

## ARTÍCULO ORIGINAL

Infusión de desoxicolato de anfotericina B en 6 horas  
*versus* 24 horas en niños con leucemia aguda

Dra. Alejandra Nava-Ruiz, Dr. Antonio Arbo-Sosa

---

*Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.*

**Resumen**

**Introducción.** El desoxicolato de anfotericina B sigue constituyendo el tratamiento de elección de infecciones fúngicas sistémicas graves en el huésped inmunocomprometido, principalmente en países en vías de desarrollo. Sin embargo, su administración se asocia frecuentemente a efectos adversos. En adultos se ha observado una disminución en la frecuencia de toxicidad asociada a la anfotericina B con la infusión más lenta del antifúngico. **Objetivo:** evaluar en un estudio comparativo la toxicidad asociada a la anfotericina B administrada en infusión continua de 24 horas *versus* el régimen estándar de infusión en 6 horas.

**Material y métodos.** Estudio prospectivo, controlado, abierto, en el cual se incluyeron niños de 1 a 18 años con leucemia aguda en quienes se inició anfotericina B como terapia empírica por fiebre persistente en el curso de episodios de neutropenia febril sin foco. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir anfotericina B a 1 mg/kg en infusión continua en 24 horas (n =22) o la misma dosis en infusión de 6 horas (n =22), con monitorización de los eventuales efectos adversos relacionados a la infusión del antifúngico, incluyendo escrutinio seriado de nefrotoxicidad.

**Resultados.** Entre enero de 2004 y enero de 2005 se incluyeron 44 pacientes con una edad media de  $10 \pm 2$  años. Las características clínicas y de laboratorio al ingreso fueron similares en ambos grupos. En las primeras 24 horas del inicio del tratamiento, la anfotericina B en infusión estándar se asoció más frecuentemente a fiebre, escalofríos y exantema que en el grupo de infusión continua (55 *vs* 66%, 59 *vs* 36%, y 36 *vs* 14%, respectivamente,  $P < 0.05$ ). En 77% (17/22) de los pacientes del grupo estándar se observó un incremento  $\geq 20\%$  de la creatinina sérica *vs* 27% (6/22) de los pacientes del grupo de infusión lenta ( $P < 0.01$ ); 50% de los pacientes del grupo estándar presentaron hipopotasemia  $< 3$  mmol/

---

Solicitud de sobretiros: Dr. Antonio Arbo Sosa, Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez # 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 02-03-2006.

Fecha de aprobación: 09-05-2006.

L vs 13% de los del grupo de infusión en 24 horas ( $P < 0.01$ ). Similarmente, la depuración de creatinina en el grupo estándar disminuyó entre los 7 y 14 días post-inicio del tratamiento 21 vs 14 mL/m<sup>2</sup>/min en el grupo de infusión continua ( $P < 0.05$ ).

**Conclusiones.** El presente estudio sugiere que la administración de anfotericina B en infusión continua de 24 horas se acompaña de menor número de efectos adversos y disminución significativa de nefrotoxicidad asociada comparada con la infusión estándar en 6 horas.

**Palabras clave.** Leucemia aguda; anfotericina B; enfermedades por hongos; nefrotoxicidad.

## Introducción

La incidencia de infecciones fúngicas oportunistas se ha incrementado dramáticamente en los últimos 20 años, y en la actualidad las infecciones por hongos constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes que se hospitalizan en unidad de cuidados intensivos, en neonatos y especialmente en inmunocomprometidos.<sup>1</sup> Una población particular de pacientes con riesgo elevado a desarrollar infección fúngica invasiva son los pacientes con cáncer, y entre éstos los pacientes con leucemia aguda.<sup>2,3</sup>

A pesar de los avances en el desarrollo de nuevos medicamentos antifúngicos, la anfotericina B sigue siendo la piedra angular en la terapia antifúngica en pacientes inmunocomprometidos y neutropénicos febriles debido a su amplio espectro de actividad antifúngica y a su costo accesible.<sup>3</sup> Sin embargo, la anfotericina B además de ser insoluble en agua por lo que requiere la adición de un detergente (el desoxicolato), posee una toxicidad intrínseca elevada, que incluye reacciones sistémicas como fiebre, exantema, escalofríos, náuseas, vómitos, toxicidad renal y desequilibrios electrolíticos, principalmente hipopotasemia.<sup>4</sup> Aunque las fórmulas lipídicas se han asociado a menores efectos colaterales, su elevado costo constituye un impedimento para su utilización rutinaria, principalmente en la mayoría de los hospitales de Latinoamérica, además que su efectividad probablemente no sea mayor que el desoxicolato de anfotericina B.<sup>5,6</sup>

Tradicionalmente, el desoxicolato de anfotericina B se administra en infusión continua de dos a

seis horas, atendiendo que se ha demostrado que la gravedad y frecuencia de los efectos colaterales incrementan durante su infusión en menor tiempo.<sup>7</sup> Recientemente se ha reportado en estudios realizados en población adulta que modificando la velocidad de infusión y haciéndola más prolongada mejora la tolerancia del antifúngico, con menor número de efectos colaterales, sin afectar la eficacia terapéutica.<sup>8,9</sup> El presente estudio se realizó con el objetivo de evaluar comparativamente la tolerancia de la anfotericina B administrada en infusión continua *versus* la infusión tradicional de seis horas en una población de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

## Material y métodos

**Población y sitio del estudio.** El estudio, de carácter prospectivo, observacional, longitudinal, y comparativo, se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre enero de 2004 y enero de 2005. Se consideraron elegibles pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de diagnóstico reciente en quimioterapia de inducción.

**Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.** Se incluyeron pacientes de tres meses a 18 años con leucemia linfoblástica aguda con neutropenia y fiebre, quienes, posterior a cinco días de tratamiento antimicrobiano por persistencia de la fiebre por protocolo de manejo de neutropenia febril de la institución, debieron iniciar tratamiento con desoxicolato de anfotericina B. Se adoptaron como

criterios de exclusión la presencia de una depuración de creatinina menor a 50 mL/m<sup>2</sup> de superficie corporal (calculada por índice de Schwartz),<sup>10</sup> acidosis tubular renal, alteraciones electrolíticas previas como hipokalemia, hiponatremia, o que hayan recibido anfotericina B en los tres meses previo a la inclusión. Igualmente se excluyeron aquellos pacientes que se encontraban con tratamiento ambulatorio de suplementos de potasio por vía oral. Se eliminaron todos aquellos pacientes que recibieron anfotericina B por un tiempo menor de siete días. El estudio fue aprobado por el comité de análisis de proyectos de tesis de especialidad de la institución.

*Terapia antifúngica.* Una vez decidida la inclusión al estudio, previa autorización de los padres o tutores legales, los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente (mediante tabla de números aleatorios) a recibir desoxicolato de anfotericina B diluida en solución de dextrosa al 5% en infusión de seis horas (infusión estándar) o en 24 horas (infusión prolongada). La anfotericina B fue administrada por una línea intravenosa sin ningún aditivo o administración conjunta con algún otro fármaco. En todos los casos la anfotericina B se administró en una dosis de prueba de 0.1 mg/kg en dos horas; en caso de tolerancia la dosis se incrementó escalonadamente hasta alcanzar la dosis plena (1 mg/kg) en 48 horas.

*Monitorización de efectos adversos.* Se registraron diariamente la presencia de síntomas y signos habitualmente asociados a la infusión de anfotericina B como: fiebre (definida como temperatura axilar >38° C), escalofríos, vómitos y exantema. Antes del inicio de la anfotericina B, así como al tercer día post-inicio del curso terapéutico con el antifúngico, y luego dos veces por semana, se monitoreó en cada paciente: biometría hemática, nitrógeno ureico, creatinina, transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina, ácido úrico, electrolitos (sodio, potasio, cloro, calcio), y bicarbonato. Es sabido que los cambios más importantes y de más preocupación para el clínico, además de la nefrotoxicidad, son los niveles séricos de potasio, por lo que se tuvo particular aten-

ción respecto al mismo. Al mismo tiempo se realizaron controles de la química y sedimento urinarios. La depuración de creatinina se calculó con base a la superficie corporal y edad (índice de Schwartz).<sup>10</sup> Se definió como hipopotasemia un nivel sérico <3 mmol/L. Se consideraron como significativos cambios de  $\geq 20\%$  en el aclaramiento de creatinina y de los diferentes parámetros de laboratorio con respecto a los valores basales, los cuales se consideraron significativos. También fue analizado el requerimiento de uso de suplementos de potasio durante el curso del tratamiento con anfotericina B; sin embargo la decisión de iniciar suplementos de dicho electrólito quedó a cargo de los médicos tratantes.

*Análisis estadístico.* Se realizaron pruebas de normalidad de las variables mediante método de Shapiro-Wilk, comprobando la distribución gausiana de las variables. Los resultados son presentados como medianas y desviaciones estándar. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron por medio de la t de Student. Para la comparación de proporciones se utilizó la chi cuadrada. Se consideró como estadísticamente significativo una P menor de 0.05.

## Resultados

*Pacientes.* Cuarenta y cuatro pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda fueron ingresados al estudio. Veintidós pacientes recibieron anfotericina B en infusión estándar e igual número de pacientes en infusión prolongada. Las características generales al ingreso de ambos grupos fueron comparables (Cuadro 1). Igualmente, los parámetros de laboratorio basales al ingreso de los pacientes que recibieron la anfotericina B en infusión estándar no fueron diferentes a los de los pacientes del grupo de infusión prolongada (Cuadro 2). En todos los casos los pacientes recibieron anfotericina B por 14 ó más días. En sólo dos casos (uno en cada grupo) se demostró fehacientemente la presencia de *Candida sp* (ambos en muestras de cavidad bucal).

**Tolerancia clínica.** Diecisiete de 22 pacientes (77%) que recibieron el antifúngico en infusión estándar presentaron fiebre relacionada con el medicamento en el primer día de aplicación; 13 (59%) de los pacientes presentaron además de fiebre, escalofríos, y en ocho (36%) la fiebre se acompañó de exantema maculopapular (en tronco principalmente), requiriendo uso de medicamentos como hidrocortisona, antihistamínico (clorfeniramina) y antipirético (acetaminofeno). La presencia de fiebre relacionada a la administración del medicamento se observó hasta el cuarto día de tratamiento en 8 de 22 pacientes (36%) del grupo de infusión estándar. En cambio, la fiebre, escalofríos y exantema asociados a la infusión del antifúngico en el primer día de inicio de la infusión, se constató menos frecuentemente en los pacientes que recibieron anfotericina B en infusión prolongada, observándose en solo 12 (55%), 8 (36%), y 3 (14%) de los 22 pacientes, respectivamente ( $P < 0.05$ ). Además, al cuarto día del inicio de la infusión, sólo dos pacientes siguieron presentando fiebre asociada a la infusión de anfotericina B, porcentaje significativamente menor que el grupo estándar ( $P < 0.05$ ). Posterior al día cuatro del inicio de la medicación, ninguno de los pacientes de ambos grupos presentó manifestaciones clínicas asociadas a la administración del medicamento. Otras manifestaciones clínicas reportadas en la literatura como hipotensión, vómito o dolor abdominal, no se presentaron en la población de estudio.

**Nefrotoxicidad.** En el grupo estándar se encontró incremento significativo en los niveles de creatinina sérica en los controles de los días tres y cinco con respecto a los valores basales de  $0.46 \pm 0.15$  mg/dL a  $0.56 \pm 0.22$  mg/dL ( $P = 0.01$ ). El incremento de los valores de creatinina se mantuvo tanto en los controles de los días 7 y 14 ( $0.62 \pm 0.19$  mg/dL;  $P < 0.001$ , comparado con los niveles basales), y así como en los controles al día 21 ( $0.63 \pm 0.18$  mg/dL;  $P < 0.001$ , comparado con los niveles basales). En cambio, en el grupo de infusión prolongada no se observaron incremen-

tos en los niveles de creatinina sérica comparados con los basales en los diferentes intervalos de tiempo. Así, los niveles de creatinina pre-inicio de la infusión de anfotericina B, en los controles de los días 3 y 5, 7 y 14, y al 21, fueron  $0.45 \pm 0.16$  mg/dL,  $0.48 \pm 0.22$  mg/dL ( $P = 0.51$  vs control basal),  $0.44 \pm 0.15$  mg/dL ( $P = 0.78$  vs control basal) y  $0.44 \pm 0.15$  mg/dL ( $P = 0.78$  vs control basal), respectivamente.

Al analizar la depuración de creatinina en el grupo de infusión estándar, no se observó disminución en el control de los días 3 y 5 [de  $175 \pm 56$  mL/min (basal) a  $166 \pm 52$  mL/min;  $P = 0.19$ ]; sin embargo, los controles de los días 7 y 14, y del día 21 mostraron una clara disminución en la depuración de creatinina de  $175 \pm 56$  mL/min (basal) a  $165 \pm 52$  ( $P = 0.01$ ) y a  $151 \pm 49$  mL/min ( $P = 0.02$ ), respectivamente.

En el grupo de infusión prolongada, aunque hubo una tendencia a la disminución de la depuración de creatinina con respecto a la basal en los controles de los días 3 y 5, 7 y 14, y 21, no alcanzaron significancia estadística. Así, de un valor basal de  $182 \pm 80$  mL/min, las depuraciones medias de creatinina en los controles de los días 3 y 5, 7 y 14, y 21 fueron de  $166 \pm 73$  mL/min ( $P = 0.18$ ),  $167 \pm 56$  mL/min ( $P = 0.35$ ) y  $166 \pm 53$  mL/min ( $P = 0.36$ ), respectivamente; 10 de 22 pacientes que recibieron el antifúngico en infusión estándar exhibieron un incremento mayor de 20% en los valores de creatinina en el control de la primera semana de tratamiento, comparado con sólo cuatro de 22 de los pacientes del grupo de infusión prolongada ( $P = 0.05$ ). La diferencia más importante se observó en el control de los días 7 y 14, en el que 77% de los pacientes del grupo de infusión estándar mostró incremento de la creatinina sérica mayor a 20%, comparado con 27% del grupo de infusión prolongada ( $P = 0.01$ ).

**Electrolitos séricos.** Los resultados obtenidos en cuanto a los niveles de potasio sérico demuestran que en el grupo de infusión estándar hubo disminución significativa en los valores medios del po-

tasio, de  $3.4 \pm 0.28$  mmol/L (control pre-infusión) a  $3.05 \pm 0.43$  mmol/L ( $P = 0.002$ ) en el control de los días 3 y 5, y a  $3.12 \pm 0.43$  mmol/L ( $P = 0.005$ ) en el control de los días 7 y 14 post-infusión. Los niveles medios de potasio al día 21 no fueron diferentes de los basales ( $3.26 \pm 0.40$  mmol/L,  $P = 0.2$ ). En cambio, los pacientes que recibieron anfotericina B en infusión prolongada no presentaron cambios significativos en los niveles séricos de potasio en los controles realizados en los diferentes intervalos de tiempo post-infusión (Cuadro 3); 11 de 22 de los pacientes del grupo de infusión estándar tuvieron un potasio menor de 3.0 mmol/L en el control de los días 3 y 5, comparado con sólo tres de 22 de los pacientes del grupo de infusión prolongada ( $P = 0.01$ ). Niveles de potasio menores a 3.0 mmol/L se siguieron observando en los controles obtenidos en los días 7 y 14, y 21 post-infusión de antifúngico en 50 y 18%, respectivamente, de los pacientes del grupo de infusión estándar; las respectivas figuras en los pacientes del grupo de infusión prolongada fueron 36 y 9% (diferencias no significativas con respecto al grupo estándar).

La profunda alteración en los niveles séricos de potasio observado en los pacientes del grupo de infusión estándar se tradujo en el aumento de requerimientos de potasio en la primera semana de tratamiento en los 22 pacientes del grupo, contrastando significativamente con el grupo de infusión prolongada en el que sólo un paciente requirió suplemento del mencionado electrólito ( $P < 0.001$ ). En la segunda semana de terapia antifúngica, 21 de los 22 pacientes del grupo estándar continuaron con aporte suplementario de potasio, ya sea vía oral o intravenosa, mientras que 19 de 22 pacientes del grupo de infusión prolongada iniciaron con administración de potasio suplementario. En la tercera semana de la infusión de anfotericina B, 11 de 22 pacientes del grupo estándar continuaban con aporte suplementario de potasio; mientras que sólo uno de 22 del grupo de infusión prolongada ameritó continuar con terapia suplementaria de potasio ( $P < 0.001$ ).

*Otros parámetros de laboratorio.* Los niveles de las transaminasas glutámico pirúvica (TGP) y oxalacética (TGO) también fueron analizados en los mismos intervalos de tiempo que el resto de los estudios de laboratorio. Un incremento significativo en los niveles de la TGP sólo se observó en el grupo de infusión estándar en el control de los días 3 y 5. Los valores en los otros controles (de los días 7 y 14, y 21) no mostraron diferencias significativas referentes a los basales; tampoco se observaron cambios en los sucesivos controles realizados en el grupo de infusión prolongada (Cuadro 3). Cinco de 13 pacientes del grupo estándar mostraron un incremento de la TGP mayor a 20% con respecto a los valores basales, comparado con 7.6% de los pacientes del grupo de infusión prolongada ( $P = 0.06$ ). En los controles de los días 7 y 14, y 21 no se observaron diferencias entre ambos grupos.

Otros estudios para analizar la función hepática durante la infusión de anfotericina B como la deshidrogenasa láctica, bilirrubina directa e indirecta no mostraron cambios significativos en ninguno de los dos grupos de estudio. Igualmente, no se observaron cambios significativos en la cuenta plaquetaria, bicarbonato de sodio y ácido úrico, en ninguno de los grupos de estudio en los diferentes controles.

## Discusión

Desde su introducción en 1956, la anfotericina B, a pesar de su toxicidad, sigue constituyendo uno de los fármacos de elección en el tratamiento de la mayoría de las infecciones fúngicas sistémicas del huésped inmunocomprometido.<sup>11</sup> Diversos estudios han demostrado que la toxicidad relacionada a su infusión puede observarse hasta en 80% de los pacientes que lo reciben, que incluyen fiebre, escalofríos, vómitos, exantema y raramente arritmias cardíacas.<sup>4,11-13</sup> Aunque existen algunos reportes anecdóticos de que anfotericina B pudiera administrarse en tiempos de infusión de 60 min o menos, el consenso mayoritario es que su administración debe ser en mayor tiempo, entre dos y

**Cuadro 1. Características generales de la población de estudio**

	<b>Infusión estándar (6 h)</b> <b>n =22</b>	<b>Infusión prolongada (24 h)</b> <b>n =22</b>
Edad (años)	9.1 ± 2.5	9.6 ± 1.7
Sexo (masc/fem)	2:1	2:1
Estado nutricional*		
Eutróficos	0	2
Desnutrición de 1er grado	20	20
Desnutrición de 2do grado	2	0
Desnutrición de 3er grado	0	0
Leucemia linfoblástica aguda	21	22
L1 **	21	22
L2 ***	1	0
Indicación de anfotericina B		
Ruta crítica de tratamiento	22	22
Candidiasis oral	1	2
Medicación concomitante		
Aminoglucósidos (amikacina)	22	22
Betalactámicos	22	22
Vancomicina	22	22
Etapa de tratamiento de quimioterapia		
Inducción a la remisión	22	22

\* Clasificación de desnutrición Gómez

\*\* Leucemia linfoblástica aguda L1

\*\*\* Leucemia linfoblástica L2

**Cuadro 2. Parámetros de laboratorio al ingreso en ambos grupos de estudio**

<b>Parámetros de laboratorio*</b>	<b>Infusión estándar (6 h)</b>	<b>Infusión prolongada (24 h)</b>
Depuración de creatinina (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )**	175.04 ± 56.02	182 ± 80.4
Creatinina sérica (mg/dL)	0.46 ± 0.15	0.45 ± 0.16
Na sérico (mmol/L)	135.1 ± 4.51	137 ± 3.57
K sérico (mmol/L)	3.4 ± 0.28	3.4 ± 0.45
HCO <sub>3</sub> sérico (mmol/L)	19.8 ± 1.9	22.4 ± 3.3
TGP (U/L)	65.2 ± 21.8	53.0 ± 22.8
TGO (U/L)	50.8 ± 32.3	50.2 ± 38.0
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.2 ± 0.7	0.31 ± 0.3
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	1.0 ± 0.78	0.5 ± 0.44
LDH (U/L)	378.3 ± 227.2	338.1 ± 204.8
Ácido úrico (mg/dL)	2.0 ± 0.9	2.2 ± 0.96
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	49.9 ± 51.2	65.4 ± 68.8

Na: sodio; K: potasio; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; DHL: deshidrogenasa láctica

\*Los valores son expresados en medias y desviaciones estándar. Los valores normales y límites de laboratorio son los siguientes: depuración de creatinina 127 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (89-165 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>); creatinina 0.3-0.7 mg/dL; sodio 135-145 mmol/L (135-148 mmol/L); potasio 3.5-4.5 mmol/L (3.5-4.5 mmol/L); bicarbonato 22-26 mmol/L (22-26 mmol); TGO 1-30 U/L; TGP 0-35 U/L; bilirrubina directa 0-0.4 mg/dL (0-0.8 mmol/L); bilirrubina indirecta < 1 mg/dL; ácido úrico 2.4-5.9 mg/dL (0.14-0.35 mmol/L); DHL 150-300 U/L

\*\*Calculado por método de Schwartz<sup>10</sup>

Ninguna de las comparaciones arrojó diferencias significativas

**Cuadro 3. Parámetros de laboratorio**

Días de infusión	Infusión estándar		Infusión prolongada	
	Potasio	*TGP	Potasio	*TGP
Basal	3.4 ± 0.28 mmol/L	65.2 ± 21 (U/L)	3.41 ± 0.45 mmol/L	53.0 ± 22.8 (U/L)
3-5 días	3.05 ± 0.43 mmol/L (P = 0.002)	95 ± 37.4 (U/L) (P = 0.04)	3.59 ± 0.59 mmol/L (P = 0.37)	64.0 ± 29.5 (U/L) (P = 0.3)
7-14 días	3.12 ± 0.43 mmol/L (P = 0.005)	85.3 ± 48.7 (U/L) (P = 0.1)	3.4 ± 0.8 mmol/L (P = 0.74)	60.7 ± 49.3 (U/L) (P = 0.5)
21 días	3.26 ± 0.40 mmol/L (P = 0.2)	91.2 ± 50 (U/L) (P = 0.1)	3.71 ± 0.57 mmol/L (P = 0.37)	47.1 ± 26.2 (U/L) (P = 0.8)

TGP: transaminasa glutámico pirúvica

ocho horas, siendo el más frecuentemente recomendado el de seis horas, con el objetivo de disminuir la frecuencia y gravedad de los efectos tóxicos concomitantes.<sup>7,12,14,15</sup>

En el presente estudio se comparó la frecuencia de efectos adversos asociados a la infusión del desoxicolato de anfotericina B en dos esquemas de infusión, uno de seis horas (esquema estándar) *versus* un esquema de infusión en 24 horas (infusión prolongada) en una población de pacientes inmunocomprometidos como son los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, que se hallaban en fase de quimioterapia de inducción. Este grupo de pacientes experimenta frecuentemente episodios de fiebre y neutropenia, en los que el abordaje terapéutico de los mismos incluye el inicio de antifúngicos cuando la fiebre persiste más de cinco días a pesar de la terapia antimicrobiana de amplio espectro.

En el presente estudio, la infusión continua de anfotericina B en 24 horas fue significativamente mejor tolerada que la infusión estándar, tanto en el aspecto clínico como de laboratorio. Así, los pacientes del grupo de infusión prolongada al compararlos con los de infusión estándar tuvieron al inicio del tratamiento antifúngico menos fiebre (55 *vs* 77%), escalofríos (36 *vs* 59%) y exantema (14.6 *vs* 36%) (P < 0.05). El hecho que sólo 9% de los pacientes del grupo de infusión prolongada siguieron presentando fiebre asociada a la admi-

nistración al día cuatro comparado con 36% de los pacientes del grupo estándar, sugiere que la mejor tolerancia clínica en el primer grupo fue sostenida.<sup>3,15,16</sup>

La administración de anfotericina B se acompaña de efectos nefrotóxicos tanto a nivel glomerular como tubular.<sup>12,16-18</sup> La afección glomerular se ha relacionado a la vasoconstricción de las arterias intrarrenales, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo renal y el índice de filtración glomerular.<sup>19,20</sup> Los pacientes del grupo estándar también presentaron mayor nefrotoxicidad glomerular asociada a anfotericina B, medida en términos de incremento significativo de los niveles medios de creatinina en los controles sucesivos (P < 0.001) de mayor porcentaje de pacientes con incremento mayor de 20% de la cifra basal de la creatinina (45 *vs* 18%, P = 0.05), y de disminución de la depuración de creatinina en los controles después de la semana (P = 0.01). En cambio, en los pacientes del grupo de infusión prolongada, aunque hubo una tendencia a la disminución de la depuración de creatinina con respecto a la basal en el monitoreo semanal, la misma no alcanzó significancia estadística.

La nefrotoxicidad tubular de la anfotericina B se debe al efecto tóxico directo sobre las células tubulares renales, lo cual resulta en aumento de la permeabilidad de la membrana con el consiguiente escape de electrolitos intracelulares y pér-

dida tubular, principalmente de potasio y magnesio.<sup>8</sup> Nuevamente, la magnitud de descenso del potasio así como la frecuencia de hipopotasemia menor a 3 mmol/L fue significativamente mayor en los pacientes del grupo de infusión estándar. En ambos grupos no se observaron alteraciones significativas en la función hepática en el curso del tratamiento con anfotericina, excepto un incremento transitorio de la TGP en la primera semana en el grupo de infusión estándar.

El presente estudio presenta limitaciones. El estudio no fue ciego desde que la infusión de anfotericina B no pudo ocultarse (por la coloración de la infusión), lo cual hizo que los médicos tratantes conocieran en qué brazo del estudio el paciente estaba incluido. Sin embargo, las diferencias en toxicidad pudieron ser medidas de manera objetiva y no dependientes de la acuciosidad del examen clínico como pudieran ser las mediciones de las temperaturas o la percepción del escalofrío; así por ejemplo el incremento de la creatinina y los descensos en los niveles de potasio, los cuales fueron comparados con los previos obtenidos antes del inicio de la infusión de anfotericina B.

El presente estudio coincide con otros reportes basados en análisis retrospectivos<sup>7,21</sup> y un estudio prospectivo en población de sujetos adultos (media de edad, 47 años, límites de 17 a 74 años) en que la infusión continua de anfotericina B se acompañó de menor número de efectos adversos y mejor tolerancia que el esquema de infusión tradicional.<sup>9</sup> Aun cuando no se conoce exactamente el mecanismo que explique la mejor tolerancia de la anfotericina B administrada en infusión prolongada, es probable que la libe-

ración lenta del antifúngico a los diferentes tejidos pudieran ser la base explicativa de las observaciones. En este sentido, la menor toxicidad que acompaña a las formulaciones liposomales de anfotericina B se ha atribuido a una liberación más lenta de la anfotericina B en los diferentes sitios tisulares.<sup>12,22-24</sup> Por otra parte, la anfotericina B es un conocido disparador de la respuesta proinflamatoria a través de desencadenar la liberación de diferentes citocinas.<sup>25,26</sup> La infusión continua puede ser mejor tolerada a través de una liberación más lenta de mediadores inflamatorios. La observación que la frecuencia de fiebre fue significativamente menor en el grupo de infusión prolongada apoya esta hipótesis.

La evaluación de la eficacia antifúngica no fue un objetivo primario del estudio. En todos los casos el inicio de la anfotericina B fue por persistencia de la fiebre al día cinco post-inicio de antibioticoterapia de amplio espectro en el paciente con neutropenia.<sup>1,27</sup> El hecho de que no hubo mortalidad en ambos grupos, sugiere que la eficacia antimicrobiana de la anfotericina B en infusión prolongada es por lo menos comparable al del antifúngico en infusión de seis horas.

El presente estudio sugiere que en los pacientes en los que la tolerancia clínica o las alteraciones de laboratorio asociadas a la infusión de la anfotericina B con el esquema tradicional representan un obstáculo a la continuación del tratamiento con anfotericina B, la administración en infusión continua de 24 horas constituye una opción atractiva, de menor costo que la anfotericina liposomal, y probablemente de eficacia antifúngica comparable al administrado en seis horas.





## *AMPHOTERICIN B DEOXYCHOLATE: CONVENTIONAL CONTINUOUS INFUSION VS 24 INFUSION IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA*

**Introduction.** Amphotericin B deoxycholate (Amp-d) remains the standard therapy for treatment of life-threatening fungal infections in the immunocompromised host. However, Amp-d infusion is associated with significant toxicity. In adult population, a reduction in toxicity has been shown by a slower Amp-d infusion rate. Objective: to evaluate in an open comparative study the toxicity of Amp-d in children given as a continuous infusion *versus* conventional regimen over 6 hours.

**Material and methods.** Prospective, controlled, unblinded trial, which enrolled children with acute leukemia with suspected fungal infections and ranging from 1 to 18 years who were hospitalized in Hospital Infantil de Mexico. Amp-d was started as empiric therapy for persistent fever in the setting of neutropenia. Patients (Pts) were randomized to receive 1 mg/kg Amp-d by continuous infusion over 24 hours or 1 mg/kg over 6 hours. Pts were evaluated for side effects related to infusion and nephrotoxicity.

**Results.** Forty four Pts, mean age  $10 \pm 2$  years, were included; 22 Pts were randomized to 24 hours infusion and 22 to 6 hours infusion (standard group). Baseline characteristics were not different for both groups. Fever, chills and rash related to Amp-d infusion were significantly more frequent on day 1 in standard group (77 vs 59%, 59 vs 36% and 36 vs 14%, respectively,  $P < 0.05$ ). An increase in serum creatinine ( $\geq 20\%$ ) in the course of treatment was observed in 17/22 of the Pts in the standard therapy group vs 6/22 of the Pts in the slow infusion group ( $P < 0.01$ ). Fifty percent of the Pts of standard group showed hypokalemia vs only 13% of the slow infusion group ( $P < 0.01$ ). At day 7 to 14, the mean creatinine clearance decreased in the therapy standard group 21 mL/m<sup>2</sup>/min vs 14 mL/m<sup>2</sup>/min in the continuous infusion group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** This study suggests that patients on continuous Amp-d 24 hours infusion regimen have fewer infusion related reactions and significantly reduced nephrotoxicity compared with those in the standard 6 hours infusion.

**Key words.** Leukemia, acute; amphotericin B; fungus diseases; nephrotoxicity.

### Referencias

1. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982; 72: 101-11.
2. Alexander S, Walsh T, Freifeid A, Pizzo P. Infectious complications in pediatric cancer patients. En: Pizzo P, editor. *Principles and practice of pediatric oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 1240-83.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 730-51.
4. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis.* 1990; 12: 308-29.
5. Boswell GW, Buell D, Bekersky I. AmBisome (liposomal amphotericin B): a comparative review. *J Clin Pharmacol.* 1998; 38: 583-92.
6. Walsh TJ, Finberg RB, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1999; 340: 764-71.

7. Oldfield EC, Garst PD, Hostettler C, White M, Samuelson D. Randomized, double-blind trial of 1-*versus* 4-hour amphotericin B infusion durations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34: 1402-6.
8. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin B deoxycholate: an open label study. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 943-51.
9. Ericksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. *BMJ.* 2001; 322: 1-6.
10. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987; 34: 571-90.
11. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med.* 1989; 86: 668-72.
12. Rex JH, Stevens DA. Systemic antifungal agents. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and practice of infectious diseases.* Sixth ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 502-14.
13. Utz JP, Bennett JE, Brandriss MW, Butler WT, Hill GJ. Amphotericin B toxicity. *Ann Intern Med.* 1964; 61: 334-54.
14. Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 334-8.
15. Ellis ME, Al-Hokail AA, Clink HM, Padmos MA, Ernst P, Spence DG, et al. Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 172-9.
16. Cruz AM, Peacock JE, Loomer L, Holder LH, Evans GW, Powell BL, et al. Rapid intravenous infusion of amphotericin B: a pilot study. *Am J Med.* 1992; 93: 123-30.
17. Goldman RD, Koren G. Amphotericin B nephrotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 26: 421-6.
18. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother.* 2002; 49: 37-41.
19. Wingard JR, Kubilis P, Lee G, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proved aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 1402-7.
20. Sawaya P, Weihprecht H, Campbell WR, Lorenz JN, Webb RC, Briggs JP, et al. Direct vasoconstriction as a possible cause for amphotericin B-induced nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest.* 1991; 87: 2097-107.
21. Sabra R, Takahashi K, Branch RA, Bard KF. Mechanism of amphotericin B-induced reduction of the glomerular filtration rate: a micropuncture study. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990; 253: 34-7.
22. Chabot GG, Pazdur R, Valeriote FA, Kaker LH. Pharmacokinetics and toxicity of continuous infusion amphotericin B in cancer patients. *J Pharm Sci.* 1989; 78: 307-10.
23. 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. *N Engl J Med.* 1999; 340: 764-71.
24. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoum M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal *versus* conventional amphotericin B in the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol.* 1997; 98: 711-98.
25. Hiemenz HW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Infect Dis.* 1996; 22 Supl 2: S133-44.
26. Rogers PD, Jenkins JK, Chapman SW, Ndebele K, Chapman BA, Cleary JD. Amphotericin B activation human genes encoding cytokines. *J Infect Dis.* 1998; 178: 1726-30.
27. Cleary JD, Chapman SW, Notan RI. Pharmacologic modulation of interleukin-1 expression by amphotericin B-stimulated human mononuclear cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 977-81.

