

Uso de Anfotericina B en Pacientes Pediátricos

Dr. Sergio L Vargas (*)

Anfotericina B se ha mantenido desde su introducción al uso clínico hace 35 años, como el tratamiento de elección para el manejo de las infecciones sistémicas provocadas por hongos (1). A pesar de su larga trayectoria y de ser una terapia potencialmente salvadora, existe reticencia a su indicación de parte de los clínicos fundamentalmente debido a la frecuente ocurrencia de reacciones adversas asociadas con su administración como: fiebre, escalofríos, nefrotoxicidad, e hipokalemia. Esta última puede ser la es potencialmente fatal si no es oportunamente corregida. La experiencia acumulada en el uso de Anfotericina B ha permitido ir conociendo los mecanismos por los cuales se presentan reacciones adversas y hoy es posible reducir el riesgo de nefrotoxicidad, controlar la ocurrencia de hipokalemia y reducir la incidencia de otras manifestaciones secundarias. (2,3,4).

Se han usado numerosos esquemas para la administración de Anfotericina B en la práctica clínica, que incluyen por ejemplo el uso de dosis crecientes, o dosis de prueba. Estos esquemas fueron designados para evitar serias reacciones adversas como cardiotoxicidad y paro cardíaco que ocurrían con el uso de los preparados iniciales de Anfotericina B. Los avances en la purificación de este antibiótico polieno, macrólido derivado de un hongo de la familia Actinomycetales, el *Streptomyces nodosus* en los preparados actuales de Anfotericina B, ha reducido la toxicidad del producto; permitiendo llegar a la dosis terapéutica en forma rápida, observando cuidadosamente al paciente especialmente durante las primeras infusiones, y anticipando las medidas terapéuticas en caso de que éste presente reacciones adversas(5).

Las reacciones adversas más comunes de la Anfotericina B son: (6)

Cardiotoxicidad: La ocurrencia de fibrilación ventricular durante su uso, fue reportada en pacientes recibiendo altas dosis en infusiones de corta duración.

Después de 1957, no hay reportes de arritmias ventriculares en pacientes con función renal adecuada y niveles séricos normales de potasio, usando la dosis recomendada de 1mg/kg/día. El control seriado de los niveles de potasio sérico durante un tratamiento con Anfotericina B, es actualmente la medida principal para prevenir la aparición de arritmias. Estudios de monitoreo cardíaco en 27 pacientes durante 213 infusiones de Anfotericina B de por lo menos una hora de duración a las dosis recomendadas, no lograron demostrar la presencia de arritmias cardíacas atribuibles al uso de anfotericina B. Todos los pacientes eran adultos jóvenes, y tenían valores normales de electrolitos plasmáticos, y de función renal (7).

Nefrotoxicidad: Comúnmente se observa una alteración reversible de la función renal con disminución de la filtración glomerular durante las dos primeras semanas de tratamiento. La función renal se estabiliza y permanece entre un 20 y 60% del nivel normal durante el resto del tratamiento. Muy raramente se observa falla renal irreversible, y esta se ha asociado a dosis totales acumulativas de 4 o 5 gramos (4,8). Los mecanismos de la nefrotoxicidad no se conocen bien, por lo que es difícil designar una estrategia racional para disminuir esta toxicidad. Aunque sin una explicación clara, la administración exógena de sodio se ha convertido en la medida preventiva más usada para disminuir la toxicidad renal de la Anfotericina B que se asocia en forma importante a vasoconstricción de las arteriolas aferentes y consiguiente isquemia glomerular (8). Se recomiendan 150-200 mEq de Na⁺ al día, mantener un buen volumen circulante y una diuresis adecuada antes de la infusión de Anfotericina B. La mantención de un adecuado balance hidroelectrolítico es de particular importancia y debe tenerse presente especialmente en pacientes que están cursando con diarrea o vómitos. La administración concomitante de aminoglicosidos, medios de contraste, ciclosporina u otros agentes con toxicidad renal aumentan el riesgo de lesión renal, lo que hace necesario evaluar bien los pro y los contra de su uso o de sustituirlos por agentes no nefrotóxicos cada vez que se indica Anfotericina B.

Fiebre y escalofríos: Alzas de temperatura y escalofríos son los efectos adversos más comunes de la administración de Anfotericina B. Generalmente se presentan con las primeras dosis y habitualmente van

(*) Pediatra Infectólogo, Hospital "Calvo Mackena", Antonio Varas 360, 4to piso, Providencia, Santiago, Chile.

disminuyendo en el curso del tratamiento. El uso anecdótico de acetaminofen y/o difenhidramina para la prevención de estas reacciones ha sido recomendado, a pesar de que no existen estudios clínicos que demuestren claramente su utilidad. Estas reacciones son atribuibles a un efecto inductor de la síntesis de prostaglandinas por parte de la Anfotericina B.

Mucho se especula sobre la necesidad de administrar Anfotericina B en una infusión de 2, 4 o incluso 6 horas. Las recomendaciones van desde 10 minutos (6) hasta 8 horas (9). Algunos estudios demuestran que infusiones administradas en 45 minutos, no producen más efectos adversos o toxicidad que infusiones administradas en el curso de 5 horas, especialmente después del quinto día de administración del fármaco(2,5,10). Estos estudios han sido hechos en adultos, por lo que parece prudente continuar administrando la droga en un plazo mínimo de dos horas en niños.

RECOMENDACIONES PARA SU ADMINISTRACIÓN

Dosis: 1 mg/Kg/día (rango 0.5 hasta 1.5 en casos de Aspergilosis). No hay estudios que demuestren la ventaja de comenzar con dosis menores, o dosis de prueba. Se recomienda iniciar tratamiento con la dosis que requiere el paciente y no administrar dosis mayores de 1 mg/kg/día. La dosis máxima recomendada no debe exceder 50 mg como dosis total diaria.

Concentración: Diluir en glucosa al 5 - 10% con una concentración de 0.1 mg/mL cuando se administra por vena periférica y 0.5 mg/mL cuando se administra a través de un catéter central.

Administración: Tiempo mínimo de dos horas. El tiempo puede prolongarse en caso que el paciente presente reacciones severas.

Premedicación: No premedicar antes de la primera dosis de anfotericina B, pero se puede administrar la primera dosis a una velocidad más lenta para reconocer si el paciente presenta reacciones adversas. En caso que aparezcan fiebre o escalofríos, se recomienda administrar Meperidina, Paracetamol y disminuir la velocidad de infusión de la droga. Las reacciones pueden ceder después de unos 5 o 7 días de tratamiento.

Ibuprofeno 10 mg/kg vía oral, treinta minutos antes de comenzar la infusión. No administrar si el paciente está recibiendo Metrotrexato, si el recuento de plaquetas es $<100,000 \text{ mm}^3$, o si el paciente está recibiendo esteroides debido a la posibilidad de sangrado gastrointestinal.

Meperidina, 1 mg/kg I.V., administrado cinco minutos antes de comenzar la infusión, y se puede repetir en 2-3 horas en caso de fiebre y escalofríos. Debido a la corta vida media de la meperidina, se pueden requerir dos dosis adicionales, especialmente si la Anfotericina B se administra en infusiones prolongadas de más de cuatro horas. Hidrocortisona, 5 mg/Kg I.V., solo en caso de reacciones muy severas, porque a su vez puede promover infecciones micóticas y aumentar la inmunodepresión del paciente.

Toxicidad: Hipokalemia: El nivel de K^+ sérico debe ser $> 3.0 \text{ mEq/L}$, para proceder a administrar anfotericina B. Se sugiere evaluar los electrolitos diariamente durante el tratamiento y suplementar potasio cuando se requiera. Anfotericina B sólo se puede administrar si el paciente está bien hidratado y con potasio plasmático dentro de los límites normales.

Si se requiere mantener tratamiento con otras drogas potencialmente nefrotóxicas, se recomienda administrar una infusión de 10 mL/kg, de 0.9% NaCl antes de cada infusión de anfotericina B, manteniendo controles diarios de la función renal.

REFERENCIAS

1. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: Current Understanding of Mechanisms of Action. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;32: 183-188.
2. Campbell GD. Using AmB. *Internal Med for the Specialist* 1982; 3:95-102.
3. Gigliotti F, Shenep JL, Lott L, Thornton D. Induction of prostaglandin synthesis as a mechanism responsible for the chills and fever produced by infusion of amphotericin B. *J Infect Dis* 1987; 156: 784.
4. Branch RA. Prevention of Amphotericin B-induced Renal Impairment. *Arch Inter Med.* 1988; 148: 2389-2394.
5. Fields BT, Bates JH, Abernathy RS. Effect of rapid intravenous infusion on serum concentrations of AmB. *Appl Microbiol.* 1971; 22:615-617.
6. St Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, U.S.A. Guidelines for the Use of Amphotericin B. (Documento de uso interno).
7. Bowler WA, Weiss PJ, Hill HE et al. The risk of ventricular dysrhythmias during one-hour infusions of AmB. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2542-3.
8. Heidemann HT, Gerkens JF, Anderson Spickard W, Jacson EK, Branch RA. Amphotericin B Nephrotoxicity in Humans Decreased by Salt Repletion. *Am J Med.* 1983; 75:476-481.
9. Meade RH. Drug Therapy Reviews: Clinical Pharmacology and Therapeutic use of antimycotic drugs. *Am J. Hosp Pharm.* 1979; 36: 1326-1334.
10. Ellis Me, Al-Hokail AA, Clink HM et al. Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of AmB. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 172-179.
11. 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: 1402-1405.
12. Kintzel PE, Smith GH. Practical guidelines for preparing and administering amphotericin B. *Am J H P.* 1992; 49:1156-58.
13. Borchardt-Phelps PK. Amphotericin B dilution. *DICP* 1990; 24:597-599.