

Eficacia de la caspofungina comparada con la anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis invasora

La caspofungina es al menos tan eficaz como la anfotericina B en el tratamiento de la candidiasis invasora y causa menos efectos adversos

Artículo: Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, et al, for the Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9

Antecedentes: el tratamiento de las infecciones por *Candida* sp. con fluconazol es igualmente efectivo que el tratamiento con anfotericina B, pero con una menor incidencia de efectos adversos¹. Sin embargo, se ha descrito un incremento en la incidencia de especies de *Candida* sp. con sensibilidad reducida a fluconazol, por lo que la anfotericina B es recomendada por algunos autores para el tratamiento de candidiasis invasora en los enfermos graves antes de la determinación de la sensibilidad al fluconazol.

La caspofungina pertenece a un nuevo grupo de antifúngicos, las equinocandinas. Inhibe la síntesis de (1,3)-D-glucano, que es un componente esencial de la pared celular de *Aspergillus* sp. y *Candida* sp., que son susceptibles. El (1,3)-D-glucano no está presente en la pared de las células de los mamíferos, lo que explica la escasa incidencia de efectos adversos.

Objetivo: comparar la eficacia de la caspofungina con la de la anfotericina B en los pacientes con candidiasis invasora.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: un total de 8 centros de 20 países de Europa, EE.UU., Canadá, Sudamérica y China.

Período de estudio: noviembre de 1997 a junio de 2001.

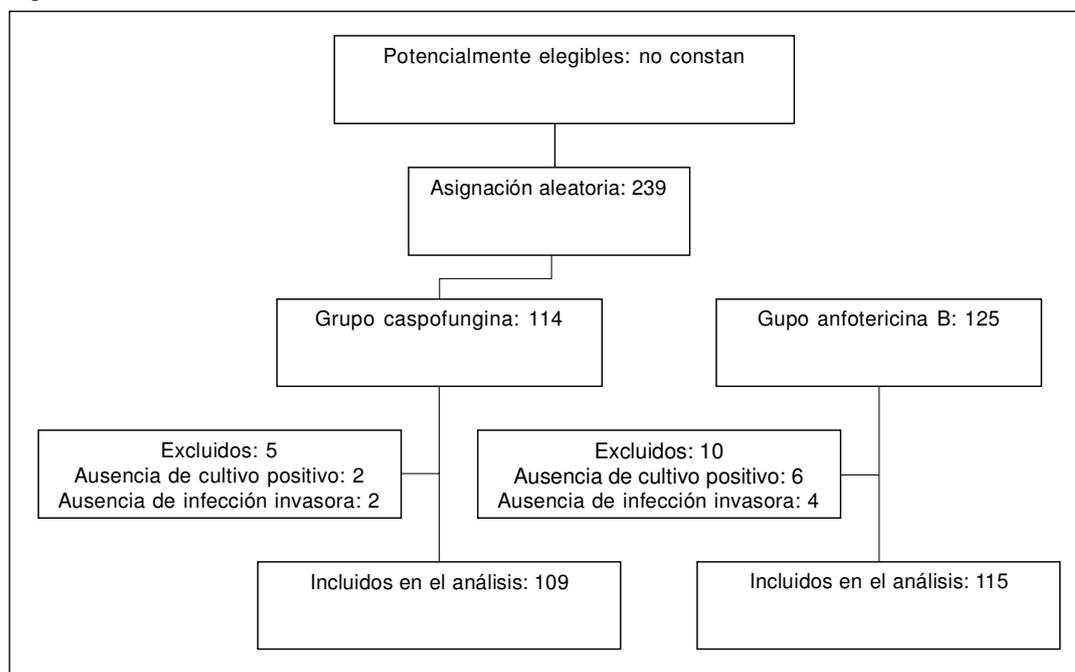
Pacientes (tabla 1; fig. 1):

- Criterios de inclusión:** 1. edad > 18 años.
2. crecimiento de *Candida* sp. en \geq un hemocultivo o un cultivo de una localización estéril en los 4 días previos a la inclusión.
3. presencia de al menos uno de los siguientes signos clínicos de infección en los 2 días previos a la inclusión en el estudio:

Tabla 1. Características generales

	Grupo caspofungina (n = 109)	Grupo anfotericina B (n = 115)
Edad, años (media)	56	55
Sexo, varones (%)	51	60
APACHE II > 20 (%)	19	20
Neutropenia (%)	13	9
Enfermedades concomitantes (%)		
Diabetes mellitus	23	18
Leucemia o linfoma	15	11
Insuficiencia renal aguda	21	26
Infección por VIH	4	3
Factor de riesgo de candidiasis invasora (%)		
Empleo de antibióticos	83	89
Catéter venoso central	73	78
Cirugía	50	50
Nutrición parenteral	36	48
Cáncer	28	33
Tratamiento inmunodepresor	26	16
Trasplante	5	1
Localización de la infección (%)		
Hemocultivo	83	79
Líquido peritoneal	7	7
Especie aislada (%)		
<i>C. albicans</i>	36	54
<i>C. parapsilosis</i>	20	18
<i>C. tropicalis</i>	20	13
<i>C. glabrata</i>	13	9
<i>C. krusei</i>	4	1
Otra especie	5	1
Múltiples	3	4
Tratamiento antifúngico previo > 1 día (%)	16	20

Figura 1.



a) temperatura $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $> 37,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 2 determinaciones; b) temperatura $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$; c) hipotensión definida como presión arterial sistólica $< 90\text{ mmHg}$ o descenso $\geq 30\text{ mmHg}$ con respecto a la presión arterial sistólica basal, y d) signos de inflamación en una localización infectada por *Candida* sp.

Criterios de exclusión: 1. Cultivo de *Candida* sp. positivo exclusivamente en muestras de orina, esputo, lavado broncoalveolar, orofaríngea o esófago, u obtenidas de drenajes. 2. Sospecha de endocarditis, osteomielitis o meningitis. 3. Haber recibido tratamiento antifúngico durante 2 días con una dosis acumulada de anfotericina B $> 2\text{ mg/kg}$, de anfotericina B lipídica $> 10\text{ mg/kg}$ o fluconazol $> 1.600\text{ mg}$. 4. Estar en tratamiento con rifampicina, ritonavir o ciclosporina.

Intervenciones que se comparan:

Grupo caspofungina: dosis de carga de 70 mg i.v. y posteriormente 50 mg/día i.v., administrada durante 1 h.

Grupo anfotericina B: en pacientes no neutropénicos, 0,6-0,7 mg/kg/día i.v. En pacientes neutropénicos, 0,7-1,0 mg/kg/día i.v. Fue administrada durante 2 h o más.

En ambos casos se administró el placebo correspondiente de caspofungina o anfotericina.

Los pacientes recibieron el tratamiento antifúngico durante 14 días tras el último cultivo positivo para *Candida* sp. Recibieron el tratamiento intravenoso asignado durante un mínimo de 10 días y, posteriormente, se cambió a fluconazol oral (400 mg/24 h) en los casos en los que se produjo mejoría clínica, los cultivos se habían negativizado y siempre que *Candida* sp. aislada fuera sensible a dicho fármaco. Los pacientes en los que se obtuvo un crecimiento de *C. krusei* o *C. glabrata* recibieron únicamente tratamiento intravenoso.

Asignación aleatoria: sí. Se mantuvo oculta. Se realizó estratificación de acuerdo con la presencia o no de neutropenia (neutrófilos $< 500/3\text{ ml}$) y por APACHE II > 20 o ≤ 20 .

Enmascaramiento: sí.

Desenlaces principales: respuesta favorable al término del tratamiento intravenoso. Se consideró como una respuesta favorable la resolución de todos los síntomas y signos de infección candidiásica y la erradicación de la infección confirmada por la obtención de cultivos negativos, o por la presunción de la erradicación en ciertas localizaciones. Se consideró ausencia de respuesta favorable la no resolución de los síntomas clínicos, la persistencia de cultivos positivos, la retirada

del fármaco antes de una respuesta favorable y el cambio de fármaco debido a los efectos tóxicos.

Análisis por intención de tratar: el análisis del desenlace principal se realizó incluyendo a los pacientes que habían recibido al menos un día de tratamiento antifúngico.

Resultados principales: los resultados del desenlace principal se muestran en la tabla 2.

La mortalidad fue de 39/114 (34%) en el grupo caspofungina y de 38/125 (30%) en el grupo anfotericina B.

La respuesta al tratamiento fue independiente de la concentración mínima inhibitoria de las diferentes cepas a la caspofungina.

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

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: Merck.

Tabla 2. Respuesta favorable al finalizar el tratamiento intravenoso

Grupo caspofungina	80/109 (73%)
Grupo anfotericina B	71/115 (62%)
RR (IC del 95%)	1,19 (0,99-1,43)
IRB (IC del 95%)	18,9% (-0,8 a 38,6)
IAB (IC del 95%)	11,7% (-0,5 a 23,8)
NNT (IC del 95%)	NA*

Tabla 3. Efectos adversos

	Grupo caspofungina (n = 114)	Grupo anfotericina B (n=125)
Eventos clínicos (%)		
Escalofríos	5	26
Fiebre	7	23
Abandono del tratamiento a causa de un efecto adverso (%)	3	23
Nefrotoxicidad (%)*	8	25

*Nefrotoxicidad: elevación de creatinina sérica 2 veces por encima de su valor basal o una elevación superior a 1 mg/dl en pacientes con un valor de creatinina sérica basal por encima del límite superior del rango normal.

Conclusiones de los autores: el tratamiento de la candidiasis invasora con caspofungina es al menos tan eficaz como el tratamiento con anfotericina B, siendo menor el riesgo de efectos secundarios asociados a la administración del fármaco.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores son adecuadas a los resultados obtenidos. La caspofungina supone, por tanto, una alternativa útil al tratamiento de la candidiasis invasora con anfotericina B, especialmente en el caso de especies intrínsecamente resistentes al fluconazol. Sin embargo, para la generalización de su uso como tratamiento de elección en estos casos harían falta estudios de coste-eficacia y establecer si su eficacia y la disminución de efectos secundarios se mantiene en comparación con los obtenidos con la administración de anfotericina B en infusión continua o en formulaciones lipídicas, que han demostrado reducir de forma significativa la incidencia de efectos adversos^{2,3}.

Bibliografía

1. Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry LO, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964-72.

2. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infuse over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:1-6.

3. La administración de anfotericina B en infusión en 24 h comparada con la administración en 4 h reduce la nefrotoxicidad y otros efectos adversos sin disminuir la eficacia [resumen]. *Med Intensiva* 2002;26:64-70.

Glosario:

RR (riesgo relativo): es el cociente entre el riesgo de que ocurra un suceso en el grupo tratado dividido por el riesgo de que ocurra el suceso en el grupo control (habitualmente placebo).

RRR (reducción relativa del riesgo): es la reducción proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho adverso (p. ej., muerte) expresada en porcentaje. Se calcula $(1 - RR) \times 100$.

RAR (reducción absoluta del riesgo): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho adverso en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado expresada en porcentaje. Se calcula $(R_c - R_t) \times 100$.

IRB (incremento relativo del beneficio): es el incremento proporcional en el riesgo de que ocurra un

hecho beneficioso (p. ej., supervivencia) expresada en porcentaje. Se calcula $(RR - 1) \times 100\%$.

IAB (incremento absoluto del beneficio): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho beneficioso en el grupo tratado menos el riesgo en el grupo control expresada en porcentaje. Se calcula $(R_t - R_c) \times 100$.

RRB (reducción relativa del beneficio): es la reducción proporcional en el riesgo de que ocurra un hecho beneficioso (p. ej., supervivencia) expresada en porcentaje. Se calcula $(1 - RR) \times 100\%$.

RAB (reducción absoluta del beneficio): es la diferencia entre el riesgo de que ocurra un hecho beneficioso en el grupo control menos el riesgo en el grupo tratado expresada en porcentaje. Se calcula $(R_c - R_t) \times 100$.