

Comparación de voriconazol y anfotericina B en el tratamiento antifúngico empírico de los pacientes neutropénicos con fiebre persistente

El voriconazol no es tan eficaz como la anfotericina B liposomal en el tratamiento antifúngico empírico de los enfermos neutropénicos con fiebre persistente.

Artículo: 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.

Antecedentes: la anfotericina B liposomal es tan eficaz como la anfotericina B convencional en el tratamiento de los enfermos neutropénicos con fiebre persistente, pero se asocia con menos efectos adversos cuando se compara con la anfotericina B convencional administrada en un tiempo inferior a 4 h. No obstante, su elevado coste ha limitado el uso de la anfotericina B liposomal.

El voriconazol, representante de la segunda generación de antifúngicos triazoles, tiene un amplio espectro *in vitro*, una potente actividad *in vivo* y una excelente biodisponibilidad.

Objetivo: evaluar si el voriconazol es tan eficaz como la anfotericina B liposomal, y menos tóxico, en el tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos con fiebre persistente.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: un total de 73 centros distribuidos en los EE.UU., Canadá, India y Europa.

Periodo de estudio: marzo de 1998 a septiembre de 1999.

Pacientes (tabla 1 y fig. 1)

Criterios de inclusión: 1. Edad > 12 años. 2. Tratamiento previo con quimioterapia por leucemia, linfoma u otros cánceres, o

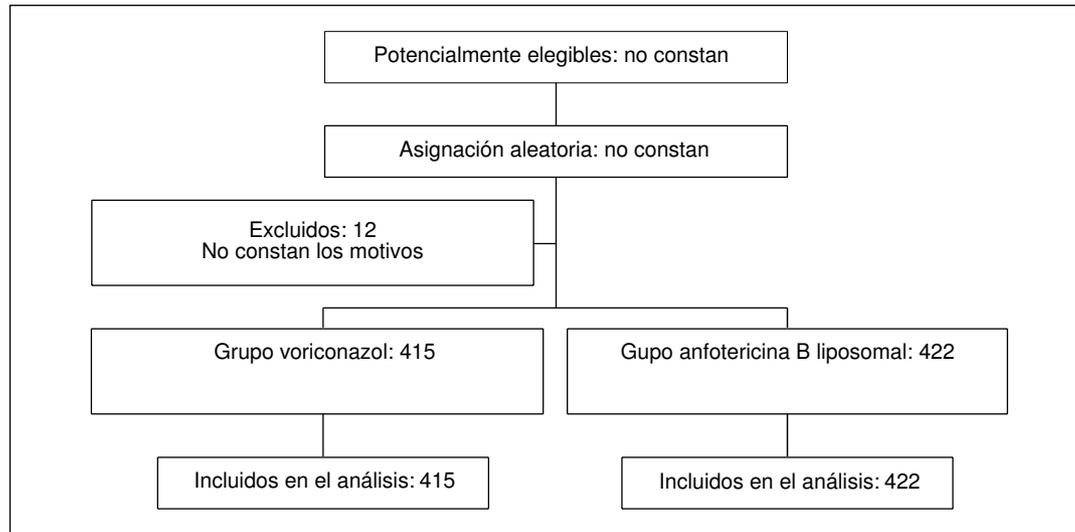
Tabla 1. Características generales

	Grupo voriconazol (n = 415)	Grupo anfotericina B liposomal (n = 422)
Edad, años (media)	46	45
Sexo, varones (%)	56	51
Grupo de alto riesgo (%)	34	33
Profilaxis antifúngica sistémica (%)	53	59
Trasplante de células madre hematopoyéticas (%)	48	51
Enfermedad primaria (%)		
Leucemia, nuevo diagnóstico	31	31
Leucemia, recidiva	22	20
Linfoma	14	15
Tumor sólido	12	14
Otros	21	20
Tratamiento con aminoglucósidos (%)	48	51
Duración neutropenia, días (mediana)		
Antes de la asignación aleatoria	7,7	7,6
Duración total	15,2	14,2
Infecciones fúngicas cuando la asignación fue aleatoria (n)		
<i>Candida</i> sp.	10	3
<i>Aspergillus</i> sp.	2	2
Duración de la administración del fármaco asignado, días (mediana)	7	7

trasplante con células *stem* hematopoyéticas. 3. Tratamiento previo < 96 h con antibióticos sistémicos por fiebre. 4. Temperatura > 38 °C en las 24 h previas a la asignación aleatoria. 5. Neutropenia (< 500 neutrófilos/ μ l durante 96 h y < 250 neutrófilos/ μ l en las 24 h anteriores a la asignación aleatoria).

Criterios de exclusión: 1. Infección fúngica invasora documentada en el momento de la asignación aleatoria. 2. Valores 5 veces superiores a la normalidad de AST, ALT, fosfatasa alcalina o bilirrubina.

Figura 1.

**Intervenciones que se comparan:**

Grupo tratamiento: dos dosis de 6 mg/kg/12 h de voriconazol, y luego 3 mg/kg/12 h i.v. o 200 mg/12 h por vía oral después de ≥ 3 días de tratamiento i.v.

Grupo control: 3 mg/kg/día i.v. de 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 infección fúngica invasora documentada.

En el artículo se especifican con detalle las modificaciones en el protocolo de tratamiento que se permitieron.

Asignación aleatoria: sí. No consta si se mantuvo oculta.

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 los que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o 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.

Desenlaces principales: estimación de la “eficacia no inferior” del voriconazol con respecto a la anfotericina B liposomal. La eficacia fue definida como el desenlace combinado de: 1. No desarrollo de una nueva infección fúngica invasora. 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.

Análisis por intención de tratar: se realizó según “intención de tratar modificada”. Este concepto no se describe en el texto.

Resultados principales: los resultados del desenlace principal se expresan en la tabla 2. Los resultados de cada componente del desenlace principal fueron:

– No desarrollo de una nueva infección fúngica invasora: 98,1% en el grupo voriconazol y el 95% en el grupo anfotericina B liposomal.

Tabla 2. Respuesta favorable

Grupo voriconazol	108/415 (26,0%)
Grupo anfotericina B	129/422 (30,6%)
RR (IC del 95%)	0,85 (0,69-1,06)
RRB (IC del 95%)	14,9% (-5,1 a 34,8)
RAB (IC del 95%)	4,5% (-1,5 a 10,6)
NNT (IC del 95%)	No aplicable

– 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.

Los resultados de los efectos adversos se expresan en la tabla 3.

Información sobre costes: no consta.

Tabla 3. Efectos adversos

	Grupo voriconazol	Grupo anfotericina B liposomal	p
Escalofríos (%)	14	30	< 0,001
Alteraciones visuales (%)	22	7	< 0,001
Hipopotasemia < 3 mmol/l (%)	16	31	< 0,001
Incremento de la bilirrubina > 3 veces (%)	10	11	0,36
Incremento de creatinina sérica > 2 veces (%)	7	8	0,74
Rubor (<i>flushing</i>) (%)	3	11	< 0,001

Financiación del estudio: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycosis Study Group.

Conclusiones de los autores: el voriconazol es igual de eficaz que la anfotericina B liposomal en el tratamiento antifúngico empírico de los pacientes neutropénicos con fiebre persistente.

Conclusiones de los revisores: 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 de confianza inferior de la respuesta favorable (10,6%) sobrepasó ese límite, no se debe considerar probada la “eficacia no inferior” del voriconazol¹.

La Food and Drug Administration ha rechazado la indicación de voriconazol para el tratamiento de los enfermos neutropénicos con fiebre persistente²⁻⁴, aunque ha autorizado su uso para algunas infecciones fúngicas, como la aspergilosis invasora^{4,5}.

Bibliografía

1. Marr KA. Empirical antifungal therapy. New options, new tradeoffs. *N Engl J Med* 2002;346:278-80.
2. Powers JH, Dixon CA, Goldberger MJ. Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:289-90.
3. Walsh TJ, Lee J, Dismukes WE, Powers JH, Dixon CA, Goldberger M. Decisions about voriconazole versus liposomal amphotericin B. *N Engl J Med* 2002;346:1499.

4. Consultado el 29 de abril de 2003. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21267s/r003,21266slr002_vfend_lbl.pdf

5. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JB, et al, for the Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global *Aspergillus* Study Group. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.