

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE UTILIZACIÓN DE ANTIFÚNGICOS EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Sevilla Azzati, E., Adjunto Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid; **Escobar Rodríguez, I.**, Becario AMGEN. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid; **Martínez Nieto, C.**, Residente II. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid; **Pedraza Cerón, L.**, Residente II. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Caja. Madrid; **Herrero, A.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital La Paz. Madrid; **Gutiérrez Ramos, R.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital La Paz. Madrid; **Sánchez Fresneda, M.^a N.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. **Armentia Agüero, L.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Gregorio Marañón. Madrid; **Castellano Díaz, E.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria; **Cáceres García, M.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Niño Jesús. Madrid; **Contra Gómez, T.**, Adjunto. Servicio de Hematología pediátrica. Hospital Niño Jesús. Madrid; **Delgado Silveira, E.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Clínica Moncloa. Madrid; **Torrallba Arranz, A.**, Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital Puerta de Hierro. Madrid; **Sánchez Guerrero, A.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Puerta de Hierro. Madrid; **Velázquez López, M.^a D.**, Adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Sra. del Pino. Las Palmas de Gran Canaria; **Villastrigo García, C.**, Residente III. Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria. Tenerife; **Viejo Rivero, P.**, Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Sra. de la Candelaria. Tenerife.

Palabras clave:

Farmacoepidemiología. Antifúngicos. Paciente oncológico. Amfotericina B. Fluconazol. Neutropenia febril.

Resumen:

El presente trabajo tiene como objetivo conocer la utilización de fármacos antifúngicos en el paciente oncohematológico en dos indicaciones: profilaxis de las infecciones fúngicas y el tratamiento antifúngico en la neutropenia febril. Se ha realizado mediante un estudio multicéntrico y prospectivo, de tipo transversal, durante un período de dos meses (mayo-junio 97) en diez hospitales de Madrid y Canarias. Los resultados muestran que los principales antifúngicos empleados como profilaxis fueron fluconazol e itraconazol. Un 79% de los pacientes que desarrollaron neutropenia febril posterior necesitaron an-

fotericina B como parte del tratamiento antiinfeccioso empírico. La utilización de antifúngicos se inició al sexto o séptimo día de tratamiento antibiótico, siendo el fármaco de uso más común amfotericina B deoxicolato por vía intravenosa (82%). En algunas ocasiones las formas lipídicas de amfotericina B se han empleado en pacientes con función renal normal al inicio del tratamiento. La incidencia de efectos adversos detectado fue del 49,2%, lo que reafirma la necesidad de monitorizar al paciente tratado con amfotericina B intravenosa.

Key words:

Pharmacoepidemiology, antifungal drugs, oncological patient, amphotericin B, fluconazol, febrile neutropenia.

Summary:

The objective of this study was to obtain information on the use of antifungal drugs for two indications in oncological-hematological patients: as prophylaxis for fungal infections, and for antifungal treatment in febrile neutropenia. This prospective, cross-sectional, multicenter study was done during a 2-month period from May to

Correspondencia: Esperanza Sevilla Azzati. Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Ctra. Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid.

Fecha de recepción: 21-11-97

June, 1997, in ten hospitals in Madrid and the Canary Islands, Spain. The results show that the antifungal drugs used most frequently for prophylaxis were fluconazol and itraconazol. Amphotericin B was necessary as part of empirical anti-infectious treatment in 79% of the patients who subsequently developed febrile neutropenia. Antifungal drugs were first given on the sixth or seventh day of antibiotic treatment; the most commonly used drug was intravenous amphotericin B deoxycholate (82%). On occasion the lipid forms of amphotericin B were used in patients with normal renal functioning at the start of treatment. The incidence of adverse effects was 49.2%, a finding that emphasizes the need to monitor patients treated with intravenous amphotericin B.

Farm Hosp 1998; 22: 188-196

INTRODUCCIÓN

El paciente con patología oncológica presenta un grado de inmunosupresión variable como resultado de la propia enfermedad tumoral o de las estrategias terapéuticas empleadas en el tratamiento de la misma. Así, por ejemplo, algunas enfermedades oncohematológicas están asociadas con alteraciones de la función inmune, lo que predispone al paciente a ser infectado por determinados agentes patógenos. Por otra parte, las intervenciones terapéuticas que incluyen quimioterapia convencional e intensiva y radioterapia provocan, como principal efecto adverso, inmunosupresión generalizada, siendo la neutropenia, su profundidad y duración, el principal factor de riesgo de infección grave en el paciente oncológico. Otros factores de riesgo son el estado de la función fagocítica y de la función inmune celular y humoral, la existencia de alteraciones de las barreras físicas (mucositis, catéteres centrales, etc.), la microflora endógena del paciente o microorganismos presentes en el medio hospitalario o ambulatorio donde transcurre la evolución clínica del paciente y su estado nutricional (1). El diagnóstico de neutropenia febril (recuento de neutrófilos inferior a $500/\mu\text{l}$ y temperatura superior a $38,5^\circ\text{C}$ o tres elevaciones de temperatura superiores a 38°C durante un período de 24 horas) exige el ingreso hospitalario inmediato del paciente, su evaluación clínica y el inicio de terapia antibiótica empírica de amplio espectro (2).

Las micosis invasivas suponen un problema importante ya que constituyen la principal causa de morbi/mortalidad en el paciente oncológico con neutropenia prolongada. Las infecciones por *Candida spp* y *Aspergillus spp* son las más frecuentes aunque otros patógenos menos comunes han incrementado su importancia como agentes etiológicos (*Trichosporum*, *Fusarium*, *Dreschlera*). Además, la administración de fármacos antifúngicos, de forma profiláctica, puede estar influyendo en la emergencia de especies de hongos resistentes a los tratamientos convencionales.

La localización de las infecciones fúngicas es variada. El cuadro clínico de neumonía (fiebre, esputo puru-

lento, disnea, dolor torácico), de inicio subagudo (4-5 días) o de curso crónico, es sugerente de infección fúngica por *Aspergillus* o *Nocardia*. El patrón radiológico (infiltrado localizado, nodular o intersticial) es un elemento que puede ayudar a realizar un diagnóstico diferencial correcto. El infiltrado localizado en el paciente neutropénico de más de 14 días de evolución suele tener como responsable a las infecciones por *Candida* o *Aspergillus*. El infiltrado difuso en el paciente neutropénico de larga duración puede estar originado por diversas especies de *Candida*, *Cryptococcus* o *Histoplasma*.

Las ulceraciones de la mucosa oral son frecuentes en los pacientes oncológicos y se sobreinfectan fácilmente por *Candida* cursando en forma de mucositis y esofagitis.

Dentro de las infecciones fúngicas intraabdominales, la candidiasis hepatoesplénica es la entidad de etiología fúngica más frecuente.

Las estrategias de prevención y tratamiento de las micosis invasivas en pacientes oncológicos son definidas como profilaxis, terapia empírica temprana, terapia empírica y profilaxis secundaria. La profilaxis antifúngica se define como la administración de fármacos antifúngicos antes del desarrollo de granulocitopenia, durante la administración de quimioterapia o antes de que el recuento total de neutrófilos sea inferior a $1.000/\mu\text{l}$. La administración temprana de antifúngicos de forma empírica se realiza al comienzo del episodio de neutropenia febril, la terapia empírica se administra en pacientes neutropénicos con fiebre persistente o recurrente y la profilaxis secundaria es la administración de antifúngicos para prevenir la reactivación de infecciones fúngicas invasivas, previamente diagnosticadas y tratadas en episodios previos de neutropenia febril (3).

El empleo de antifúngicos en el paciente oncológico está siendo sometido a continua revisión ya que existen resultados controvertidos sobre la eficacia de su administración, selección del antifúngico, inicio de la terapia, pautas posológicas (dosis e intervalo) e incidencia y manejo de efectos adversos.

Por estas razones, nos hemos planteado un estudio de utilización de antifúngicos con los siguientes objetivos:

— Conocer la distribución que sigue la utilización de fármacos antifúngicos empleados como profilaxis de la infección fúngica o como tratamiento empírico de la neutropenia febril del paciente oncohematológico en una serie de hospitales españoles de la zona Centro y Canarias.

— Desarrollar, por parte de los farmacéuticos clínicos implicados en el estudio, una metodología adecuada para la realización de estudios de utilización de medicamentos coordinados y multicéntricos.

MÉTODO

Tipo de estudio

Estudio de utilización de medicamentos multicéntrico, observacional, prospectivo, de tipo transversal, durante un período de tiempo de dos meses (mayo-junio de 1997).

Hospitales participantes en el estudio

- Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.
- Hospital Insular. Las Palmas de Gran Canaria.
- Clínica Moncloa. Madrid.
- Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- Hospital Niño Jesús. Madrid.
- Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid
- Hospital Gregorio Marañón. Madrid.
- Hospital La Paz. Madrid.
- Clínica Puerta de Hierro. Madrid.
- Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

Pacientes incluidos en el estudio

Cada hospital recogió datos de todos los pacientes tratados con antifúngicos durante el tiempo de duración del estudio pertenecientes a uno de los dos grupos siguientes:

a) Pacientes ingresados para ser sometidos a tratamiento con quimioterapia a dosis convencional o a alta dosis (QAD) con o sin soporte de células progenitoras hematopoyéticas tratados con **antifúngicos orales como profilaxis**.

b) Pacientes ingresados por neutropenia febril que inician **tratamiento empírico con fármacos antifúngicos** a lo largo de su evolución clínica.

Recogida de datos

Para unificar criterios, el protocolo de trabajo y las hojas de recogida de datos se consensuaron en una reunión previa de los hospitales participantes. Se diseñó una hoja de recogida de datos generales (Anexo I) y otra para cada una de las indicaciones estudiadas (Anexos II y III).

Valoración de los resultados

Los datos obtenidos se procesaron con ayuda del programa Access versión 2.0 y Excel 7.0 (Microsoft). Para el estudio estadístico se utilizó metodología de estadística

descriptiva, expresando los resultados como mediana, recorrido, porcentaje e intervalo de confianza para una probabilidad del 95% (%[IC 95%]).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Utilización de antifúngicos como profilaxis

Como ya se ha definido con anterioridad, el empleo de antifúngicos como profilaxis de las infecciones por hongos diseminadas en el paciente oncológico supone la administración de antifúngicos antes del desarrollo de la granulocitopenia, durante la administración del tratamiento de quimioterapia o mientras el recuento de neutrófilos se mantiene por encima de 1.000/ μ l. La profilaxis secundaria es la administración de medicamentos antifúngicos para prevenir la recidiva de una infección fúngica documentada y tratada con antifúngicos en episodios previos de granulocitopenia.

Los agentes antifúngicos estudiados como profilaxis en el paciente oncológico son: amfotericina B, nistatina, ketoconazol, clotrimazol, miconazol, itraconazol y fluconazol.

Los resultados del empleo de amfotericina B por vía oral, en ensayos comparativos frente a placebo o no tratamiento, con objeto de prevenir candidiasis invasivas ha dado resultados poco consistentes y es una línea de investigación abandonada (4). La administración de amfotericina B por vía intravenosa a bajas dosis (0,1 mg/kg/día) ha sido analizada en varios ensayos clínicos controlados también con resultados contradictorios, de tal manera que su verdadero papel profiláctico permanece aún por determinar. El empleo de amfotericina B en aerosol, administrada por vía inhalatoria, en la profilaxis de la infección por *Aspergillus* no ha mostrado beneficios en la reducción de la incidencia de aspergilosis pulmonar invasiva y, por ello, no resulta posible recomendar su empleo de forma rutinaria (5).

Los estudios que se han ocupado de analizar el valor de la administración de nistatina en suspensión oral presentan limitaciones metodológicas (uso de controles históricos, estudios no controlados con placebo, etc...) que hacen muy dudosos los resultados obtenidos. Dos ensayos aleatorizados (uno de ellos retrospectivo) no consiguieron demostrar que nistatina en suspensión fuera superior a placebo en la prevención de infecciones fúngicas (6, 7).

Ketoconazol ha sido el primer antifúngico de estructura azólica empleado en varios ensayos clínicos para la indicación de profilaxis de infecciones fúngicas invasivas en pacientes granulocitopénicos. El intervalo de dosis manejado oscila entre 200-600 mg/día. Regímenes de dosis inferiores a 200 mg/día se han asociado a persistencia de candidiasis mucosas y desarrollo de candidiasis invasivas (8). Ensayos iniciales con dosis de 400 mg/día han mostrado capacidad de disminuir la frecuencia de candidiasis invasivas. Sin embargo, estudios posteriores han mostrado resultados contradictorios en parámetros como número de días con fiebre, uso de amfotericina B y frecuencia de candidiasis invasivas. Estas respuestas variables pueden ser explicadas por las va-

Anexo I. Datos generales

Paciente Código Hospital-N.º H.ª C.ª _____	
Sexo	<input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Mujer
Edad (años) _____	Peso (kg) _____ Talla (cm) _____
Indicación	
<input type="checkbox"/> Profilaxis antifúngica	
<input type="checkbox"/> Tratamiento empírico de neutropenia febril	

Anexo 2. Profilaxis antifúngica

Pauta posológica	
<input type="checkbox"/> Fluconazol	-----
<input type="checkbox"/> Ketoconazol	-----
<input type="checkbox"/> Itraconazol	-----
<input type="checkbox"/> Otros	-----

Día de inicio del tratamiento (respecto al de inicio de QAD) -----

Programado para quimioterapia a alta dosis	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
	<input type="checkbox"/> TASPE	
	<input type="checkbox"/> TAMO	
	<input type="checkbox"/> alo-TMO	

Mucositis	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
Corticoides previos	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
Profilaxis antibacteriana concomitante	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
Descontaminación antifúngica selectiva previa (enjuagues de nistatina o similar)	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

Duración del tratamiento _____ días

Motivo de retirada	
<input type="checkbox"/> Fiebre (inicio de antibióticoterapia empírica intravenosa) ¿Se administra amfotericina B intravenosa?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> Intolerancia al antifúngico	
<input type="checkbox"/> Recuperación hematológica (neutrófilos > 1.000/ μ l)	

riaciones en la biodisponibilidad oral de ketoconazol debido a su absorción errática provocada por lesiones en la mucosa, aclorhidria o empleo de antagonistas H₂ (3). En la actualidad y a la luz de estos resultados, ketoconazol no puede ser recomendado como agente de elección para esta indicación.

Clotrimazol y miconazol han mostrado tener cierta eficacia en reducir la incidencia de candidiasis orofaríngea pero no en prevenir la infección diseminada (4).

Fluconazol es el principal fármaco investigado para la prevención de infecciones fúngicas en el paciente oncológico. Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo han demostrado que fluconazol, a dosis de 400 mg/día por vía oral, es eficaz para prevenir las infecciones fúngicas superficiales y sistémicas en pacientes neutropénicos sometidos a trasplante de médula ósea (TAMO). Otro ensayo sugirió la capacidad de fluconazol, en pacientes diagnosticados de leucemia, de reducir la incidencia de infección fúngica superficial y de retrasar el inicio de la administración de amfotericina B como parte de la terapia antiinfecciosa empírica (9). Sin embargo, un reciente ensayo diseñado para analizar los efectos de la administración de fluconazol en las necesidades de amfotericina B intravenosa y en la frecuencia de infecciones fúngicas, así como para determinar el impacto de fluconazol sobre los costes del tratamiento de los pacientes con neutropenia febril prolongada, demostró la capacidad de fluconazol para retrasar el inicio de la administración de amfotericina B intravenosa, reducir en un 20% el número de días con fiebre y disminuir la candidiasis orofaríngea; no obstante, fluconazol no disminuyó la frecuencia de micosis profundas ni tuvo un efecto favorable sobre los costes

del tratamiento asociados al proceso de neutropenia prolongada (10). De igual forma, también se ha investigado la actividad profiláctica de fluconazol en pacientes pediátricos. El empleo de dosis de fluconazol de 3-5 mg/kg/día ayudó a prevenir infecciones por *C. albicans* en este tipo de pacientes pero contribuyó a seleccionar cepas resistentes a fluconazol, hecho que podría evitarse, según estos autores, empleando dosis más elevadas del antifúngico (> 10 mg/kg/día). En cualquier caso, el pequeño número de pacientes de los ensayos y la carencia de un grupo control, hacen difícil su interpretación y son necesarios más ensayos en la población pediátrica (9).

El principal problema derivado del empleo de fluconazol como profilaxis antifúngica es la posibilidad de seleccionar especies de *Candida* resistentes a fluconazol (*C. krusei* y *C. glabrata*). Esta posibilidad, descrita en la mayoría de los estudios, ha sido recientemente documentada analizando 500 episodios de candidemias, en un período de cinco años, en un centro de asistencia oncológica, observando un incremento progresivo de las infecciones por *C. krusei* y *C. glabrata* en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y tratados con fluconazol como profilaxis (11). No obstante, los comentarios y análisis editoriales a este trabajo han llevado a la conclusión de que, aunque el empleo de fluconazol parece ser una de las causas del incremento en la incidencia de candidemias producidas por especies diferentes a *C. albicans*, sobre todo en pacientes oncológicos, son necesarios más estudios de tipo multicéntrico y aleatorizado que ayuden a establecer el peso real, como factor de riesgo, del empleo de fluconazol como profilaxis en la selección de especies resistentes de *Candida* (12).

Anexo 3. Tratamiento empírico de neutropenia febril

N.º de días de terapia antibiótica empírica (1) _____
 Tratamiento antibiótico _____

Antifúngico empleado (2) Amfotericina B Fluconazol

Forma galénica de amfotericina B empleada:

Amfotericina B convencional (Fungizona®)
 Amfotericina B liposomal (Ambisome®) Creatinina _____ mg/dl
 Amfotericina B complejo lipídico (Abelcet®) Creatinina _____ mg/dl
 Amfotericina B en Intralipid® 20% (fórmula magistral) Creatinina _____ mg/dl

Pauta posológica _____

Premedicación amfotericina B NO SÍ

Duración del tratamiento _____ días

Motivos de retirada

Recuperación hematológica (neutrófilos > 1.000/ μ l)
 Nefrotoxicidad
 Fracaso terapéutico (cambio a _____, exitus, otros, etc.)

Efectos adversos

Nefrotoxicidad (3)
 Hipocaliemia (4)
 Efectos post-administración (5)
 Necesidad de tratamiento SÍ NO

Uso de profilaxis antifúngica previa SÍ NO
 Cultivo positivo para hongos SÍ NO

- (1) Señalar el número de días en tratamiento con antibióticos cuando se inicia la administración de amfotericina B.
 (2) Si recibiera ambos de forma secuencial, se considerará una hoja de recogida de datos para cada medicamento.
 (3) Aumento de creatinina en más de 0,5 mg/dl con respecto al valor al inicio de tratamiento.
 (4) Descenso de potasio sérico en más de 0,5 mM/l con respecto al valor al inicio del tratamiento.
 (5) Temblor, escalofríos, etc.

A la vista de los datos disponibles, ciertos autores recomiendan la administración de fluconazol como agente profiláctico en pacientes considerados de alto riesgo: pacientes en los que se espera un periodo de neutropenia profunda (< 100/ μ l) y prolongada (> tres semanas) y con mucositis severa. Estas previsiones son características de pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) y pacientes diagnosticados de leucemia mielocítica aguda o síndrome mielodisplásico tratados con quimioterapia a alta dosis (4). El ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) recomienda fluconazol (400 mg/día) o amfotericina B intravenosa a bajas dosis (0,1-0,25 mg/kg/día) como profilaxis anti-

fúngica en pacientes sometidos a TAMO y recomienda que se continúen llevando a cabo ensayos clínicos para esta indicación (13).

Itraconazol es otro antifúngico sistémico estudiado como agente profiláctico. Las revisiones efectuadas sobre su eficacia, analizando ensayos prospectivos o aleatorizados, no han mostrado diferencias respecto al grupo placebo en la incidencia de infecciones fúngicas, días de fiebre y uso de amfotericina B intravenosa. La experiencia del uso de itraconazol en la prevención de la aspergilosis invasiva está limitada a estudios retrospectivos usando controles históricos. Un solo ensayo aleatorizado no ha mostrado diferencias significativas

en la reducción de la incidencia de aspergilosis invasiva en pacientes afectados de leucemia aguda (4).

En nuestro estudio, 97 pacientes recibieron antifúngicos para la indicación de profilaxis de infección fúngica, estando programados para recibir quimioterapia a alta dosis un total de 74 (77,9% 86,2-69,6).

Los antifúngicos empleados fueron fluconazol (91,7%) e itraconazol (8,3%).

Setenta pacientes (72,2% [81,1-63,3]) presentaron algún factor de riesgo de desarrollo de micosis sistémica: mucositis (cinco pacientes), administración previa de corticoides (seis pacientes) y profilaxis antibacteriana concomitante (59 pacientes).

La mediana de duración del tratamiento profiláctico (datos de 93 pacientes) fue de 15 días con un intervalo de 2-60 días.

Los motivos de suspensión del tratamiento profiláctico se muestran en la tabla 1. Es de destacar que en 15 pacientes (68,2%), de 22 evaluables que desarrollaron fiebre, siéndoles suspendida la administración del antifúngico profiláctico, fue necesario la administración de amfotericina B intravenosa como parte del tratamiento antiinfeccioso empírico de la neutropenia febril.

Utilización de antifúngicos como tratamiento empírico de la neutropenia febril

A diferencia de las infecciones bacterianas, las manifestaciones clínicas de las micosis invasivas pueden estar atenuadas por la existencia de fiebre persistente. Por otra parte, las infecciones fúngicas son difíciles de diagnosticar de forma temprana ya que los hemocultivos suelen ser negativos para patógenos como *Aspergillus* o sólo son positivos en fases tardías del curso clínico de las infecciones diseminadas por *Candida* (14).

Estos dos hechos, junto con la dificultad de tratar con éxito las infecciones fúngicas diseminadas, justifican el empleo de fármacos antifúngicos, fundamentalmente amfotericina B en pacientes con neutropenia febril prolongada tratados con antibióticos de amplio espectro, a pesar de que sólo dos ensayos clínicos controlados se han ocupado de analizar la utilidad de esta práctica generalizada. El primero de ellos (15) mostró que la administración de amfotericina B fue efectiva en pacientes granulocitopénicos con fiebre de origen desconocido de una semana de duración que habían recibido terapia antibiótica. Sin embargo, la validez del resultado está condicionado al pequeño tamaño de la muestra (18 pacien-

tes tratados con amfotericina B *versus* 16 pacientes no tratados). El segundo ensayo (16) analizó el valor de la administración de amfotericina B en 132 pacientes neutropénicos que permanecían febriles tras cuatro días de terapia antibiótica. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir amfotericina B como parte del tratamiento antiinfeccioso (68 pacientes) o continuar recibiendo únicamente antibióticos de amplio espectro. El grupo de intervención mostró una respuesta del 69% y el grupo control del 53%, definiéndose respuesta la desaparición de la fiebre antes de los cinco días después de la aleatorización. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de supervivencia. El análisis por grupos de pacientes permite concluir a los autores que la administración de amfotericina B puede ser beneficiosa en pacientes con neutropenia prolongada cuidadosamente seleccionados, particularmente adultos que recibieron profilaxis antifúngica previa y permanecen febriles a pesar de la administración de antibióticos. Sin embargo, un reciente meta-análisis que evalúa cuidadosamente los datos de ambos ensayos y de un tercero que emplea amfotericina B liposomal a diferentes dosis (17) ha concluido que no existe beneficio, en términos de supervivencia, derivado de la administración de antifúngicos empíricos, siendo aconsejable restringir su administración a pacientes con infección fúngica documentada. Estos mismos autores consideran imprescindible que se lleve a cabo un ensayo clínico controlado que muestre la verdadera utilidad de la administración de amfotericina B, comparada con placebo, en el paciente con neutropenia febril prolongada y tratado con antibióticos de amplio espectro (18). Previamente, algunos autores habían ya sugerido la necesidad de intentar clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo, dependiendo de la existencia de infecciones fúngicas previas, colonización, duración de la neutropenia, profilaxis con fármacos antifúngicos sistémicos, enfermedad por citomegalovirus (CMV) y enfermedad injerto contra huésped de tipo crónico (en pacientes receptores de trasplante de médula ósea). Los pacientes pertenecientes a grupos de bajo riesgo sólo deberían recibir amfotericina B intravenosa en caso de infección fúngica documentada (19).

La dosis de amfotericina B habitualmente empleada es de 0,5 mg/kg/día, aunque también se emplean dosis de 0,3-0,7 mg/kg/día, sin que existan estudios que muestren la superioridad de una dosis sobre otra. La sospecha clínica de aspergilosis requiere la administración de dosis de amfotericina B superiores, del orden de 1,0-1,5 mg/kg/día (14).

Los principales efectos adversos derivados del empleo de amfotericina B son las reacciones agudas asociadas a la infusión intravenosa del antifúngico, la nefrotoxicidad y los desórdenes electrolíticos, especialmente la hipocaliemia.

Las reacciones agudas asociadas a la infusión de amfotericina B son conocidas desde el inicio de la utilización clínica de este fármaco, habiéndose descrito fiebre, escalofríos, anorexia, vómitos, cefaleas, anafilaxia, exantema, temblores, trastornos de la audición, fibrilación ventricular, fallo cardíaco y alteraciones de los valores de los enzimas hepáticos (20). Con objeto de reducir la incidencia y gravedad de estos efectos se han empleado, previamente-

Tabla 1. Causas de suspensión de la profilaxis antifúngica

	N.º pacientes	% (IC 95)
Fiebre e inicio antibioterapia empírica intravenosa	24	27,6 (40-18,2)
Intolerancia al antifúngico	3	3,4 (7,2-0)
Recuperación hematológica (neutrófilos > 500/ μ l)	60	68,9 (78,6-59,2)

te al inicio de la infusión de amfotericina B, fármacos antihistamínicos-H₁, corticosteroides y antipiréticos.

La nefrotoxicidad asociada al empleo de amfotericina B es el principal factor limitante de la dosis, que además puede verse potenciada por otros fármacos nefrotóxicos habitualmente empleados en el paciente oncohematológico (aminoglucósidos, vancomicina, citostáticos nefrotóxicos, etc.). Este efecto adverso es la principal causa del desarrollo, desde hace varios años, de una línea de investigación encaminada al descubrimiento de nuevas preparaciones galénicas de amfotericina B, que manteniendo la eficacia del principio activo original, disminuyeran el riesgo de efectos adversos. De esta forma han aparecido las formulaciones lipídicas de amfotericina B (amfotericina B liposomal, amfotericina B complejo lipídico y amfotericina B dispersión coloidal). Dichas formulaciones han demostrado producir una menor toxicidad renal con una eficacia similar, a cambio de incrementar notablemente el coste del tratamiento con este tipo de formulaciones. Además, existen aún algunas cuestiones pendientes de resolver en relación a estas formas lipídicas, como son su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y ser efectivas en el tratamiento de infecciones fúngicas localizadas en el sistema nervioso central, la optimización de las dosis de estas formulaciones con objeto de mejorar la relación coste-beneficio para cada uno de los procesos infecciosos, y el conocimiento de sus diferentes patrones de toxicidad, debido, entre otras razones a que la acumulación renal varía significativamente para cada una de ellas (21). El alto coste derivado del tratamiento con estas formas lipídicas ha llevado al empleo de amfotericina B mezclada con emulsiones lipídicas (tipo Intralipid®) aunque su estabilidad físico-química es objeto de controversia (22).

Los desórdenes electrolíticos secundarios a la pérdida renal de potasio y magnesio son otro de los efectos adversos crónicos en pacientes que reciben tratamientos prolongados con amfotericina B. Los mecanismos exactos de patogenia de esta reacción secundaria no son del todo conocidos. La hipocaliemia requiere la administración de suplementos orales o intravenosos de potasio.

Otra indicación de empleo de la amfotericina B es la candidiasis hepatoesplénica, infección fúngica que cursa con fiebre persistente tras la recuperación de la cifra de neutrófilos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, todo ello acompañado de abscesos intrahepáticos característicos (en «ojo de buey») detectables mediante ecografía abdominal. A pesar de que la terapia óptima permanece por determinar, el tratamiento de elección es la asociación de amfotericina B y flucitosina (14).

La incorporación a la terapéutica de los antifúngicos con estructura imidazólica ha estimulado a investigar su posible papel como alternativa a la amfotericina B en esta indicación.

Ketoconazol fue el primer imidazol estudiado como antifúngico empírico en el paciente con neutropenia febril prolongada, sin embargo, un ensayo clínico controlado demostró que ketoconazol era inferior a amfotericina B para esta indicación (23). Los autores señalan

como principales desventajas de ketoconazol su variable biodisponibilidad por vía oral, su ineficacia frente a ciertas micosis documentadas y el que no exista una forma parenteral que permita su administración a pacientes que no toleren la vía oral para la administración de medicamentos.

Fluconazol, disponible en forma farmacéutica oral y parenteral, es, sin duda alguna, la principal alternativa a amfotericina B para este tipo de pacientes. Sin embargo, el único ensayo clínico publicado, comparando fluconazol y amfotericina B en pacientes con neutropenia febril prolongada tratados con antibióticos, dio como resultado que fluconazol intravenoso presentó una menor incidencia de efectos adversos pero que su eficacia terapéutica fue inferior a amfotericina B. Los autores consideran necesario un ensayo clínico controlado con un mayor número de pacientes, que presentasen un bajo riesgo de aspergilosis invasiva y empleando altas dosis de fluconazol, con objeto de conocer la eficacia real de fluconazol para esta indicación (24).

En nuestro estudio, un total de 63 pacientes recibieron antifúngicos como parte del tratamiento de la neutropenia febril. El número de días con terapia antibiótica cuando se inicia el tratamiento con el antifúngico tuvo como valor mediano cuatro días con un recorrido de 0-24 días.

El antifúngico de elección fue amfotericina B en 56 pacientes (88,8% [96,6-81,0]) y fluconazol intravenoso en siete pacientes (11,2% [19,0-3,4]). Las formas galénicas de amfotericina B utilizadas se muestran en la tabla 2.

Los 10 pacientes que recibieron alguna de las formas lipídicas de amfotericina B presentaron, al inicio del tratamiento, valores de creatinina sérica en el intervalo de normalidad (0,3-1,6 mg/dl). Algunos autores consideran que la utilización indiscriminada de las nuevas formas lipídicas de amfotericina B no está justificada teniendo en cuenta su elevado coste, por lo que únicamente parece indicado en aquellos casos en los que exista una insuficiencia renal previa o una alteración del funcionalismo renal producido por la amfotericina B convencional (21).

La duración del tratamiento antifúngico fue de nueve días, siendo los límites del intervalo dos y 41 días.

Un total de 49 pacientes (89% [97,2-80,8]) tratados con amfotericina B recibieron algún tipo de premedica-

Tabla 2. Formas galénicas de amfotericina B utilizadas en el estudio

	N.º pacientes	% (IC 95)
Amfotericina B deoxicolato (Fungizona®)	46	82,1 (92,1-72,0)
Amfotericina B liposomal (Ambisome®)	5	8,9 (16,4-1,4)
Amfotericina B complejo lipídico (Abelcet®)	1	1,8 (5,3-0)
Amfotericina B en Intralipid® (fórmula magistral)	4	7,1 (13,8-0,4)

ción con objeto de paliar los efectos adversos agudos relacionados con la infusión del medicamento, consistente en corticoides, antihistamínicos-H₁ y analgésicos antipiréticos (paracetamol, metamizol o meperidina). A pesar de la premedicación, un total de nueve pacientes (16% [25,6-6,4]) presentaron reacciones adversas agudas en el momento de la administración (temblor, escalofríos, etc.) y todos ellos necesitaron algún tipo de tratamiento paliativo de las mismas. Otros efectos adversos descritos fueron nefrotoxicidad (definida como un aumento de creatinina sérica en más de 0,5 mg/dl con respecto al valor al inicio del tratamiento) que apareció en nueve pacientes (16% [25,6-6,4]) e hipocaliemia (definida como un descenso de potasio sérico en más de 0,5 mM/l con respecto al valor al inicio del tratamiento) en 26 pacientes (46,4% [59,5-33,3]). La incidencia de efectos adversos detectada, de forma global y teniendo en cuenta que varios pacientes presentaron más de una reacción adversa de las estudiadas, fue del 49,2% (61,5-36,9).

Los principales motivos de suspensión del tratamiento antifúngico se muestran en la tabla 3. Un total de 26 pacientes recibieron profilaxis antifúngica previa a la aparición de neutropenia febril y únicamente seis (9,5%) pacientes tuvieron algún cultivo positivo para especies de hongos responsables de infecciones fúngicas.

Las conclusiones obtenidas del trabajo son las siguientes:

1. El antifúngico que mayoritariamente se utiliza en la indicación de profilaxis es fluconazol (91,7%), lo que concuerda con la experiencia clínica existente en la actualidad. Sin embargo, en nuestro estudio, el 79% de los pacientes que desarrollaron posteriormente neutropenia febril recibieron amfotericina B intravenosa como parte del tratamiento de esta complicación.

2. La terapia con antifúngicos intravenosos para tratar la neutropenia febril prolongada se inició, por término medio, entre el sexto a séptimo día de tratamiento antiinfeccioso empírico, lo que coincide con las recomendaciones publicadas por grupos de expertos en la bibliografía científica.

3. El antifúngico de uso más común para tratar la neutropenia febril prolongada fue amfotericina B deoxicolato intravenosa (82,1%). En ocasiones el uso de formas lipídicas de amfotericina B se ha realizado en pacientes con funcionalidad renal normal al comienzo del tratamiento.

4. La elevada incidencia de efectos adversos en nuestra muestra (49,2%) reafirma la necesidad de moni-

torizar estrechamente al paciente con neutropenia febril tratado con amfotericina B intravenosa, vigilando la función renal y las alteraciones electrolíticas (hipocaliemia). Es necesario administrar la amfotericina B de forma adecuada (infusión intravenosa lenta) y administrar premedicación para minimizar los efectos adversos agudos asociados a la administración del antifúngico.

5. El estudio ha permitido a los farmacéuticos implicados en el mismo desarrollar una metodología adecuada para la realización de estudios de utilización coordinados y multicéntricos, facilitando la integración del farmacéutico clínico en el equipo asistencial responsable de la atención al paciente oncohematológico.

Como resumen de conclusiones derivadas de este estudio se puede destacar la necesidad de protocolizar tanto la profilaxis como el tratamiento antifúngico en pacientes con neutropenia febril para evaluar el impacto de fluconazol en la selección de especies fúngicas resistentes y el papel de las nuevas formas galénicas de amfotericina B.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Javier Sánchez, director del Departamento de Estadística de la Universidad Autónoma de Madrid.

A laboratorios AMGEN por su apoyo al Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica de la Zona Centro y Canarias al que pertenecen los hospitales participantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Freifel AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infections in the cancer patients. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 5.^a ed. Philadelphia: Lippincot Raven; 1997:2659-704.
- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Eng J Med* 1993;18:1323-32.
- Walsh TJ, Lee JW. Prevention of invasive fungal infections in patients with neoplastic diseases. *Clin Infect Dis* 1993;17(suppl 2):S468-80.
- Uzun O, Anaissie EJ. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: A reappraisal. *Blood* 1995;86:2063-72.
- Schwartz S, Beyer J, Behre G et al. Evaluation of aerosol amphotericin B for prophylaxis of invasive pulmonary aspergilosis in neutropenic patients-an interim analysis of a prospective, randomized trial. *Blood* 1994;84(suppl 1):306 abstract.
- Buchanan AG, Riben PD, Rayner EN et al. Nystatin prophylaxis of fungal colonization and infection in granulocytopenic patients: correlation of colonization and clinical outcome. *Clin Invest Med* 1985;8:139-47.
- De Gregorio MW, Lee WF, Ries CA. *Candida* infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer* 1982;50:2784-4.
- Meunier-Carpentier F, Cruciani M, Klastersky J. Oral prophylaxis with miconazole or ketoconazole of

Tabla 3. Causas de suspensión del tratamiento antifúngico empírico en la neutropenia febril

	N.º pacientes	% (IC 95)
Recuperación hematológica (neutrófilos > 500/ μ l)	46	75,4 (86,0-64,8)
Nefrotoxicidad	3	4,9 (10,2-0)
Fracaso terapéutico	12	19,7 (29,5-9,9)

- invasive fungal disease in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19:43-8.
9. Preston SL, Briceland LL. Fluconazole for antifungal prophylaxis in chemotherapy- induced neutropenia. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52:164-73.
 10. Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J Infect Dis* 1996;172:1035-41.
 11. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O et al. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122-8.
 12. White MH. Editorial Response: The contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997;24:1129-30.
 13. Rowe JM, Clobana N, Ascensao J et al. Recommended guidelines for the management of autologous and allogenic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1994;120:143-58.
 14. Lee JW, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Med Clin North Am* 1993;5:937-60.
 15. 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;72:101-10.
 16. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72.
 17. Goldstone AH, O'Driscoll A. Early AmBisome in febrile neutropenia in patients with haematological disorders. *Bone Marrow Transplant* 1994;14(suppl 5): S15-17.
 18. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *B Med J* 1997;314:1238-44.
 19. Fraser I, Denning DW. Empiric amphotericin B therapy. The need for a reappraisal. *Blood Rev* 1993;7:208-14.
 20. Clements JS, Peacock JE. Amphotericin B revisited: Reassessment of toxicity. *Am J Med* 1990;88:22-7.
 21. Grau S, Torres JM, Monterde J. Situación actual de las infecciones por hongos: ¿Son las amfotericinas lipídicas la panacea? *Farm Hosp* 1996;20:390-2.
 22. Ericsson O. Amphotericin B is incompatible with lipid emulsions. *Ann Pharmacother* 1996;298.
 23. Walsh TJ, Rubin M, Hathorn J et al. Amphotericin B versus high-dose ketoconazole for empirical antifungal therapy among febrile, granulocytopenic patients: a prospective, randomized study. *Arch Intern Med* 1991;151:765-70.
 24. Ellis ME, Halim MA, Spence D et al. Systemic amphotericin B versus fluconazole in the management of antibiotic resistant neutropenic fever-preliminary observations from a pilot, exploratory study. *J Infect* 1995;30:141-6.