

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 hipotasemia (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, Kan-tecki M, et al; IMPROVIT Study Group. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic 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.