

GENERALIDADES

1.1.- MICOSIS ASOCIADA A SIDA:

En medida que la pandemia del SIDA fue creciendo, se convirtió en el factor que predispone para varias micosis tanto superficiales como profundas. Todas ellas presentan un cuadro clínico diferente del que originan en personas no infectadas por el VIH, en general son más diseminadas, su curso es más agudo y la evolución es más grave⁽¹⁾. A continuación exponemos brevemente algunas características de las tres infecciones micóticas (candidiasis esofágica, criptococcosis meníngea e histoplasmosis) que se encontraron en los pacientes de este estudio.

1.1.1.- Candidiasis esofágica:

Las candidiasis son las infecciones fúngicas más frecuente en enfermos con SIDA. La candidiasis esofágica, es considerada una enfermedad marcadora, presenta una incidencia del 12%, en el 6.7% el diagnóstico es confirmado y en el 5.2% es presuntivo. Los linfocitos CD₄ y los macrófagos se encargan de proteger la superficie de las membranas mucosas y la piel, su déficit provoca una mayor facilidad de los hongos del género *Candida* para adherirse a las células epiteliales, por medio de sus tubos germinativos, iniciando así su acción patógena. La frecuencia y gravedad de estas infecciones dependen sobre todo, del nivel de CD₄ positivos en la sangre. Las candidiasis comienzan a hacerse evidentes en enfermos con recuentos inferiores a los 400 linfocitos CD₄/mm³ ⁽¹⁾.

1.1.2.- Criptococcosis Meníngea:

Desde el advenimiento de la pandemia del SIDA la epidemiología de la criptococcosis sufrió varias modificaciones, su incidencia se incremento en 40-50 veces. La mayor incidencia de casos en países en vías de desarrollo se correlaciona con una mayor exposición a fuentes de infección donde se desarrolla el agente causal *Criptococcus neoformans*, esto ha sido explicado por la abundancia de excrementos de palomas y otras aves en lugares sombríos y alejados ⁽⁵⁾.

El SIDA predispone más que otras enfermedades, que producen déficit de la inmunidad mediada por células a la criptococcosis meníngea, los componentes de la cápsula de *C. Neoformans*: glucoróxidomananos, galactóxidomananos y mananoproteínas, son los responsables de su virulencia al alterar los mecanismos de fagocitosis en el paciente ^(1,5).

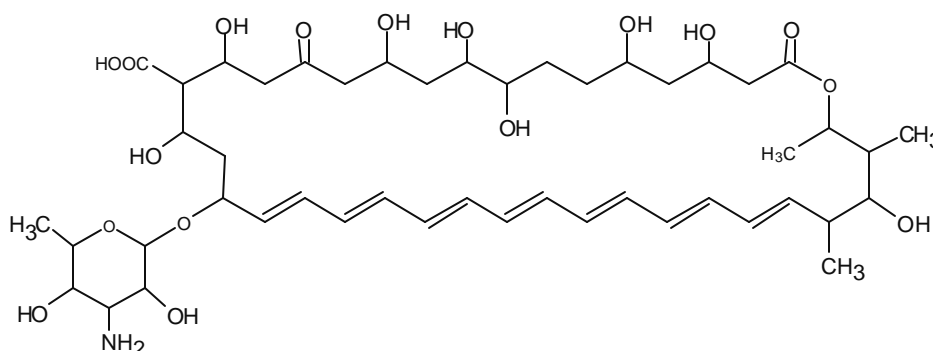
1.1.3.- Histoplasmosis:

Es una micosis sistémica endémica causada por un hongo dimorfo, el *Histoplasma capsulatum*. Representa la segunda micosis sistémica, potencialmente mortal, que se asocia al SIDA. Este hongo vive en la tierra, especialmente cuando ésta es de pH ácido, rica en restos orgánicos, particularmente heces de las aves de corral y los murciélagos, los lugares donde abunda son sombríos y húmedos. El viento es el principal agente dispersor de los esporos de este hongo, particularmente de las microconidias que actúan como elementos infectantes. La penetración se produce habitualmente por inhalación y los esporos llegan al alvéolo pulmonar. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o respiratorias benignas o autolimitadas. A las tres semanas de producido el contacto infectante la inmunidad mediada por células, a través de la cooperación entre linfocitos T, CD₄⁺ y los macrófagos efectoras, controlan la infección; proceso que es deficiente en pacientes VIH (+) lo que explica las complicaciones que se presentan en pacientes con SIDA^(2, 5, 61).

1.2.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ANFOTERICINA B:

1.2.1.- Estructura Química:

La anfotericina B es miembro de una familia de casi 200 antibióticos macrólidos poliénicos. Es un macrólido heptaénico que contiene 7 dobles enlaces conjugados en posición trans y es 3-amino-6,6-dideoximanosa (micosamina) unida al anillo principal por un enlace glucosídico. El comportamiento anfotérico del cual a tomado su nombre depende de la presencia de un grupo carboxilo en el anillo principal y otro grupo amino primario en el anillo de micosamina; uno y otro grupo le confieren hidrosolubilidad a extremos de acidez o alcalinidad⁽³⁾.



ESTRUCTURA DE LA ANFOTERICINA B.

1.2.2.-Espectro de Acción:

La anfotericina B ha demostrado tener actividad sobre numerosas especies de hongos: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, varias especies de *Candida*, *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioidosis immitis*, *Torulosis glabrata* y varias especies de *Sporothrix*^(6, 7). En general, la mayoría de especies que causan infecciones en humanos son susceptibles a la anfotericina B; sin embargo, han sido reportados valores altos de concentración mínima inhibitoria (CMI), resistencia clínica a la anfotericina B ó ambos casos en forma conjunta en cepas de *Pseudallescheria boydii*, especies de *Fusarium*, *Candida lusitanae*, especies

de *Trichosporon* y en menor frecuencia en *Candida tropicalis*, *C. lipolytica*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. albicans* y algunas especies de *Aspergillus*^(6,7,12).

1.2.3.-Mecanismo de Acción:

El mecanismo por el que actúa este agente antimicótico depende de su gran afinidad por la fracción esterol y principalmente por el ergosterol que se encuentra en las membranas celulares de los hongos susceptibles, que a bajas concentraciones de anfotericina B incrementa la actividad de los canales de potasio y a altas concentraciones forma poros de 40-105 nm en las membranas, esto produce pérdidas de potasio intracelular y de otras moléculas constituyentes del medio intracelular lo que trae consigo un desequilibrio electrolítico en el interior de la célula y muerte de la misma, se plantea también que la anfotericina B estimula la oxidación dependiente de macrófagos. Esta inmunomodulación se acompaña de la acción de metabolitos oxidativos como el peróxido de hidrógeno llegando a producir oxidación celular contribuyendo a las propiedades antifúngicas. La anfotericina B puede ser fungistático o fungicida dependiendo de la concentración y de la sensibilidad del organismo y no posee actividad contra bacterias, rickettsias o virus^(6,7, 8).

Existen casos de resistencia emergente a anfotericina B en pacientes que tenían cepas resistentes a fluconazol; los investigadores sugieren que las alteraciones acumuladas de esteroides en *C. albicans* bajo tratamiento con fluconazol puede producir resistencia cruzada para anfotericina B. Esta resistencia microbiológica es usualmente asociada a alteraciones lipídicas de la membrana celular, particularmente de los esteroides que la componen, pero también puede deberse a un aumento de la actividad de catalasas que produce una menor susceptibilidad para la oxidación celular^(55, 57).

1.2.4.-Farmacocinética:

La anfotericina B no es bien absorbida por vía oral y para administrarse por vía endovenosa, se le ha unido en forma de complejos con el desoxicolato (una sal biliar), debido a que es insoluble en agua⁽³⁾.

A pesar de la proliferación de métodos para la determinación de la concentración de anfotericina B en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo la relación entre la concentración en los tejidos y en sangre con la eficacia clínica y toxicidad todavía no esta bien definida, sin embargo existen notables propiedades farmacocinéticas que es necesario comentar.

Cuando la anfotericina B entra al torrente sanguíneo el desoxicolato se separa y más del 95% de la anfotericina B libre se une a proteínas plasmáticas, principalmente a beta-lipoproteínas, eritrocitos y colesterol. La mayor parte de la droga deja de inmediato la circulación y se distribuye a los tejidos como los pulmones, el bazo, el hígado y los riñones siguiendo un modelo tricompartmental con un volumen total de distribución de 4 L/Kg.

Alcanza niveles séricos picos de aproximadamente 1-3 ug/ml después de una infusión de 0.6 mg/Kg, estos niveles rápidamente disminuyen para alcanzar una meseta de 0.2-0.5 ug/ml. El tiempo de vida media inicial es de 24 - 48 horas seguida de una segunda fase de aproximadamente 15 días. La mayor parte de la droga es degradada in situ, y solo un pequeño porcentaje (2-5%) se excreta en forma inalterada por la orina y bilis^(6, 8).

La disfunción hepática o renal tienen mínimos efectos en los niveles séricos de la anfotericina B; la hemodiálisis tampoco altera sus niveles sanguíneos excepto en pacientes con hiperlipidemia, en quienes la concentración de anfotericina B disminuye, esto aparentemente se debe a la unión del complejo anfotericina B-lipoproteína a la membrana de hemodiálisis.

Las concentraciones séricas de anfotericina B pueden detectarse hasta las 7 semanas de finalizada la terapia^(8, 12).

1.2.5.- Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas de la anfotericina B pueden ser clasificadas como relacionadas a la infusión y reacciones adversas durante el tratamiento:

Reacciones adversas relacionadas a la infusión:

Caracterizadas por fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, malestar general, cefalea^(10,15,20). También se han reportados casos de hipertensión, hipotensión, bradicardia y tromboflebitis en el sitio de infusión; de igual forma casos de arritmias ventriculares asociadas a la administración de anfotericina B en pacientes que presentaban hipokalemia, infusión rápida, anuria y falla renal. La transfusión de leucocitos en pacientes que reciben anfotericina B esta contraindicada por el riesgo de descompensación pulmonar⁽⁸⁾.

Reacciones adversas durante el tratamiento:

1.- Renal: dentro de las reacciones adversas durante el tratamiento, la nefrotoxicidad es la más seria, los niveles séricos de creatinina se incrementan en más del 80% de los pacientes que reciben esta droga^(32, 34); la nefrotoxicidad puede ser clasificada como glomerular o tubular⁽¹²⁾:

Glomerular: las manifestaciones clínicas y de laboratorio de toxicidad glomerular incluye una disminución en la velocidad de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal^(28,29,31), que se evidencia por un aumento en los niveles de creatinina en sangre

Tubular: La toxicidad tubular se manifiesta con hipokalemia, hipomagnesemia y acidosis tubular renal. La toxicidad tubular es comúnmente evidenciada como hipokalemia, la que ocurre en la mayoría de pacientes que reciben anfotericina B, llegando en muchos casos a necesitar suplementos de potasio por vía oral e inclusive por vía endovenosa. La disminución de los niveles séricos de magnesio también puede ocurrir con el uso de anfotericina B pero en menor medida y llega a niveles de hipomagnesemia en pacientes que presentan nefropatía con pérdida de cationes divalentes y que están siendo tratados con cisplatino^(12, 27, 35).

Los efectos nefrotóxicos pueden ser exacerbados por otros agentes nefrotóxicos como el cisplatino, aminoglucósidos, ciclosporina entre otros^(12, 32, 34).

Luego de suspender el tratamiento con anfotericina B la función renal retorna gradualmente a la inicial, sin embargo en algunos casos el daño

permanente es posible, especialmente cuando la cantidad total de anfotericina B administrada es mayor a 5 gramos^(33, 38).

2.- Hematológica: Anemia normocítica normocrómica reversible es una reacción adversa frecuente que probablemente esté mediada por una supresión de la síntesis de eritrocitos y eritropoyetina. Este efecto supresor desaparece rápidamente después de discontinuada la droga⁽²³⁾. La anemia es exacerbada por una disminución en la producción de eritrocitos asociada con el deterioro de la función renal. La disminución en los niveles de hemoglobina puede ser entre el 18 y 35% de los valores iniciales, y retornan a lo normal luego de varias semanas después de suspendido el tratamiento^(12,23). Trombocitopenia y leucopenia también han sido reportados con el uso de anfotericina B⁽²²⁾.

3.- Neurológica: Los efectos neurotóxicos incluyen confusión, incoherencia, delirio, depresión, obnubilación, convulsiones, visión borrosa y leucoencefalitis difusa^(8, 12).

4.- Hepática: la hepatotoxicidad no es muy frecuente, pero hay algunos reportes que señalan a la anfotericina B como posible responsable de hepatotoxicidad^(25,26); en un paciente se desarrolló un incremento en los valores de los marcadores de función hepática después de recibir 18 días de terapia con anfotericina B (dosis total de 571 mg); el paciente tuvo un incremento asintomático de los niveles de fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubina, transaminasa glutámico-pirúvico (TGP) y transaminasa glutámico-oxalacético (TGO). El paciente no recibía otra medicación; la anfotericina B fue discontinuada y los valores retornaron a lo normal; el paciente volvió a recibir anfotericina B en dosis baja y los valores de función hepática volvieron a incrementarse, retornando a los valores iniciales después de suspendida la anfotericina B.

Como la toxicidad de la anfotericina B desoxicolato es el factor que limita su uso, se han desarrollado formulaciones lipídicas de anfotericina B para reducir la toxicidad y permitir la administración de dosis mayores. Las formulaciones

lipídicas disponibles comercialmente incluyen: complejos lipídicos de anfotericina B (ABLC, Abelcet), complejos de sulfato de colesterol-anfotericina B (ABCD, Amphocil, Amphotec) y anfotericina B liposomal (Ambisone)^(12,52). El efecto protector de estas nuevas formulaciones de anfotericina B se basa en la alteración de la afinidad por las membranas celulares del paciente, mientras mantiene alta la afinidad por las células micóticas; sin embargo aún son necesarios mayores estudios para evaluar la eficacia y seguridad de estas nuevas formulaciones⁽⁴⁸⁾. Para mayor comodidad en adelante nos referiremos a la anfotericina B desoxicolato simplemente como anfotericina B.

1.2.6.- Preparación y Administración:

La anfotericina B se presenta como un polvo liofilizado amarillo (FUNGIZONE) que contiene 50 mg de anfotericina B, 41 mg de desoxicolato y buffer fosfato como amortiguador⁽³⁾. El vial se reconstituye con 10 ml de agua bídeshilada obteniéndose una solución de color amarillo oscuro, la que tiene una concentración de 5 mg/ml. La concentración que se administra al paciente es de 0.1 mg/ml la cual se obtiene al diluir cada mililitro de la solución base en 50 ml de dextrosa al 5 %, el total de la dosis a administrar se calcula de acuerdo al peso del paciente con una dosis estándar de 0.7 mg/Kg/día. La dosis se administra lentamente en infusión de 4 a 6 horas. Para disminuir la nefrotoxicidad se recomienda hidratar al paciente con 500 ml de cloruro de sodio al 0.9% antes y después de la infusión⁽³⁰⁾. También es recomendable el uso de medicamentos sintomáticos como paracetamol o metamizol para disminuir la fiebre, clorpromazina o metoclopramida para los vómitos y clorfenamina para las reacciones alérgicas. En el Servicio de Medicina Interna 1 del HNGAI se cuenta con un protocolo de administración de anfotericina B (anexo 1).

Los pacientes que presentan hipokalemia reciben suplementos de potasio, la reposición se inicia por vía oral administrándose 1 ampolla de cloruro de potasio de 10 ml al 20 % (27 mEq) después de cada comida, si el déficit de potasio es superior a 300 mEq/L se inicia la reposición por vía parenteral con una velocidad de administración no mayor de 20 mEq/h y un máximo de 150 mEq⁽⁶⁷⁾.