

Serie

Infecciones Fúngicas Invasivas

Eficacia y Seguridad de las Formulaciones de Anfotericina B en Complejo Lipídico

Mycoses
60(3):146-154, Mar 2017

Comentario crítico
Dr. Pablo Scapellato



Eficacia y Seguridad de las Formulaciones de Anfotericina B en Complejo Lipídico

El presente estudio analizó la eficacia y la seguridad de la anfotericina B convencional frente a la anfotericina B en complejo lipídico en pacientes inmunosuprimidos susceptibles a infección fúngica invasiva.

Introducción

En los últimos años, la cantidad de pacientes con infecciones fúngicas invasivas (IFI) aumentó de manera significativa. La anfotericina B continúa siendo la terapia de primera elección para las IFI, debido a su amplio espectro de acción y a que la resistencia a esta es rara. No obstante, la anfotericina B convencional está vinculada con diversos efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser letales. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B serían más seguras que las convencionales, pero más costosas.

El presente trabajo comparó la eficacia y la seguridad de la anfotericina B en complejo lipídico con las de la anfotericina B convencional en pacientes inmunosuprimidos susceptibles a IFI.

Métodos

El presente estudio incluyó ensayos controlados aleatorizados (ECA) que evaluaron el uso de alguna formulación de anfotericina B en pacientes inmunosuprimidos con riesgo de IFI. Para evaluar la eficacia se tuvo en cuenta: la cura completa, la remisión de la fiebre, la respuesta completa, la eficacia clínica o terapéutica, o la ausencia de crecimiento microbiano en las muestras analizadas. Los resultados de interés utilizados para evaluar la seguridad fueron los efectos adversos y la muerte.

La búsqueda de los artículos fue realizada en las bases de datos de PubMed, Scopus, *Web of Science* y Scielo. Para analizar la calidad de los estudios se empleó la escala Jadad, mientras que para valorar el riesgo de sesgo de cada uno de estos se usó la *Cochrane Risk of Bias tool*. El análisis estadístico fue realizado con la versión 5.3 del software *Review Manager*. Los *odds ratios* (OR) fueron calculados con intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se empleó la prueba I^2 para estimar la heterogeneidad.

Resultados

Fueron analizados 23 estudios que contabilizaron un total de 2677 pacientes de entre 0 y 81 años, predominantemente varones (66%). Los pacientes tenían cáncer/leucemia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), o fiebre de origen desconocido, o se les había administrado anfotericina B por IFI probada, probable o posible. La duración del tratamiento con anfotericina B así como el total del número de infusiones fueron muy variables, de un

mínimo de un día a un máximo de 357 días, y de 82 a 7025 infusiones, respectivamente. En 9 estudios se utilizaron corticoides, antiinflamatorios no esteroideos o antipiréticos para evitar la aparición de efectos adversos agudos vinculados con la terapia. Otros 6 estudios no informaron el uso de ninguno de estos agentes, mientras que el resto de los ensayos utilizaron sodio, potasio o magnesio para evitar la toxicidad renal.

La calidad de los estudios incluidos fue moderada, con un promedio del puntaje de la escala de Jadad de 3.04. En general, el riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue bajo. El 70% de los trabajos tenía conflictos de interés.

En lo referido a la eficacia, no se identificaron diferencias significativas entre la anfotericina B convencional y las formulaciones lipídicas de esta, con heterogeneidad alta (I^2 : 65%) al evaluar el desoxicolato de anfotericina B (d-AmB, por su sigla en inglés) y la anfotericina B liposomal (L-AmB, por su sigla en inglés).

La comparación entre la d-AmB y la anfotericina B en complejo lipídico (ABLC, por su sigla en inglés) tuvo un efecto combinado no significativo (OR: 1.70, IC 95%: 0.86 a 3.33) con heterogeneidad elevada (I^2 : 73%).

Se observaron diferencias significativas en lo referido a los efectos adversos: el uso de formulaciones de anfotericina B en complejo lipídico reduciría la nefrotoxicidad (OR: 0.32, IC 95%: 0.25 a 0.41), la fiebre (OR: 0.49, IC 95%: 0.26 a 0.94), los escalofríos (OR: 0.44, IC 95%: 0.21 a 0.92) y los vómitos (OR: 0.64, IC 95%: 0.46 a 0.88).

Para la nefrotoxicidad y los vómitos, la heterogeneidad fue baja o nula, respectivamente, no así para los escalofríos y la fiebre, en los que la heterogeneidad fue elevada (I^2 : 90% e I^2 : 76%, respectivamente).

No se observaron resultados significativos a favor de alguna formulación de anfotericina B en lo que respecta a mortalidad por cualquier causa (OR: 0.82, IC 95%: 0.59 a 1.15) o mortalidad vinculada con la IFI (OR: 0.94, IC 95%: 0.59 a 1.49).

Discusión y conclusión

Las diversas formulaciones de anfotericina B tendrían eficacia similar. No obstante, las formulaciones en complejo lipídico estarían asociadas con menos efectos adversos. Según algunos autores, no habría diferencias entre las formulaciones de anfotericina B convencionales y aquellas en complejo lipídico.

Otros autores informaron que, en pacientes con cáncer, las formulaciones lipídicas parecerían disminuir la nefrotoxicidad. El presente estudio incluyó un grupo poblacional muy heterogéneo en el que se observó que la anfotericina B convencional habría provocado mayores efectos adversos. Los efectos adversos vinculados con la infusión en sujetos tratados con d-AmB excedieron el 65%, con nefrotoxicidad de entre 12% y 50%.

La incidencia de efectos adversos agudos en sujetos tratados con formulaciones complejo lipídico fue de entre 20% y 40%, y la incidencia de nefrotoxicidad fue casi la mitad de la comunicada para la anfotericina B convencional. Algunos autores concluyeron que las formulaciones de anfotericina B en complejo lipídico serían menos nefrotóxicas que las convencionales. En lo que respecta a la prevención de los efectos adversos asociados con la anfotericina B, el uso de premedicación o aporte complementario para evitar la aparición de efectos adversos no sería eficaz. El control terapéutico para la identificación rápida de efectos adver-

sos sería insuficiente para prevenirlos; de hecho, puede ocurrir nefrotoxicidad a pesar del control adecuado del tratamiento. Además, diversas normas no recomiendan el uso de la anfotericina B convencional. El efecto adverso más temido de la anfotericina B sería la nefrotoxicidad, ya que puede ser mortal y podría aparecer aun después de finalizado el tratamiento.

Si bien las formulaciones de anfotericina B en complejo lipídico tienen un costo elevado, sería necesario considerar también el gasto que genera el tratamiento de los efectos adversos asociados con la anfotericina B convencional. Estudios adicionales podrían determinar cuál es la estrategia de tratamiento más rentable.

En conclusión, no existirían diferencias entre la anfotericina B convencional y las formulaciones de anfotericina B en complejo lipídico en términos de eficacia. Sin embargo, las formulaciones de base lipídica de anfotericina B serían más seguras, particularmente en lo vinculado con la nefrotoxicidad.

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

Título original: Efficacy and Safety of Amphotericin B Lipid-based Formulations—A Systematic Review and Meta-analysis
Autores: Steimbach L, Tonin F, Pontarolo R y colaboradores
Institución: Federal University of Parana, Curitiba, Brasil
Fuente: Mycoses 60(3):146-154, Mar 2017

Comentario crítico

Qué antifúngico elegir: cuidar al paciente y a los fármacos

Dr. Pablo 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

La creciente aparición de resistencia de los distintos microorganismos, así como la conciencia de los efectos adversos de los antimicrobianos y el reconocimiento de las distintas variables farmacocinéticas y farmacodinámicas que desembocan indefectiblemente en los resultados clínicos de los pacientes, condujeron a la implementación, hace ya unos años, de programas hospitalarios de “*stewardship*” de estos fármacos. El término “*stewardship*” hace referencia a la tarea de cuidar u organizar algo que no es propio, pero no tiene traducción literal al castellano, por lo que frecuentemente se usaron palabras como “programas de gestión de antimicrobianos” o “programas de optimización de uso de antimicrobianos” (PROA) para definir la tarea en español.

Si bien inicialmente el principal blanco de estas políticas fueron los antibióticos, con el tiempo se expandió el concepto a los antifúngicos, y en la actualidad existen numerosas experiencias publicadas al respecto.¹⁻³

De este modo, los PROA mejoran la calidad asistencial ya que sus objetivos prioritarios son: obtener los mejores resultados clínicos, minimizar la aparición de efectos adversos (lo que incluye la idea de evitar la aparición de resistencias, alargando así la vida útil de los antimicrobianos) y garantizar la elección de tratamientos rentables.

Si bien la idea de generar PROA en las instituciones de salud es una premisa fundamental, incentivada incluso por la Organización Mundial de la Salud,⁴ estos programas tienen un importante nivel de desarrollo en los países centrales, en tanto que es muy deficiente en los países de bajos recursos.^{5,6} Las estrategias y herramientas para mejorar el uso de los antimicrobianos a nivel hospitalario incluyen:

- 1) Listado de antimicrobianos disponibles (evaluados y elegidos por el PROA y el comité de farmacia, atendiendo a particularidades epidemiológicas de la institución).
- 2) Restricción de la prescripción de algunos antimicrobianos, de modo que, algunos fármacos, debido a su toxicidad, costo e impacto ecológico de su uso, o a que su indicación es muy específica, requieren de alguna autorización particular. Este tipo de políticas debe ser cuidadosamente implementada ya que puede ser menos aceptada por los profesionales en virtud de sentir vulnerada su autonomía para prescribir.
- 3) Revisión y retroalimentación: consiste en la revisión diaria de los antimicrobianos indicados para evaluar la calidad

y la necesidad de la indicación. El equipo PROA deberá comunicarse con el médico prescriptor para discutir los casos que pudieran tener desvíos o precisar correcciones.

4) Elaboración de guías: las normativas de manejo, de profilaxis y de tratamiento, basadas en la evidencia, en la epidemiología local y en la disponibilidad de fármacos y métodos de diagnóstico existentes, son una herramienta fundamental de todo PROA. Estas deben desarrollarse de modo interdisciplinario, con los especialistas involucrados en cada área de prescripción. La participación de cada especialista en la elaboración permitirá mejorar y optimizar la adhesión.

Samura y col. encontraron una mejora sensible en los indicadores de evolución y proceso luego de crear un programa de *stewardship* de antifúngicos liderado por un farmacéutico en un hospital de Japón.²

Ramos y col.¹ describieron la experiencia de un programa de gestión de antifúngicos en un hospital español. El comité de control de infecciones de la institución conformó un equipo multidisciplinario de PROA que se dedicó a revisar las indicaciones de algunos antifúngicos seleccionados (voriconazol, formulaciones de anfotericina en complejo lipídico y equinocandinas), evaluando las situaciones así como los aislamientos microbiológicos, con lo que luego efectuaron asesoramiento a los prescriptores y sugerencias en la historia clínica de los pacientes. A lo largo de los primeros ocho meses de trabajo intervinieron sobre 280 prescripciones en 262 pacientes, efectuando sugerencias de modificaciones en 70 prescripciones (25%). Los motivos por los que hicieron estas sugerencias fueron la cobertura antimicótica inadecuada del esquema elegido (70%), la falta de confirmación de la micosis (21%) y el uso de tratamiento combinado sin justificación (14%).

La estrategia redujo el uso de antifúngicos, con lo que disminuyó el impacto en la presión de selección de cepas resistentes, aunque sin modificaciones en la mortalidad.

Debe destacarse que la adhesión a la sugerencia efectuada por el equipo asesor fue del 40%, lo que parece razonable teniendo en cuenta que la intervención del equipo no había sido requerida por el plantel profesional tratante.

Del mismo modo, esta adhesión parcial desnuda la reticencia que los médicos tienen a desescalonar, acortar o interrumpir tratamientos, aun cuando la información ha demostrado que este tipo de intervenciones redundan en la reducción de los días de internación, así como de la frecuencia de eventos adversos; del mismo modo, también mostró reducir la resistencia a antifúngicos en casos de candidiasis.^{7,8}

Nwankwo y col. hallaron que la creación de un PROA de antifúngicos se tradujo en una disminución en el consumo global de estos fármacos, con un aumento de las solicitudes de medición de niveles de drogas factibles de ser determinadas (vo-

riconazol, entre otras), con lo que se adecuaron las terapias de modo de obtener mejores resultados clínicos.³ Bassetti y col. comentaron los muchos desafíos y obstáculos que se enfrentan a la hora de iniciar un plan de gestión de antimicrobianos en general y de antifúngicos en particular,⁹ pero

queda claro el beneficio sustancial que obtendrán los pacientes al encontrar los mejores resultados clínicos con los menores efectos adversos, así como el que obtendrá la comunidad, retrasando o impidiendo la aparición de mecanismos de resistencia a los fármacos disponibles.

Bibliografía

1. Ramos A, Perez-Villa C, Ruíz-Antorán B, Folguera C, Cantero M, et al. Antifungal stewardship in a tertiary hospital. *Rev Iberoam de Micol* 32(4):209-213, 2015.
2. Samura M, Hirose N, Kurata T, Ishii J, Nagumo F, Takada K, et al. Support for fungal infection treatment mediated by pharmacist-led antifungal stewardship activities. *J Infect Chemother*, 2019.
3. Nwankwo L, Periselneris J, Cheong J, Thompson K, Darby P, Leaver N, et al. A Prospective Real-World Study of the Impact of an Antifungal Stewardship Program in a Tertiary Respiratory-Medicine Setting. *Antimicrob Agents Chemother* 62:(10), 2018. pii: e00402-18. Disponible en: <https://doi: 10.1128/AAC.00402-18>
4. Pan American Health Organization. Florida International University. Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Public Health Decision-Makers. Washington, D.C.: PAHO, FIU; 2018.
5. Levy Hara G, Ramón-Pardo P, Castro JL, Hernández-Gómez C, Bavestrello L, Villegas MV. Antimicrobial Stewardship Programs in Latin-American hospitals. En: Pulcini C, Ergonul O, Can F, Beović B (ed.). *Developments in Emerging and Existing Infectious Diseases. Antimicrobial Stewardship*. London: Elsevier; 2017. Pp. 243-246.
6. Van Dijck C, Vlieghe E, Cox JA. Antibiotic stewardship interventions in hospitals in low-and middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 96(4):266-280, 2018.
7. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 44(2) 159-177, 2007.
8. Denning DW, Hope WW. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol* 18(5):195-204, 2010.
9. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Brink A. Challenges and research priorities to progress the impact of antimicrobial stewardship. *Drugs Context* 8:212600, 2019.