



Reacciones adversas y anfotericina B

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) figuran entre las diez causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Los metaanálisis muestran cifras de 9.5% de RAM para niños hospitalizados y de 2.4% como motivo de ingreso. Los niños constituyen una población especialmente susceptible de presentar RAM; entre los factores que explican lo anterior se encuentran las diferencias farmacocinéticas que se observan en las distintas etapas del crecimiento y desarrollo, los niveles plasmáticos del fármaco alcanzados en diferentes patologías y la inmadurez fisiológica.

La hospitalización en instituciones de tercer nivel constituye un factor de riesgo adicional para la presentación de RAM debido a la presencia de patología multisistémica en esta población y al uso de varios medicamentos de manera simultánea.

La anfotericina B (AnB) es el antimicótico más empleado para el tratamiento de micosis oportunistas, especialmente en paciente graves. Muchas de las RAM observadas con el empleo de este antimicótico poliélico son debidas al mal empleo del fármaco. Entre las RAM más conocidas se encuentran la presencia de fiebre, náusea, vómito, tromboflebitis, mialgias, manifestaciones de nefrotoxicidad con presencia de proteinuria, cilindruuria, acidosis tubular renal e hipokalemia. Asimismo, después de periodos prolongados de administración puede aparecer anemia, depresión de la serie blanca y megacariocítica. También se refieren efectos neurológicos asociados a parestesias,

paraplejía, convulsiones, meningitis química y de manera mucho menos frecuente hepatotoxicidad.

Entre los puntos a considerar para la aparición de RAM por AnB se encuentran, en primer lugar, la posología empleada para el tratamiento de las diferentes micosis. Es común observar que en algunas instituciones aún se emplea la AnB a dosis estándar de 1 mg/Kg/día sin tomar en cuenta factores como tipo de micosis, epidemiología hospitalaria, tipificación del agente causal, sensibilidad antimicótica, edad del paciente, forma clínica, tiempo de evolución y estado general del paciente. El empleo de una posología estándar de AnB, cuando es posible emplearla a dosis terapéuticas más bajas, posibilita una dosis total acumulada elevada de manera temprana y, por consiguiente, la aparición temprana de RAM.

La tipificación del agente causal es esencial, ya que algunos hongos como *Trichosporon*, *Scedosporium* y algunos demateáceos son intrínsecamente resistentes a la AnB; de este modo, el tratamiento con AnB no va a resultar eficaz y su empleo no sustentado puede agravar el cuadro primario debido a las RAM propias de la AnB, sobre todo si el médico al no observar respuesta, decide asociarlo a otros antimicóticos. Cuando la AnB se administra junto con azoles como el fluconazol, itraconazol, ketoconazol o miconazol, puede disminuir la eficacia de la AnB y los efectos adversos pueden incrementarse. Existen estudios de administración simultánea de AnB con ketoconazol en donde se ha observado la falta de respuesta a la AnB. Otros estudios

in vitro han sugerido que existe más un antagonismo entre ambos antimicóticos que un efecto sinérgico. También existen estudios comparativos de pacientes tratados con AnB e itraconazol que obtuvieron concentraciones séricas inferiores a 1.0 µg/mL, mientras los que recibieron únicamente itraconazol alcanzaron concentraciones séricas de 3.75 µg/mL; lo que sugiere que la AnB disminuye las concentraciones de itraconazol.

En un estudio retrospectivo de 12 pacientes con leucemia y administración de AnB asociada a itraconazol, se observó la elevación de enzimas hepáticas en 11 de los 12 casos; las alteraciones desaparecieron en siete de los pacientes al retirar la AnB. Lo anterior es aún motivo de debate, pero hasta que se cuente con mayor información, es preferible valorar su uso concomitante.

La aparición de RAM asociadas a AnB también se pueden observar en los casos que se decide prolongar el tratamiento o incrementar la dosis de AnB debido a la mala respuesta en pacientes con cepas previamente tipificadas como sensibles y el posterior aislamiento de una cepa resistente a AnB. Esta situación poco frecuente se ha asociado a tratamiento concomitante con quimioterapia y se ha intentado explicar por un mecanismo de inducción secundario a mutagénesis química, donde el hongo se defiende de los citotóxicos generando cambios en su contenido de ergosterol.

El uso de AnB asociada a corticoesteroides puede ocasionar RAM manifestadas por pérdida de potasio, retención de sodio y líquidos con la presencia de efectos adversos

sobre la función cardiaca; también se ha reportado dilatación cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva e hipernatremia. La situación se explica porque la AnB causa pérdida de potasio en orina, mientras que la hidrocortisona ocasiona depleción de potasio, y retención de sodio y agua. La acción conjunta de ambos fármacos es la responsable de la cardiopatía hipokalémica y de la sobrecarga de líquidos.

En los pacientes con dieta hiposódica y AnB parece existir mayor

riesgo de toxicidad renal, sin embargo, cuando se repone el sodio, la función renal mejora. La administración de AnB y pentamidina incrementa notablemente el riesgo de insuficiencia renal aguda, lo anterior se debe al efecto aditivo nefrotóxico de ambos fármacos.

Aun se requieren estudios adicionales, pero es recomendable usar estos fármacos con precaución cuando se emplean de manera simultánea y tomar en consideración los aspectos mencionados para

prevenir y/o detectar tempranamente las RAM por AnB.

Dr. Oscar Vázquez Tsuji. ¹

Dra. Teresita Campos Rivera. ²

1. Presidente del Comité de Farmacia y Terapéutica del Instituto Nacional de Pediatría.

Investigador de la Facultad de Medicina, Universidad La Salle, México.

2. Vocal del Comité de Farmacia y Terapéutica del Instituto Nacional de Pediatría.

Médica Adscrita a la Clínica 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Bibliografía

1. Coria LJJ, Vázquez TO, Rosibell CM, Campos RT. Usos clínicos de la anfotericina B 1a parte. *Acta Pediatr Mex* 1999;20:304-9.
2. Coria LJJ, Vázquez TO, Rosibell CM, Campos RT. Usos clínicos de la anfotericina B 2a parte. *Acta Pediatr Mex* 2000;21:11-5.
3. Vázquez-Tsuji O. Guía para el tratamiento de las enfermedades parasitarias. Primera Edición. Editorial Trillas/Universidad La Salle. ISBN 978-607-17-0079-7. México, 2009. p. 210-40.
4. Antoniskis D, Larsen RA. Acute, rapidly progressive renal failure with simultaneous use of amphotericin B and pentamidine. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:470-2.
5. Meunier-Carpentier F, Cruciani M, Klasterky J. Oral prophylaxis with miconazole or ketoconazole of invasive fungal disease in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:43-8.
6. Bellmann R. Clinical pharmacokinetics of systemically administered antimycotics. *Current Clinical Pharmacology* 2007;2:37-58.
7. Pennick GJ, McGough DA, Barchiesi F, Rinaldi MG. Concomitant therapy with amphotericin B and itraconazole: Does this combination affect the serum concentration of itraconazole? *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 1994;34:39.
8. Persat F, Schwartzbrod PE, Troncy J, Timour Q, Maul A, Piens Ma, Picot S. Abnormalities in live enzymes during simultaneous therapy with itraconazole and amphotericin B in leukaemic patients. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:928-30.