

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primer trabajo que tiene como objetivo documentar las reacciones adversas de anfotericina B durante el tratamiento de micosis sistémica en pacientes infectados con el virus del VIH que se desarrolla en los hospitales de la seguridad social.

A pesar de que el estudio tuvo un tiempo de duración de 11 meses, solo se logró incluir a 13 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión de un total de 16 pacientes en tratamiento con anfotericina B; sin embargo, este número se aproxima a la cantidad de pacientes incluidos en otros estudios similares.

Las micosis sistémicas contribuyen significativamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en estadio SIDA^(1,4,52), lo que se pone de manifiesto también en el estudio, donde se tuvo una mortalidad de 61.54% (8/13) dentro de los tres meses posteriores al tratamiento.

Los resultados del presente estudio nos indican que el uso de anfotericina B produjo en todos los pacientes (100%) algún tipo de reacción adversa (durante la infusión y/o durante el transcurso del tratamiento) y en diversos grados de severidad; por esta razón algunos autores recomiendan el control regular de la función renal y los electrolitos séricos (por ejemplo en forma interdiaria) y el recuento celular sanguíneo completo (al inicio y semanalmente) en todos los pacientes que reciben anfotericina B^(12,31).

En un estudio realizado por Heidemann y col.⁽³⁰⁾ encontró que la administración de sodio (NaCl 0.9%) fue asociado con mejoramiento de la función renal, el cual permite que la terapia con anfotericina B sea continuada sin evidencias de daño en la función renal. Este efecto se explicaría porque el equilibrio túbulo-glomerular (feedback), que es un mecanismo intrarenal que modula el nivel de filtración glomerular, es influenciado por los niveles de sodio en los túbulos distales, una disminución de sodio aumenta y un aumento de sodio disminuye la respuesta

vasoconstrictora influyendo directamente sobre el nivel de filtración glomerular⁽³⁰⁾. Por esta razón algunos autores recomiendan la infusión de 500 ml de cloruro de sodio al 0.9 % 30 minutos antes y después de la administración de anfotericina B para disminuir la nefrotoxicidad⁽⁸⁾.

Reacciones adversas durante la infusión:

En el estudio se registró que el 76.92% (10/13) de los pacientes presentaron algún tipo de reacción adversa relacionada a la infusión de anfotericina B, estas reacciones se evidenciaron desde las primeras dosis y fueron disminuyendo en frecuencia e intensidad mientras se seguían los días de administración; resultados que concuerdan con los obtenidos en otros estudios similares^(40, 49, 56).

En estudios realizados para determinar los mecanismos responsables de las reacciones adversas relacionadas a la infusión, se reporta que la anfotericina B en concentraciones terapéuticas es un potente inductor de síntesis de Interleucina 1 y factor de necrosis tumoral α ⁽¹⁷⁾ los cuales permiten una liberación secundaria de prostaglandina E₂ de las células mononucleares^(17,18,19) que sería la causa de fiebre y escalofríos por alteración del centro termorregulador del hipotálamo⁽²⁰⁾.

En el estudio realizado por Gigliotti F, Shenep JL, Thornton D.⁽¹⁸⁾ se demostró que el Ibuprofeno (10 mg/Kg), un potente inhibidor de síntesis de prostaglandinas, administrado 30 minutos antes de la infusión de anfotericina B disminuye la frecuencia e intensidad de los escalofríos y la fiebre causados por anfotericina B.

También se han realizado estudios para determinar la relación entre la velocidad de infusión de anfotericina B y la presencia de reacciones adversas relacionada a la infusión ^(13,15, 16,) llegando a la conclusión en todos ellos que no hay diferencias con relación a la frecuencia e intensidad de reacciones adversas al administrar infusiones lentas de 4-6 horas ó infusiones rápidas de 1-2 horas; pero sí se reporta en un estudio⁽¹⁶⁾ que se presentaron significativamente más temprano con las infusiones rápidas y

que deben administrarse a pacientes sin problemas renales preexistentes⁽¹⁵⁾. Son necesarios futuros estudios que comparen infusiones rápidas y lentas para definir más claramente el beneficio y los riesgos de las infusiones rápidas.

Nefrotoxicidad:

La frecuencia de nefrotoxicidad por anfotericina B reportada ha sido muy variada. Se ha comunicado que hay una disminución significativa de la función renal hasta en el 80% de los pacientes tratados con el fármaco, y es casi inevitable en los que reciben una dosis acumulada mayor de 5 gramos^(33,38). Sin embargo, en la actualidad se indican dosis totales mucho más bajas; donde la frecuencia de nefrotoxicidad disminuye notoriamente⁽³²⁾.

En los resultados del presente estudio encontramos que el 30.77% (4/13) de los pacientes presentaron nefrotoxicidad, evidenciada por niveles séricos de creatinina superiores a 135.3 $\mu\text{mol/L}$ (toxicidad de grado 1), resultado que no difiere mucho del encontrado por De Lalla F. y col.⁽⁴⁹⁾ que reportan nefrotoxicidad en el 22.58% (7/31) de los pacientes que fueron tratados con 1 mg/Kg/día de anfotericina B durante 14 días. Sin embargo, sí encontramos diferencia con el porcentaje de nefrotoxicidad encontrados por Hsieh SM. y col.⁽⁵⁰⁾ y Teruya J.⁽⁴¹⁾ que reportan una nefrotoxicidad de 77% (10/13) y 88.2% (15/17) respectivamente. Esta diferencia podría deberse a que la media de los días de duración de la terapia y la dosis acumulada de anfotericina B en este estudio fue mucho menor que en los dos estudios mencionados.

Relativamente pocos datos experimentales están disponibles acerca de los factores de riesgo para falla renal aguda inducida por anfotericina B⁽³⁶⁾. En un estudio caso-control de 35 casos de falla renal aguda asociado con anfotericina B realizado por Fisher MA y col.⁽⁴⁰⁾ se incluyen como factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad por anfotericina B a la dosis diaria de anfotericina B, el peso del paciente, uso de diuréticos durante la terapia con anfotericina B y valores basales anormales de creatinina.

En un estudio más reciente realizado por Lubber AD y col.⁽³⁶⁾ con 178 pacientes recibiendo anfotericina B se encontró que la dosis acumulada de anfotericina B y al empleo de drogas nefrotóxicas fueron factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad por anfotericina B, siendo la terapia con ciclosporina la que tuvo la más fuerte correlación con nefrotoxicidad severa.

En este estudio no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las reacciones adversas y los días de tratamiento, dosis diaria, dosis acumulada o la dosis total administrada. Sin embargo, sí se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la función renal inicial (nivel basal de creatinina sérica) y de la Nefrotoxicidad (niveles máximos de creatinina alcanzados) ($p < 0.01$).

Hipokalemia:

La hipokalemia se presentó en el 84.62% (11/13) de pacientes y en el 46.15% los niveles de potasio disminuyeron por debajo de 2.49 mmol/L (toxicidad de grado 3), estos hallazgos guardan relación con los obtenidos por Hsieh SM. y col⁽⁵⁰⁾ que reporta hipokalemia en el 77% (10/13) de pacientes y los reportados por Teruya J.⁽⁴¹⁾ que reporta un 88.24% (15/17) de hipokalemia y un 58.82% (10/13) de hipokalemia severa (menor de 2.5 mmol/L).

La frecuencia de hipokalemia en los pacientes VIH (+) es mayor cuando se les compara con estudios similares en pacientes sin la infección de VIH.⁽³²⁾

Todos los pacientes que presentaron hipokalemia recibieron, por indicación médica, suplementos de potasio por vía oral y en 10 pacientes se requirió la administración de potasio por vía endovenosa (retos de potasio); sólo en un caso se tuvo que suspender el tratamiento con anfotericina B en forma permanente por la hipokalemia severa persistente que se presentó (paciente 13).

De acuerdo a los resultados reportados por Teruya J.⁽⁴¹⁾ el porcentaje de pacientes que sufre de hipomagnesemia es bajo 17.65% (3/17) en

comparación de los que presentan hipokalemia (15/17); y se presentó a los 11 días de tratamiento aproximadamente con una dosis acumulada de 420+/- 124 mg.

Los mecanismos por los cuales la anfotericina B produce nefrotoxicidad no están bien determinados, pero tienen que ver por lo menos en parte con su efecto tóxico directo para incrementar la permeabilidad de la membrana celular y en consecuencia alterar la función de la células del músculo liso vascular y tubular conduciendo a isquemia y defectos en el transporte celular⁽³¹⁾.

La anfotericina B disminuye el flujo sanguíneo renal produciendo una disminución de la filtración glomerular e isquemia recurrente ^(28,29,31); otros posibles mecanismos de nefrotoxicidad por anfotericina B incluyen: espasmo de las arteriolas renales, toxicidad celular tubular o renal y vasoconstricción renal, producidas por acción directa de la anfotericina B^(8,32,35).

La hipokalemia e hipomagnesemia pueden ser el resultado del incremento de la permeabilidad de la membrana celular en los túbulos renales para el potasio, también atribuible a un efecto tóxico directo. La disminución de la velocidad de filtración glomerular produce pérdida de la habilidad de concentración urinaria y poliurea ^(28,31). En el estudio el volumen urinario no se controló adecuadamente por dificultades para obtener un valor confiable del registro diario de los pacientes, viéndonos en la necesidad de no considerar este parámetro como indicador de nefrotoxicidad.

En un trabajo desarrollado por Varlam D y col.⁽³⁴⁾ se plantea que la anfotericina B a dosis terapéuticas induce apoptosis celular renal, para esto realizó cultivos de tejido renal de ratas en concentraciones diversas de anfotericina B; dentro de sus hallazgos reporta fragmentación de ADN (marcador de apoptosis celular) en las células del túbulo proximal y las células intersticiales medulares y en menor grado en las células mesangiales; cuando se expuso estos tejidos a dosis supraterapéuticas se observó un incremento de lactato deshidrogenasa (LDH) libre (indicador de necrosis celular). Esto explicaría en parte porque la nefrotoxicidad de la

anfotericina B es reversible cuando no se excede los 5 gramos, ya que las células apoptóticas son rápidamente reconocidas y fagocitadas sin pérdida de la función tisular, mientras que las células necróticas sufren lisis celular seguida de una liberación del contenido citoplasmático produciendo una intensa respuesta inflamatoria perdiendo el tejido su funcionalidad.

En el estudio se encontró una tendencia a restablecerse los niveles séricos de creatinina al séptimo día de suspendido el tratamiento con anfotericina B (toxicidad reversible), pero sin llegar a los niveles previos al tratamiento, esta tendencia también es observada en otros estudios^(12, 32, 35); esta nefrotoxicidad reversible podría explicarse por la apoptosis celular inducida por anfotericina B⁽³⁴⁾.

Otros efectos:

La anfotericina B causa anemia normocítica normocrómica que podría estar mediada por una toxicidad directa sobre la médula ósea, supresión de la producción de eritropoyetina o debida a efectos sobre los riñones, el órgano responsable de la mayor producción de eritropoyetina⁽²³⁾. La disminución de la concentración de hemoglobina usualmente alcanza entre 18% y 35% por debajo de los niveles basales y usualmente retornan a valores basales varios meses después que la terapia es discontinuada⁽¹²⁾.

Durante el tratamiento el 61.54% (8/13) de los pacientes tuvieron disminuciones en los niveles de hemoglobina (> 1 g/dl) y de estos llegaron a los niveles de anemia 30.77% (4/13) relacionada al uso de anfotericina B después de una media de 8.5 días de tratamiento. Este elevado número de casos y en relativamente corto tiempo de exposición al fármaco concuerda con los resultados obtenidos por Hsieh y col⁽⁵⁰⁾ que reportan anemia significativa en 92% de pacientes (12/13) con una media de 9 días de tratamiento con anfotericina B (0.8-1.0 mg/Kg) y los obtenidos por Leenders A. y col⁽⁵²⁾ que reportan variaciones mayores a 2 g/dl en el 46.15% (6/13) de los pacientes en tratamiento con anfotericina B (0.7 mg/Kg).

Es necesario considerar que la anemia es la manifestación hematológica más frecuente del paciente infectado por el VIH⁽⁴⁾. La mayoría

Tesis UNMSM

de los pacientes ingresaron al estudio con niveles bajos de hemoglobina; esto se explica porque en los pacientes con VIH/SIDA, es frecuente que se presenten manifestaciones hematológicas producidas como resultado de la infección por el virus por mecanismos directos, enfermedades asociadas o como resultado del tratamiento de las mismas; es así que, cerca del 80 % de pacientes con SIDA presentan algún grado de anemia con niveles de hemoglobina por debajo de los normales⁽¹⁾.

No se encontró correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones mínimas de hemoglobina y la dosis diaria de anfotericina B, dosis acumulada, nivel basal de creatinina ó edad de los pacientes

Trombocitopenia también ha sido reportada con el uso de anfotericina B y puede deberse a una supresión de la producción de plaquetas y no por destrucción periférica de las mismas.⁽²²⁾ En el estudio no se detectaron casos de trombocitopenia, pero sí se observó una disminución en el recuento plaquetario en la mayoría de pacientes.

Los reportes de daños hepáticos agudos son raros con anfotericina B, Miller⁽²⁵⁾ y Gill⁽²⁶⁾. En el estudio un paciente con función hepática normal recibió tratamiento con anfotericina B y desarrollo elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas: transaminasa glutámico-oxalacetico (TGO), transaminasa glutámico-piruvico (TGP), los niveles séricos disminuyeron con tendencia progresiva a retornar a los valores iniciales luego de terminar el tratamiento con anfotericina.

Los reportes de hemólisis producida por anfotericina B son muy raros, Salama⁽²⁴⁾ reporta un caso de hemólisis intravascular aguda con anfotericina B, concluye que aparece como resultado de la sensibilización a los productos de degradación de la droga, aunque esto no esta bien definido. En el estudio, en el paciente 7, al noveno día de tratamiento con anfotericina B se elevan los niveles séricos de bilirrubina más de 10 veces sus valores iniciales (7.8 a 94 umol/L) y simultáneamente disminuye los niveles séricos de hemoglobina de 11.8 a 5.0 g/dl siendo catalogado como anemia hemolítica producida por el uso de anfotericina B.