

Serie

Infecciones Fúngicas Sistémicas

Papel Actual de la Anfotericina B en Complejo Lipídico

Current Medical Research and Opinion
25(12):3011-3020, Dic 2009

Comentario crítico
Dr. Fabián Herrera



Papel Actual de la Anfotericina B en Complejo Lipídico

El presente estudio analiza el papel actual de la anfotericina B en complejo lipídico dentro del vasto arsenal de antifúngicos nuevos para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas.

Introducción

Los pacientes inmunodeprimidos son susceptibles a las infecciones fúngicas sistémicas, algunas de las cuales pueden ser potencialmente mortales en este grupo de enfermos. La anfotericina B convencional ha sido considerada por décadas el antimicótico de referencia para tratar la mayoría de estas infecciones. La enorme cantidad de antifúngicos disponibles actualmente plantea el debate de cuál de ellos es el más eficaz y seguro para tratarlas.

El objetivo del presente estudio fue analizar el papel actual de la anfotericina B en complejo lipídico (ABCL) dentro del arsenal de antifúngicos disponibles para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas.

Métodos

Los autores de la presente investigación realizaron una revisión de estudios que evaluaron el papel actual y futuro de la ABCL en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas. Los estudios fueron buscados en Medline y *Cochrane Centre for Reviews*.

Eficacia clínica de la ABCL

Las formulaciones a base de lípidos de anfotericina B fueron concebidas con la intención de reducir la toxicidad y optimizar la utilidad terapéutica de la anfotericina B. La ABCL fue una de las primeras en ser elaborada, tiene una eficacia similar a la anfotericina B convencional, pero con menos efectos adversos, sobre todo nefrotoxicidad, y es eficaz contra una amplia variedad de patógenos. Está aprobada para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes refractarios o intolerantes a la terapia con anfotericina B convencional y se considera el tratamiento de segunda elección para diversas micosis invasivas. La dosis recomendada de ABCL es de 5 mg/kg/día. Cuando el tratamiento antifúngico con voriconazol no es eficaz o el paciente está recibiendo en simultáneo quimioterapia, las formulaciones a base de lípidos son una alternativa, así como en el caso de que el paciente tenga problemas para absorber el posaconazol.

ABCL frente a la anfotericina B convencional

Los estudios indican que la ABCL tendría, al menos, la misma eficacia que la anfotericina B convencional en el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas, pero con mejor tolerabilidad y menor nefrotoxicidad. La ABCL y la anfotericina B liposomal (ABL) parecen reducir significativamente el riesgo de mortalidad y el riesgo de una duplica-

ción de los valores de creatinina sérica en comparación con la anfotericina B convencional.

Pacientes refractarios o intolerantes a la terapia antifúngica previa

Según las investigaciones clínicas, la ABCL es un tratamiento eficaz en pacientes inmunodeprimidos que no toleran el tratamiento antimicótico convencional o son refractarios a él, incluidos los individuos con cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y trasplantados. En estos sujetos, la dosis diaria de 5 mg/kg de ABCL es eficaz y bien tolerada. Además, los ensayos que incluyeron a pacientes con aspergilosis, candidiasis, cigomicosis y fusariosis indicaron que la ABCL se asoció con aumento en la tasa de respuesta. La respuesta al tratamiento estaría vinculada con el patrón de la infección fúngica invasora, el sitio de infección y la enfermedad subyacente. Existen estudios clínicos que respaldan el uso de la ABCL para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en pacientes pediátricos que, en su mayoría, son intolerantes o refractarios a los antimicóticos convencionales.

Ensayos clínicos comparativos de ABCL y ABL

Los estudios sugieren que entre la ABCL y la ABL no se encuentran diferencias de superioridad claras. Entre estas dos formulaciones no habría discrepancias en las tasas de respuesta. Por el contrario, Fleming y col. informaron que los pacientes inmunosuprimidos, con micosis presunta o documentada, tratados con ABCL tendrían tasas de respuesta general más elevadas que aquellos tratados con ABL (70% contra 50%). No obstante, la tasa de respuesta para las micosis documentadas sería similar en ambos grupos (ABCL 30% y ABL 29%).

En 2000 se realizó el primer ensayo a ciego y aleatorizado para comparar estas formulaciones a base de lípidos, pero los autores no pudieron sacar conclusiones en cuanto a la equivalencia de la eficacia debido a que el estudio no tuvo el poder estadístico adecuado. Las investigaciones indican que la ABCL sería eficaz en el tratamiento de la aspergilosis invasora aguda. *La Infectious Disease Society of America* recomienda la anfotericina B a base de lípidos para el tratamiento de la aspergilosis como terapia alternativa primaria en algunos pacientes.

Efectos renales

La nefrotoxicidad es el principal efecto adverso de la anfotericina B. Los estudios indican que la ABCL sería bien

Tabla 1. Espectro de actividad de los antifúngicos.

Clase y agente antifúngico	Espectro de actividad
<p>Polienos Anfotericina B en complejo lipídico</p>	<p>Espectro muy amplio: <i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i>) <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Aspergillus</i> (<i>A. flavus</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. terreus</i>), <i>Fusarium</i> spp., <i>Zygomycetes</i> spp.</p>
<p>Triazoles Voriconazol Posaconazol</p>	<p><i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i>), <i>Aspergillus</i> (<i>A. flavus</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. terreus</i>), <i>Scedosporium</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Fusarium</i> spp.</p> <p><i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i>), <i>Aspergillus</i> (<i>A. flavus</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. terreus</i>), <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Fusarium</i> spp., <i>Zygomycetes</i> spp.</p>
<p>Equinocandinas Caspofungina Micafungina Anidulafungina</p>	<p><i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i>), <i>Candida</i> spp. resistente a los azoles, <i>Aspergillus</i> (<i>A. flavus</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. terreus</i>)</p> <p><i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i>), <i>Candida</i> spp. resistente a los azoles, <i>Aspergillus</i> (<i>A. flavus</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. terreus</i>)</p> <p><i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i>), <i>Candida</i> spp. resistente a los azoles</p>

tolerada, no estaría vinculada con los problemas principales de la nefrotoxicidad y tendría menos toxicidad renal que la anfotericina B convencional. El uso de ABCL no provocaría cambios significativos en la concentración de creatinina sérica en los sujetos con micosis. En pacientes pediátricos, también sería bien tolerada, con menos efectos adversos clínicos. En los niños refractarios o intolerantes al tratamiento antimicótico convencional, el uso de ABCL no alteraría la función renal ni provocaría toxicidad renal. Actualmente se debate cuál es la formulación lipídica de anfotericina B con menos nefrotoxicidad.

Efectos adversos

Los efectos adversos transitorios más frecuentes asociados con el uso de las formulaciones lipídicas de anfotericina B son los escalofríos y la fiebre. Estos se pueden evitar o reducir con la premedicación. La ABL tendría menos efectos adversos que la ABCL. La premedicación con hidrocortisona parece reducir la incidencia de efectos adversos provocados por la ABCL.

Anfotericina B en aerosol

La inhalación de anfotericina B, tanto convencional como en formulaciones lipídicas, parece evitar las infecciones fúngicas invasoras en pacientes de alto riesgo. Según un estudio en individuos con trasplante de pulmón, la anfotericina B (convencional y ABCL) en aerosol reduce la tasa de infección fúngica pulmonar. La ABCL parece distribuirse bien en los pulmones. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B en aerosol podrían ser de mucha utilidad en la profilaxis de los sujetos que reciben un trasplante de pulmón.

Nuevos antifúngicos: azoles y equinocandinas

La absorción de los azoles nuevos (voriconazol y posaconazol) puede ser difícil para algunos pacientes y pueden provocar hepatotoxicidad. Las equinocandinas, entre las que se encuentran la caspofungina y la micafungina, en

general son bien toleradas, tienen baja toxicidad y, por lo tanto, se consideran una opción interesante para el tratamiento de las micosis invasivas.

Aparición de resistencia a los antifúngicos

La resistencia a la anfotericina B sería rara. Los azoles parecen ser los antifúngicos más vulnerables a la resistencia. Se calcula que la resistencia al triazol será cada vez más frecuente en el futuro. Determinar la sensibilidad de los patógenos es muy importante para elegir el antifúngico apropiado.

Rentabilidad

Según Kuti y colaboradores, la terapia con ABCL sería menos costosa que la realizada con ABL en lo referido a los costos de adquisición del agente y los costos asociados con la terapia concomitante y el tratamiento de los efectos adversos o la falta de eficacia de la terapia. El precio de lista de la ABCL sería más bajo que el de la ABL.

Oportunidades para nuevas investigaciones

Se requieren estudios que permitan determinar la mejor manera de hacer uso de las formulaciones a base de lípidos de anfotericina B dentro del enorme arsenal de antifúngicos nuevos. También es necesario desarrollar métodos diagnósticos que le permitan al médico seleccionar el antifúngico adecuado.

Conclusiones

La ABCL tiene todavía un papel importante en las estrategias de tratamiento antifúngico debido a su amplio espectro de acción y a su escasa resistencia. La ABCL ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las infecciones fúngicas presuntas o confirmadas en una variedad de pacientes inmunodeprimidos y reducir significativamente el riesgo de nefrotoxicidad, en comparación con la anfotericina B convencional. No se hallaron diferencias significativas entre la ABCL y la ABL en la tasa de respuesta general. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B deben considerarse una opción valiosa para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas.

Comentario crítico

Papel de las anfotericinas B lipídicas en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras: No solo una cuestión de seguridad

Dr. Fabián Herrera

Médico de planta, Sección Infectología y Servicio de Control de Infecciones, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC); miembro de la Comisión de Infecciones en Pacientes Inmunocomprometidos, Sociedad Argentina de Infectología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El desoxicolato de anfotericina B ha sido el tratamiento de elección para las infecciones fúngicas invasoras ocasionadas por hongos levaduriformes, filamentosos y dimórficos durante varias décadas.

A pesar de su extenso uso en la práctica clínica, la aparición de resistencia de las diferentes especies fúngicas se ha mantenido en niveles bajos; no obstante, debido a la elevada proporción de eventos adversos, como la fiebre, los escalofríos y, especialmente, la nefrotoxicidad, su utilización se ha limitado. Diferentes estudios han demostrado una incidencia de nefrotoxicidad mayor del 30%, lo que incrementa el riesgo de mortalidad más de 6 veces y prolonga significativamente los días de internación y los costos de atención. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B poseen un perfil de seguridad significativamente superior, con una incidencia de nefrotoxicidad entre 3 y 4 veces menor. Esto es particularmente importante en pacientes con neoplasias hematológicas, trasplantes de células madre hematopoyéticas y trasplantes de órgano sólido en los que se utilizan múltiples fármacos nefrotóxicos. En este escenario, tanto la ABL como la ABCL han demostrado ser fármacos seguros, aun en pacientes con insuficiencia renal previa al inicio del tratamiento. Respecto de este punto, en un estudio sobre 556 pacientes que recibieron ABCL, los valores de creatinina descendieron significativamente y se estabilizaron luego de la tercera semana de tratamiento, incluso en pacientes con niveles de creatinina > 2.5 mg/dl.¹ Uno de los mecanismos de la nefrotoxicidad está dado por la vasoconstricción de las arteriolas renales aferentes, que produce hipoperfusión y caída del filtrado glomerular. Esto se agrava ante la presencia de reducción del volumen intravascular, motivo por el cual resulta importante la administración de 500 a 1000 ml de solución salina, tanto preinfusión como posinfusión, de las formulaciones lipídicas de anfotericina B, para reducir el riesgo de deterioro de la función renal.

Respecto de las reacciones adversas con la infusión, estas son más frecuentes con ABCL que con ABL; no obstante, usualmente ocurren con las primeras 2 a 3 infusiones y se reducen significativamente a un 3% utilizando premedicación con hidrocortisona, difenhidramina y paracetamol. Asimismo, en los pacientes que no presentan reacciones adversas luego de la segunda infusión, puede suspenderse la administración de hidrocortisona. Más allá de los sustanciales beneficios en cuanto a seguridad, las formulaciones lipídicas de anfotericina B

continúan siendo fármacos muy utilizados en la práctica clínica en pacientes inmunocomprometidos, debido a su elevada eficacia. En un estudio reciente realizado en nuestro hospital sobre 60 eventos de infecciones fúngicas invasoras en pacientes oncohematológicos, las formulaciones lipídicas de anfotericina B fueron los antifúngicos más utilizados, seguidos de voriconazol. Tanto la ABL como la ABCL han demostrado tener una efectividad semejante al desoxicolato de anfotericina B como tratamiento primario de diferentes micosis invasoras. No obstante, es destacable su papel como tratamiento de rescate en pacientes refractarios o intolerantes a otros antifúngicos. Con referencia a este punto, el registro CLEAR documentó la evolución de 3514 pacientes de 160 centros de EE.UU. y Canadá tratados con ABCL. De los pacientes que presentaron candidiasis y aspergilosis refractarios o intolerantes a otros antifúngicos, se obtuvo respuesta clínica favorable en el 72% y 57%, respectivamente.²

Existen dos escenarios en los que las anfotericinas B lipídicas han mostrado superioridad respecto del desoxicolato de anfotericina B, aunque con diferente nivel de evidencia. En un estudio aleatorizado en histoplasmosis diseminada en pacientes con sida, la ABL fue superior en cuanto a cura clínica y generó menos mortalidad. En un estudio de cohorte de mucormicosis rinoorbitocerebral en pacientes trasplantados, haber recibido ABCL y ABL, en comparación con desoxicolato de anfotericina B, fue un factor protector para la supervivencia. De acuerdo con esta información, diferentes guías internacionales recomiendan las anfotericinas B lipídicas como tratamiento de elección en la histoplasmosis diseminada y la mucormicosis.^{3,4} Finalmente, cabe destacar que en las últimas décadas los diferentes azólicos y candinas se han posicionado como los fármacos de elección para el tratamiento primario de candidiasis y aspergilosis invasoras. Asimismo, su uso se ha extendido a la prevención de estas infecciones. En este sentido, el posaconazol y el voriconazol son los antifúngicos más utilizados como profilaxis en pacientes con leucemias agudas, mielodisplasias y aplasias con neutropenia prolongada, así como en los individuos con trasplante de células madre hematopoyéticas alógeno, en tratamiento con dosis altas de esteroides por enfermedad de injerto contra huésped. El riesgo de tener una infección fúngica de brecha sigue siendo considerable en algunos de estos pacientes gravemente inmunosuprimidos. En este escenario, existen múltiples causas para que esto ocurra, y una de ellas es la emergencia de una nueva especie fúngica (especialmente cigomicosis) o la presencia de aspergilosis resistente a los azólicos. Teniendo en cuenta esas posibilidades, las directrices y los expertos recomiendan el cambio de familia de antifúngicos, a una anfotericina B lipídica sola o combinada con un azólico diferente o una equinocandina.⁵ En conclusión, las formulaciones lipídicas de anfotericina B continúan siendo los fármacos de elección y alternativos en múltiples escenarios clínicos, no solo por su perfil de seguridad sino también por su efectividad.

Bibliografía

- 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* 26(6):1383-1396, 1998.
- Chandrasekar P. The experience is CLEAR. *Int J Antimicrob Agents* 27, suppl 1:31-35, 2006.
- Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 45(7):807-825, 2007.
- Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 102(3):433-444, 2017.
- Girmeria C, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Luppi M, Nosari AM, et al. Breakthrough invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients receiving mould active triazole primary prophylaxis after intensive chemotherapy: An Italian consensus agreement on definitions and management. *Med Mycol* 57(Suppl 2):S127-S137, 2019.