



ANÁLISIS

Terapia antifúngica combinada para la **Criptococosis Meníngea**

Dra. Jimena Prieto

11 de abril de 2013



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis

Jeremy N. Day, M.D., Ph.D., Tran T.H. Chau, M.D., Ph.D., Marcel Wolbers, Ph.D.,
Pham P. Mai, M.D., Nguyen T. Dung, M.D., Nguyen H. Mai, M.D., Ph.D.,
Nguyen H. Phu, M.D., Ph.D., Ho D. Nghia, M.D., Ph.D.,
Nguyen D. Phong, M.D., Ph.D., Cao Q. Thai, M.D., Le H. Thai, M.D.,
Ly V. Chuong, M.D., Dinh X. Sinh, M.D., Van A. Duong, B.Sc.,
Thu N. Hoang, M.Sc., Pham T. Diep, B.Sc., James I. Campbell, M.I.B.M.S.,
Tran P.M. Sieu, M.D., Stephen G. Baker, Ph.D., Nguyen V.V. Chau, M.D., Ph.D.,
Tran T. Hien, M.D., Ph.D., David G. Lalloo, M.D.,
and Jeremy J. Farrar, M.D., D.Phil.



Objetivo

Determinar si la terapia combinada (anfotericina B y flucitosina o anfotericina B y fluconazol) ofrecen una ventaja en la supervivencia en comparación con la anfotericina B en monoterapia.

Controlled-Trials.com number ISRCTN95123928



Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado

- Longitudinal
- Prospectivo
- Randomizado
- No ciego (los datos fueron enrolados por los médicos tratantes)



Grupos

Randomización a uno de tres grupos según tratamiento de inducción:

- > **Tratamiento monoterapia Anfo B** (1mg/kg día 4 semanas, seguido de fluconazo 400 mg v/o día durante 6 semanas)
- **Tratamiento Anfo B + Fluconazol** (anfotericina B deoxycholate 1 mg /kg día por 2 semanas, combinado con fluocitosina 100 mg/kg día, dividido en dos o tres dosis. Continuar con fluconazol 400 mg v/o día por 8 semanas)
- > **Tratamiento Anfo B + Fluco** (anfotericina B deoxycholate 1 mg / kg día, combinado con fluconazol 400 mg dos veces día durante 2 semanas. Estos pacientes continuaron con fluconazol 400 mg v/o día por 8 semanas.



End points

- Primario
 - Mortalidad de todas las causas a los 14 y 70 días
- Secundarios
 - Mortalidad a los 182 días
 - Deterioro cognitivo
 - Esterilización del LCR a las 2 semanas
 - Eventos adversos en las primeras 10 semanas



- Población: los pacientes fueron reclutados en el Hospital de Enfermedades Tropicales, Ho Chi Minh City, Vietnam
- Periodo: April 2004 and September 2010
- Consentimiento informado escrito
- Grupo independiente de seguridad y monitoreo controló el estudio
- Aprobado por comité de ética



- Criterios de inclusión:
 - VIH
 - >14 años de edad
 - Síntomas y signos compatibles con criptococosis meníngea y uno o más de los siguientes:
 - Tinta china + en LCR
 - Antígeno criptocócico + en LCR
 - Un cultivo + en LCR o en hemocultivo para *Cryptococcus neoformans*
 - Antígeno criptocócico + en sangre (título > 1:10).
 - Los pacientes podían tener los niveles de creatinina normal o ligeramente elevada



- Criterios de exclusión
 - Estar expuestos a terapia anti fúngica durante más de 3 días previo a la inclusión
 - Antecedentes personales de criptococosis
 - Embarazo
 - Insuficiencia renal, insuficiencia hepatocítica o haber recibido rifampicina.



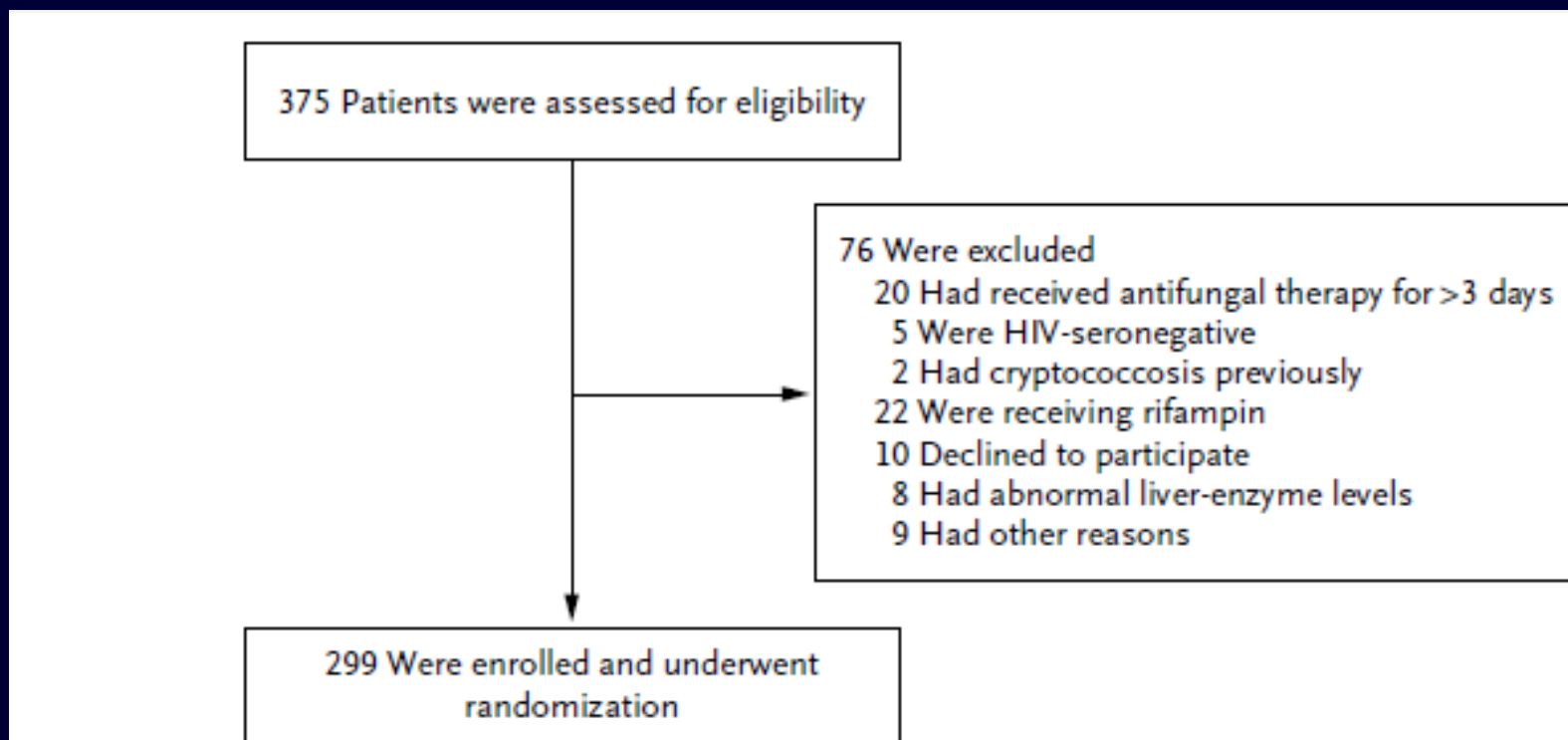
- Variables predeterminadas:
 - edad
 - sexo
 - log-cuantitativo del recuento fúngico en LCR
 - Glasgow,
 - CD4
 - nivel de hemoglobina
 - sodio sérico
 - glóbulos blancos
 - presión del LCR apertura.

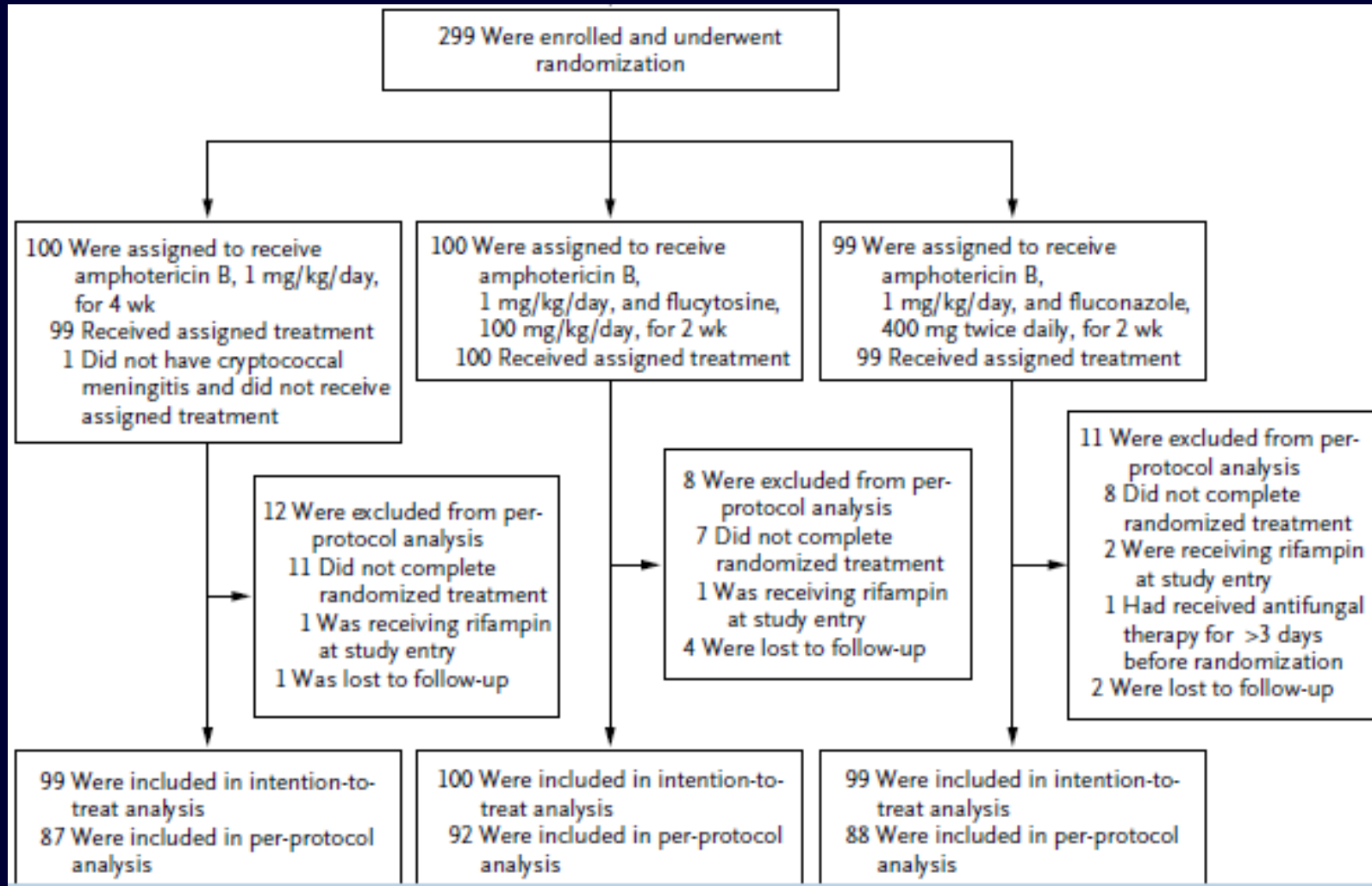


- Tipo de análisis:
 - El análisis primario se hizo por intención de tratar.
 - El análisis de la mortalidad a los 70 días también se realizó por protocolo.



Grupos





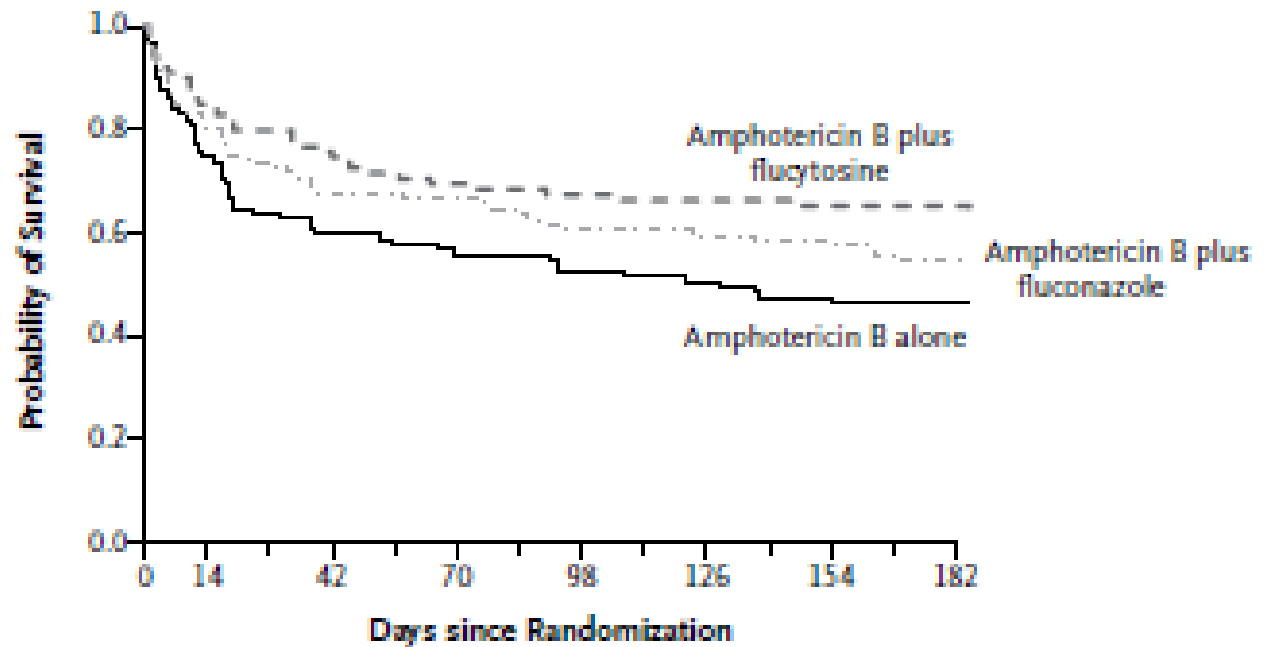
Characteristic	Group 1, Amphotericin B (N=99)	Group 2, Amphotericin B and Flucytosine (N=100)	Group 3, Amphotericin B and Fluconazole (N=99)
Age — yr†			
Median	28	28	27
Interquartile range	25–31	25–33	24–31
Male sex — no. (%)	81 (82)	80 (80)	84 (85)
Intravenous drug use — no./total no. (%)	51/90 (57)	49/94 (52)	53/97 (55)
Duration of symptoms — days‡			
Median	15	14	12
Interquartile range	7–22	8–18	7–20
Headache — no./total no. (%)	95/97 (98)	99/99 (100)	98/99 (99)
Fever — no./total no. (%)	75/97 (77)	75/98 (77)	72/98 (73)
Neck stiffness — no./total no. (%)	66/91 (73)	64/91 (70)	66/95 (69)
Fever — no./total no. (%)	75/97 (77)	75/98 (77)	72/98 (73)
Neck stiffness — no./total no. (%)	66/91 (73)	64/91 (70)	66/95 (69)
Seizure — no./total no. (%)	9/94 (10)	9/98 (9)	2/98 (2)
Glasgow Coma Scale score — no./total no. (%)§			
15	66/97 (68)	67/99 (68)	78/98 (80)
11–14	21/97 (22)	24/99 (24)	15/98 (15)
≤10	10/97 (10)	8/99 (8)	5/98 (5)
Cranial-nerve palsy — no./total no. (%)	27/97 (28)	22/98 (22)	18/98 (18)
Papilledema — no./total no. (%)	18/85 (21)	19/89 (21)	17/93 (18)
CSF opening pressure >18 cm of CSF — no./total no. (%)	56/83 (67)	61/80 (76)	55/81 (68)
CSF white-cell count — cells/ml¶			
Median	33	26	24
Interquartile range	7–76	8–61	7–83
CSF glucose level — mmol/liter‖			
Median	2.21	2.30	2.34
Interquartile range	1.50–3.00	1.70–2.98	1.70–2.99
Plasma glucose level — mmol/liter**			
Median	5.69	5.90	5.43
Interquartile range	4.84–6.50	4.88–6.90	4.80–6.20



Characteristic	Group 1, Amphotericin B (N=99)	Group 2, Amphotericin B and Flucytosine (N=100)	Group 3, Amphotericin B and Fluconazole (N=99)
CSF yeast count — \log_{10} CFU/ml ^{††}			
Median	5.91	5.81	5.74
Interquartile range	5.49–6.48	4.74–6.15	4.80–6.34
CD4 count — cells/mm ³ ^{‡‡}			
Median	18	17	14
Interquartile range	8–37	9–28	8–41
Creatinine — μ mol/liter ^{§§}			
Median	72.0	73.0	70.4
Interquartile range	61.0–93.5	60.0–86.0	61.1–88.5

Outcome	Group 1, Amphotericin B (N = 99)	Group 2, Amphotericin B and Flucytosine (N = 100)	Group 3, Amphotericin B and Fluconazole (N = 99)
Coprimary outcomes			
Death by day 14			
No. of deaths	25	15	20
Probability of survival (95% CI)	0.75 (0.67 to 0.84)	0.85 (0.78 to 0.92)	0.80 (0.73 to 0.88)
Death by day 70†			
No. of deaths	44	30	33
Probability of survival (95% CI)	0.56 (0.47 to 0.66)	0.69 (0.61 to 0.79)	0.67 (0.58 to 0.77)
Secondary outcomes			
Death by day 70 in the per-protocol population			
No. of deaths/no. of patients included in analysis	37/87	26/92	27/88
Probability of survival (95% CI)	0.58 (0.48 to 0.69)	0.71 (0.63 to 0.81)	0.69 (0.60 to 0.80)
Death by day 182‡			
No. of deaths	53	34	45
Probability of survival (95% CI)	0.46 (0.37 to 0.57)	0.65 (0.56 to 0.75)	0.54 (0.45 to 0.65)
Estimated change in CSF fungal count in first 14 days (95% CI) — log ₁₀ CFU/ml/ day	-0.31 (-0.34 to -0.29)	-0.42 (-0.44 to -0.40)	-0.32 (-0.34 to -0.29)
CSF fungal clearance			
No. of patients with documented clearance	52	74	63
Clearance rate per person-wk of follow-up (95% CI)	0.17 (0.13 to 0.23)	0.39 (0.31 to 0.50)	0.26 (0.20 to 0.34)

A



No. at Risk

Amphotericin B alone	99	74	59	54	51	49	46	30
Amphotericin B plus flucytosine	100	84	73	67	64	63	62	46
Amphotericin B plus fluconazole	99	79	67	65	59	58	57	39



Outcome primario

- Día 14
 - Grupo 2 vs 1 no hubo diferencias estadísticamente significativas: (15 muertes en el grupo 2 vs 25 muertes en el grupo 1, $p = 0,08$).
 - Grupo 3 vs 1: no hubo diferencias estadísticamente significativas 0.78 (0.44 - 1.41)
0.42



- Día 70
 - Grupo 2 vs 1: se asoció con un riesgo significativamente reducido de muerte en el grupo de intención a tratar en el análisis (hazard ratio, 0,61, 95% intervalo de confianza [IC]: 0,39 a 0,97, $p = 0,04$).
 - este beneficio se mantuvo en el análisis por protocolo
 - También se mantuvo después del ajuste para covariables predefinidas de referencia.
 - Glasgow
 - Esterilización del LCR.



- Día 70
 - Murieron menos pacientes con la terapia combinada con altas dosis de fluconazol y anfotericina B, en comparación con los tratados con anfotericina B en monoterapia(grupo 3 vs 1)
 - pero no se encontró diferencia estadísticamente significativa (Hazard ratio, 0,71;95% CI: 0,45 a 1,11, $p = 0,13$).



End point secundario

- Día 182
 - Se evidenció beneficio de supervivencia en pacientes que reciben anfotericina B y flucitosina versus anfotericina B monoterapia(grupo 2 vs 1)
(hazard ratio 0,56; 95% CI, 0,36 a 0,86; P = 0,01).
 - El tratamiento anfotericina B y Fluconazol no confirmó mayor supervivencia versus anfotericina B en monoterapia. (grupo 3 vs 1)
(hazard ratio 0,78; 95% CI, 0.53 a 1.16); p: 0.23
 - Tampoco se evidencia diferencia estadísticamente significativa entre los grupos 2 vs 3.
(hazard ratio 0.72; 95% CI, 0.46 a 1.12;)p: 0.14



- Día 182
 - Cuando se ajustó el hazard ratio a las covariables predefinidas el riesgo fue:
 - grupo 2 versus grupo 1,
 - Hazard ratio fue de 0,56 (IC 95%, 0,36 a 0,87), $p = 0,01$
 - grupo 3 versus el grupo 1
 - Hazard ratio fue 1,01 (95% CI, 0,66 a 1,53), $p = 0,97$;
 - grupo 2 versus el grupo 3
 - Hazard ratio fue 0,55 (95% CI, 0,35 a 0,88), $p = 0,01$.



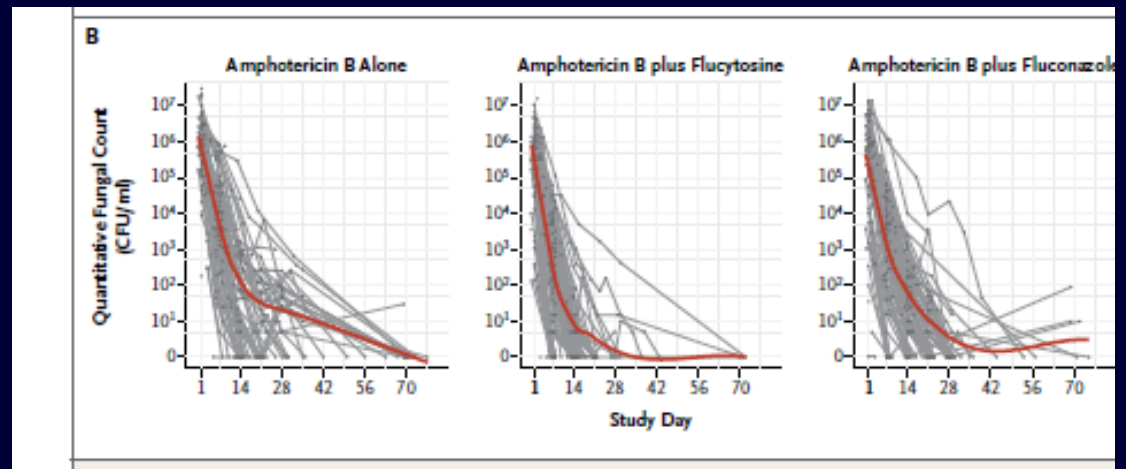
- Los pacientes tratados con anfotericina B y flucitosina tenían una probabilidad significativamente mayor de ser libre de deterioro cognitivo a los 6 meses, en comparación con los pacientes que recibieron monoterapia (hazard ratio, 2,01, 95% CI, 1,04 a 3,88, $p = 0,04$).



- Terapia antirretroviral (TARV)
 - 89 pacientes recibieron TARV
 - Fue distribuido de manera similar en los diferentes grupos, en cuanto a número así como a momento de inicio.
 - Habiendo presentado inicios en las primeras dos semanas de tratamiento de la Criptococosis

- El tiempo esterilización del LCR fue menor al día 14 en pacientes que recibieron anfotericina B más flucitosina versus anfotericina B en monoterapia o en combinación con fluconazol.

– $P < 0,001$



Efectos adversos

Table 3. Adverse Events.^a

Event	Group 1, Amphotericin B (N= 99)	Group 2, Amphotericin B and Flucytosine (N= 100)	Group 3, Amphotericin B and Fluconazole (N= 99)	P Value ^b
Any event				
At least one event— no. of patients (%)	82 (83)	85 (85)	85 (86)	0.85
No. of events	338	376	362	
Hypokalemia — no. of patients (%)				
All grades	54 (55)	56 (56)	54 (55)	0.98
Grades 3 and 4	20 (20)	22 (22)	13 (13)	0.24
Anemia — no. of patients (%)				
All grades	62 (63)	63 (63)	57 (58)	0.71
Grades 3 and 4	46 (46)	33 (33)	29 (29)	0.04
Neutropenia — no. of patients (%)				
All grades	19 (19)	34 (34)	32 (32)	0.04
Grades 3 and 4	2 (2)	9 (9)	9 (9)	0.07
Thrombocytopenia — no. of patients (%)				
All grades	8 (8)	15 (15)	11 (11)	0.32
Grades 3 and 4	2 (2)	4 (4)	3 (3)	0.91
Rigor — no. of patients (%)	13 (13)	7 (7)	6 (6)	0.18
Opportunistic infection— no. of patients (%)	32 (32)	32 (32)	28 (28)	0.79
Rash — no. of patients (%)	5 (5)	7 (7)	5 (5)	0.86
New neurologic sign or symptom— no. of patients (%)	11 (11)	12 (12)	10 (10)	0.97
Seizure — no. of patients (%)	2 (2)	0	2 (2)	0.4
Elevated aminotransferase level — no. of patients (%)				
All grades	38 (38)	44 (44)	42 (42)	0.72
Grades 3 and 4	11 (11)	6 (6)	14 (14)	0.14
Hyponatremia — no. of patients (%)				
All grades	26 (26)	33 (33)	33 (33)	0.71
Grades 3 and 4	3 (3)	8 (8)	9 (9)	0.19
Hypercreatininemia — no. of patients (%)				
All grades	34 (34)	41 (41)	46 (46)	0.22
Grades 3 and 4	2 (2)	2 (2)	2 (2)	1.00
Other — no. of patients (%) ^c	28 (28)	23 (23)	31 (31)	0.41



Discusión

- Población de alta carga fúngica con Glasgow menores a 15
 - Elementos de mal pronóstico
- La anfotericina B asociada a fluocistosina muestra una mejor sobrevida que se mantiene hasta el día 182 de seguimiento, un mayor aclaramiento del LCR y un menor deterioro cognitivo en comparación con la anfotericina B en monoterapia.



- No encontrando una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida en los pacientes que reciben la asociación con fluconazol y los que reciben Anfotericina B en monoterapia.



- La comparación entre los tratamientos combinados era secundario y no alcanzó valor estadístico para la mayoría de los resultados.
 - A excepción de la mortalidad a los 182 días ajustada por las covariables predeterminadas



Análisis propio

- Fortalezas
 - Ensayo clínico controlado
 - Randomización
 - Poblaciones homogéneas.
 - Tipo de análisis por intención a tratar
 - Los objetivos planteados se responden con el trabajo
 - Las conclusiones se desprenden de los resultados



- Debilidades
 - No ser doble ciego
 - Realizarse en un único centro
 - No tener en cuenta una variable de importancia, como es el manejo de la Hipertensión endocraneana.



Se menciona las guías de la IDSA 2010 como guía terapéutica, pero no se utiliza las dosis que recomienda ésta.

3. AmBd (0.7 mg/kg per day IV) plus fluconazole (800 mg per day orally) for 2 weeks, followed by fluconazole (800 mg per day orally) for a minimum of 8 weeks (B-I).

Pudiendo esto incidir en los resultados encontrados en la supervivencia al día 70 y 182.



- La mortalidad a los 182 días es el único item donde se encontró diferencias estadísticamente significativa entre los grupos que asocian fármacos no quedando claro para los autores las causas de muertes de estos pacientes.



Conclusión de los autores

- Los autores de este estudio concluyen
 - la terapia con anfotericina B y flucitosina durante 2 semanas se asoció con una menor mortalidad, en comparación con 4 semanas de anfotericina B monoterapia.
 - La terapia con anfotericina B Y fluconazol durante 2 semanas no se encontró que ofreciese un beneficio en relación a la monoterapia con anfotericina B en monoterapia.
- Mejorar el acceso a la flucitosina tiene el potencial para reducir el número de muertes por esta enfermedad.



Conclusiones propias

- La asociación de anfotericina B con fluoscitosina es la opción terapéutica de elección en este tipo de cuadros clínicos
- Pero dado que en nuestro medio no contamos con esta posibilidad
 - La terapia combinada con Anfotericina B y fluconazol
 - Permite la posibilidad de una terapia más acotada en el tiempo
 - Lo que evita las múltiples complicaciones del paciente ingresado, así como la necesidad de un acceso venoso por un tiempo tan prolongado
- Por lo que se mantiene la recomendación en nuestro medio de realizar terapia combinada con anfotericina B y fluconazol para la terapia de inducción en el tratamiento de la *Criptococosis* meningea