



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICOGÓMEZ

**FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE LAS DIFERENTES
PRESENTACIONES DE ANFOTERICINA B**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. ERIKA MIRAFLORES VIDAURRI

DIRECTOR DE TESIS:
DR. RODOLFO JIMENEZ JUÁREZ

FEBRERO 2016, MÉXICO D.F





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. RODOLFO JIMÉNEZ JUÁREZ

JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

DEDICATORIAS

Dos años de estar lejos de mi casa, de mi hogar, sólo pudieron terminar de manera exitosa gracias a su apoyo, LOS AMO FAMILIA. GRACIAS POR ESTAR

Contenido

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MARCO TEÓRICO	5
Anfotericina B.....	7
FORMULACIONES LIPIDICAS DE ANFOTERICINA B.....	8
SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD.....	11
COSTOS DE LA TERAPIA	11
ANTECEDENTES	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
MÉTODOS	18
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
ANALISIS ESTADISTICO	19
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	20
RESULTADOS EN TABLAS.....	23
DISCUSION	27
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN

Durante la última década, las infecciones fúngicas han incrementado en la población pediátrica inmunocomprometida. La anfotericina B desoxicolato, el estándar de tratamiento, es frecuentemente efectiva en el manejo de infecciones causadas por agentes micóticos, pero se ha relacionado con mucha frecuencia con efectos adversos, incluyendo los relacionados a la infusión y la toxicidad renal, lo que limita su uso tanto en pacientes sanos como en aquellos con enfermedad renal subyacente, pues estos últimos pacientes tienen más riesgo de presentar toxicidad renal agregada cuando son tratados con Anfotericina B desoxicolato.

El presente estudio se realizó para investigar la frecuencia con la cual se presentan estos efectos en la población de nuestra institución, ya sea los efectos adversos relacionados con la infusión como la nefrotoxicidad incluyendo el incremento de la creatinina como la tubulopatía con disminución de la concentración sérica de electrolitos (potasio, magnesio y fósforo).

Corroboramos que la inmunosupresión es el principal factor de riesgo para la adquisición de infección fúngica, y de estos la inmunosupresión por neoplasias tanto hematológicas como de tumores sólidos son las más importantes.

De los pacientes que se estudiaron, 46.9% que iniciaron terapia empírica con Anfotericina B Desoxicolato ameritaron cambio de presentación de Anfotericina, pues presentaron efectos adversos tanto relacionados con la infusión como por tubulopatía. Ninguno de los pacientes del estudio presentó incremento de más de dos veces el valor basal de creatinina.

Este estudio muestra evidencia de que ABCL puede ser usada como antifúngico de primera línea de manera segura en pacientes con sospecha de Infección fúngica invasora.

INTRODUCCIÓN

En la última década, las infecciones fúngicas se han incrementado y son comunes en los pacientes pediátricos inmunocomprometidos, sobre todo en pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido o a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La anfotericina B desoxicolato (ABD), el estándar de tratamiento, es efectivo contra infecciones causadas por levaduras y hongos, pero su uso se relaciona con toxicidad. Los pacientes con enfermedad renal de base pueden experimentar un riesgo aún más elevado cuando son tratados con ABD. La anfotericina B de complejos lipídicos (ABCL) fue aprobada para el tratamiento de infección fúngica invasora en pacientes con intolerancia a ABD¹.

Los pacientes con infección fúngica invasora son tratados frecuentemente con ABD inicialmente, y posteriormente, se realiza un cambio de formulación a ABCL. Las guías actuales de la Infectious Disease Society of America (IDSA) incluyen a la ABD como una terapia aceptable para la candidiasis invasiva si es bien tolerada o si la disponibilidad de otros antifúngicos es limitada. Estas guías toman en cuenta la potencial toxicidad de ABD, la cual se ha asociado con efectos adversos en 50% a 90% de los casos, incluyendo las reacciones relacionadas con la infusión, hipokalemia, hipomagnesemia y falla renal aguda. Las combinaciones lipídicas de anfotericina B, han mostrado una eficacia equivalente y una toxicidad reducida comparada con ABD. El uso de anfotericina de formulación lipídica puede ser usada en el tratamiento de pacientes con falla renal y candidiasis invasiva, así como en casos de meningitis por *Cryptococcus spp.*²

MARCO TEÓRICO

DEFINICIONES

El término Infección Fúngica Invasiva (IFI) fue adoptado para reflejar con mayor precisión el concepto de que estamos tratando una enfermedad causada por una infección fúngica. Una evaluación diagnóstica adecuada del proceso infeccioso fúngica para excluir cualquier etiología alternativa, fue considerada como parte necesaria para clasificarla como IF. Las definiciones clasifican a las IFI como probada, probable y posible.

La IFI probada requiere solamente que el hongo sea detectado por histopatología, cultivo o examen directo tomado del sitio de la infección. En contraste, el diagnóstico de IFI probada y probable depende de 3 elementos, que se trate de un paciente de riesgo, de la presencia de signos y síntomas clínicos consistentes con la enfermedad y de evidencia micológica que abarca cultivo y análisis microscópico, aunque también pruebas indirectas como detección de antígenos.³

EPIDEMIOLOGIA DE LAS INFECCIONES MICÓTICAS INVASORAS

La incidencia de infección fúngica invasora ha ido incrementando en las últimas décadas debido al incremento en el número de pacientes inmunocomprometidos, incrementando así mismo la morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes. Las infecciones fúngicas se asocian con morbilidad y mortalidad significativas. Se han reportado diferencias entre niños y adultos, sin embargo los estudios realizados en niños son pocos. La incidencia alrededor del mundo se ha incrementado, y más aún, el incremento de hongos resistentes ha orillado a realizar cambios en la terapia antifúngica. A pesar de la mejoría en la terapia de soporte, la infección fúngica invasora (IFI) aún se asocia con alta tasa de mortalidad e incremento de costos. En la última década las tasas de mortalidad en niños con candidemia van de 19% a 31%; en niños, la Aspergilosis invasora se ha asociado con una mortalidad aún más alta: 68 a 77%.²

Martin et al. analizaron la ocurrencia de sepsis desde 1979 hasta 2000 en diferentes hospitales de EU. En un período de tiempo de 22 años, la tasa de sepsis debida a organismos fúngicos incrementó en 207%, de 5231 casos en 1979 a 16042 casos en 2000.

Así mismo, las infecciones por *C. albicans* se ha reportado en más de 50% de los casos, pero las infecciones por otras especies de candida, como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis* es frecuente. La alta frecuencia de infecciones por *Candida* no *albicans* fue confirmada en un estudio reciente, en el que la incidencia por *Candida* no *albicans* (54.4%) fue más alta que la candidemia causada por *C. albicans* (45.6%). La tasa de mortalidad debida a infección por *Candida* fue 37.9%.

En un estudio reciente llevado a cabo en 21 hospitales hematológicos de enero 2004 a diciembre 2007, se documentaron 140 casos de Aspergilosis invasiva en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, con una tasa de mortalidad de 27%.⁴

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS INVASORAS

Actualmente existen 4 clases de fármacos para el tratamiento de IFI's, polienos, triazoles, equinocandinas y análogos de nucleósido. La terapia necesita ser guiada por el agente causal aislado o del que se sospecha cause la enfermedad, el grado de inmunosupresión, comorbilidades (particularmente disfunción renal), nefrotoxinas y el tiempo estimado de tratamiento. ²

Dentro de los polienos se incluyen: anfotericina B desoxicolato, anfotericina liposomal, anfotericina B complejos lipídicos y anfotericina B de dispersión coloidal. Dentro de los triazoles se encuentran: fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol; tanto los triazoles como los polienos actúan en el ergosterol, componente de la membrana celular de los hongos. Equinocandinas como: caspofungina, micafungina y anidulafungina son agentes que interfieren con la síntesis de pared celular. Finalmente, el análogo nucleósido flucitosina interfiere con la síntesis de nucleótidos. ²

Tabla 1

Actividad de los principales antifúngicos en el mercado contra los agentes fúngicos más importantes								
Hongo	Anfoterici na B	Flucon azol	Itracon azol	Voricon azol	Posaco nazol	Caspofun gina	Micafun gina	Anidalafu ngina
<i>C. tropicalis</i>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<i>C. parapsilosis</i>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<i>C. glabrata</i>	Si	Si	Si-No ^a	Si-No ^a	Si-No ^a	Si	Si	Si
<i>C. krusei</i>	Si	No	Si-No ^a	Si.No ^a	Si-No ^a	Si	Si	Si
<i>C. neoformans</i>	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No
<i>A. fumigatus</i>	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<i>Mucor spp.</i>	Si	No	No	No	Si	No	No	No
<i>Rhizopus spp.</i>	Si	No	No	No	Si	No	No	No
<i>Fusarium spp.</i>	Si	No	No	Si	Si	No	No	No
<i>Scedosporium spp.</i>	Si-No ^a	Si	Si	Si	Si-No ^a	No	No	No

A Si-No denota que la actividad in vitro del agente antifúngico contra el hongo no es uniforme.³

Anfotericina B

Es un macrólido polieno, antifúngico que se produce por un proceso de fermentación del *Streptomyces nodosus*, fue aprobada por la FDA en 1959.

Por si misma es insoluble en solución salina con un pH normal, por lo que su formulación es en combinación con detergente y sodio desoxicolato. Tras la administración IV inmediatamente se disocia desde desoxicolato y se une en 95% a 99% con las lipoproteínas del plasma, inicialmente con las lipoproteínas de alta densidad y posteriormente con las de baja densidad. Después de la infusión de 1 mg/kg, alcanza una concentración máxima (C_{max}) de 1.5-2.0 mg/L. El tiempo de vida media varía de 24 - 48 hrs, 2% - 5% se excreta sin cambios por la orina y en menor cantidad en las heces, y se elimina por lo menos durante 15 días, con una acumulación en hígado y bazo y en menor cantidad en pulmones y riñón. La fase de eliminación final contiene aproximadamente 80% del total del área bajo la curva, un tercio del total tiene aclaramiento renal y 42.5% se elimina por las heces sin cambios. 93.4% de la droga se recupera totalmente.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción es a través de la unión de la Anfotericina B al ergosterol, el principal componente de la membrana celular del hongo. La molécula de Anfotericina B se compone de dos dominios, una hidrofóbica y una hidrofílica, la interacción de la porción hidrofóbica con el ergosterol forma poros, estos poros resultan en la salida rápida de K⁺ y la inhibición de la glucólisis y posteriormente la salida de Mg⁺. Estas pérdidas permiten el influjo de protones dentro de la célula, causando acidificación del interior del hongo con precipitación del citoplasma y finalmente la muerte del mismo.

In vitro, Anfotericina B muestra actividad fungicida dependiente de la concentración, por lo tanto altas dosis de Anfotericina B potencializan la acción fungicida, desafortunadamente la toxicidad relacionada con altas dosis hacen que esta estrategia sea poco práctica.

Toxicidad relacionada a Anfotericina B

El principal factor limitante para el uso de Anfotericina B desoxicolato es su toxicidad, que se manifiesta con reacciones relacionadas a la infusión y nefrotoxicidad relacionada con la dosis. Usualmente los límites de la dosis tolerada 0.7 - 1.0 mg/kg/día, sin embargo esta dosis es subóptima para el tratamiento contra hongos en pacientes inmunocomprometidos.

La toxicidad relacionada a la infusión incluye fiebre, escalofríos, rigor, artralgias, náusea, vómito y cefalea. La Anfotericina B es un producto biológico, es reconocido por receptores Toll (TLR) 2. La Anfotericina B induce la expresión de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1B, factor de necrosis tumoral- α , IL-6, IL-1ra y quimiocinas IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos y proteína inflamatoria de macrófagos, los cuales son la causa principal de toxicidad relacionada a la infusión. La síntesis de IL-1B ocurre entre 2 a 6 hrs posterior a la infusión de Anfotericina B desoxicolato, que es el tiempo aproximado en el que los pacientes presentan los eventos relacionados con la infusión. Un número de pacientes han sido pre-medicados con antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, meperidina y corticoesteroides, sin embargo el beneficio de este tratamiento es incierto.

Al terminar la infusión de Anfotericina B, hay un efecto vasoconstrictor en las arteriolas renales aferentes, causando una disminución en el flujo sanguíneo renal y una disminución de la tasa de filtración glomerular. Es probable que la toxicidad renal sea resultado de la exposición del fármaco a las células renales.

FORMULACIONES LIPIDICAS DE ANFOTERICINA B

Con el fin de disminuir la toxicidad e incrementar el potencial terapéutico se han desarrollado formulaciones alternativas de Anfotericina B para uso médico. La estructura molecular de Anfotericina B desoxicolato que tiene pobre solubilidad en agua y excelente solubilidad en lípidos, hace a este fármaco un candidato ideal para la incorporación de preparaciones con base lipídica. La asociación lipoproteica del fármaco puede influenciar no solo en sus propiedades farmacológicas incluyendo la farmacocinética y también la toxicidad de la misma. Las formulaciones lipídicas brindan grandes ventajas potenciales cuando se comparan con la Anfotericina B desoxicolato:

1. Puede prepararse más fácilmente para la infusión parenteral.
2. La bicapa lipídica que protege al fármaco de la destrucción por degradación enzimática y/o por la inactivación del fármaco por acción de la respuesta inmune del hospedero.
3. Los liposomas alteran el perfil de farmacocinética resultando en desviación de los tejidos potencialmente vulnerables, principalmente del riñón.
4. La composición del acarreador lipídicos asegura que la Anfotericina B permanezca asociada con el acarreador, previniendo una fuga descontrolada del fármaco y esto hace que disminuya la interacción y la toxicidad en las células no fúngicas.
5. La asociación con el acarreador lipídicos facilita la circulación asociada a los monocitos y a otras células del sistema fagocítico mononuclear, por lo que el fármaco puede llegar de manera más eficiente al sitio de infección.

Cuando las vesículas lipídicas son infundidas, la cinética y la distribución de la droga están determinados principalmente por el comportamiento de las vesículas.

La farmacocinética y la dispersión de la Anfotericina basada en formulaciones lipídicas está fuertemente determinada por sus características físico químicas como el tamaño de la partícula, la carga electrostática de la superficie de la partícula, la rigidez de la bicapa lipídica y de la cantidad de material lipídico incorporado. Los liposomas más pequeños (Anfotericina b liposomal) tienden a tener una vida media más larga en la circulación porque no son reconocidos tan fácilmente por el sistema fagocítico mononuclear. En el hígado, por ejemplo, puede extravasarse a través de las fenestraciones de los sinusoides hepáticos e interactuar con los hepatocitos y con esto evitar la fagocitosis por las células de Kupfer. Por otro lado, los componentes lipídicos grandes (Anfotericina B de complejos lipídicos) debido a su tamaño, son fácilmente reconocidos por el sistema fagocítico mononuclear y son rápidamente fagocitados.

La Anfotericina B de complejos lipídicos se desvía de las células tubulares renales por la falta relativa de receptores de HDL en las mismas. Este concepto, de que las preparaciones lipídicas previenen la unión de la Anfotericina B a las células renales y su distribución a otros tejidos, parece explicar la disminución de la toxicidad al usar este tipo de formulaciones. La concentración de la Anfotericina B después de la infusión es diferente para cada tejido. Tabla 2

Tabla 2 Niveles en tejido (µg/g) de Anfotericina B con las diferentes formulaciones				
Órgano	ABD	ABL	ABCL	ABDC
Hígado	93.2	175.7	196.0	94.4
Bazo	59.3	201.5	290.0	81.3
Pulmón	12.9	16.8	222.0	32.6
Riñón	18.9	22.8	6.9	36.7
Cerebro	-	0.56	1.6	1.39
ABD Anfotericina B desoxicolato, ABCL Anfotericina B complejos lipídicos, ABL Anfotericina B liposomal, ABDC Anfotericina B dispersión coloidal				

La importancia clínica de las concentraciones de las diferentes formulaciones ha sido cuestionada, aún no hay estudios que demuestren la correlación in vivo. Aunque es clara la seguridad superior de las formulaciones lipídicas con respecto a los efectos adversos relacionados con la infusión.

En los últimos 20 años, se han desarrollado tres diferentes formulaciones lipídicas de Anfotericina B y han sido lanzadas al mercado. La composición lipídica y la estructura molecular de cada una varía considerablemente, causando un perfil de farmacocinética único para cada una de ellas. Sin embargo el impacto en la eficacia de este perfil único aún no está comprobado, aunque es muy claro que este tipo de formulaciones son mucho más seguras.

Tabla 3 Características físicas y propiedades farmacocinéticas de las diferentes preparaciones de Anfotericina B				
Propiedad	ABD	ABL	ABCL	ABDC
Composición	-	HSPC:Colesterol:DSPG 10:5:4	DMPC:DMPG 7:3	Colesteril sulfato
Estructura	Micelios	Liposomas esféricos unilamelares	cintas	Discos
Anfotericina B:tasa lipídica	NA	1:9	1:3	1:1
Tamaño (nm)	0.035	80	1,600-11,000	122 X 4
Dosis (mg/kg)	1.0	5.0	5.0	4.0
Cmax (Mg/mL)	1.5-2.9	83±35.2	1.7	2.9
AUC (µg.h/mL)	17.1-36	555±311	14.0±7.0	36
Vida media (h)	24	8.6±3.1	173.4	28.2
Vd (L/kg)	5.0±2.8	0.16	131±57.7	4.1
Cl (mL/h/kg)	38.0±15.0	11.0±6.0	436±188	112
ABD Anfotericina B desoxicolato, ABL Anfotericina B liposomal, ABCL Anfotericina B complejos lipídicos, ABDC Anfotericina B dispersión coloidal. AUC área bajo la curva, Cl aclaramiento, Cmax concentración máxima plasmática, DMPC dimirositol fosfatidilcolina, DMPG dimerisitol fosfatidilglicerol, DSPG distearoil fosfatidilglicerol, HSPC soya hidrogenada fosfatidilcolina, NA no aplica, Vd volumen de distribución.				

Anfotericina B de Complejos lipídicos

La aprobación inicial fue en el Reino Unido en abril de 1995 y fue la primera formulación lipídica aprobada por la FDA en diciembre del mismo año.

Es una partícula relativamente grande, la más grande de las preparaciones lipídicas., por lo que inmediatamente posterior a la infusión, ésta es reconocida por los macrófagos del torrente sanguíneo y es llevada rápidamente en cantidades significativas y hacia los tejidos y se mantiene en estos gracias al sistema fagocítico mononuclear, y esto se traduce en un incremento en la velocidad de distribución y en el aclaramiento. Por lo que, comparado con Anfotericina B desoxicolato, el tiempo que permanece en el torrente sanguíneo es menor y su distribución en los tejidos es mayor, predominantemente en hígado, bazo, pulmones, y menor en corazón, riñón y sistema nervioso central.

Anfotericina B liposomal

Se aprobó por primera vez en Irlanda en 1989 y en EU por la FDA hasta 1997. Es una formulación que consta de una vesícula unilamelar, es la única formulación verdaderamente liposomal y se trata de un polvo liofilizado que debe ser reconstituido antes de su administración intravenosa. Debido a su pequeño tamaño y a su carga negativa, la vesícula unilamelar de Anfotericina B liposomal evita el reconocimiento por el sistema fagocítico mononuclear. Es por eso, que una sola dosis resulta en una Cmax más alta que la Anfotericina B desoxicolato y con una mayor AUC. Las concentraciones en tejido en pacientes que reciben esta formulación tienden a presentar una concentración mayor en hígado y bazo y menor en riñones y pulmón. Por el tamaño pequeño y la carga negativa, la Anfotericina B liposomal desvía la respuesta normal de los macrófagos de

una respuesta TLR-2 a una TLR-4, dando como resultado una disminución en las citocinas proinflamatorias y por lo tanto una disminución en la reacción relacionada a la infusión.

Anfotericina B dispersión coloidal

Fue aprobada para su uso en UK en 1994 y por la FDA en EU en 1996. Sin embargo, se suspendió su manufactura en noviembre 2011 y no se sabe cuándo volverá a salir al mercado. Consiste en una combinación 1:1 de Anfotericina B y colesteril sulfato, lo que produce un metabolito natural de colesterol con una estructura altamente organizada. Dos moléculas de Anfotericina B unidas a dos moléculas de colesteril sulfato forman un tetrámero agregado dentro de un brazo en espiral formando una estructura similar a un disco con un diámetro aproximado de 122 nm y 4 nm de grosor.

Después de la infusión intravenosa, la Anfotericina de dispersión coloidal permanece intacta y es rápidamente removida de la circulación por las células del sistema fagocítico mononuclear, predominantemente por las células de Kupfer del hígado, bazo y médula ósea. Como resultado, menos cantidad del fármaco está disponible para unirse a LDL sanguínea y por lo tanto llega al riñón en menor cantidad. A diferencia de otras preparaciones lipídicas, Anfotericina B de dispersión coloidal produce una reacción inflamatoria similar a la Anfotericina B desoxicolato, por lo que las reacciones adversas relacionadas a la infusión son similares.⁵

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

La seguridad y el perfil de seguridad representa un tema que afecta la elección de la terapia antifúngica. La nefrotoxicidad es un efecto adverso frecuente en pacientes tratados con ABD, por lo que se han desarrollado las formulaciones lipídicas para limitar estos efectos sin disminuir la efectividad antifúngica. En varios estudios clínicos ABCL ha sido bien tolerada con solo una pequeña proporción (10-15%) de pacientes que experimentan efectos adversos.³

La administración de ABD puede ocasionar efectos adversos relacionados a la infusión en una gran proporción de pacientes (70%), estos efectos también se han reportado con el uso de ABCL, aunque la incidencia es menor con esta presentación, reportándose en 2% a 23%. La severidad de esta reacción también es menor con ABCL que con ABD, y esta reacción se presenta sólo durante los 2 a 3 días de iniciada la terapia.³

COSTOS DE LA TERAPIA

La selección del tratamiento también debe considerar los costos relacionados directa e indirectamente con el antifúngico elegido.

Se han realizado muchos análisis de farmacoeconomía con relación al uso de ABCL. Se reporta mayor ventaja en costo-eficacia para ABCL comparada con ABD en el ámbito hospitalario.³

ANTECEDENTES

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO EMPIRICO Y TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LAS INFECCIONES FÚNGICAS CLEAR

Muchos factores confunden la conducta, reproducibilidad e interpretación de los estudios prospectivos sobre el tratamiento con los diferentes agentes antifúngicos. En general, los estudios clínicos de agentes antifúngicos tienen relativamente pocos pacientes, o son de enfermedades micóticas poco frecuentes y la complejidad de las comorbilidades de los pacientes con enfermedades fúngicas invasoras es alta, además, los métodos de diagnóstico no permiten una identificación exacta en el curso temprano de la enfermedad. Por estas razones, algunos investigadores se han enfocado en el desarrollo de métodos diagnósticos innovadores para el estudio de las enfermedades fúngicas, como los biomarcadores y técnicas que no necesitan de un cultivo para identificar a los pacientes que necesitan tratamiento. Finalmente, a pesar del crecimiento de la población de riesgo y de nuevos agentes fúngicos patógenos, el estudio de los métodos de diagnóstico y tratamientos de las infecciones fúngicas es aún insuficiente.

La base de datos CLEAR (Collaborative Exchange of Antifungal Research) fue desarrollada a mediados de los 90's. Esta base de datos fue creada para entender la epidemiología y la experiencia clínica con el uso de Anfotericina B complejos lipídicos. Aunque Anfotericina B convencional ha sido considerada como el fármaco estándar en muchas de las micosis invasivas, su alta incidencia de toxicidad renal y otros efectos adversos asociados con su uso han dado lugar a una reevaluación de su posición como agente antifúngico de primera línea en el tratamiento de micosis invasivas. Debido al mecanismo de acción de Anfotericina B de complejos lipídicos, puede considerarse que su uso es benéfico en el tratamiento de infecciones fúngicas cuando hay disfunción renal, convirtiéndola en el tratamiento de segunda línea si se presenta toxicidad renal.

La base de datos CLEAR cuenta con datos de eficacia y seguridad renal de 3514 pacientes tratados con Anfotericina B de complejos lipídicos de 1996 a 2000 en más de 160 instituciones de salud en EU y Canadá. Nos brinda una única oportunidad de examinar varios aspectos de la terapia con Anfotericina B complejos lipídicos en diferentes escenarios clínicos con varias infecciones fúngicas.⁶

De los 3514 pacientes incluidos en este estudio, 548 fueron niños y adolescentes de 0 a 20 años de edad, esta es la serie más grande en pacientes pediátricos tratados por infección fúngica invasiva. Todos los pacientes incluidos fueron oncológicos o habían recibido trasplante de médula ósea, de cordón umbilical o de órgano sólido, y fueron tratados con ABCL para tratamiento de infección documentada o sospechada. La mayoría de los pacientes tuvieron mala respuesta al tratamiento con terapia antifúngica convencional, y casi la mitad de ellos tuvieron neutropenia al inicio del tratamiento. De los 548 pacientes, 300 (54.7%) fueron receptores de trasplante y 393 (71.7%) recibieron uno o más nefrotóxicos de manera concomitante. *Candida* y *Aspergillus* fueron los organismos aislados con mayor frecuencia en pacientes con IFI probable o probada. La curación completa o parcial se documentó en 54.9% de los pacientes. Hubieron pocos efectos

adversos en la función renal. La elevación de creatinina de más de 1.5 veces con respecto a la basal fue de 24.8%. Por lo que se concluye que la eficacia y seguridad del uso de ABCL para el tratamiento de la IFI en niños y adolescentes es adecuada.⁶

En un estudio realizado en España en el que se incluyeron 93 pacientes, la mayoría de los cuales presentaban enfermedades hematológicas demostró que la administración de formulaciones lipídicas de Anfotericina B resultó en un 60% de menor incidencia de nefrotoxicidad comparado con el uso de Anfotericina B Desoxicolato. Más aún, los niveles de creatinina sérica, disminuyeron durante el tratamiento con ABCL.

La severidad de los efectos relacionados con la infusión con ABCL es de leve a moderada y se presentan generalmente por 2 a 3 días después de iniciado el tratamiento.

Con respecto a los costos, Kuit et al determinaron los costos del uso de ABCL y ABL. Otro reporte indica mayor ventaja con el uso de ABCL comparada con ABD.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestra Institución hay pacientes con patologías complejas que requieren de atención multidisciplinaria. Como parte de su enfermedad principal pueden requerir de tratamientos tóxicos o son pacientes graves que tienen mayor posibilidad de alteración renal o hepática. En determinado momento de su evolución algunos requieren de tratamiento antifúngico, aun cuando está descrito que las formulaciones lipídicas de anfotericina b son menos toxicas no se ha hecho un estudio en los pacientes de nuestra institución.

A causa de esta problemática surge la necesidad de investigar la incidencia de los efectos adversos asociados al uso de ABD en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son y con qué frecuencia se presentan los efectos adversos con la administración de Anfotericina B desoxicolato en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

En la última década, las infecciones fúngicas han incrementado en la población pediátrica y han incrementado aún más en los pacientes inmunocomprometidos, muchos de estos pacientes son quienes han sido sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, al ser nuestro hospital un hospital de tercer nivel y centro de referencia en nuestro país, en donde se atiende a pacientes con patologías que comprometen su sistema inmune, es frecuente que cursen con infecciones fúngicas, considero que es importante determinar la incidencia de los efectos adversos relacionados con el uso de Anfotericina B desoxicolato al ser este fármaco el de primera línea para el tratamiento de las infecciones fúngicas.

Sin embargo las tasas de efectos colaterales son sumamente elevadas por lo que se desarrollaron las preparaciones lipídicas de anfotericina b, las cuales tienen una tasa menor de efectos colaterales. En nuestra institución se ha utilizado la anfotericina b de complejo lipídicos, sin que tengamos un registro de efectos colaterales y sin que hayamos evaluado si en nuestros pacientes realmente es benéfico su utilización.

OBJETIVOS

Primario

- Comparar la frecuencia efectos adversos que se presentan con las diferentes formulaciones de Anfotericina B disponibles en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Secundario

- Evaluar las patologías que se relacionan con mayor frecuencia con el desarrollo de efectos adversos con la administración de Anfotericina B Desoxicolato.
- Describir el día post inicio del tratamiento en que se presentan los efectos adversos.
- Describir la frecuencia con que fue necesario suspender o cambiar el tratamiento inicial en pacientes que presentaron efectos adversos.

MÉTODOS

Diseño del Estudio

Estudio de cohorte retrospectiva

Período del Estudio

De enero 2014 a diciembre 2014

Población

Se revisaron los expedientes de pacientes que fueron hospitalizados y a quienes se les administró anfotericina B en las presentaciones disponibles en la institución debido a sospecha de infección fúngica invasora.

Las variables recolectadas fueron edad, sexo, patología de base, motivo por el que se inició terapia antifúngica, efectos adversos asociados al uso de anfotericina B, día en el que se presentó el efecto adverso, número de casos que ameritaron cambio de presentación de antifúngico (de ABD a ABCL), determinar si se trata de infección fúngica posible, probable, comprobada y como se realizó el diagnóstico (cultivo, examen directo, examen histopatológico, biomarcador, imagen), días de administración de antifúngico, desenlace clínico.

Criterios de Inclusión

Pacientes hospitalizados que hayan recibido más de tres dosis de Anfotericina B Desoxicolato o de complejos lipídicos.

Expediente clínico que cuente con todos los datos necesarios para realizar el estudio.

Criterios de Exclusión

Que los datos del expediente estén incompletos

Que los pacientes hayan recibido menos de tres dosis de ABD.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Recolección de datos

Se realizó una base para la recolección de datos en EPIDATA versión 3.1.

Los datos fueron recolectados de los expedientes clínicos de los pacientes que recibieron tratamiento con antifúngico por sospecha de infección fúngica ya fuera con Anfotericina B desoxicolato o con Anfotericina B de complejos lipídicos.

Una vez que se recabaron los datos, se excluyeron los pacientes cuyos expedientes clínicos no tenían los datos completos que fueran necesarios para el presente estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 15.0 para Windows.

Se analizaron frecuencia, media en las variables de edad y sexo. Se realizaron tablas de contingencia, y se analizaron los resultados con Fisher.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Se determinará con base en la fecha de nacimiento obtenida del expediente clínico	Cuantitativa	Años
Sexo	proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina	Se obtendrá el dato del expediente clínico	Cualitativa	Masculino Femenino
Patología de base	Alteración del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa	Se obtendrá esta información del expediente clínico, con base en el diagnóstico que se ha dado al paciente al momento de su ingreso o durante el período que se le estudie.	Cualitativa	No aplica
Comorbilidad	Se refiere a dos conceptos: 1. La presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario. 2. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales	Se determinará con base en lo reportado en el expediente clínico	Cualitativa	No aplica
Efecto adverso relacionado a la infusión	Es la respuesta a un medicamento	Se obtuvieron los datos del expediente	Cualitativa/Cuantitativa	Aparecieron: Si/No

	durante su infusión y que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para el tratamiento de enfermedad fúngica	clínico. Se consideraron como tal, fiebre, escalofríos, hipotensión arterial vómitos y/o náuseas que se hayan presentado al inicio, durante o al completar la infusión		
Toxicidad renal	perturbaciones en el comportamiento fisiológico de los riñones que en pueden ocasionar lesiones graves relacionadas con el uso en este caso de Anfotericina B desoxicolato	Se determinó si existió dicha toxicidad con base en los estudios de laboratorio que indican daño renal, incremento en el valor basal de creatinina, hipokalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia	Cualitativa	Se presentó: si/no
Hipokalemia	desequilibrio electrolítico, con un nivel bajo de potasio en la sangre	Se determinó su presencia con base en los resultados de laboratorio tomados durante el tiempo de tratamiento con ABD	Cuantitativa	mEq/l
Hipomagnesemia	Desequilibrio electrolítico con un nivel bajo de magnesio en la sangre	Se determinó su presencia con base en los resultados de laboratorio tomados durante el tiempo de tratamiento con ABD	Cuantitativa	mEq/L
Tiempo de presentación de la reacción adversa	Tiempo que transcurrió desde el momento en que inició la infusión de ABD hasta que se	Se determinó con base en los resultados de laboratorio tomados durante el tiempo de tratamiento con	Cuantitativo	Días

	presentaron los signos/síntomas de la reacción adversa, ya fuese relacionada a la infusión o nefrotoxicidad	ABD		
--	---	-----	--	--

RESULTADOS EN TABLAS

EDAD

La media de edad de sospecha de IFI y de inicio de antimicótico par ambas presentaciones fue de 7.1 años, similar a lo reportado en estudios previos donde la media es 9 años.

SEXO

La presentación con respecto al sexo fue predominantemente femenino con 69% y en el sexo masculino de 28%.

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	9	28
Femenino	22	69
Total	31	100

PATOLOGIAS DE BASE

Patología de base	No. de casos
Neoplasia hematológica	13
Neoplasia sólida	7
Cardiopatías	1
Otras	9
Previo sano	1
Total	31

PACIENTES QUE AMERITARON CAMBIO DE ANTIFÚNGICO

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
VALIDOS SI	15	46.9
NO	16	50
TOTAL	31	100

DIAS QUE TRANSCURRIERON PREVIOS AL CAMBIO DE FORMULACIÓN DE ANFOTERICINA B

	PRESENTACIÓN DE ANFOTERICINA B	N	MEDIA
DIAS AL CAMBIO DE ANTIFUNGICO	ABD	15	4.93
	ABCL	NA	

EFFECTOS ADVERSOS

ESCALOFRIOS

		ESCALOFRIOS		TOTAL
		SI	NO	
PRESENTACIÓN DE ANFOTERICINA B	ABD	4	20	24
	ABCL	0	7	7
TOTAL		4	28	31

FIEBRE

		FIEBRE		TOTAL
		SI	NO	
PRESENTACIÓN DE ANFOTERICINA B	ABD	5	19	24
	ABCL	1	6	7
TOTAL		6	25	31

TOXICIDAD RENAL

		TOXICIDAD RENAL		TOTAL
		SI	NO	
PRESENTACIÓN DE ANFOTERICINA B	ABD	10	14	24
	ABCL	0	7	7
TOTAL		10	21	31

HIPOTENSIÓN

				TOTAL
		SI	NO	
PRESENTACIÓN DE ANFOTERICINA B	ABD	10	14	24
	ABCL	0	7	7
TOTAL		10	21	31

HIPOKALEMIA

		HIPOKALEMIA		TOTAL
		SI	NO	
PRESENTACIÓN DE ANFOTERICINA B	ABD	10	14	24
	ABCL	0	7	7
TOTAL		10	21	31

HIPOMAGNESEMIA

		HIPOMAGNESEMIA		TOTAL
		SI	NO	
PRESENTACIÓN DE ANFOTERICINA B	ABD	3	21	24
	ABCL	0	7	7
TOTAL		3	28	31

HIPOFOSFATEMIA

		HIPOFOSFATEMIA		TOTAL
		SI	NO	
PRESENTACIÓN DE ANFOTERICINA B	ABD	4	20	24
	ABCL	0	7	7
TOTAL		4	27	31

AUMENTO DE LA CREATININA

Presentación de anfotericina	SI	Total
AMB-d	23	23
ABCL	5	5
Total	28	28

EFFECTOS COLATERALES CON DOS PRESENTACIONES DE ANFOTERICINA B

Variable	ABD	ABCL	OR IC 95%	P (IC)
Escalofríos	4	0	0.552	0.708-0.997
Fiebre	5	1		
Toxicidad renal	10	0	0.66	0.416-0.818
Hipotensión	4	0	0.552	0.708-0.997
Hipokalemia	10	0	0.66	0.416-0.818
Hipomagnesemia	3	0	1	0.752-1.018
Hipofosfatemia	4	0	0.550	0.697-0.997
Aumento de la creatinina dos veces el valor basal	0	0		-

DISCUSION

El tratamiento de la infección fúngica en los niños, se basa principalmente en estudios obtenidos de adultos. Los estudios que se han hecho en pacientes pediátricos tienen muchos factores limitantes, empezando porque no hay estudios comparativos entre ABCD y ABCL, en niños, adicionalmente a excepción del estudio CLEAR el tamaño de la muestra había sido pequeña. Nuestro estudio es comparativo pero tiene la debilidad del tamaño de la muestra, por lo que solo es posible ver las tendencias, pero sin tener una conclusión fuerte basado en pruebas estadísticas de hipótesis.

En el presente estudio podemos observar que la edad más frecuente de presentación de IFI fue a los 7 años, lo que coincide con lo reportado en el estudio CLEAR, que menciona que la edad media es de 9 años. No se ha descrito la edad en la que es más frecuente la presentación de efectos adversos en niños, sólo que estos son más frecuentes en la edad adulta.

La patología de base que se observó con mayor frecuencia fue la de etiología hemato-oncológica, lo que se observa en otro tipo de estudios como en CLEAR, en donde los pacientes incluidos fueron sometidos a trasplante de médula ósea. Es de esperarse puesto que son los pacientes que más afectada tienen la inmunidad innata, hacen neutropenia prolongada y son expuesto a antimicrobianos de amplio espectro, todos estos factores de riesgo para infección fúngica.

En el caso de nuestro estudio no hubo infecciones fúngicas invasoras, solo hubo de mucosas y la mayor parte de las veces la prescripción de anfotericina b fue en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre persistente al 4-6 día de tratamiento con antibióticos de amplio espectro. No se puede hablar que haya sido una micosis posible o probable debido a que no cumplía la definición de la EORCT.

De los pacientes estudiados, 25.5% presentaron intolerancia a la formulación convencional, en el presente estudio, 46.9 ameritaron el cambio de antifúngico de ABD a ABCL por la presencia de efectos adversos, y sólo un paciente tenía enfermedad renal subyacente, por lo que se administró desde el inicio de la terapia antifúngica ABCL, con adecuada tolerancia.

Se puede apreciar que en el presente estudio cuando se prescribió ABCL como primera línea de tratamiento, no se presentaron efectos adversos ni fue necesario cambiar la presentación de ABCL a otro antifúngico. Sin embargo no hubo diferencia estadística, probablemente por las características de la muestra, pues sólo 7 pacientes iniciaron tratamiento de primera línea con este antifúngico. Lo que permite abrir o continuar con la captura de datos, con el fin de que la muestra sea más grande y así, con una muestra más representativa poder comparar los efectos adversos con ambas presentaciones. Así como determinar los factores de riesgo que tienen los pacientes para presentar efectos adversos tanto relacionados con la infusión como la toxicidad renal.

Con respecto a la falla renal con incremento en la creatinina sérica, esta no pudo determinarse en nuestro estudio, a pesar de que 10 de los pacientes (41.6%) que recibieron ABD presentaron toxicidad renal, ninguno presentó elevación de dos veces el valor basal de la creatinina que es la definición que toma la mayor parte de los estudios, en cambio nosotros también consideramos toxicidad renal la afección sobre túbulos renales. Lo alteración reportada con mayor frecuencia fue la hipokalemia, la cual es el desequilibrio electrolítico más frecuente reportado en la literatura.

De los pacientes que ameritaron cambio de antifúngico, los efectos adversos se presentaron en promedio a los 4 días posteriores al inicio de ABD. Herbrecht et al realizaron un estudio retrospectivo en el que se administró ABCL en 46 niños con inmunosupresión, 83% presentaron pocos efectos adversos y no fueron significativos, por lo que no ameritaron cambio de antifúngico. En nuestro estudio podemos observar que de los pacientes que recibieron ABCL de primera línea, ninguno ameritó cambio de antimicótico.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que la terapia empírica con Anfotericina B es piedra angular en el tratamiento de las infecciones fúngicas, sin embargo la presentación de la misma, sobre todo la Anfotericina B Desoxicolato ha sido relacionada con mayor número de efectos adversos tanto relacionados a la infusión como con toxicidad renal, por lo anterior se han desarrollado las presentaciones lipídicas. De estas, con la que contamos en el hospital es la Anfotericina B de complejos lipídicos, que por sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, se ha relacionado con una disminución de los efectos adversos antes mencionados.

En realidad existen pocos estudios en población pediátrica que comparan la presentación de efectos adversos con las presentaciones disponibles en nuestro hospital, sin embargo de los estudios realizados concluyen que la presencia de estos efectos disminuye hasta en más del 80% con el uso de la presentación de complejos lipídicos, y en los casos en los que se presenten dichos efectos, estos son menos severos que con los presentados con la presentación convencional.

En el presente estudio pudimos observar que un considerable porcentaje de pacientes presentaron efectos adversos incluyendo los relacionados a la infusión y otros como la tubulopatía con disminución en la concentración sérica de potasio, magnesio y fósforo, sin embargo el tamaño de la muestra fue poca, por lo que considero que es necesario continuar con el estudio, con el fin de ampliar el conocimiento de los efectos adversos y evaluar la posibilidad de cambio en la terapia antifúngica de primera línea empleada hasta el momento actual en nuestro hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1 Efficacy and Safety of Amphotericin B Lipid Complex in 548 Children and Adolescents with Invasive Fungal Infections. Joseph M, Wiley, MD, Nita L. Seibel, MD. and Thomas J. Walsh, MD. *Pediatr Infec Dis J* 2005;24: 167-174.

2 Antifungal Therapy in Children with Invasive Fungal Infections

3 Ben De Pauw, et al, *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15; 46 (12): 1813-1821

4 Matteo Bassetti et al, *Clin Drug Investig* 2011; doi 1-11

5 Richard J. Hamill, *Drugs* 2013, 73:919-934. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. Richard J. Hamill *Drugs* 2013, 73: 919-934

6 Peter G. Pappas, *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:S379-83 Amphotericin B lipid Complex in the Treatment of Invasive Fungal Infections: Results of the Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR), an Industry-Supported Patient Registry. Peter G, Pappas