

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFFECTOS CLÍNICOS Y LABORATORIALES DE
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO ADMINISTRADA
EN UN ESQUEMA DE INFUSIÓN ESTÁNDAR 6 HORAS
VERSUS PROLONGADA 24 HORAS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ENID ALEJANDRA NAVA RUIZ.

Director de Tesis:

DR. ANTONIO ARBO SOSA
Jefe de Servicio de Infectología
Pediátrica



MÉXICO, D. F.

2005

0348466



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFFECTOS CLÍNICOS Y LABORATORIALES DE
ANFOTERICINA B DESOXICOLATO ADMINISTRADA
EN UN ESQUEMA DE INFUSIÓN ESTÁNDAR 6 HORAS
VERSUS PROLONGADA 24 HORAS

TESIS



PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. ENID ALEJANDRA NAVA RUIZ.

Director de Tesis:

Antonio Arbo Sosa
DR. ANTONIO ARBO SOSA
Jefe de Servicio de Infectología
Pediátrica

MÉXICO, D. F.

2005

DEDICATORIAS

A Dios:

Por darme la fortaleza para seguir adelante y ser la luz que ilumina mi camino.

A mis padres , hermanas y sobrina:

Quienes además de ser mi mayor motivo de superación, me han brindado su cariño y apoyo en cada momento.

Dr. Antonio Arbo Sosa

Por fomentar la investigación médica, el estudio , la preparación constante y por brindarme su tiempo, paciencia y enseñanzas para la realización de este trabajo.

A Alejandro:

Por ser quien alegra mi mundo y quien complementa mi vida, además de brindarme su apoyo y amor verdadero siempre.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	5
OBJETIVOS	5
HIPÓTESIS	6
JUSTIFICACIÓN	7
MATERIAL Y MÉTODOS	8
VARIABLES	10
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	25
ANEXOS	26
REFERENCIAS	27

INTRODUCCIÓN

La incidencia de infecciones fúngicas oportunistas ha incrementado dramáticamente en los últimos veinte años y en la actualidad las infecciones por hongos constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes neutropénicos febriles, principalmente porque el diagnóstico es difícil si no tenemos evidencia mediante cultivos y en algunas ocasiones será de exclusión. A pesar de los avances en el desarrollo de nuevos agentes antifúngicos, anfotericina B sigue siendo la piedra angular en la terapia antifúngica en pacientes inmunocomprometidos y neutropénicos febriles.

Sin embargo, por los efectos colaterales, por la toxicidad intrínseca de la molécula, así como la insolubilidad en agua que hace necesaria la adición de un detergente que es el desoxicolato, la han hecho motivo de estudio, ya que la formulaciones lipídicas, si bien se han asociado a menores efectos indeseables su costo es tan alto que no es posible utilizarlo de manera rutinaria en estos pacientes y su efectividad probablemente no es mayor que anfotericina B desoxicolato.¹

Tradicionalmente, anfotericina B se ha administrado a una velocidad de infusión de 2 a 6 horas con base en que la severidad y la frecuencia de los efectos colaterales incrementan durante la infusión rápida. Recientemente se han realizado varios estudios con la finalidad de encontrar alternativas en la administración de anfotericina que permita disminuir la toxicidad, algunos han postulado la posibilidad de utilizar medicamentos de manera concomitante o bien modificar la velocidad de infusión² con buenos resultados disminuyendo efectos indeseables y con resultados terapéuticos adecuados.

Es por esto que se realiza este estudio para determinar la efectividad de anfotericina B administrada en infusión continua comparada con la infusión tradicional de 6 horas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

ANTECEDENTES.

El primer agente desarrollado para el tratamiento de micosis invasivas fue nistatina; sin embargo su uso se limitó por su toxicidad³. La anfotericina B fue descubierta en 1956 por Gold y colaboradores, quienes estudiaron una cepa de *Streptomyces nodosus*, un actinomiceto anaerobio, obtenida del Río Orinoco en Venezuela. Su uso fue autorizado en 1959 para el tratamiento de infecciones fúngicas progresivas y potencialmente mortales como aspergilosis, criptococosis, candidosis sistémica, histoplasmosis, zygomicosis incluyendo mucormicosis debido a la susceptibilidad de especies del género *Absidia*, *Mucor* y *Rhizopus*⁴, desde su introducción y hasta nuestros días, sigue siendo el medicamento de elección para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas⁵. El mecanismo de acción de anfotericina B es mediante su unión, vía interacción hidrofóbica, al ergosterol de la membrana celular de organismos micóticos susceptibles. Esta interacción causa una distorsión y rearreglo estructural hasta el punto que la membrana es desestabilizada y no puede funcionar normalmente. La función anormal es evidenciada por el eflujo de iones de potasio⁶. La acción es básicamente fisicoquímica, y aunque generalmente este es el principal modo de acción conocido de anfotericina, no es el único mecanismo. Brajtburg y cols, han realizado estudios en los cuales se evidencia que posterior a la unión con el ergosterol de la membrana celular, anfotericina sufre una autooxidación, con la producción de radicales libres y peroxidasas que causan un daño letal en las células fúngicas⁷.

La toxicidad de la molécula de anfotericina B ha sido reconocida desde el inicio de su uso, la incidencia de nefrotoxicidad es muy alta y una de las razones por las cuales su uso cauteloso es indispensable. La insuficiencia renal aguda es común. Algunos estudios reportan una incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes con anfotericina B entre un 45 y 65%^{8,9}. En el estudio de Wingard y cols, >50% de los pacientes tuvieron un incremento significativo en los niveles de creatinina sérica

comparada con la basal. Específicamente, los niveles de creatinina sérica se incrementaron en un 53% de los pacientes y en un 29% tuvieron una creatinina sérica de >250mmol/L, representando un decremento en la función renal de al menos de un 70%. Además de los datos de disfunción tubular tales como defectos en la acidificación tubular, la administración de anfotericina B produce disminución en el índice de filtración glomerular. Se ha propuesto que anfotericina B incrementa las resistencias vasculares renales por activación de un mecanismo de retroalimentación¹⁰. Incrementa la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa aumentando el tono de las arteriolas glomerulares, específicamente en los sitios preglomerulares¹¹. Se ha propuesto que anfotericina B puede incrementar las concentraciones de sal en la mácula densa y con esto producir una vasoconstricción mediante un mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular, el cual puede ser manipulado con maniobras que incluyen niveles de sal y pre-tratamiento con medicamentos como furosemide¹², aminofilina o verapamilo. Numerosos efectos adversos además de nefrotoxicidad han sido asociados al uso de anfotericina B: hepatotoxicidad (manifestada como aumento en las transaminasas, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas), acidosis tubular renal, hipokalemia. Otros datos relacionados con la infusión son fiebre, escalofríos y manifestaciones gastrointestinales como náusea y vómito¹³. En dos estudios retrospectivos, encontraron nefrotoxicidad en más del 80% de los pacientes que recibieron anfotericina¹⁴; otros dos estudios reportaron rangos más bajos (60% y 19% respectivamente¹⁵). Cuando se administra anfotericina B de manera conjunta con otros medicamentos como aminoglucósidos, diuréticos o quimioterapia se incrementa la toxicidad, por lo cual es importante considerar la administración concomitante de medicamentos.

PREVENCIÓN DE TOXICIDAD DE ANFOTERICINA B

Durante las pasadas tres décadas, se han hecho esfuerzos para encontrar diferentes formas de disminuir los efectos indeseables de anfotericina B y con ello la morbilidad de los pacientes con infecciones fúngicas sistémicas. Durante la época de los 80's se postuló que el uso de dopamina durante la infusión a dosis de 5mcg/min, disminuía la nefrotoxicidad, sin embargo estudios en animales de experimentación^{16, 17} y humanos no se demostró ser una estrategia útil para prevenir dichos efectos a nivel renal. Actualmente tres son las posibles formas de prevenir la toxicidad de anfotericina B: formulaciones intralipidas u otros agentes farmacológicos, velocidad de infusión y detección de efectos indeseables oportunamente mediante la monitorización clínica y a través de estudios de laboratorio durante el tiempo de la infusión. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B (liposomal, complejos lipídicos, dispersión coloidal) si bien han demostrado disminuir los efectos colaterales su uso no es costeable en las instituciones de salud. Adultos que recibieron 10-15 ml/kg de solución salina antes de la infusión de la droga, no mostraron cambios significativos¹⁸, así también la administración de diuréticos ahorradores de potasio como amilorida no demostraron ser útiles en disminuir la hipokalemia e hipomagnesemia en niños como lo han demostrado ser en pacientes en adultos.

Recientemente se han realizado estudios en los cuales se ha observado que existe una mejor tolerancia clínica, menores efectos indeseables y efectividad terapéutica en pacientes con leucemia e incluso en pacientes con otros trastornos hematológicos, cuando se administra en infusión continua comparada con la infusión tradicional de 4-6 horas¹⁹, por lo cual se ha realizado este estudio para observar en nuestra población los cambios clínicos y de laboratorio obtenidos de la administración tradicional comparada con la infusión continua de anfotericina B, en un intento por mejorar la sobrevida de los pacientes con infecciones fúngicas sistémicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La infusión continua en 24 horas de anfotericina B produce una mejor tolerancia clínica y laboratorial en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre con infección fúngica sistémica sospechada o comprobada?

OBJETIVOS.

1. Evaluar comparativamente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión, la tolerancia clínica a la anfotericina B administrada en un esquema de infusión lenta versus esquema tradicional de infusión 4-6 horas.
2. Evaluar comparativamente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión, la tolerancia laboratorial a la anfotericina B administrada en un esquema de infusión lenta versus esquema tradicional de infusión de 4-6 horas.

HIPÓTESIS

1. La administración de anfotericina B en infusión continua de 24 horas, disminuye la nefrotoxicidad sin incrementar la mortalidad en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión.
2. La tolerancia clínica de la anfotericina B es mayor cuando se administra en un esquema de infusión lenta de 24 horas comparada con la infusión tradicional de 6 horas.
3. La administración de anfotericina B en un esquema de infusión continua de 24 horas produce mejor tolerancia laboratorial comparada con el esquema tradicional de infusión de 6 horas.

JUSTIFICACIÓN.

Anfotericina B sigue siendo el mejor agente para la mayoría de las infecciones fúngicas sistémicas pero la mayoría de las veces causa toxicidad incrementando la mortalidad de los pacientes²⁰. En un intento por disminuir los efectos colaterales de este fármaco se han propuesto el uso de preparaciones liposomales, en la cual la droga se incorpora a la membrana de pequeñas vesículas lamelares las cuales están compuestas de fosfatidil colina hidrogenada, colesterol y fosfatidil glicerol, disminuyendo con ello toxicidad pero incrementando su precio restringiendo con ello su uso en instituciones de salud. Así también se ha propuesto que la velocidad de infusión podría disminuir la toxicidad de la molécula sin disminuir la efectividad terapéutica del antifúngico mejorando la sobrevida en pacientes con neutropenia y fiebre.

Por lo cual se ha diseñado este estudio para evaluar la tolerancia clínica y los cambios en los estudios de laboratorio que se presentan cuando se administra anfotericina B desoxicolato en una velocidad de infusión prolongada de 24 horas comparada con una infusión estándar de 6 horas.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se estudiaron a 44 pacientes con leucemia linfoblástica aguda L1 o L2, que cursaron con neutropenia y fiebre quienes posterior a 5 días de tratamiento antimicrobiano persistieron con fiebre en los que se sospechó infección fúngica sistémica ameritando inicio de anfotericina B desoxicolato en un lapso no menor a 14 días, de los cuales 22 de ellos la recibieron en un esquema de infusión de 6 horas y el resto en infusión lenta de 24 horas en el período comprendido de enero del 2004 enero del 2005, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Para evaluar la tolerancia laboratorial a la infusión de anfotericina B desoxicolato en ambos grupos, se realizaron mediciones de depuración de creatinina (con fórmula de Schwartz), creatinina sérica, sodio, potasio, bicarbonato, transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGP), bilirrubina directa e indirecta, deshidrogenasa láctica, plaquetas y ácido úrico. Las determinaciones se realizaron al inicio de la infusión, al 3-5to día, 7-14día y al 21 día, tomando como cambios significativos aquellos que diferían en un 20% o más con su valor basal.

La tolerancia clínica, se evaluó observando la presencia de fiebre, exantema y escalofríos durante la infusión de anfotericina B desoxicolato en los mismos intervalos de tiempo mencionados previamente. El uso de suplementos de potasio durante la infusión, también se consideró como factor indicador de tolerancia clínica.

Otros datos que se consideraron fueron la administración concomitante de medicamentos, la vía de administración, dosis ponderal, indicación para inicio de anfotericina, edad, sexo, estado nutricional, diagnóstico, etapa de tratamiento.

DISEÑO DE ESTUDIO. Estudio prospectivo, observacional, longitudinal, controlado, randomizado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se realizaron test de normalidad de las variables mediante método de Shapiro – Wilk, comprobando la distribución gaussiana de las variables. Los resultados son presentados como medianas y desviaciones estándar. Se realizó el estudio comparativo de medianas mediante paired-sample T test. Se consideró como estadísticamente significativo $p \leq 0.05$.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L1 o L2 en fase de inducción a la remisión con neutropenia (definida como un conteo de neutrófilos totales menor a 1500) y fiebre quienes recibieron tratamiento con anfotericina B desoxicolato por infección fúngica sistémica corroborada o debido a que posterior a cinco días de tratamiento antimicrobiano adecuado cursaron persistentemente febriles haciendo necesario uso de antifúngico como ruta crítica del tratamiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con depuración de creatinina menor a 50ml/m²sc (calculada por índice de Schwartz) o acidosis tubular renal.

- Alteraciones electrolíticas previas como hipokalemia, hiponatremia o aquellos pacientes que se encontraban con tratamiento ambulatorio de suplementos de potasio por vía oral.

VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

1. Administración de anfotericina B desoxicolato en 6 horas y en 24 horas a infusión continua.

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Depuración de creatinina por índice de Schwartz. La cual debía ser mayor a 50ml/m²sc.
- Cuantificación de creatinina sérica.
- Sodio sérico
- Potasio sérico
- Bicarbonato de sodio
- Pruebas de función hepática.
 - Transaminasa glutámico oxalacética
 - Transaminasa glutámico pirúvica
 - Bilirrubina indirecta
 - Bilirrubina directa
 - Deshidrogenasa láctica
- Ácido úrico

- Cuenta plaquetaria

A la totalidad de la población se les realizó determinación de éstos estudios paraclínicos, cuyos resultados se encuentran enumerados en la tabla 2.

- Medicación concomitante (betalactámicos, aminoglucósidos, vancomicina, diuréticos, quimioterapia)
- Suplementos de potasio (definida como la administración de potasio en forma oral o intravenosa durante la infusión de anfotericina B desoxicolato).
- Vía de administración (central o periférica)
- Dosis por kilogramo de peso (dosis máxima 1mg/kgdía)

OTRAS VARIABLES

- Fiebre. Temperatura corporal axilar superior a 38 grados centígrados.
- Escalofríos
- Edad
- Sexo
- Estado nutricional. Utilizando la clasificación de Federico Gómez para desnutrición:
 - primer grado déficit de 10 – 24%
 - segundo grado 25 – 39%
 - tercer grado 40%.

RESULTADOS.

Tabla 1. Datos demográficos generales.

DATOS DEMOGRÁFICOS	GRUPO 1 (ESTÁNDAR) n=22	GRUPO 2 (PROLONGADO) n=22
EDAD (AÑOS)	9.1 +/- 2.5	9.6 +/- 1.7
RELACIÓN SEXO (MASCULINO/FEMENINO)	2:1	2:1
ESTADO NUTRICIONAL*		
Eutróficos	0	2
Desnutrición de 1er grado	20	20
Desnutrición de 2do grado	2	
Desnutrición de 3er grado	0	0
ENFERMEDAD DE BASE		
LLA L1 **	21	22
LLA L2 ***	1	
INDICACIÓN DE ANFOTERICINA		
Neutropenia y fiebre	22	22
Ruta crítica de tratamiento	22	22
Candidosis oral	1	2
MEDICACIÓN CONCOMITANTE		
Aminoglucósidos	22	22
Betalactámicos		
Vancomicina		
ETAPA DEL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA		
Inducción a la remisión	22	22
Dosis ponderal		
1mg/kgdo	22	22

*Clasificación de desnutrición de Federico Gómez.

**Leucemia linfoblástica aguda L1

***Leucemia linfoblástica L2

TOLERANCIA LABORATORIAL.

Tabla 2. Parámetros de laboratorio basales ^a.

Parámetros de laboratorio basales	GRUPO ESTÁNDAR INFUSIÓN 6 HORAS	GRUPO PROLONGADO INFUSIÓN 24 HORAS
DEPURACIÓN DE CREATININA*, mL/min/1.73m ²	175.04 ± 56.02	182 ± 80.4
CREATININA SÉRICA ,mg/dl	0.46 ± 0.15	0.45 ± 0.16
SODIO SÉRICO, mEq/L	135.1 ± 4.51	137 ± 3.57
POTASIO SÉRICO, G mEq/L	3.4 ± 0.28	3.4 ± 0.45
BICARBONATO DE SODIO, mEq/L	19.8 ± 1.9	22.4 ± 3.3
TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA , (TGP), U/L	65.2 ± 21.8	53.0 ± 22.8
TRASAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA (TGO), U/L	50.8 ± 32.3	50.2 ± 38.0
BILIRRUBINA DIRECTA, mg/dL	0.2 ± 0.7	0.31 ± 0.3
BILIRRUBINA INDIRECTA, mg/dL	1.0 ± 0.78	0.5 ± 0.44
DESHIDROGENASA LÁCTICA , U/L	378.3 ± 227.2	338.1 ± 204.8
ÁCIDO ÚRICO,mg/dL	2.0 ± 0.9	2.2 ± 0.96
PLAQUETAS**	49.9± 51.2	65.4 ± 68.8

* Calculado por método de Schwartz. **El valor expresado en miles.

Los valores son expresados en medias y desviaciones estándar.

^a Los valores normales y rangos de laboratorio son los siguientes: depuración de creatinina 127 (89-165 ml/min/1.73m²); creatinina 0.3-0.7mg/dL (27-62mcmol/L); sodio 135- 145mEq/L (135-148mmol/L); potasio 3.5 – 4.5 mEq/L (3.5-4.5 mmol/L); bicarbonato 22-26 mEq/L(22-26mmol); TGO 1-30 U/L; TGP 0-35 U/L(0-450 U/L); Bilirrubina directa (conjugada) 0-0.4mg/dL(0-8mcmol/L); bilirrubina indirecta < 1mg/dl; ácido úrico 2.4-5.9mg/dL (0.14-0.35 mmol/L); DHL 150-300U/L.

DEPURACIÓN DE CREATININA.

En el grupo de infusión estándar, se observó una tendencia a la disminución de la depuración de creatinina comparada con la basal en los controles del 3-5 día post-inicio de tratamiento con anfotericina B desoxicolato, de 175 ± 56 a 166 ± 52 ($p = 0.19$), los controles del 7-14 día mostraron una disminución de 175 ± 56 a 165 ± 52 ($p = 0.01$) y una clara disminución de 175 ± 56 a 151 ± 49 ($p = 0.02$) al día 21 de tratamiento antifúngico a una velocidad de infusión de 6 horas.

En el grupo de infusión prolongada (continua de 24 horas), aunque también se observó una disminución en la depuración de creatinina con respecto a la basal en los controles de los días 3-5, 7- 14 y 21 días, éstos no fueron tan significativos. Es decir en el control del 3-5 día se encontró que la depuración de creatinina disminuyó de 182 ± 80 a 166 ± 73 ($p = 0.18$), al 7 – 14 día disminuyó de 182 ± 80 a 167 ± 56 ($p = 0.35$) y al día 21 post- infusión se reportó disminución de 182 ± 80 a 166 ± 53 ($p = 0.36$).

CREATININA.

En el grupo estándar, se encontró un incremento significativo en los niveles de creatinina sérica en los controles del 3-5 día con respecto a los valores basales de ésta, encontrándose un aumento de 0.46 ± 0.15 a 0.56 ± 0.22 ($p = 0.01$). En los controles del 7-14 día se encontró un cambio de 0.46 ± 0.15 a 0.62 ± 0.19 ($p < 0.001$) y finalmente al día 21 un aumento de la creatinina sérica importante de 0.46 ± 0.15 a 0.63 ± 0.18 ($p = 0.001$).

Por su parte en el grupo de infusión prolongada de 24 horas de anfotericina B desoxicolato, no se observaron incrementos en los niveles de creatinina sérica comparados con los basales en los diferentes intervalos de tiempo. Los resultados en este grupo fueron los siguientes, en el primer periodo de infusión del 3-5 día se encontró un incremento de 0.45 ± 0.16 a 0.48 ± 0.22 ($p = 0.51$); en el segundo intervalo del 7-14 día post- infusión se observó un cambio de 0.45 ± 0.16 a 0.44 ± 0.15 ($p = 0.78$) y al día 21 de tratamiento 0.45 ± 0.16 a 0.44 ± 0.15 ($p = 0.78$).

TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA.

Los niveles de transaminasas glutámico pirúvica y oxalacética, también fueron analizados en los mismos intervalos de tiempo que el resto de los estudios de laboratorio para evaluar la tolerancia en las dos velocidades de infusión, sin embargo solo se observaron cambios significativos en los niveles de transaminasa glutámico pirúvica , los cuales se mencionan a continuación.

En el grupo estándar, los niveles de TGO (transaminasa glutámico pirúvica) incrementaron en el control de 3-5 día de 65.2 ± 21 a 95 ± 37.4 ($p = 0.04$), en el control de 7-14 y 21 día se observó una tendencia, con un cambio de 65.2 ± 21 a 85.3 ± 48.7 ($p = 0.1$) y de 65.2 ± 21 a 91.2 ± 50 ($p = 0.1$) respectivamente.

En el grupo de infusión de 24 horas, los cambios observados en las enzimas hepáticas no fueron significativas durante la administración de anfotericina B desoxicolato en los diferentes intervalos de tiempo mostrando los siguientes cambios en los controles de laboratorio: en el control de 3-5 día se encontró un aumento de 53.0 ± 22.8 a 64.0 ± 29.5 ($p = 0.3$), en el 7-14 día se reportó un cambio de 53.0 ± 22.8 a 60.7 ± 49.3 ($p = 0.5$) y al 21 día post- infusión se observó una variación de 53.0 ± 22.8 a 47.1 ± 26.2 ($p = 0.8$).

Otros estudios para analizar la función hepática durante la infusión de anfotericina B desoxicolato, como la deshidrogenasa láctica, bilirrubina directa e indirecta no mostraron cambios significativos en ninguno de los dos grupos de estudio, por lo cual no se harán mención los resultados obtenidos.

ELECTRÓLITOS SÉRICOS

Con respecto a los electrolitos séricos, es sabido que los cambios más importantes y de más preocupación para el clínico son los niveles de potasio y magnesio. En este estudio se hizo énfasis en los niveles de potasio y posteriormente en el resto de los electrolitos séricos. No pudo analizarse específicamente el magnesio, ya que no todos los pacientes contaron con la determinación de éste y por lo tanto no pudo realizarse un estudio uniforme en la totalidad de la población.

Los resultados obtenidos en cuanto a los niveles de potasio sérico, demuestran que en el grupo de infusión estándar (6 horas), hubo una disminución significativa en los niveles de éste reportándose una disminución de 3.4 ± 0.28 a 3.05 ± 0.43 ($p = 0.002$) en el control del 3-5 día y de 3.4 ± 0.28 a 3.12 ± 0.43 ($p = 0.005$) en el control del 7-14 día post- infusión. Al día 21 no se encontraron cambios significativos en los niveles de potasio, encontrándose una modificación de 3.4 ± 0.28 a 3.26 ± 0.40 ($p = 0.2$).

En el grupo de infusión prolongada de 24 horas, no se observó disminución en los niveles de potasio en los controles realizados en los diferentes intervalos de tiempo post-infusión. Encontrándose que en el control de 3-5 día se observó un cambio de 3.41 ± 0.45 a 3.59 ± 0.59 ($p = 0.37$), en el intervalo de 7-14 día de 3.41 ± 0.45 a 3.4 ± 0.84 ($p = 0.74$), y en el día 21 de 3.41 ± 0.28 a 3.71 ± 0.57 ($p = 0.37$).

OTROS ESTUDIOS DE LABORATORIO.

En este estudio también se analizaron otros parámetros de laboratorio que en la literatura también se han reportado como modificables por la administración de anfotericina B desoxicolato, como son la cuenta plaquetaria, bicarbonato de sodio y ácido úrico, en los cuales no se observaron cambios significativos en ninguno de los grupos de estudio por lo cual no se desglosan los resultados obtenidos.

NEFROTOXICIDAD DE ANFOTERICINA B DESOXICOLATO

Referente al efecto a nivel renal y la utilización de anfotericina B, se pudo observar que en los estudios de laboratorio para evaluar la función renal, específicamente creatinina sérica hubo cambios importantes en el control del 3-5 día post-infusión ya que una proporción de pacientes que recibieron el antifúngico en infusión estándar tuvieron un incremento $\geq 20\%$ con respecto a los valores basales de ésta. En este sentido 10 de 22 pacientes (45%) del grupo de infusión estándar exhibieron tal incremento comparado con 4 de 22 pacientes (18%) del grupo de infusión prolongada ($p = 0.05$). La diferencia más importante se observó en el control del 7-14 día, en el que un 77% (17 de 22 pacientes) del grupo de infusión estándar mostró un incremento de la creatinina sérica $\geq 20\%$, comparado con un 27% (6 de 22 pacientes) del grupo de infusión prolongada de 24 horas ($p = 0.001$).

Con respecto a los niveles de potasio, también evaluado como parte de la nefrotoxicidad de anfotericina B desoxicolato, se observó que un 50% (11 de 22 pacientes) del grupo de infusión estándar tuvieron un potasio ≤ 3.0 mE/L en el control del 3-5 día, mientras que en el grupo de infusión de 24 horas solo un 13% (3 de 22 pacientes) tenían estos niveles ($p = 0.01$). Los controles obtenidos en los intervalos de 7-14 y 21 días post-infusión de antifúngico no mostraron cambios tan significativos, de tal manera que en el grupo de infusión estándar se encontró que 50% (11 de 22 pacientes) tenían niveles de potasio ≤ 3.0 mE/L, mientras que en el grupo de infusión de 24 horas un 36% (8 de 22 pacientes) cumplieron con este criterio ($p = 0.3$).

Los controles del día 21 de tratamiento exhibieron que un 18% (2 de 11 pacientes) de el grupo estándar, tuvieron potasio ≤ 3.0 mE/L, mientras que en el grupo de 24 horas un 9% (1 de 11 pacientes) mostraron estos niveles séricos de potasio ($p = 0.5$).

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

En el sentido de la función hepática, ya se mencionó previamente que los cambios más importantes se observaron en la trasaminasa glutámico pirúvica y en este orden de ideas se encontró que en 5 de 13 pacientes (38%) del grupo estándar tuvo un incremento de $\geq 20\%$ con respecto a los valores basales al inicio de la terapia antifúngica, comparado con un 7.6% (1 de 13 pacientes) del grupo de infusión prolongada, mostrando con ello una tendencia ($p = 0.06$). En los intervalos de 7-14 y 21 días no se mostraron cambios importantes en ninguno de los dos grupos de estudio: 7-14 día ($p = 0.1$) y 21 día ($p = 0.5$).

TOLERANCIA CLÍNICA

Con respecto a la tolerancia clínica durante la infusión de anfotericina B desoxicolato, se analizaron la presencia de datos clínicos como fiebre, escalofríos o exantema y suplementos de potasio durante la terapia antifúngica en ambos grupos con los siguientes resultados.

Se observaron los registros de los signos vitales en las hojas de monitoreo diario durante la administración de anfotericina B en ambos grupos, mostrando que 17 de 22 pacientes (77%) que recibieron el antifúngico en infusión estándar presentaron fiebre relacionada con el medicamento en el primer día de aplicación, de los cuales 13 pacientes (76%) presentaron además de fiebre, escalofríos y 8 de ellos (61%) exantema maculopapular en tronco principalmente, haciendo necesario el uso de medicamentos como esteroide, antihistamínico y antipirético como premedicación. La presencia de fiebre relacionada a la administración del medicamento se observó hasta el cuarto día de tratamiento en 8 de 22 pacientes (36%) del grupo de infusión estándar, de los cuales solo 2 pacientes presentaron exantema maculopapular (25%) haciendo necesaria la premedicación. Posterior a este intervalo de tiempo no hubo ninguna otra manifestación clínica asociada a la administración de anfotericina B desoxicolato.

En lo correspondiente al grupo de infusión prolongada de 24 horas, se observó que 12 de 22 pacientes (54%), presentaron fiebre asociada a la administración de anfotericina B desoxicolato, de los cuales 8 individuos (66%) presentaron escalofríos y 3 pacientes (25%) exantema de las características ya descritas previamente. La presencia de fiebre relacionada a la administración del antifúngico en este grupo de pacientes se observó al cuarto día de tratamiento en 2 de 22 pacientes (9%), ninguno de ellos presentó otro dato clínico asociado, cabe mencionar que los que presentaron fiebre también recibieron premedicación. Posterior a este lapso de tiempo ninguno de los pacientes de este grupo presentó manifestaciones clínicas asociadas a la administración del medicamento (figura 2).

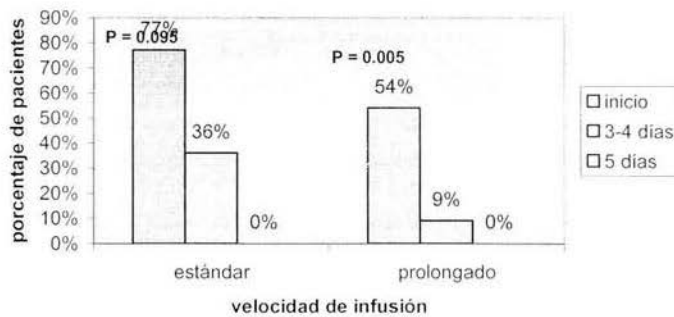


Fig.2 Porcentaje de pacientes con fiebre durante los primeros días de tratamiento con anfotericina B desoxicolato

Los suplementos de potasio fueron necesarios en el 100% (n = 22) de los pacientes del grupo de infusión estándar en la primera semana de tratamiento, comparado con un 4.5% (1 de 22 pacientes) del grupo de infusión prolongada. En la segunda semana de terapia antifúngica, un 98% de los pacientes del grupo estándar (21 de 22) continuaron con aporte suplementario de potasio ya sea vía oral u intravenosa mientras que 19 de 22 pacientes (86%) del grupo de infusión prolongada iniciaron con administración de potasio suplementario.

Al final del tratamiento, el 50% de los pacientes (11 de 22) del grupo estándar continuaron con aporte suplementario de potasio; mientras que 1 de 22 pacientes (4.5%) del grupo de infusión prolongada ameritó continuar con terapia suplementaria de potasio.

Otras manifestaciones clínicas reportadas en la literatura como hipotensión, vómito o dolor abdominal, no se presentaron en nuestra población de estudio.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se pudo demostrar la tolerancia, seguridad y eficacia de la anfotericina B desoxicolato administrada en infusión continua comparada con la infusión tradicional de 6 horas en pacientes neutropénicos febriles con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción a la remisión.

La infusión del antifúngico en un lapso de 6 horas ha sido adoptada en la práctica clínica diaria, ya que a pesar de que análisis retrospectivos demuestran menos efectos colaterales con la infusión prolongada, no existían estudios en los cuales se compararan las dos velocidades de infusión en dos grupos de manera simultánea²¹ en los que se pudiera evaluar la tolerancia clínica y laboratorial de la misma para disminuir con ello la morbilidad y mortalidad de este tipo de pacientes.

Algunas estrategias han sido diseñadas para disminuir los efectos colaterales de anfotericina B desoxicolato. Primero surgieron formulaciones lipídicas (L-AMB1) las cuales demostraron ser mejor toleradas tanto en pacientes pediátricos como adultos. En el estudio realizado por Prentice y cols., se observó que dichas formulaciones producen menor toxicidad renal (3%) comparada con un 23% ($p < 0.01$) de anfotericina B desoxicolato²². Sin embargo, este tipo de formulaciones tienen un enorme costo que limitan su uso y aun no se ha comprobado que su eficacia sea mayor que la convencional. Las preparaciones liposomales, alteran profundamente la farmacocinética de anfotericina B²³, y estudios *in vitro*, así como en animales de experimentación, indican que las formulaciones lipídicas de anfotericina B tienen una actividad significativamente menor que anfotericina B desoxicolato^{24,25}. De acuerdo con lo anterior, se encontró en un estudio de 687 pacientes con neutropenia y fiebre, que una dosis promedio diaria de 3mg/kg de la formulación liposomal demostró tener la eficacia terapéutica de una dosis promedio diaria de 0.6mg/kg de la presentación convencional de anfotericina²⁶.

En segundo lugar, se postuló que la administración de algunos medicamentos previo al inicio de la infusión de anfotericina B, podrían disminuir los efectos colaterales, sin embargo ningún estudio pudo demostrar que esta herramienta fuera eficaz en la prevención de la toxicidad de la molécula del antifúngico²⁷.

Dentro de las estrategias para disminuir los efectos colaterales de anfotericina B desoxicolato, la modificación en la velocidad de infusión ha demostrado proporcionar mejor tolerancia y disminuir los efectos colaterales comparada con la infusión tradicional estándar de 6 horas sin afectar la efectividad terapéutica, apoyando con ello lo descrito por Rogers y cols. quienes mencionan en su estudio que anfotericina B dispara una respuesta proinflamatoria por activación de diferentes citocinas²⁸ la cual puede ser retardada con la infusión lenta reflejándose en la menor incidencia de fiebre y concentraciones menores de proteína C reactiva²⁹. En el presente estudio demostramos la mejor tolerancia laboratorial, evaluada con la toma de controles de laboratorio en diferentes intervalos de tiempo durante el tratamiento con el antifúngico, así como la tolerancia clínica analizando los registros de signos vitales y la presencia de signos y síntomas relacionados con la administración del medicamento. Se pudo observar de igual manera que aunque un número considerable de pacientes presentaron efectos colaterales o evidencia por medio de laboratorio de afectación a órganos como hígado o riñón, en la mayoría de los casos, los efectos adversos fueron sutiles y generalmente controlables con medidas de soporte básicas y totalmente reversibles al final del tratamiento.

Con respecto a los datos demográficos generales, no hubo diferencias importantes entre ambos grupos en cuanto edad, sexo, estado nutricional, diagnóstico y etapa del tratamiento de la leucemia haciendo más homogénea la población en estudio. La indicación de uso de anfotericina fue en el 100% de los casos, la presencia de neutropenia y fiebre, infección fúngica sospechada o comprobada o como ruta crítica del tratamiento por fiebre refractaria.

En el sentido nefrotoxicidad, se observó que los pacientes que recibieron anfotericina B en un esquema de infusión estándar tuvieron un incremento $\geq 20\%$ en la

creatinina sérica y una disminución de la depuración de creatinina $\geq 20\%$ con respecto a la registrada al inicio del tratamiento, mientras que en el grupo de infusión prolongada de 24 horas, si bien hubo una disminución en la depuración de creatinina, ésta no fue significativa ni tampoco se demostraron cambios importantes en los niveles séricos de creatinina comparados con los basales coincidiendo con los resultados de los estudios de Eriksson y cols en el 2001. La disminución de dosis de anfotericina B desoxicolato por daño renal grave no se hizo necesaria en ninguno de los grupos de estudio.

La disfunción tubular renal se evidenció con la disminución de los niveles séricos de potasio que hizo necesario la administración de suplementos de potasio de forma oral o intravenosa, lo cual fue más evidente en el grupo de infusión estándar quienes desde el inicio del tratamiento antifúngico, requirieron aportes suplementarios de potasio para mantener valores séricos dentro de rangos normales, observándose que un 50% de los individuos tuvieron valores $\leq 3\text{mEq/L}$ de potasio en los controles del 3-5 día comparado con el grupo de infusión prolongada en donde un porcentaje bajo de pacientes ameritó suplementos de potasio ya que no hubo disminución importante en los controles de potasio. En contraste con lo reportado por Alexander Imhof y cols¹, así como en otros estudios, no encontramos cambios significativos en cuanto a sodio sérico y bicarbonato de sodio en los diferentes controles, demostrando con ello que la acidosis tubular renal no fue una manifestación secundaria al uso de anfotericina B en nuestra población de estudio.

En contraste con las preparaciones liposomales, anfotericina B desoxicolato no se asocia frecuentemente con daño hepático³⁰. En nuestro estudio el incremento en la bilirrubina indirecta y directa, así como en la deshidrogenasa láctica fue mínima, asintomático y clínicamente insignificante en todos los pacientes, sin embargo es importante mencionar que los valores de éstos al inicio del tratamiento ya se encontraban elevados como consecuencia de quimioterapia o bien secundario al evento séptico. Un hallazgo importante fue el incremento en los niveles de transaminasa glutámico pirúvica en los pacientes que recibieron el esquema de infusión estándar incrementándose su valor en $\geq 20\%$ con respecto a sus niveles basales, exhibiendo una

tendencia ($p = 0.06$) al ser comparado con el grupo de infusión prolongada de 24 horas, este efecto de anfotericina B sobre la función hepática no ha sido reportada en estudios previos.

Con respecto a los efectos colaterales relacionados con la infusión de anfotericina B desoxicolato observamos los siguientes resultados al ser comparados con estudios realizados previamente:

ESTUDIO	No. DE SUJETOS	FIEBRE EN EL DÍA 1 DE TRATAMIENTO	FIEBRE EN EL 3-5 DÍA DE TRATAMIENTO
Ericksson et al. ^[2]			
Estándar	(n = 40)	21(52.5%)	14(35%)
Prolongada	(n = 40)	10 (25%)	6 (15%)
Alexander et al ^[1]			
Estándar	(n = 14)	6(43%)	SD*
Prolongado	(n = 14)	3 (21%)	SD
En nuestro estudio			
Estándar	(n = 22)	17(77%)	8(36%)
Prolongado	(n = 22)	12(54%)	2(9%)

* Sin datos disponibles

A pesar de que las poblaciones no fueron las mismas, podemos observar que en los tres estudios hubo menor incidencia de fiebre cuando se administró anfotericina en un esquema de infusión prolongada comparada con el esquema tradicional de 6 horas. Otros datos como escalofríos y exantema de igual forma se presentaron con menor frecuencia en el grupo de infusión de 24 horas.

CONCLUSIONES

La anfotericina B desoxicolato, administrada en un esquema de infusión continua es mejor tolerada clínica y laboratorialmente comparada con el esquema de infusión tradicional de 6 horas.

Es necesario realizar más estudios, con poblaciones más grandes de pacientes para poder aplicarlos en la práctica diaria y con ello disminuir la morbilidad y mortalidad, así también será importante determinar si estos esquemas de administración del antifúngico son aplicables a otro tipo de pacientes inmunocomprometidos o en recién nacidos.

La tolerancia de anfotericina B desoxicolato mostrada en el esquema de infusión prolongada de 24 horas, permitirá utilizar dosis ponderales mayores en infecciones fúngicas.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE:

EXPEDIENTE:

DIAGNÓSTICO:

INDICACIÓN PARA ADMÓN DE ANFOTERICINA.

HORAS DE INFUSIÓN.

	Inicio	3-5 días	7-14 días	21 días
Depur.Creat				
Cr sérica				
Na				
K				
TGO				
TGP				
BD				
BI				
BT				
HCO ₃				
Fiebre				
Escalofríos				
eritema				
Hipotensión				
Suplemento de K				
Otras manifestaciones.				
Medicación concomitante				
Ac úrico				
DHL				
plaquetas				
Vía de admón.				
Dosis mgkgd				

REFERENCIAS.

1. Imhof, Alexander, Walter Roland B, Schaffner Andreas. Continuous Infusion of Escalated doses of Amphotericin B Deoxycholate: An open label study. Clin Infect Dis 2003;36:943-51.
2. Urs Ericksson, Burkhard Seifert, Andreas Schaffner. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. British Med J 2001; 322: 1-6.
3. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. Clin Infect Dis 2000; 30:653-7
4. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcome 13 Aspergillus Study group. Medicine (Baltimore) 2000 79:250-60
5. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. Clin Infect Dis 2000;30:653-71
6. Gale, EF. The release of potassium ions from *Candida albicans* in the presence of polyene antibiotics. J. Gen Microbiol 1980 80;451-654
7. Beggs William H. Physicochemical Cell Damage in Relation to Lethal Amphotericin B Action. Antimicrob Agents And Chemother 1994 38;2:363-364
8. Wingard JR, Kubilis P, Lee G, White M, Walshel. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proved aspergillosis. Clin Infect Dis 1999 29; 1402-7
9. Deray Gilbert. Amphotericin B nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother 2002 49; 1:37-41
10. Peter Sawaya, Weihprecht H, Campbell W R, Lorenz JN, Webb RC, Briggs JP, Schnerman. Direct Vasoconstriction as a Possible Cause for Amphotericin B – induced nephrotoxicity in Rats. J Clin Invest 1991; 87: 2097-2107.
11. Sabra, Takahashi RA, Branch K Bard. Mechanism of amphotericin B-induced reduction of the glomerular filtration rate: a micropuncture study. J Pharmacol Exp Ther 1990; 253:34-37.

-
12. Persson, A. E.G.,J. Schnermann, and F.S. Wright. Modification of feedback influence on glomerular filtration rate by acute isotonic extracellular volume expansion. *Pflüger Arch Eur J Physiol* 1980; 381:99-105.
 13. Ran D. Goldman, MD, and Gideon Koren, MD, FRCP. Amphotericin B Nephrotoxicity in Children. *J Pediatr Hemato! Oncol* 2004; 26(7): 421-424.
 14. PathaK A., pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis* 1998; 26:334-338.
 15. Luber AD, Maa L, Lam M. Risk factors for amphotericin B- induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:267-271.
 16. Reiner NE, Thompson WL. Dopamine and salasin antagonism of renal vasoconstriction and oliguria caused by amphotericin B in dogs. *J Infect Dis* 1979; 140:564-575.
 17. Camp MJ, Wingard JR, Gilmore CE. Efficacy of low-dose dopamine in preventing amphotericin B nephrotoxicity in leukemia patients. *J Clin Invest* 1998; 42:3013-3106.
 18. Stein Rs, Alexander JA. Sodium protects against toxicity in patients receiving amphotericin B. *Am J Med Sci* 1989; 298:299-304.
 19. Peleg A.Y. and Woods M.L.Continuos and 4 h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients.*J Antimicrob Chemother* 2004;54:803-808.
 20. Benson John, Milap C Nahata. Pharmacokinetics of amphotericin N in children. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ;33(11): 1989-1993.
 21. Ellis ME, Al Hokail AA, Clink HM, Padmos MA, Ernest P, Spence DG, et al. Double-blind randomized study of the toxicity of amphotericin B. *Antimicrob Agent Chemother* 1992 ;36 :172-9
 22. Prentice HG, Hann IM, Herbrencht R, Aoun M Kvaloy, Catovsky D, Pinkerton, et al. Randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for pyrexia of unknown origin in neutropenic patients.*Br J Haematol* 1997;98(3-1):711-26.

-
23. Berkersky I, Boswell GW, Hiles R, Fielding RM, Buell D, Walsh TJ, Safety and toxicokinetics of intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome) in beagle dogs. *Pharm Res* 1999;16:1964-701.
 24. Pahls S, Schaffner A. Comparison of the activity of free and liposomal amphotericin B in vitro and in model of systemic and localized murine candidiasis. *J Infect Dis* 1994;169:1057-61.
 25. Leenders AC, de Marie S, Kate MT, Bakker-Woundenberg IA, Verbrugh HA. Liposomal amphotericin B (AmBisome) reduces dissemination of infection as compared with amphotericin B deoxycolate (Fungizone) in the rat model of pulmonary aspergillosis. *J. Antimicrob Chemother* 1996;38:215-25.
 26. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Disease Mycoses Study Group. *N Engl Med* 1999;340:764-71.
 27. Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW, Grasela TH Jr. Pretreatment regimens for adverse event related to infusion of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.
 28. Rogers PD, Jenkins JK, Chapman SW, Ndebele K, Chapman BA, Cleary JD. Amphotericin B activation human genes encoding cytokines. *J Infect Dis* 1998;178:1726-30.
 29. Cleary JD, Chapman SW, Notan RI. Pharmacologic modulation of interleukin-1 expression by amphotericin B-stimulated human mononuclear cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:977-81.
 30. Miller MA. Reversible hepatotoxicity related to amphotericin B. *Can Med Assoc J* 1984;131:1245-7.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA.**