

Profilaxis de la candidiasis orofaríngea en pacientes con terapia antineoplásica

Estudio doble ciego comparativo con fluconazol vs placebo

José Loboguerrero, María Elena Solano, Enrique Pedraza, María Victoria Herrera

Objetivo: demostrar la eficacia y seguridad del fluconazol en la profilaxis de la candidiasis orofaríngea en pacientes con neoplasia hematológica e inmunosuprimidos médicamente.

Diseño: estudio doble ciego, prospectivo, comparativo con placebo.

Ubicación: consulta externa de las instituciones que participaron.

Pacientes: 53 pacientes ambulatorios con neoplasia hematológica, sin candidiasis orofaríngea, comprobada por microbiología, a los cuales se les iniciaba ciclo terapéutico con antineoplásicos.

Intervención: doble ciega al azar; administración de 10 ml de jarabe en dosis única diaria conteniendo 50 mg de fluconazol o excipientes, durante todo el período de tratamiento con inmunosupresores. No se permitió tratamiento antimicótico tópico o sistémico asociado.

Principal resultado a evaluar: evitar la candidiasis orofaríngea.

Resultados: 53 pacientes estudiados; 26 recibieron fluconazol y 27 placebo. Clínica: ninguno de los pacientes que recibieron fluconazol presentó cuadro clínico durante el tratamiento; cuatro de los que recibieron placebo sí la presentaron ($p < 0.02$ en favor de fluconazol); adicionalmente, una paciente presentó candiduria y cuadro séptico, obligando a abrir el código. Fue tratada con fluconazol parenteral y curó en corto tiempo.

Microbiología: frotis pretratamiento: un paciente colonizado en el grupo placebo ($\chi^2 =$ no significativo); postratamiento, cuatro pacientes del grupo placebo tenían presencia de levaduras ($p < 0.05$, en favor de fluconazol). Sólo en uno de los cultivos pretratamiento se apreció crecimiento de menos de tres colonias ($\chi^2 =$ no significativo); al abrir el código, resultó ser de un paciente que recibió placebo; al término del tratamiento, en cuatro pacientes se presentó crecimiento, uno de ellos masivo ($p < 0.05$, en favor de fluconazol).

Seguridad: cuatro pacientes presentaron eventos adversos. Tres fueron en el grupo que recibió fluconazol, uno de los cuales presentó vómito severo que obligó a la suspensión del tratamiento; otro, disnea moderada asociada a obstrucción de vías aéreas por reacción anafiláctica relacionada con administración concomitante de penicilina, y otro ictericia leve, que cedió espontáneamente al suspender el tratamiento. El otro paciente, que estaba recibiendo placebo, presentó dolores abdominales, tipo cólico, posiblemente relacionados con el empleo concomitante de un antiparasitario.

Conclusiones: el fluconazol en dosis única diaria de 50 mg durante el período de terapia inmunosupresora, demostró ser eficaz como profiláctico de la candidiasis orofaríngea, además de fácil cumplimiento por el paciente y muy bien tolerado.

Dr. José Loboguerrero: Jefe, Unidad de Hematología; Dra. María Elena Solano: Hematóloga. Unidad de Hematología. Hospital San José. Santafé de Bogotá; Dr. Enrique Pedraza: Jefe. Sección Hemato-oncología; Dra. María Victoria Herrera: Investigadora Científica. Sección de Hemato-oncología, Instituto Nacional de Cancerología, Santafé de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Loboguerrero.

INTRODUCCION

Aunque durante la pasada década se lograron progresos espectaculares en la terapia del cáncer, obteniéndose mayores supervivencias, una de las

principales causas de fracaso en este campo es la relacionada con las frecuentes infecciones, principalmente en los pacientes con neoplasias hematológicas (1) de las cuales la candidiasis es la infección micótica más frecuente que, cuando se disemina, se convierte en una de las principales causas de su elevada mortalidad (1-3).

Debe tenerse en cuenta que la presencia y diseminación de este patógeno oportunista es una consecuencia más del agresivo manejo de las enfermedades neoplásicas (4), que implica generar una leucopenia y, concomitantemente, neutropenias marcadas las cuales cuando se prolongan más allá de siete días se convierten en uno de los principales factores de diseminación de patógenos oportunistas, principalmente de *Candida albicans* (1), uno de los más importantes hongos patógenos, con el consecuente incremento en la morbilidad y mortalidad.

Otro factor, mencionado por Walsh y cols (2), es el empleo de antibióticos de amplio espectro.

Por el aspecto y la ubicación de las lesiones, la infección puede resultar de fácil diagnóstico; sin embargo, su tratamiento no lo es, especialmente si existen deficiencias de tipo celular, como las generadas por el empleo de medicamentos que producen neutropenia marcada, que la convierten en una entidad potencialmente fatal, por el riesgo de diseminación a otros órganos (1, 3).

Los resultados globales en diferentes estudios que involucran pacientes hematológicos en general, favorecen la profilaxis tanto con sustancias de uso tópico como los polienos o el clotrimazol o con medicamentos sistémicos como ketoconazol o miconazol (5).

En este mismo artículo (5) se compara la actividad de los polienos con fluconazol siendo más eficaz el fluconazol, antimicótico sistémico triazólico con marcada actividad contra las especies de *Candida*, cuyas características farmacocinéticas permiten administrarlo en dosis única diaria; asimismo se compara con anfotericina B siendo menos tóxico, con efectividad clínica similar.

El presente estudio, doble ciego al azar, comparó con placebo la eficacia y seguridad de fluconazol en dosis única diaria, en pacientes con neoplasia

hematológica en terapia que generaba neutropenia marcada.

MATERIAL Y METODOS

Para realizar este trabajo se siguió un protocolo de investigación que requería la ausencia de cuadro clínico, edad entre 16 y 65 años, frotis con KOH demostrando ausencia o escasa presencia de levaduras y/o seudomicelios (colonización). La continuidad del paciente en el estudio requería la falta de crecimiento, o el crecimiento de muy escasas colonias de especies de *Candida* en un cultivo semicuantitativo, tomado antes de iniciar la profilaxis.

Este cultivo se calificaba de la siguiente manera, de acuerdo con la cantidad de colonias que crecían en el mismo: cero (ausente, no hay crecimiento del patógeno); uno (crecimiento de menos de tres colonias); dos (crecimiento entre cuatro y 19 colonias); tres (crecimiento superior a 20 colonias); cuatro (crecimiento confluyente).

Los criterios de exclusión fueron: embarazo o período de lactancia, tratamiento con antimicóticos sistémicos o tópicos en la semana anterior y durante el período de profilaxis, alergia a los antimicóticos azólicos, enfermedad hepática moderada a severa, y crecimiento notorio de especies de *Candida* en el cultivo semicuantitativo pretratamiento, o aparición de cuadro clínico sugestivo de candidiasis orofaríngea.

La dosis empleada fue de 10 cc diarios de jarabe (equivalentes a 50 mg diarios de placebo o de droga activa) durante el período de tratamiento antineoplásico.

El seguimiento al paciente se realizó, en la mayoría de los casos, en días alternos, anotando cualquier signo o síntoma de infección orofaríngea. También se investigó la posible presencia de eventos adversos, y su evolución.

Al finalizar el período de profilaxis, se repitió nuevamente el estudio micológico (frotis directo con KOH y cultivo semicuantitativo).

La eficacia clínica de la profilaxis se valoró utilizando los siguientes criterios: efectivo (ausencia de signos y síntomas); no efectivo (aparición de signos y síntomas).

Los criterios para valorar la eficacia micológica de la profilaxis fueron: en el frotis, positivo (presencia de levaduras o pseudohifas); negativo (ausencia de elementos micóticos). En relación con los resultados del cultivo semicuantitativo.

En cuanto a seguridad se emplearon los siguientes criterios: excelente (ausencia de eventos adversos); buena (eventos adversos leves que desaparecieron espontáneamente); regular (eventos adversos que requirieron tratamiento sintomático); mala (eventos adversos que obligaron a suspender el tratamiento).

Estadística

Teniendo en cuenta la distribución normal de la población se realizaron análisis descriptivos, como tablas de frecuencias, cálculo de medias y desviaciones estándar, y análisis estadísticos (pruebas de Fisher, Kruskal-Wallis y χ^2), para datos cualitativos y cuantitativos.

Etica

El protocolo fue aprobado por los comités de investigación de las respectivas instituciones participantes. Se obtuvo consentimiento verbal o escrito de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con fluconazol, siguiendo los lineamientos de la Declaración Revisada de Helsinki (Hong Kong, 1989) y la Ley 23 de 1981 de Colombia sobre Etica Médica.

RESULTADOS

Se presentan y analizan las características demográficas, clínicas y microbiológicas, así como los resultados obtenidos en 53 pacientes incluidos y que tuvieron seguimiento clínico y microbiológico completo. Después de realizar los análisis estadísticos correspondientes, se abrió el código, conformándose dos grupos: grupo fluconazol, con 26 pacientes y grupo placebo, 27. La evaluación de seguridad también se realiza sobre los 53 pacientes incluidos.

Demografía

La edad global promedio fue de 35.21 ± 15.13 años, rango: 16 a 65; el grupo que recibió fluconazol estaba conformado por diez hombres y 16 mujeres, con edad promedio 37.46 ± 15.3 años (rango 16 a 63); el grupo con placebo, por diez hombres y 17 mujeres, con edad promedio de 33.04 ± 14.92 años (rango 16 a 65). La estratificación por sexo y por rangos de edad para ambos grupos se puede observar en la Tabla 1.

Enfermedades de base

En la Tabla 2 se aprecian las diferentes enfermedades de base, con un notorio predominio de la leucemia y el linfoma.

Terapia antineoplásica al inicio de la profilaxis

En la Tabla 3 se discriminan los tratamientos predisponentes que estaban recibiendo los pacien-

Tabla 1. Estratificación por sexo y edad

Edad	Grupo fluconazol						Grupo placebo						Total	
	Mujeres		Hombres		Total		Mujeres		Hombres		Total			
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
15 - 24	2	12.4	5	50	7	26.9	3	17.6	6	60	9	33.3	16	30.19
25 - 34	3	18.8	1	10	4	15.4	3	17.6	3	30	6	22.2	10	18.87
35 - 44	7	43.8			7	26.9	6	35.3			6	22.2	13	24.53
45 - 54			2	20	2	7.7	2	11.8			2	7.4	4	7.55
55 - 65	4	25	2	20	6	23.1	3	17.6	1	10	4	14.8	10	18.87
Total	16		10		26		17		10		27		53	

Tabla 2. *Enfermedad de base.*

	Fluconazol		Placebo	
	#	%	#	%
Leucemia	14	53.84	17	62.96
Linfoma	10	38.46	9	33.33
Mieloma	2	7.69	-	-
Síndrome mielodisplásico	-	-	1	3.7

tes en el momento de iniciar la profilaxis; es interesante anotar el empleo mayoritario de los citostáticos, en general asociado a glucocorticoides.

Duración promedio del período de administración del tratamiento

Global: 12.25 ± 2.81 días, rango: 4 a 21; grupo fluconazol 12.08 ± 2.59 días, rango: 4 a 15; grupo placebo: 12.41 ± 3.05 días, rango: 6 a 21.

Clínica

(Tabla 4). Antes del período de tratamiento doble ciego, todos los pacientes estaban libres de signos y síntomas de infección orofaríngea.

Grupo fluconazol. Ningún paciente desarrolló cuadro clínico durante el transcurso del tratamiento.

Grupo placebo. Durante el tratamiento se presentó candiduria y sepsis en una de las pacientes, situación que obligó a abrir el código, siendo

Tabla 4. *Evaluación micológica. No. de pacientes*

	Fluconazol		Placebo	
	Pre-Tto	Post-Tto	Pre-Tto	Post-Tto
Positivo	0	0	1	4
Negativo	26	26	26	23

Comparación estadística entre fluconazol y placebo: Antes del tratamiento, $\chi^2 =$ no significativo. Después del tratamiento (prueba exacta de Fisher y prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis): $p < 0.05$, dos colas en favor de fluconazol.

Tabla 3. *Terapias antineoplásica y asociada.*

	Fluconazol		Placebo	
	#	%	#	%
Citostáticos	25	96.15	27	100
Radioterapia	3	11.53	1	3.7
Esteroides	22	84.61	21	77.77
Antibióticos	9	34.61	12	44.44
Otros	6	23.07	6	22.2

tratada exitosamente con fluconazol parenteral. Tres pacientes más descontinuaron la terapia debido a la aparición de signos y síntomas de candidiasis orofaríngea. Otro más, al momento de terminar el período de tratamiento, presentaba cuadro clínico de candidiasis orofaríngea.

Microbiología

En la Tabla 5 se discriminan los hallazgos en el frotis en fresco con KOH. La evolución del crecimiento micótico en el cultivo puede observarse en la Tabla 6; en los hallazgos postratamiento se aprecian diferencias significativas en favor de fluconazol.

Tabla 5. *Evolución de las características del crecimiento micótico en el cultivo antes y después del tratamiento. No. de pacientes.*

Resultados del Cultivo Semicuantitativo	Grupo Fluconazol		Grupo Placebo	
	Pre-Tto.	Post-Tto.	Pre-Tto.	Post-Tto.
No crecimiento	26	26	26	23
1 a 3 colonias	0	0	1	3
4 a 19 colonias	0	0	0	0
Más de 20 colonias	0	0	0	0
Crecimiento masivo	0	0	0	1

Por la prueba Kruskal-Wallis para variables ordinales hay diferencia estadística ($p < 0.05$, dos colas) en favor de fluconazol.

Tabla 6. Eficacia clínica y micológica. No. de pacientes.

	Fluconazol	Placebo
Efectivo	26	22
No efectivo	0	5
x ² y prueba exacta de Fisher de una cola: p < 0.02 en favor de fluconazol.		

Evaluación de eficacia

En la Tabla 6 se observan los resultados obtenidos en la evaluación clínica y micológica al término de la terapia con fluconazol. Se aprecia una clara diferencia, estadísticamente significativa, en favor de fluconazol al finalizar el período de profilaxis.

Seguridad

Entre los pacientes del grupo que recibió fluconazol, tres casos presentaron eventos adversos, uno ictericia leve, otro disnea moderada (que se relacionó con reacción de hipersensibilidad a penicilina administrada concomitantemente) y el otro vómito severo; en todos se suspendió la administración del jarabe, cediendo rápidamente los eventos, sin necesidad de abrir el código ni de tratamiento. En el grupo que recibió placebo, un paciente presentó dolor cólico abdominal, evento debido a la administración concomitante de mebendazol, que cedió espontáneamente (Tabla 7).

DISCUSION

Durante el manejo terapéutico del paciente oncológico, eventualmente se genera una marcada inmunosupresión que lo predispone a presentar infecciones por gérmenes oportunistas, dentro de los cuales *Candida albicans* es uno de los más frecuentes, causando patología orofaríngea, la cual puede diseminarse a otros órganos, generando un elevado riesgo de morbilidad y mortalidad (1,3, 5).

Diversos estudios han demostrado la efectividad de la profilaxis con antimicóticos tópicos y sistémicos (4, 5) estableciéndose su utilidad; el fluconazol ha sido estudiado ampliamente en esta

Tabla 7. Evaluación de seguridad.

	Fluconazol	Placebo
Excelente	23	26
Buena	2	1
Mala	1	0
x ² y prueba exacta de Fisher: no significativo.		

indicación (5). Nuestros hallazgos coinciden con los de otros investigadores en diversas regiones del mundo en cuanto a efectividad tanto clínica como micológica y su excelente perfil de seguridad (5); su administración una vez al día sin requerimientos especiales, permiten un excelente cumplimiento de los pacientes y altas tasas de efectividad (5).

La eficacia observada en profilaxis coincide también con lo apreciado por otros investigadores (4, 5), pues la mayoría de los pacientes no muestran infección activa durante el período de administración de la profilaxis.

Bien conocida es la dificultad de descartar micológicamente la presencia o ausencia de infección por esta levadura (6), situación que también se presentó en este estudio, como se puede deducir del estudio detallado de las Tablas 4 y 5, en donde es notoria la falta de concordancia entre el frotis en fresco, el cultivo y la ausencia de cuadro clínico antes del tratamiento profiláctico.

El tratamiento profiláctico administrado durante el período de inmunosupresión generado por la quimioterapia, realmente protegió al grupo tratado con la droga activa, a diferencia de lo ocurrido en el grupo que recibió placebo, dentro del cual se presentaron varios casos clínicos, e inclusive una diseminación (candiduria y posterior sepsis que fueron efectivamente controlados con el empleo de fluconazol parenteral). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en favor de fluconazol.

Asimismo, la escasa frecuencia de eventos adversos observados durante el tratamiento profiláctico con fluconazol fueron muy similares a los reportados en la literatura (1, 4, 5).

CONCLUSIONES

Nuestros resultados, que concuerdan con los obtenidos por otros investigadores (5), nos permiten afirmar que fluconazol oral, administrado en dosis única diaria de 50 mg, durante el período que dure la inmunosupresión, es una alternativa eficaz y segura en la profilaxis de la candidiasis orofaríngea.

SUMMARY

Objective: to assess the efficacy and safety of fluconazole for the prophylaxis of oropharyngeal candidiasis in patients with hematologic neoplasms and medically immunosuppressed.

Design: double-blind, prospective, comparative study with placebo.

Setting: outpatient clinics of participating institutions.

Patients: 53 outpatient without oropharyngeal candidiasis, microbiologically confirmed, whom will undertake immunosuppressive therapy for his neoplastic disease.

Intervention: double-blind randomized treatment with 10 ml daily dose of syrup containing either 50 mg of fluconazole or excipient, during all the time under immunosuppressive therapy. No topical nor systemic antifungal treatment was allowed.

Main outcome measure: avoidance of oropharyngeal fungal infection by negative cultures and absence of clinical picture.

Results: 53 patients included; 26 received fluconazole and 27 placebo. Clinical assessments: None of the patients receiving fluconazole presented clinical picture during treatment; 4 out of placebo group presented clinical infection ($p < 0.02$ in favor of fluconazole); additionally, one patient presented candiduria and sepsis, requiring breaking the code. She was successfully treated with fluconazole IV, Microbiological: before treatment smear: one colonized patient in the placebo group ($X^2 =$ non significant); after treatment, 4 patients receiving placebo presented presence of fungi ($p < 0.05$, in favor of fluconazole). All but one cultures before treatment were

negative; the remaining one showed growth of less than 3 fungal colonies ($X^2 =$ non significant); after breaking the code we learned that this patient received placebo; at the end of treatment, 4 patients had fungal growth in cultures, one of them massive ($p < 0.05$, in favor of fluconazole).

Safety: 4 patients presented adverse events. 3 were on the group receiving fluconazole, one with severe vomiting, one with moderate dyspnea, associated with anaphylactic reaction to concomitant administration of penicillin, and other mild jaundice that disappeared upon discontinuation of therapy. The remaining patient, receiving placebo, presented abdominal cramps, possibly related to concomitant use of antiparasitic medication.

Conclusions: the prophylaxis of oropharyngeal candidiasis with daily doses of 50 mg of oral fluconazole during the period of medical immunosuppression in cancer patients is successful, secure and easy to comply with.

Key words: Oropharyngeal candidiasis, fluconazole, prophylaxis.

AGRADECIMIENTOS

A Rafaela Vargas, auxiliar del Servicio de Hematología del Hospital San José, y a Leonor Naranjo, licenciada en Trabajo Social, Sección de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología, por su activa cooperación en el seguimiento de cada uno de los pacientes. A Laboratorios Pfizer por el suministro del fluconazol y el placebo, así como por la financiación de los análisis de laboratorio clínico y de microbiología.

REFERENCIAS

1. **Anaisse E.** Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992; **14** (supl 1): 43-53
2. **Walsh TJ, Lee J, Aoli S, et al.** Experimental basis for use of fluconazole for preventive or early treatment of disseminated candidiasis in granulocytopenic hosts. *Rev Infect Dis* 1990; **12** (sup 3): 307-317.
3. **Meunier F, Gerain J, Snoeck R, et al.** Fluconazole therapy of oropharyngeal candidiasis in cancer patients. In Fromtling R. A. (ed). *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents*. Prous Science Eds. 1987; 169-174.
4. **Bodey GP, Anaissie EJ.** Opportunistic Fungal Infections: a mayor problem in immunocompromised patients. In Richardson RG (ed). *Opportunistic Fungal Infections: Focus on fluconazole*. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 153. published by Royal Society of Medicine Services Limited, 1989; 1-16.
5. **Büchner T, Roos N.** Antifungal treatment strategy in patients with malignancies. In powdery WG and van't Wout JW (eds). 1. *The anti-fungal agents: Fluconazole*, 1992. Marius Press, chapter 8, 92-106.
6. **Hay RJ.** Overview of Studies of Fluconazole in Oropharyngeal Candidiasis. *Rev Infect Dis* 1990; (supl 3): 334-337.