar es la recomendada en estos pacientes.

La FC de AmB-LP y de AmB-CL no se ve significativamente alterada por la DER y por tanto los pacientes críticos deben ser tratados con la dosis convencional durante estos procedimientos sin requerir ajustes de dosis.

El pequeño número de pacientes, aún siendo considerable para las dificultades que entraña un estudio de estas características, puede ser una limitación para la interpretación de estos resultados, pero como se ha expuesto en numerosas reuniones científicas celebradas con posterioridad, y en base al trabajo de Bellmann y otros autores publicados recientemente, la FC de ambos fármacos, AmB-LP y AmB-DC, cuando se administra en pacientes críticos con DER, no se ve alterada y no se acumula el fármaco. Los niveles plasmáticos son en algunos casos mínimamente inferiores a los encontrados en otros grupos de población, y así podríamos inferir que en este grupo de pacientes el riesgo de dar dosis inferior a la necesaria es mayor que el riesgo de sobrepasar la dosis necesaria, y por ello, la dosis recomendada de 5 mg/kg parece óptima y segura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bellmann R, Egger P, Gritsch W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Kaneider N et al. Amphotericin B lipid formulations in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:671-81.
2. Azanza Perea JR, Barberan J. Anfotericina B forma liposómica: un perfil farmacocinético exclusivo. Una historia inacabada. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25:17-24.
3. Bellman R, Egger P, Djanani A, Wiedermann CH. Pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in critically ill patients on continuous veno-venous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:80-3.

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:
Isabel Ruiz Camps
Servicio de Enfermedades
Infecciosas
Hospital Universitario Vall
d'Hebron. Barcelona

Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia

Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK

The Cochrane Database Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No: CD004707

RESUMEN

Para valorar la eficacia y seguridad de voriconazol y anfotericina B se revisaron los estudios aleatorizados que comparaban ambos antifúngicos, ya fuese en prevención o en tratamiento de una infección fúngica invasora (IFI) en pacientes neutropénicos afectados de una neoplasia hematológica hasta el año 2005¹.

Tras un proceso de selección, se escogieron finalmente dos estudios, el primero de Walsh et al.² del 2002 que hace referencia al tratamiento empírico en la neutropenia febril y el segundo, también del mismo año, de Herbrecht et al.³ centrado en el tratamiento de la aspergilosis invasora (AI). Ambos estudios fueron patrocinados por la compañía farmacéutica Pfizer. Comentaremos los resultados de ambos estudios por separado para finalmente establecer las conclusiones globales del análisis.

En el estudio de Walsh et al.², 435 pacientes recibieron voriconazol frente a 436 anfotericina B liposomal en el contexto de tratamiento empírico de neutropenia febril. La mayoría de los pacientes presentaban una leucemia o enfermedad hematológica o estaban sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La dosis de voriconazol endovenoso fue de 6 mg/Kg/12 horas el primer día seguida de 3 mg/Kg/12h en adelante o 200 mg/12 horas por vía oral. La dosis de anfotericina B liposomal fue de 3 mg/Kg/día. Al analizar la mortalidad global al final del tratamiento (7º día), 33 (8%) pacientes fallecieron en el grupo de voriconazol frente a 25 (5,9%) en el de anfotericina B liposomal. En el estudio fallecieron más pacientes en ambas ramas (48 vs. 31 respectivamente) pero fueron excluidos por existir más de una causa de mortalidad.

La mortalidad global a los 30 días fue de 108 pacientes, 62 tratados con voriconazol y 46 con anfotericina B liposomal. El riesgo relativo de mortalidad resultó ser de 1,37 (95%IC, 0,96-1,96, p=0,10). En el grupo de voriconazol 15 pacientes (7 desde la inclusión y 8 posteriores) y 23 en el de anfotericina B liposomal (2 desde la inclusión y 21 posteriores) presentaron una IFI documentada. Según los revisores la diferencia de riesgo sería del 1,8% (IC 95% -1,0% a 4,7%). Respecto a los efectos adversos no hubo diferencias entre los dos grupos respecto a la aparición de nefrotoxicidad, referida al número de pacientes que duplicaron la cifra de creatinina (29 vs. 32). Tampoco la hubo en el número de pacientes que precisaron discontinuar el tratamiento por otras causas (19 vs. 23). Sin embargo, si hubo diferencias en los que cambiaron de tratamiento por falta de eficacia a favor de anfotericina B liposomal (22 vs 5). Como era de esperar, los pacientes que recibieron voriconazol fueron los únicos en presentar alteraciones y alucinaciones visuales y los del grupo de anfotericina B liposomal, disnea en relación con la infusión e hipototasemia (2,4% vs. 5%).

En el estudio de Herbrecht et al.³, 391 pacientes se aleatorizaron a recibir voriconazol o anfotericina B desoxicolato como tratamiento de una AI. Se excluyeron un número similar de pacientes de cada rama por no poderse confirmar la AI y por haber recibido tan solo una dosis de fármaco. El 61% de los casos presentaban una AI probable y el 39% una AI definitiva. Las dosis de voriconazol endovenoso administradas fueron de 6 mg/Kg/12 horas el primer día, seguida de 4 mg/Kg/12h durante un mínimo de 7 días y después 200 mg/12 horas por vía oral. El comparador fue anfotericina B desoxicolato a la dosis de 1-1,5 mg/Kg/día. Al finalizar el estudio (84 días), la mortalidad en el grupo de voriconazol fue inferior a la del grupo de anfotericina B desoxicolato [42/144 (29,2%) vs. 56/133 (42,1%)]. Según el patrocinador, los resultados no variaban con la inclusión de los 102 pacientes excluidos inicialmente por falta de confirmación de la AI. Se registró una respuesta completa en 30 (21%) pacientes en el grupo de voriconazol frente a 22 (17%) en el de anfotericina B desoxicolato (P = 0,45). La diferencia en el

Correspondencia:
Isabel Ruiz Camps
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona
E-mail: isabelruizcamps@gmail.com

riesgo fue de un 4% (IC 95% -5% a 13%) según los cálculos. La duración media del tratamiento fue superior en el grupo de voriconazol (77 días vs. 10 días). El número de pacientes que recibieron otro antifúngico ya fuese por toxicidad, progresión o intolerancia fue menor en el grupo de voriconazol (52 vs. 107). La toxicidad renal fue superior en los pacientes que recibieron anfotericina B convencional (2 vs 19). Un 7% de los pacientes en el grupo de voriconazol discontinuaron el tratamiento frente a un 43% en el de anfotericina B desoxicolato. Los efectos adversos relacionados con voriconazol fueron similares a los observados en el estudio de Walsh².

Los autores, de la revisión de estos dos estudios¹, concluyen que anfotericina B liposomal es significativamente superior a voriconazol en el tratamiento empírico de la neutropenia febril y que por lo tanto constituye el tratamiento de elección en esta situación. Por el contrario, en el tratamiento de la AI no existen trabajos aleatorizados que comparen voriconazol con anfotericina B liposomal y la respuesta respecto a la superioridad o inferioridad de uno respecto a otro está por resolver. En esta revisión¹ se analizan de forma pormenorizada diferentes aspectos que intentan desmitificar verdades absolutas que se han ido transmitiendo. En primer lugar, en el trabajo de Walsh et al² se concluye que voriconazol es una alternativa a anfotericina B liposomal en el manejo neutropenia febril, debido en parte al bajo número de fungemias de brecha que existen en el grupo de voriconazol (8 vs 21). Sin embargo, sólo se consideraron las que aparecían 24h después del inicio del tratamiento, excluyéndose del análisis las que presentaban de inicio. Esta consideración es variable y se valora de forma diferente en otros trabajos. Si contabilizamos las infecciones existentes al inicio del tratamiento y que persisten en el tiempo, los datos cambian a 15 versus 23 infecciones ($p=0,27$). Este es un hecho relevante ya que se trata de lo objetivable en la vida real. En segundo lugar, en el grupo de voriconazol existe un mayor número de complicaciones infecciosas (sepsis y neumonía) como causa de muerte que los autores atribuyen al efecto inmunosupresor de los azoles, tal como se había comunicado en algún análisis previo⁴. En tercer lugar, respecto a los efectos adversos, al no ser un estudio a doble ciego puede existir cierta desviación. Se excluyeron pacientes con alteración de la función hepática, hecho que favorece los resultados de voriconazol ya que produce menor nefrotoxicidad y mayor hepatotoxicidad, a la inversa que anfotericina B liposomal. Ante estos hallazgos, los autores de esta revisión ponen en duda que voriconazol sea una buena alternativa en el manejo de la neutropenia febril tal como concluye el trabajo de Walsh et al².

El estudio de Herbrecht et al.³ es considerado de diseño defectuoso por los autores ya que al plantearse una duración larga del tratamiento (84 días) era evidente, de entrada, que los pacientes no tolerarían anfotericina B convencional durante un periodo tan prolongado. Comentarios posteriores al trabajo señalaban que la tasa de abandonos hubiese sido significativamente inferior con el uso de anfotericina B liposomal^{5,6}, pero Herbrecht et al.³ comentan que no la usaron por no tener licencia para tratamiento inicial de la AI en el momento en que se diseñó el estudio y que su eficacia era tan solo especulativa

o basada en escasos estudios. Pero en 1997, anfotericina B liposomal había mostrado superioridad frente a la convencional en pacientes con AI que no toleraban dicha formulación y ya estaba comercializada, con dicha indicación, en países europeos como Dinamarca desde 1994. Además, debe considerarse que pacientes de ambas ramas recibieron anfotericina B liposomal como fármaco alternativo y eso no hubiese sido posible si su eficacia no hubiese estado demostrada. Los autores destacan también que no se permitió el empleo medicación antes de la administración para prevenir las reacciones relacionadas con la infusión, ni suplementos de potasio o magnesio en el manejo de la posible nefrotoxicidad. En segundo lugar y como consecuencia de lo anteriormente comentado, el que el 80% de los pacientes en el grupo de anfotericina B desoxicolato recibieran otro antifúngico hace difícil el análisis de los efectos adversos presentados. Otro hecho destacable por los autores, es que si en la tasa de respuesta se considerase solo la "respuesta completa" referida al número de casos de AI definitiva al inicio [voriconazol 67 (47%), anfotericina B 41(31%)], el resultado hubiera sido de 30/67 (45%) para voriconazol y de 22/41 (54%) para anfotericina B convencional, frente a los resultados antes expuestos de 30 (21%) versus 22 (17%), respectivamente. Por todo ello los autores concluyen que no puede sacarse una conclusión clara de superioridad de voriconazol al respecto.

RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

Ambos trabajos tuvieron gran impacto tras su publicación. Por una parte, voriconazol pasó a ser el antifúngico de elección en el tratamiento de la AI con un grado de evidencia AI en todas las guías de las diferentes Sociedades Científicas⁸⁻¹⁰. En las guías americanas⁹ y españolas¹⁰, anfotericina B convencional fue relegada en el manejo de la aspergilosis por su mayor toxicidad, mientras que anfotericina B liposomal consiguió un grado de evidencia AI, similar al de voriconazol en el tratamiento de la AI del paciente oncohematológico. Con el tiempo, voriconazol se posicionó como tratamiento de primera línea, favorecido también por la disponibilidad de formulación oral, y anfotericina B liposomal pasó a ser fármaco de elección en caso de toxicidad, intolerancia o interacciones con voriconazol.

Por otra parte, en el tratamiento antifúngico empírico de la neutropenia febril, las diferentes guías de las Sociedades Científicas antes mencionadas^{8,9}, desaconsejaban el uso de voriconazol otorgándole un grado de evidencia de BI y posicionaban a anfotericina B liposomal y caspofungina¹¹ como tratamiento de elección (grado de evidencia AI). Realmente, en la práctica clínica, en el contexto del tratamiento empírico, se utilizaba uno u otro, anfotericina B liposomal o caspofungina, en función de la epidemiología del centro, de aspectos económicos y de las toxicidades.

El impacto de la publicación de la Cochrane¹ con las puntualizaciones antes señaladas no fue tan relevante. Voriconazol ya estaba posicionado como tratamiento de elección de la AI en todas las guías, realmente era eficaz, se consideraba menos tóxico, económicamente más rentable y además aportaba la opción del tratamiento por vía oral. Por otra parte, se empe-

zó a objetivar que mejoraba la supervivencia de los pacientes, quizás debido también a la incorporación simultánea del test de galactomanano, y anfotericina B liposomal se posicionaba para aquellos pacientes con intolerancia, toxicidad o refractariedad al mismo. Sin embargo, el número de pacientes tratados con anfotericina B liposomal se ha mantenido en el tiempo debido al alto porcentaje de casos que presentaban principalmente interacciones farmacológicas, algún grado de toxicidad con voriconazol o profilaxis previa con azoles. Respecto a la neutropenia febril, anfotericina B liposomal fue el antifúngico usado por excelencia hasta la implementación de las equinocandinas, donde caspofungina¹¹ ocupó un papel relevante. Debe tenerse en cuenta que el papel del tratamiento antifúngico empírico en la neutropenia febril se ha cuestionado a lo largo de los años, recibe un grado de evidencia BII en las guías ECIL⁸ y sabemos que la mayoría de pacientes tratados no tienen realmente una IFI.

En nuestro país, donde hay una gran experiencia en el uso de anfotericina B liposomal, ésta siempre ha tenido un papel destacable en el manejo de las IFI. La toxicidad atribuible al fármaco nunca ha sido un impedimento en la práctica diaria por su manejabilidad y la frecuencia es menor a la descrita. Además, diferentes publicaciones¹² en nuestro país han demostrado una elevada eficacia de anfotericina B liposomal siempre que ha sido utilizada junto con una toxicidad es asumible.

RELEVANCIA ACTUAL

La importancia de esta revisión sigue estando vigente en nuestros días, es más, creo que ha adquirido mayor valor y la justificación la basaríamos en tres aspectos fundamentales. En primer lugar, en los últimos 5 años la incidencia de AI en pacientes de alto riesgo ha disminuido de forma considerable debido al uso de triazoles (posaconazol y voriconazol) y equinocandinas en profilaxis¹³⁻¹⁷. Actualmente, sabemos que la profilaxis con posaconazol es muy eficaz con la posología antigua en solución (200 mg/8h), ya que la incidencia de IFI de brecha es inferior al 3%¹³⁻¹⁶, y desconocemos si será inferior con la nueva formulación. Bajo estas condiciones, siempre que se sospeche una IFI de brecha, anfotericina B liposomal debe considerarse como el tratamiento empírico de elección ya que tiene el espectro de actividad más amplio y presenta la mayor eficacia en el tratamiento empírico. Además, si la fungemia de brecha resulta ser una aspergilosis, sabemos que estamos utilizando un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la misma, tal como demuestra la revisión de Cochrane. Un algoritmo de tratamiento razonado, según las diferentes profilaxis recibidas por el paciente, fue consensuado por un grupo de hematólogos e infectólogos españoles, donde se pone en relevancia el uso de anfotericina B liposomal¹⁸. Las nuevas guías de la IDSA¹⁹, publicadas recientemente, aconsejan el inicio precoz del tratamiento antifúngico empírico ante la sospecha de una IFI de brecha con una familia de antifúngicos diferente a la utilizada hasta el momento, considerando además la epidemiología local, la localización de la infección, la dosificación, etc. Por lo tanto, en casos de fungemias de brecha en pacien-

tes bajo tratamiento o profilaxis con un azol o equinocandina, anfotericina B liposomal constituiría el tratamiento empírico de elección.

En segundo lugar, en este momento voriconazol es el "gold standard" en el tratamiento de la AI con un grado de evidencia AI según todas las guías terapéuticas^{8-10,19}, pero su uso está limitado por las comorbilidades del huésped (insuficiencia hepática y renal), las interacciones farmacológicas y los efectos adversos (toxicidad neurológica, hepatotoxicidad, etc.). Anfotericina B liposomal por la eficacia demostrada a lo largo de estos últimos años, constituye la mejor alternativa en el manejo de la AI.

En tercer lugar, el tratamiento antifúngico empírico en la neutropenia febril tiene en estos momentos un grado de evidencia BII en las guías ECIL⁸. En la mayoría de centros se opta por un tratamiento anticipado basado en biomarcadores y técnicas radiológicas de alta definición en los pacientes que no reciben profilaxis. Pero en aquellos centros donde los resultados no se obtienen con la premura necesaria o en determinados subgrupos de pacientes, como los de alto riesgo, el tratamiento empírico sigue estando vigente. Las equinocandinas y en concreto caspofungina son una buena opción terapéutica en esta situación tal como queda demostrado en diferentes guías^{8,19}. Aunque siempre hemos de basarnos en la epidemiología de cada centro, debe tenerse en cuenta que anfotericina B liposomal aporta un mayor espectro de actividad y si además consideramos que el paciente puede estar afecto de una AI, la eficacia en el tratamiento inicial de la infección es superior a la obtenida con el uso de equinocandinas, y por eso tiene un mayor grado de recomendación en las guías terapéuticas^{8,18}.

En resumen, una década después de la revisión de Cochrane¹, anfotericina B liposomal es una alternativa equiparable a voriconazol en el tratamiento de la AI y puede considerarse como primera opción en pacientes con riesgo de interacciones farmacológicas y en todos aquellos que han presentado una fungemia de brecha bajo profilaxis o tratamientos con azoles. Como tratamiento antifúngico empírico en la neutropenia febril, en caso que sea necesario, continúa siendo el fármaco de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004707
2. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Rafalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N England J Med 2002; 346:225-34.
3. 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 England J Med 2002; 347:408-15.
4. Gotzsche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal ad-

- ministration for control of fungal infections in patients with cancer. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2, 2002 Art. No.: CD000026. DOI: 10.1002/14651858.CD000026.
5. Blot F, Ede C, Nitenberg GM. Voriconazole versus amphotericin B for invasive aspergillosis. *N England J Med* 2002; 347:2080-1.
 6. Karthaus M. Voriconazole versus amphotericin B for invasive aspergillosis. *N England J Med* 2002;347:2080-1.
 7. Ringdén O, Meunier F, Tollemar J, Ricci P, Tura S, Kuse E, et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 199; 28:73-82.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N England J Med* 2004; 351:1391-402.
 12. Álvarez-Lerma F, Rodríguez M, Soriano MC, Catalán M, Llorente AM, Vidart N, Garitacelaya M, et al. Study Group of Liposomal Amphotericin B in the ICU. Effectiveness of liposomal amphotericin B in patients admitted to the ICU on renal replacement therapy. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26:360-8.
 13. 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.
 14. Lerolle N, Raffoux E, Socie G, Touratier S, Sauvageon H, Porcher R et al. Breakthrough invasive fungal disease in patients receiving posaconazole primary prophylaxis: a 4-year study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 0952-9.
 15. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kanacki M, et al; IMPROVIT Study Group. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155:318-27.
 16. Pagano L, Caira M, Cuenca-Estrella M. The management of febrile neutropenia in the posaconazole era: a new challenge? *Haematologica* 2012; 97:963-5
 17. Wang JF, Xue Y, Zhu XB, Fan H. Efficacy and safety of echinocandins versus triazoles for the prophylaxis and treatment of fungal infections: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:651-9.
 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.
 19. 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.

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 invasiva¹. 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/mm³) 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 estrictos². Estos criterios fueron los mismos que se habían utilizado en el estudio de voriconazol frente a anfotericina convencional de Herbrecht et al¹. 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 al¹. 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 febril³⁻⁵.

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^{6,7}. 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 invasiva⁸. 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 al¹, 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 posible⁹. La EORTC no aplicó los mismos criterios en dos estudios posteriores para evaluar caspofungina en primera línea^{10,11}. 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 modificados⁹). 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 al¹.

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 al¹.

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^{2,9}. 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 seguimiento¹².

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 oncohematológico¹³. 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 críticos¹⁴. 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 liposomal¹⁵.

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)¹⁶. 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%¹⁷. 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 emergentes¹⁸.

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

1. 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.
2. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Croux 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Castagna L, Bramanti S, Sarina B, Todisco E, Iatani A, Santoro A. ECIL 3-2009 update guidelines for antifungal management. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47:866.
7. 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.
8. 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
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:
Francisco Álvarez-Lerma^{1,2,3}

Rosana Muñoz-Bermudez¹

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona

²Universitat Autònoma de Barcelona

³Fundación IMIM

Impact of the Administration of Liposomal Amphotericin B in Patients with Renal Function Impairment at Initiation of Treatment

Álvarez-Lerma F, Mariscal F, Quintana E, Rialp G, Díaz Regañón J, Pérez San José MJ, Álvarez Sánchez B and The Liposomal amphotericin B in the ICU study group.

J Chemother 2010; 22:285-7

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue valorar el impacto clínico del uso de anfotericina B liposomal (Anfo-L) en pacientes críticos, ingresados en Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), con función renal alterada al inicio del tratamiento. Para ello se seleccionaron de una base de datos, que incluía a todos los pacientes tratados con Anfo-L en el grupo de UCI que participaron en el estudio, a aquellos pacientes con un valor de creatinina plasmática (Cr_p) mayor de 1,5 mg/dl al inicio del tratamiento con Anfo-L. El criterio principal para evaluar la tolerabilidad de Anfo-L fue la diferencia entre la Cr_p al principio y final del tratamiento. Los criterios secundarios fueron la interrupción del tratamiento debido a nefrotoxicidad y el inicio de alguna técnica de depuración extrarrenal durante el tratamiento con Anfo-L.

La base de datos, en la que se seleccionaron los pacientes para este subanálisis incluía información de 179 pacientes críticos ingresados en 33 UCI de nuestro país que habían recibido Anfo-L por cualquier motivo durante 3 o más días en el año 2006 (a los 10 años de la comercialización de Anfo-L en España). Los resultados de este estudio epidemiológico, retrospectivo y observacional se publicaron en el Journal of Chemotherapy en el año 2009¹ y su principal aportación fue describir los motivos y formas de utilización de Anfo-L en pacientes críticos ingresados en UCI españolas, destacando entre sus conclusiones su empleo predominante en pacientes con uno o más factores de inmunodepresión y con infecciones probadas en las que existía una importante repercusión sistémica.

Un año más tarde se propuso analizar el subgrupo de pacientes con función renal alterada al inicio del tratamiento por

lo que tras su identificación en la base de datos inicial se solicitó información complementaria de cada uno de ellos a los investigadores que habían reportado los casos, entre los que se incluía la función renal diaria y las características de los sistemas de depuración extrarrenal que fueron empleados. Para ese subanálisis se seleccionaron 49 pacientes (27,4% de los disponibles en la base de datos) que tenían una $Cr_p > 1,5$ mg/dl en el momento del inicio del tratamiento con Anfo-L. Se trataba de pacientes con un elevado nivel de gravedad, con un APACHE II medio de 23,3 (DE 8,8) y presencia de signos de sepsis grave o shock séptico en el 83,7%, que precisaron de estancia en UCI de 28,6 (DE 24,4) días, y que tuvieron una mortalidad intra-UCI del 63,3% y hospitalaria del 67,3%. De ellos, 10 (20,4%) tenían insuficiencia renal crónica previa al ingreso y 21 (42,9%) estaban empleando alguna técnica de depuración extrarrenal en el momento de iniciar el tratamiento. Los principales motivos para utilizar Anfo-L fueron la presencia de inestabilidad hemodinámica (61,2%) y su amplio espectro de actividad frente a levaduras y hongos filamentosos. En estos pacientes Anfo-L se utilizó a dosis de 3,6 (1,2) mg/Kg/día durante 11,6 (7,9) días.

La mediana de la Cr_p en este subgrupo de 49 pacientes disminuyó de 2,6 mg/dl [1,7-7,0] al inicio del tratamiento a 1,9 mg/dl [0,5-5,6] al final del tratamiento (-0,7; $p=0,001$). Cuando se consideraron solo los 28 pacientes en los que no se utilizaron técnicas de depuración extrarrenal la Cr_p disminuyó de 2,3 mg/dl [1,5-5,4] a 1,7 mg/dl [0,7-3,2]. En ningún paciente se suspendió el tratamiento con Anfo-L debido a nefrotoxicidad ni fue necesario iniciar alguna técnica de depuración extrarrenal durante el tratamiento. En el trabajo se incluyeron datos de las dosis diarias, duración del tratamiento con Anfo-L y utilización concomitante de otras drogas potencialmente nefrotóxicas diferenciando aquellos pacientes con o sin técnicas de depuración extrarrenal al inicio del tratamiento. No hubo diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes pero los pacientes con utilización de técnicas de depuración extrarrenal utilizaron dosis más altas (3,9 vs 3,3 mg/dl; $p=0,09$) durante un número mayor de días (13,8 vs 9,9 días; $p=0,09$). Al

Correspondencia:
Francisco Álvarez-Lerma
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona
E-mail: FAlvarez@parcdesalutmar.cat

final del tratamiento con Anfo-L, 20 pacientes (40,8%) tenían una $Cr_p < 1,5$ mg/dl, y 29 mantuvieron una $Cr_p > 1,5$ mg/dl. De este último grupo solo en 7 ocasiones la Cr_p fue superior a la inicial y en tres de ellos se trataba de pacientes que utilizaban técnicas de depuración extrarrenal. No se identificó ningún dato clínico ni terapéutico que se asociara con normalización de la función renal al final del tratamiento.

La conclusión del estudio fue que el impacto clínico de la Anfo-L en este subgrupo de pacientes con función renal alterada en el momento de indicar el tratamiento era mínimo por lo que Anfo-L podía ser una opción terapéutica a considerar incluso en pacientes críticos con función renal alterada.

RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

Tradicionalmente se había relacionado la administración de anfotericina B deoxicolato (Anfo B) con la aparición de toxicidad renal por lo que se recomendaba evitar su prescripción en aquellos pacientes con alteración de la función renal o con mayor riesgo de desarrollarla (pacientes mayores, con uso de otros fármacos nefrotóxicos o con inestabilidad hemodinámica)². El desarrollo de las formulaciones lipídicas de la anfotericina B se acompañó de un gran número de estudios en los que se comparó la toxicidad renal de las nuevas presentaciones con respecto a la Anfo-B deoxicolato en diferentes modelos de pacientes y de infecciones³⁻⁹. Aunque con todas ellas se demostró una marcada disminución de la nefrotoxicidad la mayoría de guías terapéuticas continuaban recomendando a los médicos que atienden a pacientes críticos que en situaciones de alteración de la función renal era aconsejable emplear otras familias de antifúngicos no asociados con dicho efecto adverso (azoles, equinocandinas)¹⁰.

La información de este estudio¹ aportó información adicional sobre la tolerabilidad de la Anfo-L en pacientes críticos. Hasta el momento era bien conocido que la Anfo-L se asociaba con menos efectos adversos que la anfotericina B desoxicolato y que las otras formulaciones lipídicas. Esto era especialmente relevante en la toxicidad renal en donde diferentes estudios y revisiones sistemáticas han demostrado que la Anfo-L es la menos tóxica a nivel renal⁷⁻⁹. Los resultados de nuestro estudio demostraron que existen dos poblaciones de pacientes críticos con alteración inicial de la función renal que pueden beneficiarse de la utilización de la Anfo-L con escasos efectos nocivos sobre los riñones. En primer lugar, aquellos pacientes con graves infecciones fúngicas (candidemias, aspergilosis pulmonar o infecciones mucorales) asociadas con inestabilidad hemodinámica e importante repercusión sistémica en los que el fracaso de la función renal depende de la alteración hemodinámica. En este grupo de pacientes, con o sin técnicas de depuración extrarrenal añadidas, la recuperación funcional del riñón depende principalmente de la recuperación de la hemodinamia y del control de la infección en los que la Anfo-L puede ser esencial. En segundo lugar, pueden beneficiarse de Anfo-L los pacientes dependientes de diálisis con función renal excluida (pendientes o no de trasplante renal) en los que se diagnostican infecciones fúngicas y en los que la función renal depende de sistemas artificiales. Ambas poblaciones son

frecuentes en las UCI y estuvieron presentes en la muestra de pacientes que se incluyó en nuestro estudio.

La información aportada por este estudio fue presentada en diferentes reuniones y congresos nacionales e internacionales de especialistas en medicina intensiva expertos en patología infecciosa del paciente crítico así como en reuniones y congresos de médicos expertos en patología infecciosa. La información fue bien acogida aunque se resaltaron las limitaciones del estudio entre las que se deben destacar su carácter retrospectivo, la participación multicéntrica sin que existiera un protocolo de actuación conjunta entre las diferentes UCI participantes y la ausencia de datos diferenciales de evolución entre los pacientes con y sin utilización de técnicas de depuración extrarrenal. Por este motivo se diseñó un nuevo estudio retrospectivo y multicéntrico, con nuevos pacientes críticos que hubieran utilizado Anfo-L durante más de 3 días entre septiembre del 2008 y diciembre del 2009 para comparar la efectividad de este antifúngico en pacientes ingresados en UCI y que no emplearan técnicas de reemplazo renal¹¹.

RELEVANCIA ACTUAL

La información aportada en este estudio continúa siendo vigente en el momento actual y fue confirmada más tarde con otra cohorte de pacientes críticos ingresados en UCI y tratados con Anfo-L lo que demuestra su excelente tolerabilidad en pacientes con función renal alterada¹¹. El segundo estudio incluyó 158 pacientes tratados en UCI con Anfo-L durante 3 o más días de los que 36 (22,8%) precisaron de alguna técnica de depuración extrarrenal por lo que se excluyeron en un primer análisis. Los resultados de este nuevo estudio fueron publicados en la Revista Española de Quimioterapia en el año 2012¹¹, en donde se demostró la excelente tolerabilidad de Anfo-L en pacientes críticos independientemente de si la función renal fue normal o anormal ($> 1,5$ mg/dl) en el momento de iniciar el tratamiento. En 16 pacientes con alteración de la función renal al inicio de Anfo-L expresada por una Cr_p de 2,7 (1,01) mg/dl se observó tras 16 [6-33] días de tratamiento una Cr_p final de 1,69 (0,77). Mientras en los 102 pacientes con función renal normal al inicio del tratamiento la Cr_p final fue 0,85 (0,57) mg/dl. Posteriormente se comparó la evolución clínica y microbiológica de los pacientes tratados con Anfo-L dependiendo de la utilización o no de técnicas de depuración extrarrenal. Los resultados de este análisis fueron publicados en la Revista Española de Quimioterapia en el año 2013¹² no observándose diferencias significativas en la respuesta clínica "satisfactoria" (61,1 % vs 56,6% $p=0,953$) ni en la respuesta microbiológica (erradicación en 74,1% y 64,6%; $p=0,382$) entre los 122 pacientes en los que no se emplearon técnicas de depuración extrarrenal y los 36 (22,8%) pacientes en los que si se utilizaron.

Datos semejantes fueron publicados por Walsh et al.¹³ en un estudio observacional en donde analizaron la tolerabilidad de la anfotericina B complejo lipídico utilizada en 556 pacientes, la mayoría de ellos no críticos, con infecciones fúngicas invasoras. En el subgrupo de pacientes en los que se inició el tratamiento con una creatinina basal superior a 2,5 mg/dl se

observó una disminución significativa de dicho parámetro entre la primera y la sexta semana de tratamiento

La experiencia acumulada en nuestro país en el manejo de Anfo-L en pacientes críticos ingresados en UCI permite afirmar que es un antifúngico bien tolerado y con escasa repercusión en la función renal, incluso en pacientes con función alterada al inicio del tratamiento, ya que, de forma mayoritaria en ambos grupos se evidencia un descenso de los valores de creatinina sérica al final del tratamiento con respecto al inicio del mismo. Este hecho podría estar en relación con la estabilización clínica y hemodinámica del paciente.

Asimismo, una cuarta parte de sus indicaciones se realiza en pacientes que precisan de técnicas de depuración extrarrenal por diferentes motivos. Entre los pacientes con o sin utilización de dichas técnicas no se han observado diferencias en cuanto a la respuesta clínica o microbiológica, por tanto, se trata de un antifúngico indicado en pacientes que precisen de técnicas de depuración extrarrenal y en los que los riñones no se consideran recuperables.

Como resumen se pueden concluir que Anfo-L es una opción terapéutica válida en los pacientes ingresados en UCI incluso en aquellos con alteración de la función renal de forma aguda (en los que se corrige la inestabilidad hemodinámica) o en aquellos que precisan de terapias de reemplazo renal con riñones no recuperables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez Lerma F, Mariscal F, Quintana E, Rialp G, Diaz-Regañón J, Pérez MJ, et al. Use of liposomal amphotericin B in critically ill patients: a clinical, retrospective, multicenter study. *J Chemother* 2009; 21:330-7.
2. Sabra R, Branch RA, Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Saf* 1990; 5:94-108
3. Subira M, Martino R, Gomez L, Marti JM, Estany C, Sierra J. Low-dose amphotericin B lipid complex versus conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies- a randomized, controlled trial. *Eur J Haematol* 2004; 72:342-7
4. Luke RG, Boyle JA. Renal effects of amphotericin B lipid complex. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:780-5
5. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolkathis A et al. Amphotericin B lipidic complex compared with amphotericin B in the treatment of Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:315-21
6. Miller CB, Waller EK, Klingemann HG, Dignani MC, Anaissie EJ, Cagnoni PJ et al. Lipid formulations of amphotericin B preserve and stabilize renal functions in HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:543-8
7. 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
8. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98:711-8
9. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1988; 103:205-12
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 503-35.
11. Álvarez-Lerma F, Cruz Soriano M, Rodríguez M, Catalán M, Llorente AM, Vidart N et al. Impact of Liposomal Amphotericin B on Renal Function in critically ill patients with renal function Impairment. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25: 206-15
12. Alvarez-Lerma F, Rodríguez M, Soriano MC, Catalán M, Llorente AM, Vidart N et al. Effectiveness of liposomal amphotericin B in patients admitted to the ICU on renal replacement therapy. *Rev Esp Quimioter* 2013 26; 360-8
13. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1383-96

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 morbi-mortalidad. 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%; $p=0,01$)].

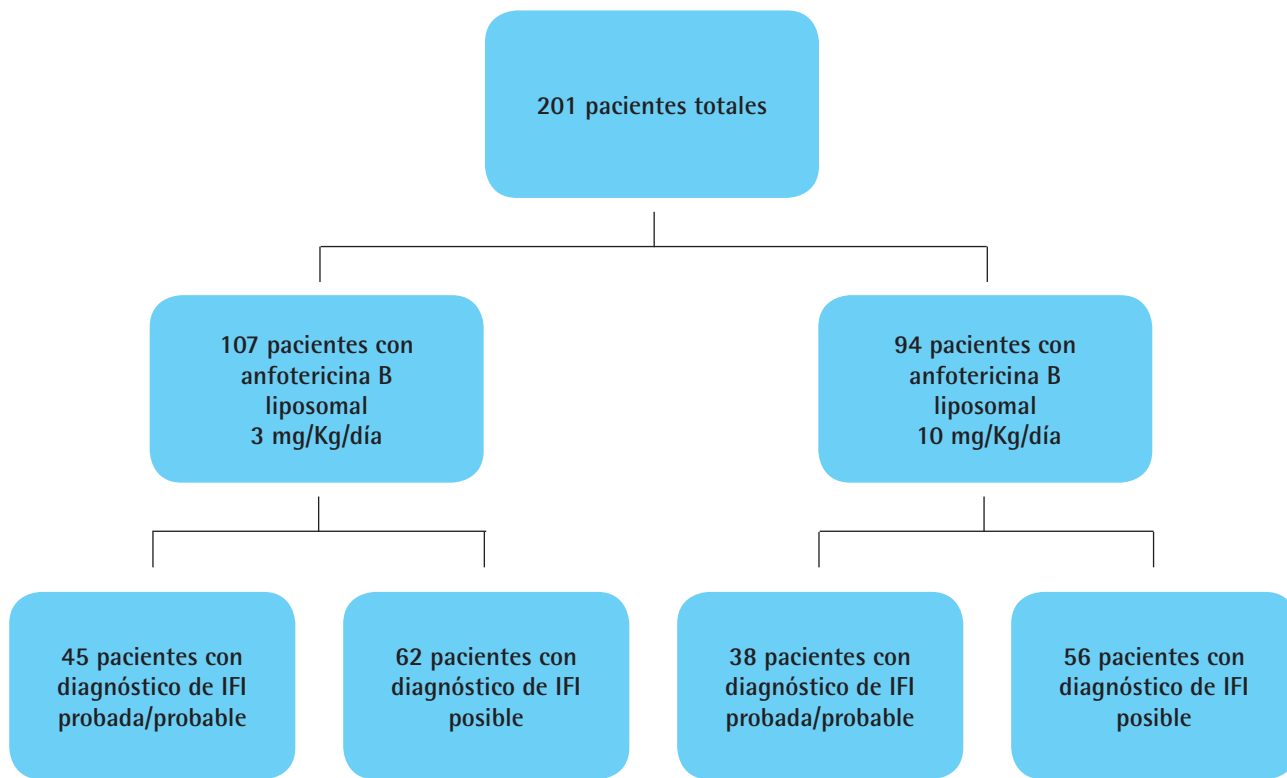


Figura 1 Distribución de los pacientes en el estudio

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.

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:

José Barberán

Hospital Universitario HM
Montepríncipe
Universidad San Pablo CEU
Madrid

José Mensa

Hospital Clinic
Barcelona

Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient

Barberán J, Mensa J, Vallejo Llamas JC, Jarque Ramos I, García Ruiz JC, Cabrera Marín JR et al.

Rev Esp Quimioter 2011; 24:263-70

RESUMEN

Este artículo contiene unas recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasora (IFI) por hongos filamentosos en el paciente hematológico¹. Fue publicado en el año 2011, bajo el auspicio de la Sociedad Española de Quimioterapia, con la participación de 48 profesionales de la medicina española, expertos en el tema y pertenecientes a las áreas de hematología, infectología, microbiología y farmacología clínica.

El objetivo fue dar al clínico una serie de estrategias y pautas de tratamiento, basadas en la mejor evidencia encontrada y en su defecto en las opiniones de expertos, para intentar responder a las preguntas de cuándo y con qué tratar. Para su elaboración se tuvieron en cuenta el riesgo de desarrollar IFI, la gravedad del cuadro clínico, los resultados de la TC de tórax-senos paranasales y del galactomanano, y la profilaxis realizada. El riesgo de IFI se clasificó en alto, medio o bajo en función de la duración de la neutropenia y la enfermedad hematológica basal, aunque otros aspectos como la comorbilidad, el tratamiento inmunosupresor recibido, ciertos factores ambientales y la profilaxis recibida también fueron considerados.

El tratamiento anticipado se aconseja en caso de galactomanano positivo o TC de tórax-senos compatible con IFI. El tratamiento empírico se debe considerar en pacientes con pruebas microbiológicas negativas si tras el inicio del tratamiento antibiótico la fiebre dura > 3-5 días y hay riesgo alto de IFI o > 5-7 días si existe riesgo medio de IFI. Por último, el tratamiento debe ser dirigido cuando haya un claro foco de infección y evidencia de IFI probable o probada.

La elección del fármaco para el tratamiento anticipado y empírico se basa en los resultados del galactomanano y en que

se haya o no realizado profilaxis con un azol de espectro extendido o una candina. El empleo de anfotericina B liposomal o voriconazol es considerado posible en cualquier situación y el de una candina sólo en el caso de que el galactomanano sea negativo y no se haya hecho profilaxis.

RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

El primer éxito de estas recomendaciones fue el elevado número de firmantes (más que en ningunas otras publicadas hasta ese momento)²⁻⁴ procedentes de distintas especialidades (hematología, infectología, microbiología y farmacología clínica) que le dan un valor añadido. Con esta gran adherencia inicial, no es de extrañar que fueran implantadas en la mayoría de los servicios de hematología de nuestro país.

Otro mérito de este documento fue el haber sabido encajar de una manera racional y sencilla los nuevos antifúngicos y pruebas diagnósticas a la hora de indicar las diferentes estrategias terapéuticas (empírico, anticipado y dirigido) y en la elección del fármaco en las distintas situaciones clínicas que se pueden plantear en la práctica diaria.

Asimismo, contiene dos esquemas muy prácticos por su facilidad para entenderlos a primera vista. El primero estratifica el riesgo de IFI de una forma dinámica teniendo en cuenta otros aspectos, además del grado de inmunosupresión y la duración de la neutropenia, como la comorbilidad, el tratamiento inmunosupresor recibido, ciertos factores ambientales y la profilaxis (figura 1). En el segundo, la elección del tratamiento empírico y anticipado se basa en el resultado del galactomanano y la profilaxis realizada (figura 2).

Anfotericina B liposomal ocupa un lugar de relevancia en estas recomendaciones, en particular cuando el galactomanano es negativo, con independencia de que se haya o no hecho profilaxis, por el riesgo de que la infección sea por un hongo filamentosos distinto a *Aspergillus*, particularmente *Mucor*. También es considerada de primera elección en los casos con

Correspondencia:
José Barberán
Hospital Universitario HM Montepríncipe
Universidad San Pablo CEU
Madrid
E-mail: barberan60@gmail.com

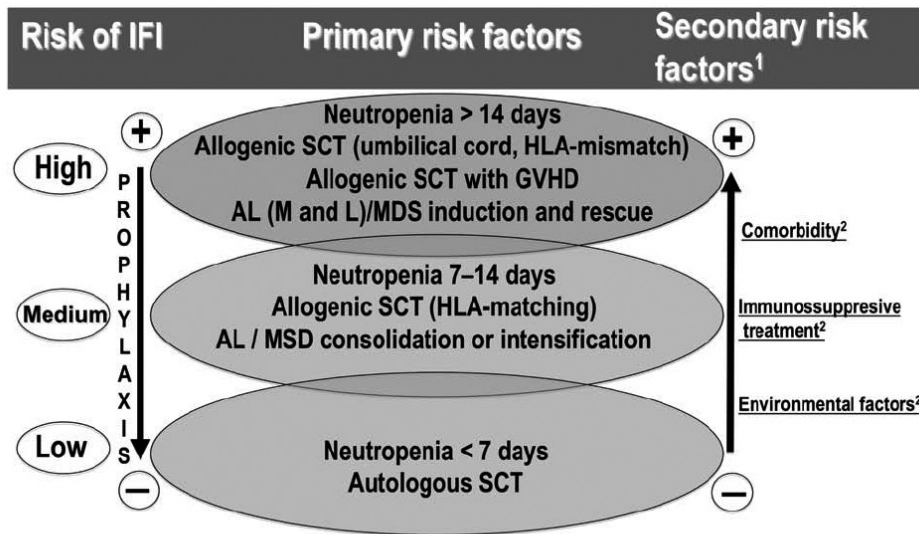


Figure 1 Classification of the risk groups for IFI.

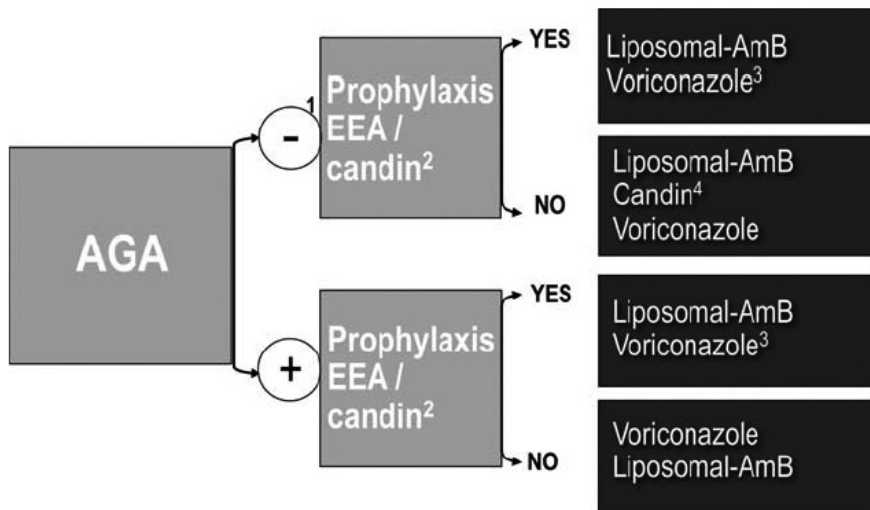


Figure 2 Selection of the antifungal agent according to galactomanann antigen (AGA) and prophylactic antifungal regimen.

galactomanano positivo aun habiendo recibido profilaxis, ya que hay una alta probabilidad de aspergilosis debido al fracaso de los agentes utilizados en su prevención.

RELEVANCIA ACTUAL

El impacto actual de la publicación no ha sido medido de ninguna manera y tampoco se ha validado su efecto sobre el tratamiento.

Han transcurrido cinco años desde la publicación de este

artículo, pero la IFI por hongos filamentosos sigue constituyendo una complicación infecciosa muy grave en los pacientes hematológicos. Las últimas aportaciones diagnósticas y terapéuticas siguen siendo limitadas. En este tiempo la tendencia a hacer profilaxis con un azol de espectro extendido o una candina frente a IFI en los pacientes hematológicos de alto riesgo se ha generalizado cada vez más. Bajo estas circunstancias se reduce la sensibilidad de las pruebas diagnósticas^{5,6}, en particular la del galactomanano⁶, con lo que aumenta el campo del tratamiento empírico en detrimento del anticipado para evitar

los retrasos que conllevan un aumento de la mortalidad.

Las recomendaciones de este trabajo continúan en plena vigencia para dar una respuesta adecuada a las fungemias de brecha que pueden aparecer en este contexto, con independencia del resultado del galactomano^{1,7,8}. Y anfotericina B liposomal, por su amplio espectro y efecto fungicida, debe ser considerada la primera elección de tratamiento ante la posible aparición de una aspergilosis o mucormicosis^{9,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barberán J, Mensa J, Vallejo Llamas JC, Jarque Ramos I, García Ruiz JC, Cabrera Marín JR et al. Recommendations for the treatment of the invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24:263-70.
2. Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:435-454.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56-e93.
4. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P et al. 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.
5. 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.
6. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1144-55.
7. 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(5):743-6
8. Lafaurie M, Lapalu J, Raffoux E, Breton B, Lacroix C, Socié G, Porcher R, Ribaud P, Touratier S, Molina JM. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1191-6.
9. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Nangia S, Rex JH. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3946-51.
10. Cuenca-Estrella M. Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:169-76.

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)¹.

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 hematológicos².

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 antifúngico³.

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 habitual⁴. 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 sistémico⁵.

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 prophylaxis 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.

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:
**Pedro M Olaechea
Astigarraga**
Servicio de Medicina
Intensiva
Hospital
Galdakao-Usansolo.

Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infection in the critically ill patients

Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B et al.

Rev Esp Quimioter 2013; 26: 173-88

El artículo "Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infection in the critically ill patients" fue publicado en el año 2013 en la Revista Española de Quimioterapia dentro de la sección "stay of art" de dicha revista, siendo su primer autor el Dr. José Garnacho-Montero¹.

El objetivo del artículo fue el de elaborar unas recomendaciones prácticas basadas en la evidencia (cuando existía), o en la opinión de expertos, en el manejo de la infección respiratoria fúngica invasiva causada por *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y Zigomicetos en pacientes críticos incluyendo los pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Debido a la afectación pulmonar predominante, el artículo se centró principalmente en *Aspergillus*, haciendo mención más superficial a levaduras y a mucorales.

Los 12 autores que participaron en la redacción pertenecen a dos Sociedades científicas: la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), aunque no representaban propiamente a dichas Sociedades. Tras una reunión en marzo de 2012, se elaboró un documento que fue sometido a sucesivas correcciones hasta ser aprobado por los autores, recogiendo la opinión mayoritaria. No se utilizaron escalas de graduación de la evidencia o de las recomendaciones.

Ya se reconocía en la introducción del artículo, que la mayoría de la información que se tiene en infección fúngica respiratoria procede de lo acontecido en pacientes oncohematológicos, y que esta información no siempre es extrapolable a la población de pacientes críticos.

RESUMEN

Epidemiología. Aunque los aislamientos de levaduras en secreciones respiratorias no son infrecuentes en el paciente intubado, las evidencias hasta el año 2013 (y posteriores) no apoyan la existencia de neumonía causada por *Candida* spp. independientemente de la especie y de la cuantía de la colonización por lo que no debe iniciarse tratamiento.

Sin embargo, el aislamiento de *Aspergillus* (más frecuentemente *A. fumigatus*) adquiere mucha mayor relevancia clínica, sobre todo cuando se diagnostica una aspergilosis pulmonar invasiva (API). Esta infección se desarrolla casi exclusivamente en pacientes con factores de riesgo, que pueden graduarse como alto, mediano o bajo². La neutropenia en pacientes oncohematológicos y la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) especialmente, la tratada con esteroides entre los pacientes no inmunodeprimidos, son los dos factores más prevalentes en los pacientes críticos.

Otro grupo de pacientes de riesgo son los pacientes trasplantados, principalmente los receptores pulmonares y hepáticos. En los pacientes trasplantados pulmonares es también muy frecuente la colonización aspergilar lo que ha llevado a recomendar medidas de profilaxis mediante antifúngicos inhalados, como se refirió al final del artículo al que hacemos referencia.

La infección pulmonar por *Rhizopus*, *Mucor* y *Leichthemia* afecta igualmente a pacientes profundamente neutropénicos y a aquellos tratados durante largo tiempo con voriconazol. Afortunadamente son infecciones muy infrecuentes en pacientes ingresados en UCI, ya que la mortalidad es muy elevada.

Diagnóstico. Se dividió el proceso diagnóstico en tres apartados que abarcaba la clínica, las pruebas de imagen y la microbiología, centrándose en la API en el paciente crítico.

Correspondencia:
Pedro M Olaechea Astigarraga.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Galdakao-Usansolo.
48960. Galdakao-Vizcaya.
Tfno: 94.400.7018
E-mail: pedromaria.olaecheaastigarrag@osakidetza.eus

La clínica de la API es inespecífica con fiebre e insuficiencia respiratoria. Igualmente, la radiografía de tórax es inespecífica, mostrando infiltrados bilaterales, a veces con presencia de nódulos. La utilidad de TAC torácico en el paciente no neutropénico es mucho menor que en el paciente neutropénico. El lavado broncoalveolar (LBA) es la muestra con mayor sensibilidad para el aislamiento de *Aspergillus*, aumentando la probabilidad de demostrar infección fúngica invasiva a medida que aumenta el número de muestras positivas. Solo el 50 % de los pacientes oncohematológicos diagnosticados de API tienen aislamientos positivos, por lo que es necesario tener un alto grado de sospecha y llevar a cabo determinaciones no basadas en el cultivo. Entre esas técnicas, la determinación de galactomanano (componente de la pared fúngica) es la más frecuentemente empleada. La sensibilidad varía según el tipo de muestra, siendo menor para la determinación en suero con respecto al LBA y mayor en enfermos neutropénicos con respecto a pacientes con EPOC no inmunodeprimidos. En pacientes críticos, utilizando un punto de corte $> 0,5$ la sensibilidad y especificidad de la determinación de galactomanano en LBA fue de 88 y 87 % respectivamente, mientras que la sensibilidad de la misma determinación en suero fue solo del 41 %. Se han descrito falsos positivos al aplicar esta técnica en muestras de pacientes que están siendo tratados con piperacilina-tazobactam. Otras técnicas como la determinación de 1,3 β -D glucano o la determinación de PCR presentan problemas de sensibilidad o de estandarización de la metodología respectivamente, por lo que no son tan frecuentemente usadas. Estos datos apoyan la recomendación de realización de LBA con cultivo y determinación de galactomanano en pacientes con factores de riesgo y clínica sugestiva.

Colonización versus infección. El gran dilema. En el artículo al que nos estamos refiriendo se hace una amplia disertación sobre este problema del aislamiento, buscado o incidental, de *Aspergillus* spp. Se presenta, como novedad, un algoritmo de actuación en caso de hallarnos ante un paciente con insuficiencia respiratoria, factores de riesgo intermedios o altos y aislamiento de *Aspergillus* en alguna muestra respiratoria.

La probabilidad de que la muestra respiratoria represente una colonización o una verdadera infección depende del tipo de paciente y de los factores de riesgo que presente, como se ha visto con anterioridad. Puede cifrarse en un 72 % de probabilidades en pacientes neutropénicos, 55% en pacientes con trasplante de órgano sólido y 22 % en pacientes con EPOC. Cuando se analiza prospectivamente el aislamiento de *Aspergillus* en muestras obtenidas en pacientes ingresados en un hospital general, solo el 10 % corresponden a pacientes con API. En el caso de pacientes críticos, la confirmación de API oscila entre el 25 % y el 70 %, dependiendo del tipo de paciente. En cualquier caso, el aislamiento de *Aspergillus* en una muestra respiratoria de un paciente crítico se asocia con un mal pronóstico, independientemente de que se trate de una infección o una colonización.

En el artículo se insiste en la necesidad de confirmar el aislamiento mediante la obtención de una segunda muestra y realizar mientras tanto otras aproximaciones diagnósticas como la realización de un TAC y la determinación de galactomanano en sangre o LBA para confirmar o descartar el diagnóstico.

Vandewoude et al.³ desarrollaron en el año 2006 un algoritmo de criterios diagnósticos de aspergilosis en pacientes críticos. Ese algoritmo fue validado años más tarde en un estudio multicéntrico con 524 pacientes en los que tenían al menos una muestra positiva⁴. El algoritmo tenía una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 61 % con valores predictivos positivos y negativos de 61% y 92 % respectivamente.

Uno de los problemas del algoritmo es que precisa de la positividad de la muestra respiratoria, aunque la API puede diagnosticarse en ausencia de cultivo positivo con muestras histológicas o con técnicas no basadas en el cultivo.

Tratamiento. Además de hacer un corto repaso de las distintas clases de antifúngicos, la revisión nuevamente se centra en la API. En el paciente crítico con insuficiencia respiratoria y aislamiento en una muestra respiratoria, la necesidad de iniciar tratamiento antifúngico frente a *Aspergillus* está determinada por la presencia de factores de riesgo (alto o intermedio). La urgencia de inicio de tratamiento lo determina la clínica, es decir la presencia de insuficiencia respiratoria grave o el shock séptico.

Voriconazol intravenoso es el tratamiento de elección de la mayoría de las guías que se examinaron hasta el momento de publicación del artículo de revisión, pero se identifican cuatro situaciones en las que no es recomendable la administración de voriconazol y el tratamiento debe iniciarse con anfotericina B liposomal. Estas situaciones son: a) tratamientos concomitantes con fármacos metabolizados por citocromos CYP3A4 o 2C9 (carbameceptina, barbitúricos, fenotoina, rifamicinas entre otros); b) tratamientos concomitantes con fármacos que prolongan el QT en el ECG (citalopram, difenhidramina, fluoxetina, metronidazol, ondasetron, macrólidos entre otros); c) insuficiencia hepática grave (estadío Child C); y d) filtrado glomerular por debajo de 50 ml/min.

En el texto del artículo se hace una descripción más pormenorizada de estas limitaciones del empleo de voriconazol debido a sus características farmacocinéticas (principalmente interacciones) y de los efectos adversos asociados a ambos fármacos. Se hizo una recomendación de la monitorización de los niveles de voriconazol a partir del tercer a quinto día de tratamiento.

Se recomendó que en pacientes críticos con grave insuficiencia respiratoria y/o afectación hemodinámica grave se iniciara tratamiento combinado con dos antifúngicos (voriconazol o anfotericina liposomal o caspofungina). Las evidencias en las que se basa esta recomendación son escasas, pero la posibilidad de fallo de tratamiento (por ejemplo por niveles insuficientes de voriconazol) en un paciente gravemente en-

fermo no da oportunidad de reconsiderar la terapia y aplicar tratamientos de rescate.

También se hicieron consideraciones (mediante el algoritmo) para el caso de que el paciente no tuviera factores de riesgo y se tuviera que esperar el resultado de una segunda muestra respiratoria. Si éste es negativo, se deben buscar otras causas de la insuficiencia respiratoria, mientras que si es positivo, aún en ausencia de factores de riesgo intermedio o alto, pero con presencia de clínica e imagen radiológica compatible con API se debe iniciar el tratamiento, con las mismas consideraciones que las expresadas en el apartado anterior. Finalmente, se considera que la presencia de dos muestras positivas, aún en ausencia de clínica o radiología sugiere la colonización bronquial por *Aspergillus* y valorar otras alternativas.

Con respecto al tratamiento de la mucormicosis, se recomienda iniciar el tratamiento con anfotericina B liposomal (tan pronto como se llegue al diagnóstico) a dosis más altas (5 a 10 mg/kg/día). Posaconazol o incluso caspofungina (que no tiene actividad frente a *Mucor*) puede ser una posibilidad de combinación junto con anfotericina B liposomal en los pacientes críticos, si bien, la mortalidad de los mismos, incluso con tratamiento combinado es muy elevada.

Profilaxis de la infección fúngica respiratoria. Se dedicó un apartado a la profilaxis de la infección fúngica respiratoria. Aunque no hay estudios de profilaxis en pacientes críticos no inmunodeprimidos, se hizo una somera revisión de la bibliografía relativa a la profilaxis de aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes trasplantados pulmonares y neutropénicos.

RELEVANCIA ACTUAL Y EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

Es difícil medir el impacto de unas recomendaciones generales, como es el artículo que estamos haciendo referencia. Ha sido citado 9 veces en revistas indexadas en Pubmed Central, en todas ellas por autores no españoles lo que apoya la utilidad de su publicación en inglés. El verdadero beneficio de las recomendaciones vendría determinado por las consultas realizadas para resolución de dudas en la práctica clínica, lo que no es posible medir.

En su día, lo más llamativo fue la recomendación sobre la actitud diagnóstica hacia el paciente en el que se ha aislado una muestra respiratoria con *Aspergillus*. Dos revisiones recientes recogen este mismo esquema, pero aplicado a pacientes EPOC^{5,6}. También fue útil el esquema de selección del tratamiento antifúngico, priorizando la utilización de voriconazol pero especificando claramente cuáles deben ser los criterios para la selección de anfotericina B liposomal con argumentos que apoyan esta selección. Así mismo, el posicionamiento a favor del tratamiento combinado en caso de pacientes con API e insuficiencia respiratoria grave. Igualmente consideramos que fue útil, sobre todo por lo escaso y disperso de la literatura en el paciente crítico, de la aproximación epidemiológica, diagnóstica y terapéutica de las infecciones fúngicas respiratorias causadas por Zigomicetos.

En el mes de Junio de 2016, se ha publicado la actualización de las guías de la Infectious Disease of America (IDSA)⁷ para el diagnóstico y tratamiento de la aspergilosis. Sin pretender hacer una comparación entre ambas recomendaciones, sí que nos sirve para evaluar la relevancia actual de las recomendaciones que se hicieron entonces.

No hay aspectos novedosos en la epidemiología de las infecciones respiratorias fúngicas en el paciente crítico. Se mantienen los factores de riesgo habituales, aunque se está estudiando el polimorfismo genético en pacientes con otros factores de susceptibilidad a padecer aspergilosis como ocurre en algunos pacientes trasplantados, lo que podría abrir un nuevo campo de investigación epidemiológica. Se hace actualmente más hincapié en las formas crónicas de aspergilosis, aunque se trata de pacientes cuyo ingreso en UCI es poco probable.

Con respecto al diagnóstico, las recomendaciones españolas del año 2013 básicamente mantienen su actualidad ya que no han existido avances importantes en estos últimos tres años. Solamente es destacable, la utilidad de la combinación de pruebas⁸ (PCR y galactomanano en pacientes hematológicos, por ejemplo) como ayuda diagnóstica o la confirmación del papel que tiene la determinación de galactomanano en LBA en vez de sangre⁹.

Existe alguna novedad con respecto al tratamiento. Aunque siguiendo las anteriores recomendaciones de la IDSA de considerar voriconazol como tratamiento de elección y anfotericina B liposomal como alternativo, se añade isavuconzol también como alternativa, ambas como recomendación fuerte con moderado grado de evidencia. La inclusión de este azol es debido a la no inferioridad con respecto a voriconazol demostrado en el estudio SECURE publicado a principios del año 2016¹⁰. Los tratamientos de rescate se siguen dejando en el mismo nivel, tanto para caspofungina como micafungina, anfotericina B complejo lipídico, posaconazol e itraconazol. Se enfatiza en tratamientos coadyuvantes como mejoría del estado inmunitario (suspensión de inmunosupresores cuando sea posible o la cirugía).

Se han publicado más estudios sobre los problemas farmacocinéticos y efectos secundarios de voriconazol, aspectos que se apuntaban en el artículo de recomendaciones español. En estos años se ha publicado un estudio de tratamiento combinado¹¹ (anidulafungina con voriconazol) en el que se demuestra un beneficio marginal de la combinación de antifúngicos en un subgrupo de pacientes, pero este estudio no ha llevado a modificar sustancialmente la recomendación general de empleo de tratamiento combinado en algunos pacientes (recomendación débil, grado de evidencia moderado). Con respecto a la duración de tratamiento sigue recomendándose entre 6 y 12 semanas, a falta de estudios que hayan abordado este aspecto, aunque depende del grado de inmunosupresión y de la evidencia de mejoría clínica.

En conclusión, la mayoría de las recomendaciones presentadas en el artículo al que hacemos referencia, en el año 2013, mantienen su actualidad 3 años después. Tampoco es esperable que vaya a haber muchas modificaciones en los próximos años, al menos en lo que concierne al paciente crítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infection in the critically ill patients. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:173-88
2. Dutkiewicz R, Hage A. *Aspergillus* infections in the critically ill. *Proc Am Thor Soc* 2010; 7:204-9.
3. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10:R31
4. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:56-64.
5. Barberán J, Mensa J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Iberoam Micol*. 2014; 31:237-41.
6. Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD? *Rev Esp Quimioter*. 2016; 29:175-82.
7. Patterson TF, Thompson GR, 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:e1-e60
8. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:405-14.
9. Schroeder M, Simon M, Katchanov J, Wijaya C, Rohde H, Christner M et al. Does galactomannan testing increase diagnostic accuracy for IPA in the ICU? A prospective observational study. *Crit Care*. 2016; 20:139
10. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10020):760-9.
11. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015; 162:81-9.