
COMENTARIOS SOBRE LA EFICACIA Y NEFROTOXICIDAD DE ANFOTERICINA B CONVENCIONAL E INTRALIPIDICA EN ADULTOS CON INFECCIÓN FÚNGICA SISTÉMICA Y COMPROMISO INMUNE

(Comments on the effectiveness and nephrotoxicity of conventional and intralipidic Amphotericin B in immunocompromised adults with fungal systemic infections)

Rodrigo Cruz Choappa.

Universidad de Valparaíso, Escuela de Medicina
Cátedra de Micología, Casilla 92V, Valparaíso, Chile

Palabras clave: Anfotericina B liposomal, eficacia, nefrotoxicidad

Key words: Liposomal Amphotericin B, efficacy, nephrotoxicity

RESUMEN

En base a una revisión bibliográfica sobre el uso de anfotericina B liposomal y convencional, se determinó la diferencia en la eficacia y en la nefrotoxicidad entre ellas. Todos los estudios incluyeron pacientes inmunodeprimidos, neutropénicos y/o portadores de cáncer con diagnóstico o alta sospecha de una infección fúngica sistémica. Para esta búsqueda se seleccionaron 9 estudios clínicos randomizados, doble ciego y un metaanálisis. Además se incluye un trabajo chileno en cohorte.

Ocho estudios muestran menor nefrotoxicidad en los pacientes tratados con Anfotericina B liposomal y 7 de los 10 estudios randomizados no muestran diferencias en la eficacia de estas drogas.

Las infecciones fúngicas sistémicas se han convertido en un problema serio y cada vez más frecuente entre pacientes inmunodeprimidos, transplantados y hospitalizados con factores de riesgo (1,2).

Una infección fúngica sistémica en pacientes de este tipo es grave, por lo que se requiere un tratamiento oportuno y eficaz para combatirlas y así evitar un final catastrófico.

Un antifúngico antiguo pero ampliamente utilizado en la actualidad es la Anfotericina B, antifúngico poliénico que se aisló por primera vez en el año 1956 a partir de *Streptomyces nodosus*. Convencionalmente se

ABSTRACT

Based on the revision of literature about the use of liposomal and conventional Amphotericin B, the difference in effectiveness and nephrotoxicity between them was determined. All studies included immuno-depressed, neutropenic patients and/or cancer carriers being diagnosed or highly suspected of a systemic fungal infection. In order to do this, nine randomised clinic studies, double blind and a metaanalysis were selected. Besides a Chilean report on cohorte is included. Eight studies revealed lower nephrotoxicity in patients treated with liposomal Amphotericin B whereas 7 out of 10 randomised studies showed no differences in the effectiveness of these drugs.

INTRODUCCION

ha administrado por vía endovenosa en suero glucosado al 5% con buena respuesta clínica (3), sin embargo, su administración se puede asociar con efectos adversos inmediatos, tales como fiebre, calofríos, náuseas, vómitos, cefalea, shock anafiláctico, arritmias, falla hepática etc. y reacciones adversas que se presentan después de administraciones repetidas de la droga (hipokalemia, hipomagnesemia, toxicidad medular), sin embargo, la toxicidad más temida y en la cual se han centrado la mayoría de los estudios sigue siendo la nefrotoxicidad, la cual puede ser transitoria o irreversible (4).

En la actualidad existen las formulaciones lipídicas de la

Anfotericina B, las cuales disminuirían estas reacciones adversas y en especial la nefrotoxicidad, sin embargo, son de mayor costo económico y difíciles de conseguir en nuestro país. Dentro de estas formulaciones destaca la Anfotericina B liposomal (AMBL-Ambiso-me®) con un 10% de Anfotericina en relación a los lípidos (5).

Existe en la actualidad una gran demanda para determinar el costo-eficacia de estas nuevas formulaciones y la toxicidad de cada una de ellas en relación a la Anfotericina B tradicional. Este es un problema que ha ido creciendo y estudiándose fuertemente en los últimos 10 años, debido a su impacto clínico y económico para el paciente y las instituciones que imparten salud.

Por tal motivo nos planteamos la pregunta: **¿Es la Anfotericina B liposomal más efectiva y menos nefrotoxica que la Anfotericina convencional en infecciones fúngicas sistémicas en pacientes inmunodeprimidos adultos?**

MATERIALES Y METODOS

Los estudios bibliográficos seleccionados debían cumplir con los siguientes requisitos para ser incluidos en este análisis.

Sujetos: pacientes adultos inmunodeprimidos, neutropénicos y/o portadores de cáncer con diagnóstico (cultivo en sangre de *Candida* u hongo filamentosos) o alta sospecha de infección fúngica sistémica. Se consideró de alta sospecha cuando un paciente presentó fiebre persistente a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro (Vancomicina, Amikacina).

Se comparó la eficacia y nefrotoxicidad entre pacientes tratados con Anfotericina B convencional (en glucosa al 5%) y la Anfotericina B liposomal (intralipídica al 20%) en dosis de 0.75-2 mg/kg día. La infusión del medicamento fue en 1-2 hrs.

Definición de eficacia: ausencia de síntomas y/o evidencia de infección fúngica sistémica, eliminación de la fiebre por tres días consecutivos.

Definición de nefrotoxicidad: decrecimiento de un 50% o más del clearance de creatinina o un incremento de 0,5mg/dl de la creatininemia desde el nivel basal. Se realizaron mediciones diarias.

Tipo de estudios: se seleccionaron solo ensayos clínicos randomizados doble ciego y metaanálisis de ensayos clínicos doble ciegos.

Estrategia de búsqueda: búsqueda de publicaciones en PubMed, Biblioteca Cochrane, Review of Medical and Veterinary Mycology, Revista Médica de Chile, literatura gris.

Resultado de la búsqueda: Se eligieron sólo los estudios clínicos que cumplieron con nuestros criterios y que compararan nefrotoxicidad y eficacia de la Anfotericina B lipo-

somal versus la convencional. Se encontraron **10** estudios extranjeros de los cuales **1** corresponde a un metaanálisis. Además se incluye una experiencia nacional (cohorte).

RESULTADOS Y ANALISIS CRITICO de los estudios seleccionados (resúmenes):

Se seleccionaron 10 estudios que cumplieran con las características para poder responder la pregunta formulada:

Estudio 1(6): año 1994-1995, TTO: dosis de 1mg/kg, 80% de los pacientes con tratamiento Empírico, los grupos fueron de 33(grupo 1) y 28 (grupo 2) pacientes. Edad promedio: 19 (2-62).

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Sin diferencias		0.44
Eficacia	Sin diferencias		< 0.05

Tanto en la nefrotoxicidad como en la eficacia el estudio revela que no existen diferencias entre ambos tratamientos, sin embargo, en la evaluación de la nefrotoxicidad este estudio cuenta con un P de 0.44, lo que no lo valida estadísticamente. Además cuenta con la limitación de haber incluido niños, lo cual hace difícil su comparación con el resto de los estudios.

Estudio 2(7): año 1995. 20 pacientes adultos por grupo (1 y 2). 75% de los tratamientos fue empírico. Abstract.

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Menor	Mayor	0.047
Eficacia	Sin diferencias		---

El estudio muestra que no existe diferencia en cuanto a la eficacia de los dos medicamentos, sin embargo los pacientes tratados con anfotericina B liposomal presentaron menor nefrotoxicidad, diferencia apoyada con un p de 0.047.

No se muestra el P al evaluar la eficacia y se recalca lo difícil de esta medición debido a que en su mayoría los tratamientos fueron empíricos.

Estudio 3(8): año 2000. 134 pacientes adultos divididos en 2 grupos. 59 pacientes con infección fúngica documentada.

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Menor	Mayor	0.0025
Eficacia	Sin diferencias		0.03

Este estudio demuestra que no existe diferencia en cuanto a eficacia entre las Anfotericinas, sin embargo, si la hay en lo referente a la nefrotoxicidad, la cual es menor en la liposomal. Es un estudio estadísticamente significativo.

Estudio 4(9): año 1999. El grupo 1 consto con 341 pacientes y el 2 con 342

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Menor	Mayor	
Eficacia	Sin diferencias		

Estudio con un n importante, con validez estadística que demuestra que la Anfotericina liposomal presentando la misma eficacia que la tradicional tiene a la vez menor nefrotoxicidad.

Estudio 5(10): año 2002. Metaanálisis de 3 ensayos clínicos (1149 pacientes adultos) donde se comparó las dos drogas.

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Menor	Mayor	0.003
Eficacia	Mayor	Menor	0.09

En este metaanálisis se demuestra con buena homogeneidad y validez estadística que la Anfotericina B liposomal, es más efectiva y menos nefrotoxica que la formulación convencional. Intervalo de confianza de 95%.

Estudio 6(11): año 1994. Dos grupos de 21 pacientes adultos. Ambos grupos recibieron antibióticos de amplio espectro.

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Menor	Mayor	0.001
Eficacia	Sin diferencias		< 0.005

Trabajo francés que no muestra diferencias en cuanto a eficacia de las dos drogas, pero si en la nefrotoxicidad, siendo menor en el caso de la liposomal. Estadísticamente valido.

Estudio 7(12): año 1992. 22 pacientes divididos en dos grupos, a los cuales se les administró las drogas del estudio.

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Menor	Mayor	0.001
Eficacia	Sin diferencias		0.009

Los resultados del trabajo coinciden en su gran mayoría con el resto de los estudios, sin embargo no describe el P ni otros test de significación estadística. Además presenta un n pequeño. Como trabajo único no puede ser considerado, pero dentro de una búsqueda sistemática puede ser valioso su aporte.

Estudio 8(13): año 2002. Se estudiaron 2 grupos de 17 pacientes adultos.

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Menor	Mayor	0.005
Eficacia	Mayor	Menor	0.053

Estudio cuyos resultados muestran con validez estadística que la Anfotericina B liposomal presenta menor nefrotoxicidad que la Anfotericina convencional.

Estudio 9(14): año 2002. 22 pacientes adultos (grupo 1) fueron tratados con Anfotericina convencional y 51 (grupo 2) con Anfotericina B liposomal. Promedio de edad: 33(16-68).

7. Pascual, B.; Ayestaran, A.; Montoro, J.B.; Olivera, J.; Estibalez, A.; Julia, A.; Lopez, A. (1995). Administration of lipid-emulsion versus conventional amphotericin B in patients with neutropenia. *Ann Pharmacother.* 29:1197-201

8. Blau, I.W. & Fauser, A.A. (2000). Comparative studies between conventional and liposomal amphotericin B in neutropenic patients with fever unknown origin and patients with systemic mycosis. *Mycoses* 43: 325- 332.

9. Walsh, T.J.; Finberg, R.; & Arndt, C. (1999). Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New England Journal of Medicine* 340:764-771

10. Johansen, H.K. & Gotzsche, P.C. (2002). Amphotericin B lipid soluble formulation versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia (Cochrane review). *Cochrane Database Syst. Rev.* Cd000329.

11. Caillot, D.; Reny, G.; Solary, E. ; Casanovas, O.; Chavanet, P.; Bonnotte, B.; Perello, L. et al., (1994). A controlled trial of the tolerance of amphotericin B infused in dextrose or in intralipid in patients with haematological malignancies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 33: 603- 613

12. Chavanet, P.Y.; Garry, L.; Charlier, N.; Caillot, D.; Kisterman, J.P.; D'Athis, M.; Portier, H. (1992). Trial of glucose versus fat emulsion in preparation of amphotericin for use in HIV patients with candidiasis. *Br.J.Med.* 305 : 921-925

13. Bodhe, P.V.; Kotvani, R.N.; Kirodian, B.G.; Kshirsagar, N.A. ; Pandya, S.K. (2002). Randomized, comparative phase III safety and efficacy study with conventional amphotericin B and liposomal amphotericin B in patients with systemic fungal infection. *Assoc. physicians India* 50:662-670

14. Philip, C.J.; Weat, L.J.; Gretchen, A. C.; Goldman, M. ; Lancaster, D.; Bamberger, D.; Powderly, W. et al. (2002). Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients AIDS. *Ann. Inter. Med.* 137:105-109

15. Schoffki, P.; Freund, M.; Wunder, R.; Kohne, CH. H. (1998). Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia of unknown origin: randomized study. *B.M.J.* 317:379-384

16. Hernandez, G.; Altermatt, F.; Bernucci, F. (2000). Uso de la Anfotericina B en mezcla lipídica: ¿previene la toxicidad de la droga en pacientes críticos?. *Revista Médica de Chile.* 128:1101-1107

17. Thompson, L. (1997). Anfotericina B: nuevas formas farmacéuticas. *Rev. Chil. Infect.* 14:258-262

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Menor	Mayor	0.003
Eficacia	Mayor	Menor	0.014

Excelente trabajo, con significancia estadística (P menor a 0.05), intervalos de confianza óptimos, un n adecuado. Demuestra la mayor eficacia y la menor toxicidad de la Anfotericina B liposomal en los pacientes portador de VIH- SIDA con infección por Histoplasmosis.

Estudio 10(15): año 1998. 51 pacientes neutropenicos divididos en 2 grupos.

	Liposomal	Convencional	
	Grupo 1	Grupo 2	P
Nefrotoxicidad	Sin diferencias		0.003
Eficacia	No fue evaluado		0.014

Estudio con validez estadística, compara dos grupos igualados en la edad, sexo, comorbilidad, función renal, tratamiento antibióticos y fármacos nefrotoxicos. Muestra que no existen diferencias en cuanto a nefrotoxicidad entre los dos fármacos. En este estudio no se comparó la eficacia entre los fármacos.

Experiencia chilena (16): estudio realizado entre los años 1996-1997 en dos grupos; uno de 17 pacientes (tratados con Anfotericina convencional) y otro de 28 pacientes (tratados con Anfotericina B liposomal). Todos los pacientes fueron sometidos a un protocolo estandarizado y a la escala de gravedad APACHE II. En 20 de los casos la terapia antifúngica se inicio empíricamente.

Este estudio no muestra diferencias en prevención de la nefrotoxicidad ni en la eficacia entre ambas formulaciones aplicadas en grupos comparables, sin embargo, al realizar un análisis crítico de este, encontramos que no hubo aleatorización, no hubo doble ciego, no se describe exclusión de pacientes ni seguimiento, además de no presentar la validez estadística para las medidas de nefrotoxicidad y eficacia. Por tal motivo es difícil considerar la magnitud del efecto y la aplicabilidad en los pacientes.

DISCUSION

De los 10 trabajos analizados en esta revisión, 8 muestran menor nefrotoxicidad en los pacientes que fueron tratados con Anfotericina B liposomal versus aquellos pacientes tratados con Anfotericina convencional. Solo 2 estudios no muestran diferencias en cuanto a nefrotoxicidad, pero el estudio 1, en relación a esta medida tiene un P de 0.44, lo cual lo invalida estadísticamente.

Con respecto a la eficacia de los 2 fármacos estudiados, 7 muestran que no existe mayor diferencia entre la Anfotericina liposomal y al tradicional, 2 estudios muestran mayor eficacia de la Anfotericina liposomal y 1 no evaluó dicha medida. Debe considerarse que la mayor parte de los tratamientos fueron de tipo empírico, razón por la cual se hace difícil poder evaluar la eficacia considerando si realmente se trató de una infección fúngica. Los grupos dentro de cada estudio eran comparables en cuanto a edad, comorbilidad, tratamientos adjuntos, fármacos nefrotoxicos, etc. además recibieron la misma dosis de antifúngico dentro del estudio al cual pertenecían.

Recomendaciones basadas en la evidencia encontrada:

Con las pruebas acumuladas en este trabajo creemos que, se puede sugerir como tratamiento de elección la Anfotericina B liposomal (si se encuentra disponible y si se tienen los recursos económicos), para los pacientes inmunodeprimidos que presenten una infección fúngica sistémica, ya sea comprobada o de alta sospecha, con el fin de evitar la tan temida nefrotoxicidad y al menos con la misma eficacia que la Anfotericina B convencional. Una alternativa que Thomson (1997)(17), recomienda en pacientes en los cuales la anfotericina convencional ha fracasado tras 7 o 10 días de empleo o en pacientes con falla renal.

REFERENCIAS

1. Grau, S.; Torres, J.& Monterde, J. (1996). Situación actual de las infecciones por hongos. Farm Hosp. 1996; 20(6): 390-392.
2. Porton, Jose. (2003). Aspergillosis Invasora. Primera Edición. 2003. España. Pfizer.
3. Lyman, C.A. & Walsh, T.J. (1992). Systemically administered antifungal agents. A review of their pharmacology and therapeutic applications. Drugs 44:9-35
4. Luke, R.G. & Boyle, J.A. (1998). Renal effects of Amphotericin B. Am J. Kidney Dis. 31:780-5
5. Ranchere, J.Y.; Latour, J.F.; Fuhrmann, C.; Lagallarde, C.; Loreuil, F. (1996). Amphotericin B intralipid formulation: Stability and particle size. J. Antimicrob. Chemother. 37: 1165-1169
6. Nucci, M.; Loureiro, M.; Silveira, F.; Casali, A.R.; Bouzas, L.F.; Velasco, E.; Spector, N. *et al.*, (1999). Comparation of toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. Antimicrobial agents and chemotherapy. 43:1445-1448