

Anfotericina B liposomal: 20 años en España

Comentado por:
Francisco Álvarez-Lerma^{1,2,3}

Rosana Muñoz-Bermudez¹

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona

²Universitat Autònoma de Barcelona

³Fundación IMIM

Impact of the Administration of Liposomal Amphotericin B in Patients with Renal Function Impairment at Initiation of Treatment

Álvarez-Lerma F, Mariscal F, Quintana E, Rialp G, Díaz Regañón J, Pérez San José MJ, Álvarez Sánchez B and The Liposomal amphotericin B in the ICU study group.

J Chemother 2010; 22:285-7

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue valorar el impacto clínico del uso de anfotericina B liposomal (Anfo-L) en pacientes críticos, ingresados en Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), con función renal alterada al inicio del tratamiento. Para ello se seleccionaron de una base de datos, que incluía a todos los pacientes tratados con Anfo-L en el grupo de UCI que participaron en el estudio, a aquellos pacientes con un valor de creatinina plasmática (Cr_p) mayor de 1,5 mg/dl al inicio del tratamiento con Anfo-L. El criterio principal para evaluar la tolerabilidad de Anfo-L fue la diferencia entre la Cr_p al principio y final del tratamiento. Los criterios secundarios fueron la interrupción del tratamiento debido a nefrotoxicidad y el inicio de alguna técnica de depuración extrarrenal durante el tratamiento con Anfo-L.

La base de datos, en la que se seleccionaron los pacientes para este subanálisis incluía información de 179 pacientes críticos ingresados en 33 UCI de nuestro país que habían recibido Anfo-L por cualquier motivo durante 3 o más días en el año 2006 (a los 10 años de la comercialización de Anfo-L en España). Los resultados de este estudio epidemiológico, retrospectivo y observacional se publicaron en el Journal of Chemotherapy en el año 2009¹ y su principal aportación fue describir los motivos y formas de utilización de Anfo-L en pacientes críticos ingresados en UCI españolas, destacando entre sus conclusiones su empleo predominante en pacientes con uno o más factores de inmunodepresión y con infecciones probadas en las que existía una importante repercusión sistémica.

Un año más tarde se propuso analizar el subgrupo de pacientes con función renal alterada al inicio del tratamiento por

lo que tras su identificación en la base de datos inicial se solicitó información complementaria de cada uno de ellos a los investigadores que habían reportado los casos, entre los que se incluía la función renal diaria y las características de los sistemas de depuración extrarrenal que fueron empleados. Para ese subanálisis se seleccionaron 49 pacientes (27,4% de los disponibles en la base de datos) que tenían una $Cr_p > 1,5$ mg/dl en el momento del inicio del tratamiento con Anfo-L. Se trataba de pacientes con un elevado nivel de gravedad, con un APACHE II medio de 23,3 (DE 8,8) y presencia de signos de sepsis grave o shock séptico en el 83,7%, que precisaron de estancia en UCI de 28,6 (DE 24,4) días, y que tuvieron una mortalidad intra-UCI del 63,3% y hospitalaria del 67,3%. De ellos, 10 (20,4%) tenían insuficiencia renal crónica previa al ingreso y 21 (42,9%) estaban empleando alguna técnica de depuración extrarrenal en el momento de iniciar el tratamiento. Los principales motivos para utilizar Anfo-L fueron la presencia de inestabilidad hemodinámica (61,2%) y su amplio espectro de actividad frente a levaduras y hongos filamentosos. En estos pacientes Anfo-L se utilizó a dosis de 3,6 (1,2) mg/Kg/día durante 11,6 (7,9) días.

La mediana de la Cr_p en este subgrupo de 49 pacientes disminuyó de 2,6 mg/dl [1,7-7,0] al inicio del tratamiento a 1,9 mg/dl [0,5-5,6] al final del tratamiento (-0,7; $p=0,001$). Cuando se consideraron solo los 28 pacientes en los que no se utilizaron técnicas de depuración extrarrenal la Cr_p disminuyó de 2,3 mg/dl [1,5-5,4] a 1,7 mg/dl [0,7-3,2]. En ningún paciente se suspendió el tratamiento con Anfo-L debido a nefrotoxicidad ni fue necesario iniciar alguna técnica de depuración extrarrenal durante el tratamiento. En el trabajo se incluyeron datos de las dosis diarias, duración del tratamiento con Anfo-L y utilización concomitante de otras drogas potencialmente nefrotóxicas diferenciando aquellos pacientes con o sin técnicas de depuración extrarrenal al inicio del tratamiento. No hubo diferencias significativas entre ambos subgrupos de pacientes pero los pacientes con utilización de técnicas de depuración extrarrenal utilizaron dosis más altas (3,9 vs 3,3 mg/dl; $p=0,09$) durante un número mayor de días (13,8 vs 9,9 días; $p=0,09$). Al

Correspondencia:
Francisco Álvarez-Lerma
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona
E-mail: FAlvarez@parcdesalutmar.cat

final del tratamiento con Anfo-L, 20 pacientes (40,8%) tenían una $Cr_p < 1,5$ mg/dl, y 29 mantuvieron una $Cr_p > 1,5$ mg/dl. De este último grupo solo en 7 ocasiones la Cr_p fue superior a la inicial y en tres de ellos se trataba de pacientes que utilizaban técnicas de depuración extrarrenal. No se identificó ningún dato clínico ni terapéutico que se asociara con normalización de la función renal al final del tratamiento.

La conclusión del estudio fue que el impacto clínico de la Anfo-L en este subgrupo de pacientes con función renal alterada en el momento de indicar el tratamiento era mínimo por lo que Anfo-L podía ser una opción terapéutica a considerar incluso en pacientes críticos con función renal alterada.

RELEVANCIA EN EL MOMENTO DE LA PUBLICACIÓN

Tradicionalmente se había relacionado la administración de anfotericina B deoxicolato (Anfo B) con la aparición de toxicidad renal por lo que se recomendaba evitar su prescripción en aquellos pacientes con alteración de la función renal o con mayor riesgo de desarrollarla (pacientes mayores, con uso de otros fármacos nefrotóxicos o con inestabilidad hemodinámica)². El desarrollo de las formulaciones lipídicas de la anfotericina B se acompañó de un gran número de estudios en los que se comparó la toxicidad renal de las nuevas presentaciones con respecto a la Anfo-B deoxicolato en diferentes modelos de pacientes y de infecciones³⁻⁹. Aunque con todas ellas se demostró una marcada disminución de la nefrotoxicidad la mayoría de guías terapéuticas continuaban recomendando a los médicos que atienden a pacientes críticos que en situaciones de alteración de la función renal era aconsejable emplear otras familias de antifúngicos no asociados con dicho efecto adverso (azoles, equinocandinas)¹⁰.

La información de este estudio¹ aportó información adicional sobre la tolerabilidad de la Anfo-L en pacientes críticos. Hasta el momento era bien conocido que la Anfo-L se asociaba con menos efectos adversos que la anfotericina B desoxicolato y que las otras formulaciones lipídicas. Esto era especialmente relevante en la toxicidad renal en donde diferentes estudios y revisiones sistemáticas han demostrado que la Anfo-L es la menos tóxica a nivel renal⁷⁻⁹. Los resultados de nuestro estudio demostraron que existen dos poblaciones de pacientes críticos con alteración inicial de la función renal que pueden beneficiarse de la utilización de la Anfo-L con escasos efectos nocivos sobre los riñones. En primer lugar, aquellos pacientes con graves infecciones fúngicas (candidemias, aspergilosis pulmonar o infecciones mucorales) asociadas con inestabilidad hemodinámica e importante repercusión sistémica en los que el fracaso de la función renal depende de la alteración hemodinámica. En este grupo de pacientes, con o sin técnicas de depuración extrarrenal añadidas, la recuperación funcional del riñón depende principalmente de la recuperación de la hemodinamia y del control de la infección en los que la Anfo-L puede ser esencial. En segundo lugar, pueden beneficiarse de Anfo-L los pacientes dependientes de diálisis con función renal excluida (pendientes o no de trasplante renal) en los que se diagnostican infecciones fúngicas y en los que la función renal depende de sistemas artificiales. Ambas poblaciones son

frecuentes en las UCI y estuvieron presentes en la muestra de pacientes que se incluyó en nuestro estudio.

La información aportada por este estudio fue presentada en diferentes reuniones y congresos nacionales e internacionales de especialistas en medicina intensiva expertos en patología infecciosa del paciente crítico así como en reuniones y congresos de médicos expertos en patología infecciosa. La información fue bien acogida aunque se resaltaron las limitaciones del estudio entre las que se deben destacar su carácter retrospectivo, la participación multicéntrica sin que existiera un protocolo de actuación conjunta entre las diferentes UCI participantes y la ausencia de datos diferenciales de evolución entre los pacientes con y sin utilización de técnicas de depuración extrarrenal. Por este motivo se diseñó un nuevo estudio retrospectivo y multicéntrico, con nuevos pacientes críticos que hubieran utilizado Anfo-L durante más de 3 días entre septiembre del 2008 y diciembre del 2009 para comparar la efectividad de este antifúngico en pacientes ingresados en UCI y que no emplearan técnicas de reemplazo renal¹¹.

RELEVANCIA ACTUAL

La información aportada en este estudio continúa siendo vigente en el momento actual y fue confirmada más tarde con otra cohorte de pacientes críticos ingresados en UCI y tratados con Anfo-L lo que demuestra su excelente tolerabilidad en pacientes con función renal alterada¹¹. El segundo estudio incluyó 158 pacientes tratados en UCI con Anfo-L durante 3 o más días de los que 36 (22,8%) precisaron de alguna técnica de depuración extrarrenal por lo que se excluyeron en un primer análisis. Los resultados de este nuevo estudio fueron publicados en la Revista Española de Quimioterapia en el año 2012¹¹, en donde se demostró la excelente tolerabilidad de Anfo-L en pacientes críticos independientemente de si la función renal fue normal o anormal ($> 1,5$ mg/dl) en el momento de iniciar el tratamiento. En 16 pacientes con alteración de la función renal al inicio de Anfo-L expresada por una Cr_p de 2,7 (1,01) mg/dl se observó tras 16 [6-33] días de tratamiento una Cr_p final de 1,69 (0,77). Mientras en los 102 pacientes con función renal normal al inicio del tratamiento la Cr_p final fue 0,85 (0,57) mg/dl. Posteriormente se comparó la evolución clínica y microbiológica de los pacientes tratados con Anfo-L dependiendo de la utilización o no de técnicas de depuración extrarrenal. Los resultados de este análisis fueron publicados en la Revista Española de Quimioterapia en el año 2013¹² no observándose diferencias significativas en la respuesta clínica "satisfactoria" (61,1 % vs 56,6% $p=0,953$) ni en la respuesta microbiológica (erradicación en 74,1% y 64,6%; $p=0,382$) entre los 122 pacientes en los que no se emplearon técnicas de depuración extrarrenal y los 36 (22,8%) pacientes en los que si se utilizaron.

Datos semejantes fueron publicados por Walsh et al.¹³ en un estudio observacional en donde analizaron la tolerabilidad de la anfotericina B complejo lipídico utilizada en 556 pacientes, la mayoría de ellos no críticos, con infecciones fúngicas invasoras. En el subgrupo de pacientes en los que se inició el tratamiento con una creatinina basal superior a 2,5 mg/dl se

observó una disminución significativa de dicho parámetro entre la primera y la sexta semana de tratamiento

La experiencia acumulada en nuestro país en el manejo de Anfo-L en pacientes críticos ingresados en UCI permite afirmar que es un antifúngico bien tolerado y con escasa repercusión en la función renal, incluso en pacientes con función alterada al inicio del tratamiento, ya que, de forma mayoritaria en ambos grupos se evidencia un descenso de los valores de creatinina sérica al final del tratamiento con respecto al inicio del mismo. Este hecho podría estar en relación con la estabilización clínica y hemodinámica del paciente.

Asimismo, una cuarta parte de sus indicaciones se realiza en pacientes que precisan de técnicas de depuración extrarrenal por diferentes motivos. Entre los pacientes con o sin utilización de dichas técnicas no se han observado diferencias en cuanto a la respuesta clínica o microbiológica, por tanto, se trata de un antifúngico indicado en pacientes que precisen de técnicas de depuración extrarrenal y en los que los riñones no se consideran recuperables.

Como resumen se pueden concluir que Anfo-L es una opción terapéutica válida en los pacientes ingresados en UCI incluso en aquellos con alteración de la función renal de forma aguda (en los que se corrige la inestabilidad hemodinámica) o en aquellos que precisan de terapias de reemplazo renal con riñones no recuperables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez Lerma F, Mariscal F, Quintana E, Rialp G, Diaz-Regañón J, Pérez MJ, et al. Use of liposomal amphotericin B in critically ill patients: a clinical, retrospective, multicenter study. *J Chemother* 2009; 21:330-7.
2. Sabra R, Branch RA, Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Saf* 1990; 5:94-108
3. Subira M, Martino R, Gomez L, Marti JM, Estany C, Sierra J. Low-dose amphotericin B lipid complex versus conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies- a randomized, controlled trial. *Eur J Haematol* 2004; 72:342-7
4. Luke RG, Boyle JA. Renal effects of amphotericin B lipid complex. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:780-5
5. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolkathis A et al. Amphotericin B lipidic complex compared with amphotericin B in the treatment of Cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22:315-21
6. Miller CB, Waller EK, Klingemann HG, Dignani MC, Anaissie EJ, Cagnoni PJ et al. Lipid formulations of amphotericin B preserve and stabilize renal functions in HSCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:543-8
7. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71
8. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98:711-8
9. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1988; 103:205-12
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 503-35.
11. Álvarez-Lerma F, Cruz Soriano M, Rodríguez M, Catalán M, Llorente AM, Vidart N et al. Impact of Liposomal Amphotericin B on Renal Function in critically ill patients with renal function Impairment. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25: 206-15
12. Alvarez-Lerma F, Rodríguez M, Soriano MC, Catalán M, Llorente AM, Vidart N et al. Effectiveness of liposomal amphotericin B in patients admitted to the ICU on renal replacement therapy. *Rev Esp Quimioter* 2013 26; 360-8
13. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1383-96