

Serie

# Infecciones Micóticas

## **Tratamiento de las Reacciones Adversas Asociadas con la Anfotericina B en Complejo Lipídico**

Expert Opinion on Drug Safety  
9(1):139-147, Ene 2010

Comentario crítico  
Dr. Pablo G. Scapellato



# Tratamiento de las Reacciones Adversas Asociadas con la Anfotericina B en Complejo Lipídico

La anfotericina B en complejo lipídico es un preparado muy eficaz para el tratamiento de diferentes infecciones micóticas. La identificación y el tratamiento de las reacciones adversas relacionadas con la infusión de la anfotericina B en complejo lipídico son fundamentales ya que el número de pacientes que requiere este tratamiento es cada vez mayor y que el espectro de las micosis invasivas es cada vez más amplio.

## Introducción

En comparación con los preparados convencionales de anfotericina B, las fórmulas lipídicas se asocian con menor toxicidad y con mejor distribución tisular. La anfotericina B en complejo lipídico (ABCL) es un preparado muy eficaz en numerosas infecciones micóticas, entre ellas, aspergilosis, zigomicosis, fusariosis y candidiasis. Asimismo, la ABCL en dosis de 5 mg/kg/día es útil para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en los pacientes inmunosuprimidos que no responden o no toleran los preparados convencionales de anfotericina B.

Diversos trabajos clínicos revelaron que la ABCL es significativamente menos nefrotóxica que la anfotericina B convencional, un aspecto de máxima importancia porque permite preservar la funcionalidad renal y mejorar la supervivencia de los pacientes gravemente enfermos con infecciones fúngicas invasivas. Por lo general, la ABCL es bien tolerada; los efectos adversos son leves a moderados. Las reacciones adversas relacionadas con la infusión (RAI), como la fiebre y los escalofríos, son las manifestaciones más comunes y habitualmente aparecen al inicio de la terapia. La frecuencia disminuye en las infusiones posteriores. Estos efectos adversos no limitan la dosis y se controlan fácilmente con la premedicación o con cambios en la duración de la infusión.

En la presente revisión, los expertos proporcionan recomendaciones para el tratamiento de las RAI en el contexto del tratamiento con la ABCL; hacen especial hincapié en su prevención y en el tratamiento de las elevaciones transitorias de la creatinina en plasma.

## Estrategia de la búsqueda y criterios de selección

Los autores identificaron los artículos correspondientes a partir de una búsqueda en PubMed. Las recomendaciones para el tratamiento óptimo de los eventos adversos asociados con la ABCL y el algoritmo sugerido (Figura 1) se basaron en la revisión de la literatura y en la experiencia del comité de expertos, integrado por profesionales de diversos centros del Reino Unido.

## Tratamiento de las RAI

La incidencia de fiebre y de escalofríos en relación con la infusión de la ABCL es menor que la referida con la anfotericina B convencional. Las reacciones son más comunes luego de las primeras infusiones y disminuyen en frecuencia con las aplicaciones posteriores. Estas RAI tam-

bién aparecen con otros preparados lipídicos del fármaco. Las RAI probablemente obedezcan a la liberación de citoquinas proinflamatorias –interleuquina 1 y factor de necrosis tumoral alfa– por las células mononucleares. Estos mediadores ocasionarían cambios en el control hipotalámico de la fiebre. Se han propuesto diversas estrategias para disminuir la incidencia de estas reacciones.

## Premedicación

Los corticoides, los antiinflamatorios no esteroideos, la aspirina, el paracetamol, el dantroleno y los analgésicos narcóticos son algunas de las opciones de premedicación destinadas a reducir la frecuencia de las RAI. Sin embargo, los esquemas utilizados varían considerablemente y hasta hace poco no se disponía de información precisa sobre la eficacia de estas estrategias.

Dos amplios estudios recientes analizaron este aspecto en particular. El primero de ellos fue una investigación prospectiva que evaluó la utilidad de la premedicación con hidrocortisona para evitar las RAI en los pacientes tratados con ABCL. En el estudio se incluyeron todos los pacientes con cáncer que recibieron el antimicótico en el transcurso de 18 meses. Los sujetos fueron pretratados con 100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa, 15 a 30 minutos antes de cada infusión de la ABCL. Durante el estudio se aplicaron 275 ciclos, con una dosis promedio de 930.6 mg. El 16% de las aplicaciones se asoció con RAI, ninguna de ellas de gravedad. La mayoría apareció después de la primera infusión; la incidencia se redujo considerablemente en las infusiones posteriores, con una disminución del índice por ciclo al 2.9%. No se registraron diferencias significativas en la frecuencia de las reacciones entre los pacientes que recibieron ABCL por primera vez y aquellos que habían sido tratados con el fármaco con anterioridad (17.2% en comparación con 15.5% por ciclo y 4.1% respecto de 2.9% por infusión, respectivamente;  $p = 0.231$ ). Tampoco se encontraron diferencias importantes en relación con la dosis del fármaco (100, 200 o  $\geq 300$  mg) en la primera infusión. El análisis de variables múltiples reveló que el sexo femenino, la neutropenia y la menor edad fueron factores predictivos de las RAI. Los resultados en conjunto sugieren que la administración de hidrocortisona antes de la infusión de la ABCL sería particularmente útil para reducir la frecuencia de estas manifestaciones.

En un análisis retrospectivo de minimización de costos para la ABCL y para la anfotericina B liposomal (ABL) (dosis promedio diaria de 4.3 mg/kg en ambos casos), el 89% y el

88% de los pacientes, respectivamente, fueron pretratados con paracetamol, difenhidramina o ambos 30 minutos antes de la infusión de la anfotericina. El ibuprofeno, la hidrocortisona y la petidina fueron otros fármacos utilizados. Se comprobó menor índice de RAI en los pacientes tratados con la ABCL, en comparación con aquellos que recibieron la ABL (11% respecto de 24%). Sin embargo, señalan los autores, la diferencia no fue significativa.

Diversos trabajos sugirieron que la premedicación con corticoides o antihistamínicos, luego de una primera RAI con la ABCL, evita reacciones adversas en las próximas infusiones. En un estudio que abarcó 64 pacientes inmunosuprimidos, con neoplasias hematológicas, 7 sujetos tuvieron reacciones febriles y, en 5 de ellos, el tratamiento debió ser interrumpido. En consecuencia, se indicó premedicación en todos los participantes con antecedente de RAI con la anfotericina B convencional; esta estrategia evitó nuevas reacciones.

En otro trabajo, la premedicación con dosis bajas de corticoides, con paracetamol o petidina también fue eficaz para evitar las RAI con la ABCL en dosis de 5 mg/kg/día.

La información en conjunto sugiere que la premedicación con hidrocortisona, difenhidramina, petidina o paracetamol antes de la infusión de la ABCL en dosis  $\leq$  3 mg/kg/día reduce considerablemente el riesgo de RAI.

### **Puntos clave y recomendaciones**

Las RAI con la ABCL por lo general son leves o moderadas (C III); son más comunes durante la primera infusión y habitualmente desaparecen en las infusiones posteriores (C III). Todos los pacientes deben ser rigurosamente evaluados (D IV) y pretratados con 50 mg de hidrocortisona y 10 mg de clorfeniramina 15 a 30 minutos antes de la primera infusión de la ABCL (C III).

En los pacientes que no presentaron RAI, el mismo esquema de premedicación debe indicarse en la infusión siguiente; en las aplicaciones posteriores, la premedicación podría consistir solo en 10 mg de clorfeniramina (C III).

Los pacientes que presentaron RAI después de la primera o segunda infusión de ABCL deben ser tratados con 50 mg de hidrocortisona y 50 mg de petidina (C III). Antes de la segunda infusión de la ABCL, todos deben ser pretratados con 50 a 100 mg de hidrocortisona y 10 mg de clorfeniramina, 15 a 30 minutos antes de la infusión (C III). Todos los pacientes deben recibir previamente 325 mg de paracetamol y 10 mg de clorfeniramina antes de las próximas infusiones (C III).

### **Índice de infusión. Puntos clave y recomendaciones**

La frecuencia de las RAI puede reducirse mediante la reducción de la velocidad de infusión a 4 horas. La ABCL debería ser infundida a 2.5 mg/hora (B II); el enfermo debe ser estrictamente controlado durante la infusión (D IV) y ante la aparición de fiebre o de escalofríos, la velocidad de infusión debe reducirse a un índice de 1.6 mg/hora (en 3 horas; C III).

### **Momento de la administración. Agitación del frasco de infusión**

En los pacientes tratados con corticoides por otros motivos, la infusión de la ABCL debe realizarse poco después de la

administración del corticoide con la finalidad de reducir el riesgo de RAI y la necesidad de pretratamiento con corticoides (D IV). En la medida de lo posible, la infusión debe realizarse durante el día por la mayor disponibilidad de profesionales para atender al paciente (D IV).

Con la finalidad de que la dosis de infusión se mantenga constante, el envase debe agitarse suavemente durante la aplicación, especialmente cuando las infusiones son lentas (D IV). Sobre la base de lo señalado, los autores proponen un algoritmo para el tratamiento de las RAI (Figura 1).

### **Preservación de la función renal**

La deshidratación es el principal factor de riesgo de aparición de efectos adversos renales en el contexto del tratamiento con anfotericina B y con las fórmulas lipídicas. Por lo tanto, todos los pacientes deben ser correctamente hidratados antes de la infusión y después de esta. La rehidratación por vía oral parece similar en eficacia a la vía intravenosa, en términos de la prevención del daño glomerular, pero más útil para evitar la hipopotasemia en los individuos tratados con anfotericina B convencional. Todos los pacientes que reciben ABCL deben ser correctamente hidratados antes de la infusión y después de esta para mejorar la función renal (C III).

### **Monitorización de la función renal**

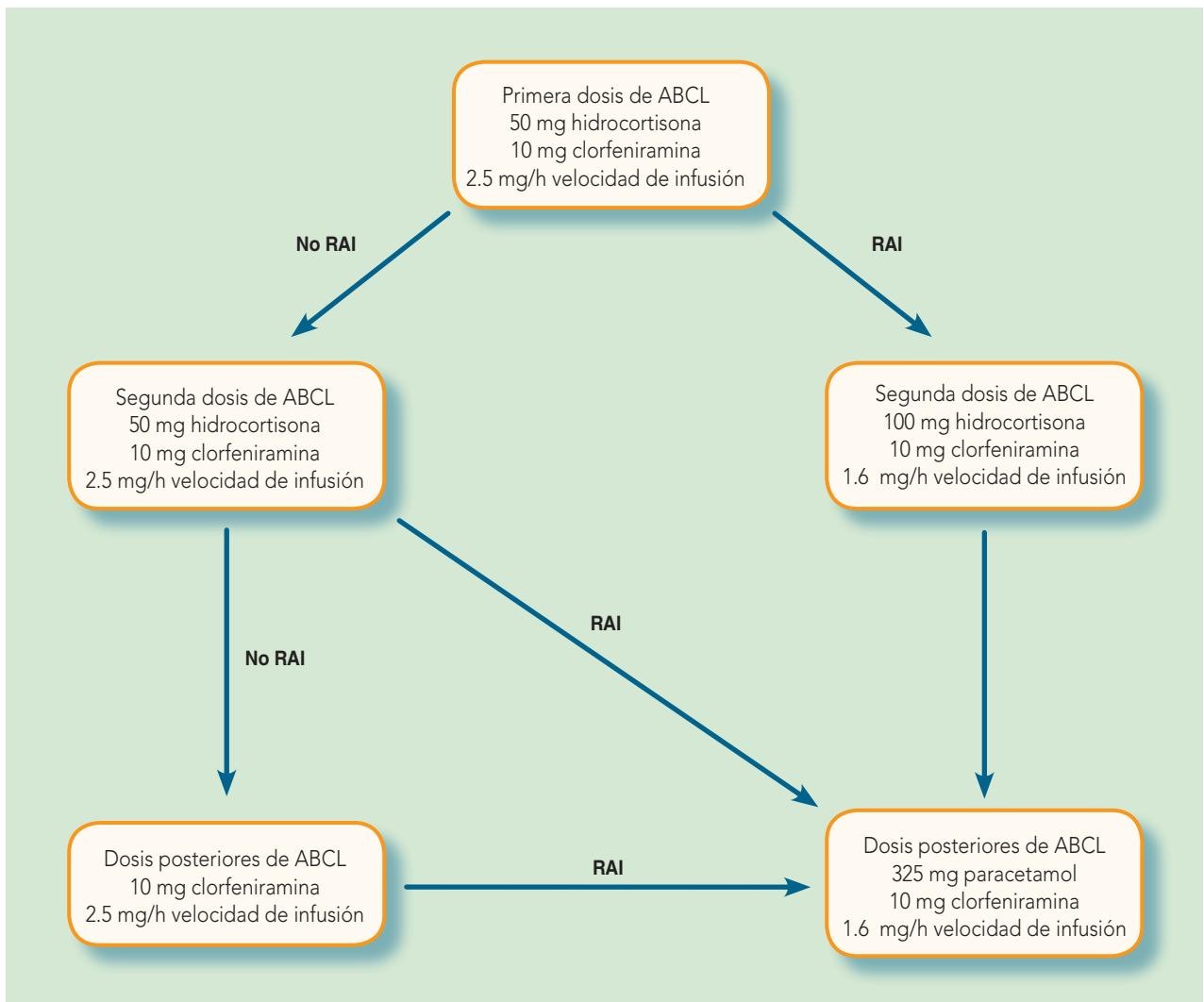
Los trabajos clínicos revelaron que los preparados lipídicos de anfotericina B son menos nefrotóxicos que la anfotericina B convencional. Además, una revisión sistemática demostró que las preparaciones lipídicas mejoran la supervivencia y conservan la función renal en los pacientes muy graves con infecciones fúngicas sistémicas. Sin embargo, incluso estos preparados pueden asociarse con daño renal. La revisión de 3514 sujetos incluidos en la base de datos CLEAR reveló una duplicación de los valores de la creatinina y aumento de la creatinina  $\geq$  2.5 mg/dl en el 13% y en el 12%, respectivamente, de los sujetos tratados con ABCL.

La monitorización de la función renal debe efectuarse antes del tratamiento y durante este (B II), especialmente en los pacientes que reciben otros fármacos nefrotóxicos (B II) y en aquellos con daño renal previo. Los pacientes con trastornos de la función hepática deben ser controlados cuidadosamente; cuando la función se deteriora debe considerarse la interrupción del tratamiento (B II). La concentración de creatinina puede aumentar transitoriamente después de la terapia con la ABCL y estabilizarse luego de las primeras infusiones. El aumento, por lo general, es transitorio y no motiva la interrupción del tratamiento (C III). Luego de las infusiones, la concentración de creatinina debe monitorizarse diariamente (C III). Cuando los niveles basales están alterados y cuando los aumentos son más importantes debe considerarse la modificación del tratamiento (D IV).

El comité de expertos propone controles periódicos para conocer el grado de cumplimiento de las recomendaciones y determinar si este se asocia con la reducción de la incidencia de las RAI.

### **Conclusiones**

Los pacientes inmunodeprimidos tienen una alta mortalidad y morbilidad secundaria a las infecciones fúngicas



**Figura 1.** Algoritmo del comité de consenso sobre premedicación y velocidad de infusión para reducir el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la infusión (RAI), secundarias a la infusión de anfotericina B en complejo lipídico (ABCL).

Todas las reacciones adversas relacionadas con la infusión deben ser controladas con 50 mg de hidrocortisona y 50 mg de peptidina.

invasivas. La nefrotoxicidad asociada con la anfotericina B motivó la creación de preparados menos tóxicos, como la ABCL, que ha resultado eficaz contra un amplio espectro de hongos y, además, es bien tolerada. Las RAI son los efectos adversos más frecuentes, pero, en general, son controlables con la premedicación y con la reducción de la velocidad de infusión. Originalmente se consideró que los nuevos agentes antifúngicos –equinocandinas y drogas

del grupo de los azólicos– reemplazarían a los fármacos tradicionales, un fenómeno que en la práctica no ocurrió. El número de pacientes inmunocomprometidos es cada vez mayor y el espectro de los patógenos, cada vez más amplio. Algunas micosis, por ejemplo, la mucormicosis, solo responden a la anfotericina B o al posaconazol. Por lo tanto, los preparados lipídicos son cada vez más necesarios, concluyen los expertos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siic.salud.com

## Comentario crítico

# Tratamiento de la meningitis criptocócica: ¿Cómo abordamos los efectos adversos de la medicación?

## Dr. Pablo G. Scapellato

Médico infectólogo. Jefe de la Unidad de Infectología del Hospital D. F. Santojanni. Profesor Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Fundación Favaloro, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Si bien la incidencia de enfermedades marcadoras en los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido en los últimos años, de la mano del diagnóstico temprano y el acceso a la terapia antirretroviral, en América Latina el diagnóstico de la enfermedad por VIH se suele efectuar tardíamente, con frecuencia en el contexto de alguna afección marcadora. La meningitis criptocócica es una de las enfermedades marcadoras micóticas diagnosticadas más habitualmente, luego de la candidiasis esofágica y de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Se estima que la criptococosis asociada con el VIH produce 150 000 a 200 000 muertes anuales, la mayor parte de ellas en el África subsahariana.<sup>1</sup>

La meningitis criptocócica es un cuadro que requiere de una rápida y compleja intervención médica, basada en el inicio del tratamiento antimicótico específico, el abordaje de la hipertensión endocraneal —que puede requerir de punciones evacuadoras reiteradas o, incluso, de una derivación ventricular externa— y el inicio de la terapia antirretroviral entre las 4 y 6 semanas del diagnóstico.

La terapia antimicótica específica requiere de 3 fases: la inicial, de inducción, con una duración de al menos 2 semanas; la de consolidación, que ocurre luego de que se logra esterilizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) y dura unas 8 semanas, en la que es posible el pasaje a la vía oral con fluconazol, y la de mantenimiento, que se extiende hasta la recuperación inmunológica.<sup>2</sup>

El tratamiento antimicrobiano que mejores resultados ha demostrado consiste en la combinación de anfotericina y 5-fluocitosina (5FC). Day y col. llevaron adelante un estudio

prospectivo sobre 299 pacientes que fueron aleatorizados en 3 grupos que recibieron tratamiento con anfotericina B (AMB) sola, combinada con fluconazol o con 5FC; el grupo que recibió la combinación AMB/5FC presentó menos mortalidad y mejor depuración de *Cryptococcus neoformans* del LCR.<sup>3</sup> Si bien la rama AMB/fluconazol tuvo menor mortalidad, esta no fue estadísticamente significativa.<sup>3</sup> Las recomendaciones actuales sugieren tratar la criptococosis meníngea en pacientes con VIH combinando distintas formulaciones de AMB con 5FC.<sup>1,2,4</sup>

En países en los que la 5FC no está disponible, como Argentina, la combinación de AMB con fluconazol, para la etapa de inducción, es una alternativa posible, aunque los datos que sostienen esta conducta son escasos.<sup>2,4</sup>

Los efectos adversos (EA) de las distintas formulaciones de AMB son una de las limitantes para el tratamiento específico de *C. neoformans*; se han diseñado diferentes estrategias para abordarlas.

Si bien las formulaciones lipídicas de AMB parecen presentar menor incidencia de EA que la AMB desoxicolato, estas producen cuadros similares.

Bicanic y col. analizaron una serie de 368 pacientes con VIH y criptococosis meníngea que fueron incluidos en ensayos clínicos en los que se usó AMB desoxicolato; encontraron que el 33% de los pacientes presentó anemia, el 5.6% hipopotasemia, el 9.5%, niveles de creatinina superiores a 220 µmol/l, en tanto que el 6% debió interrumpir la infusión del fármaco. En el estudio, la hidratación con solución salina y la reposición de electrolitos durante la infusión fueron útiles para minimizar la incidencia de hipopotasemia y disfunción renal.<sup>5</sup>

Craddock y col. efectuaron una extensa revisión de la información respecto de la forma de tratar o evitar los EA de las formulaciones lipídicas de AMB. Concluyeron que la premedicación con esteroides, la hidratación con solución salina o la disminución de la velocidad de infusión son medidas útiles para controlar la toxicidad de las formulaciones lipídicas de AMB.<sup>6</sup>

## Bibliografía

1. Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* 17:e334-e343, 2017.
2. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:291-322, 2010.
3. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, et al. Combination Antifungal Therapy for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med* 368:1291-1302, 2013.
4. Negroni R. Cryptococcosis. *Clin Dermatol* 30:599-609, 2012.
5. Bicanic T, Bottomley C, Loyse A, et al. Toxicity of Amphotericin B Deoxicolate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 59:7224-7231, 2015.
6. Craddock C, Anson J, Chu P, et al. Best practice guidelines for the management of adverse events associated with amphotericin B lipid complex. *Expert Opin Drug Saf* 9:139-147, 2010.