

Resúmenes de artículos

La administración de amfotericina B en infusión en 24 h comparada con la administración en 4 h reduce la nefrotoxicidad y otros efectos adversos sin disminuir la eficacia

Artículo: Eriksson U, Seifert B, Schaffner A.

Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infuse over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *Br Med J* 2001;322:1-6.

Antecedentes: la amfotericina B se considera el tratamiento de elección en infecciones fúngicas graves. Sin embargo, su administración se asocia con reacciones adversas, fundamentalmente nefrotoxicidad, que dificultan en ocasiones su uso. Se ha descrito que la incorporación de amfotericina B en infusiones lipídicas disminuye su toxicidad, pero la razón de este fenómeno no ha sido completamente aclarada. Se ha sugerido que este efecto se puede deber al enlentecimiento del paso de la amfotericina B a los tejidos.

Objetivo: evaluar si la administración de amfotericina B en infusión continua durante 24 h disminuye la aparición de efectos adversos y es igualmente eficaz que su administración en infusión en 4 h.

Diseño: ensayo clínico con asignación aleatoria.

Lugar: Hospital Universitario de Zurich.

Pacientes (tabla 1; fig. 1)

Criterios de inclusión: todos los pacientes ingresados en el servicio de medicina interna o UCI médica en los que se decidió iniciar tratamiento con amfotericina B, por una infección fúngica sospechada o confirmada.

Criterios de exclusión: a) concentración de creatinina sérica en el momento de inclusión superior a 3,4 mg/dl, y b) tratamiento sistémico con amfotericina B en los 7 días previos a la inclusión en el estudio.

Tabla 1. Características generales

	Administración en 24 h (n = 40)	Administración en 4 h (n = 40)
Edad, años (media)	47	46
Sexo (varones)	67,5%	55%
Neutropenia basal (< 500/ l)	93%	90%
Indicación de tratamiento*		
Fiebre refractoria	30%	45%
Infección fúngica posible	20%	30%
Infección fúngica probable	43%	25%
Infección fúngica confirmada	8%	0%
Otros medicamentos nefrotóxicos		
Aminoglucósidos	55%	45%
Vancomicina	28%	25%
Factor estimulador de colonias de granulocitos	45%	33%
Creatinina sérica basal (mg/dl) (mediana)	88	88
Días de tratamiento (mediana)	16	12
Dosis diaria máxima (mg/kg) (mediana)	0,96	0,95
Dosis acumulada (mg/kg) (mediana)	14,3	10,8

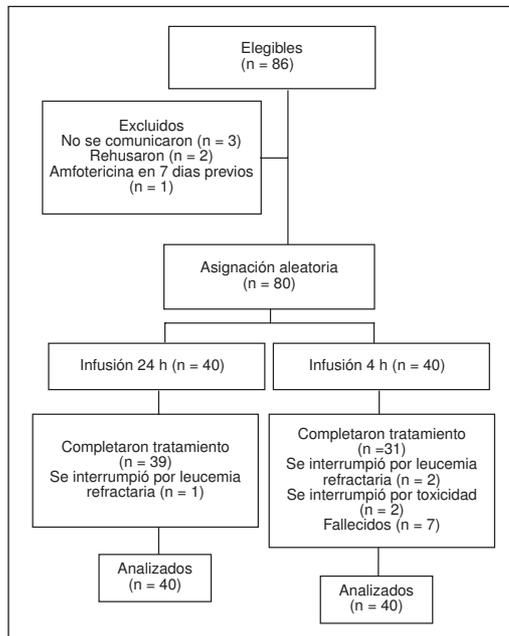
*Fiebre refractoria: fiebre persistente de más de 72 h a pesar de tratamiento antibiótico en paciente neutropénico; infección fúngica posible: fiebre persistente, neutropenia y presencia de infiltrado pulmonar; infección fúngica probable: fiebre persistente o incremento de concentración de proteína C reactiva, neutropenia e infiltrados característicos de infección fúngica en la tomografía axial computarizada (TAC) torácica; infección fúngica probada: crecimiento en muestras microbiológicas de hongos patógenos en lugares muestras habitualmente estériles o en cultivo de secreciones bronquiales en paciente neutropénico.

Intervenciones que se comparan:

Grupo tratamiento: administración de amfotericina B en infusión durante 24 h.

Grupo control: administración de amfotericina B en infusión durante 4 h.

Figura 1.



La dosis diaria de amfotericina B se calculó por los médicos que trataron a los pacientes. El resto de las intervenciones se dejaron a la discreción de los médicos que trataron a los pacientes.

Asignación aleatoria: sí. Oculta.

Enmascaramiento: no.

Tabla 2. Mortalidad

	Desenlaces
Mortalidad a los 3 meses en el grupo de infusión en 24 h	4/40 (10%)
Mortalidad a los 3 meses en el grupo de infusión en 4 h	12/40 (30%)
RR (IC del 95%)	0,33 (0,12 a 0,95)
RRR (IC del 95%)	66,7% (10,1 a 123,2%)
RRA (IC del 95%)	20,0% (3,0 a 37,0%)
NNT (IC del 95%)	5 (3 a 33)

RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo; RRA: reducción absoluta del riesgo; NNT: número necesario para tratar. (Véase glosario pág. 68)

Tabla 3. Efectos adversos

	Administración en 24 h	Administración en 4 h	p
Relación creatinina fin de estudio/ creatinina basal (mediana)	1,17	1,55	0,001
Escalofríos	20%	63%	0,0001
Vómitos	28%	60%	0,004

Desenlaces principales: incremento de la creatinina sérica al final del tratamiento.

Análisis por intención de tratar: sí.

Resultados principales (tablas 2 y 3).

Información sobre costes: no consta.

Financiación del estudio: ninguna.

Conclusiones de los autores: la infusión continua de amfotericina B reduce su nefrotoxicidad y los efectos secundarios relacionados con la infusión, sin que aumente la mortalidad.

Conclusiones de los revisores: las conclusiones de los autores están suficientemente fundadas en los resultados del estudio. Se justifica el empleo de la amfotericina B en infusión continua durante 24 h en pacientes en los que se sospecha una enfermedad fúngica grave con el fin de disminuir la nefrotoxicidad de este fármaco.

Los resultados sobre la nefrotoxicidad no están presentados de modo que se pueda deducir la importancia clínica de los hallazgos, como el número de enfermos que desarrollaron insuficiencia renal aguda.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la población en la que se realiza el estudio es oncohematológica y no de pacientes habitualmente ingresados en UCI. Este tipo de problema de aplicabilidad se plantea habitualmente a la hora de valorar la eficacia de los antifúngicos, ya que los ensayos clínicos se hacen sobre poblaciones oncohematológicas con sospecha de infección fúngica. Aunque los autores refieren que la incidencia de nefrotoxicidad es similar entre la amfotericina B en perfusión en 24 h, la amfotericina liposomal y la amfotericina-complejo lipídico, se precisan nuevos ensayos clínicos comparando estos tres tratamientos antes de considerar que la eficacia y los efectos adversos son iguales.

Otras referencias

Ellis ME, Al-Hokail AA, Clink HM, Padmos MA, Ernst P, Spence DG, et al.
Double-blind study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B.
Antimicrob Agents Chemother 1992;36:172-9.