

Incidencia de hipopotasemia en pacientes con neutropenia febril que reciben tratamiento con anfotericina B liposomal

CANTARELLI L, GUTIÉRREZ NF, NAZCO CASARIEGO GJ, GONZÁLEZ GARCÍA J

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Tenerife (España)

Fecha de recepción: 11/01/2021 - Fecha de aceptación: 03/02/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2022000300009>

RESUMEN

Objetivos: Describir la incidencia, la gravedad y los factores asociados a la aparición de hipopotasemia en pacientes con neutropenia febril en tratamiento con anfotericina B liposomal.

Métodos: Estudio unicéntrico retrospectivo (enero 2010-mayo 2020), que incluyó a aquellos pacientes hematológicos con neutropenia febril que recibieron tratamiento con anfotericina B liposomal durante al menos 72 h. Se evaluó la incidencia de aparición de hipokalemia asociada al empleo del fármaco, la gravedad de la misma, así como el impacto del empleo de una suplementación de potasio sobre la aparición de hipokalemia en este grupo de pacientes.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes (50,6% mujeres [n=45]; edad media 63,5 años [20-90]). El 59,6% (n=53) de los pacientes desarrolló hipopotasemia durante el trata-

miento con anfotericina B liposomal: leve (52,8%, n=28), moderada (35,8%, n=19) y grave (11,3%, n=6). El empleo de una suplementación de inicio precoz a base de potasio disminuyó la tasa de aparición de hipokalemia en estos pacientes (p=0,001). El periodo entre el inicio del fármaco y el aporte de potasio fue menor en pacientes que no desarrollaron hipokalemia (p<0,001). Asimismo, este grupo de pacientes se benefició de periodos más prolongados de suplementación (p=0,002) y terapia antifúngica (p=0,039). **Conclusiones:** La hipopotasemia es un efecto adverso muy frecuente en pacientes con neutropenia febril que reciben tratamiento con anfotericina B liposomal, siendo necesario el establecimiento de protocolos de suplementación de potasio que disminuyan el riesgo de aparición de esta reacción adversa.

Palabras clave: Hipokalemia, neutropenia febril, anfotericina B liposomal, agentes antifúngicos, efectos adversos.

Incidence of hypokalemia in patients with febrile neutropenia receiving treatment with liposomal amphotericin B

SUMMARY

Objectives: To describe the incidence, severity and factors associated with the appearance of hypokalemia in patients with febrile neutropenia in treatment with liposomal amphotericin B.

Methods: Retrospective unicenter study (January 2010-May 2020), which included those hematological patients with febrile neutropenia who were treated with liposomal amphotericin B for at least 72 h. The incidence of hypokalemia

associated with the use of the drug, its severity, and the influence of potassium supplementation on the occurrence of hypokalemia in this group of patients were evaluated.

Results: 89 patients were included (50.6% women [n=45]; mean age 63.5 years [20-90]). 59.6% (n=53) of patients developed hypokalemia during treatment with liposomal amphotericin B: mild (52.8%, n=28), moderate (35.8%, n=19) and severe (11.3%, n=6). The use

of early-onset potassium-based supplementation decreased the rate of occurrence of hypokalemia in these patients (p=0.001). The period between drug initiation and potassium intake was lower in patients who did not develop hypokalemia (p<0.001). Likewise, this group of patients benefited from longer periods of supplementation (p=0.002) and antifungal therapy (p=0.039).

Conclusions: Hypokalemia is a very frequent adverse effect in patients with febrile neutropenia who are treated with liposomal amphotericin B. It is necessary to establish protocols for potassium supplementation to reduce the risk of this adverse reaction.

Key words: Hypokalemia, febrile neutropenia, liposomal amphotericin B, antifungal agents, adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La aparición de fiebre en el paciente neutropénico es una situación frecuente y de alta gravedad potencial que precisa una actuación reglada y urgente. Aparece habitualmente en pacientes oncológicos que reciben tratamiento citostático y es más frecuente y grave, a mayor profundidad de la neutropenia y a mayor duración de la misma¹. Habitualmente es debida a infecciones invasivas producidas por bacterias y, con menor frecuencia, por hongos². Por ello, si tras varios días de tratamiento antibiótico de amplio espectro persiste la fiebre, debe de considerarse la posibilidad de desarrollo de una infección fúngica invasiva (IFI). En este sentido, la anfotericina B liposomal (L-AMB)³, se considera el tratamiento de elección, debido al amplio espectro de actividad que presenta el fármaco y que la mayoría de pacientes han recibido azoles previamente como profilaxis⁴. Sin embargo, a pesar de haber demostrado una elevada eficacia⁵, su empleo no resulta exento de reacciones adversas. La más característica es la nefrotoxicidad, sin embargo, otros efectos adversos, en muchas ocasiones, suelen pasar desapercibidos por los clínicos. Entre ellos destaca la aparición de hipopotasemia. La L-AMB provoca la alteración de la membrana del epitelio tubular renal, aumentando su permeabilidad, lo que condiciona un aumento en la eliminación renal de potasio⁶. Se ha reportado la aparición de este efecto adverso hasta en el 50% de los pacientes que reciben tratamiento con L-AMB^{6,7}.

Por todo lo expuesto anteriormente, el objetivo del presente estudio ha consistido en evaluar la incidencia de hipopotasemia, así como su gravedad y los posibles factores asociados a la aparición de la misma, durante el tratamiento con L-AMB en pacientes hematológicos con neutropenia febril, en un hospital de referencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio unicéntrico retrospectivo, de 10 años de duración (enero 2010-mayo 2020), en el cual se incluyeron a todos aquellos pacientes con neutropenia febril, hospitalizados en la planta de hematología de un hospital de tercer nivel, que recibieron tratamiento con L-AMB durante un mínimo de 72 h.

Población del estudio

El seguimiento se llevó a cabo a través de la historia clínica electrónica, de la que se recogieron los datos demográficos y clínicos correspondientes a la edad, sexo, duración del tratamiento antifúngico con L-AMB, antibioterapia previa, tiempo de estancia hospitalaria y exitus durante la misma, periodo entre inicio del tratamiento con L-AMB y la aparición de hipokalemia y tiempo desde la finalización del tratamiento con L-AMB hasta el alta hospitalaria.

Se llevó a cabo un análisis de subgrupos, identificando a aquellos pacientes que desarrollaron hipokalemia durante el tratamiento con L-AMB (grupo hipokalemia) y aquellos sin hipokalemia (grupo normokalemia).

Se definió hipokalemia como una concentración de potasio plasmática inferior a 3,5 mEq/L. Se clasificó como leve la presencia de concentraciones plasmáticas de potasio entre 3-3,5 mEq/ml; moderada entre 2,5-2,9 mEq/mL y grave aquella con cifras de potasio sérico inferiores a 2,5 mEq/mL.

En la recogida de datos, con el objetivo de evaluar la incidencia de hipopotasemia en este grupo de pacientes, se determinaron los valores respectivos a la concentración plasmática de potasio, tanto de forma previa como durante el tratamiento con L-AMB.

Asimismo, se evaluó la influencia, sobre la aparición de hipokalemia, del empleo de una suplementación de potasio tanto oral como intravenosa (IV) concomitante al tratamiento con L-AMB.

Se determinó, para cada grupo asignado en el estudio, el momento de inicio del aporte de potasio y su duración, el periodo entre el inicio de tratamiento con L-AMB y el inicio de la suplementación con potasio, así como el periodo entre la aparición de hipokalemia y el aporte de potasio.

Análisis estadístico

En el análisis de subgrupos del estudio, las comparaciones entre variables continuas, expresadas como promedio y desviación estándar (DE), se llevaron a cabo mediante la prueba de U de Mann Whitney, mientras que las comparaciones entre los grupos de las variables cualitativas, expresadas como frecuencia y porcentaje, se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el valor p era inferior a 0,05. Todos los análisis se calcularon usando el software SPSS versión 25.0.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético del Hospital Universitario de Canarias.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 134 pacientes con neutropenia febril iniciaron tratamiento con L-AMB. Se excluyeron 45 pacientes debido a un empleo de L-AMB durante un periodo de tiempo inferior a 72 h y/o alteraciones analíticas en los niveles de potasio previo al inicio del tratamiento, incluyéndose en el análisis final 89 pacientes. Las características basales correspondientes a los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la tabla 1. En el 46,1% de los casos (n=41), L-AMB fue administrado como terapia antifúngica de primera línea.

No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de los pacientes incluidos en ambos grupos de tratamiento.

Se determinó que el 59,6% (n=53) de los pacientes desarrolló hipopotasemia durante el tratamiento con L-AMB. Ésta resultó ser de carácter leve en el 52,8% de los casos (n=28), el 35,8% (n=19) moderada y grave en el 11,3% (n=6).

Tal como queda reflejado en la tabla 2, la comparación entre los subgrupos del estudio, demostró que la duración del tratamiento con L-AMB fue mayor en el grupo de pacientes sin hipokalemia (p=0,039), sin embargo, no se encontraron diferencias en la duración del ingreso en la planta de hospitalización, tiempo desde la finalización del tratamiento hasta el alta hospitalaria y tasa de mortalidad.

El estudio reveló que el empleo de una suplementación a base de potasio previa al inicio del tratamiento con L-AMB, disminuía de manera significativa la incidencia de aparición de hipokalemia (p=0,001). El análisis estadístico demostró, además, que en aquellos pacientes que no desarrollaron hipokalemia tras la administración de L-AMB (grupo normokalemia), la duración del aporte de potasio fue prolongado (p=0,002), así como el periodo entre el inicio del tratamiento con el fármaco y el inicio de la suplementación con potasio fue inferior en este grupo de pacientes, comparado con el grupo con hipokalemia (p<0,001).

DISCUSIÓN

El empleo en práctica clínica habitual de agentes antineoplásicos es responsable de inducir al paciente a un estado de inmunosupresión severo¹, aumentado con ello la susceptibilidad a

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	Total	Grupo hipokalemia			Grupo normokalemia	p
		Total	Leve	Moderada/ grave		
Numero de pacientes, n (%)	89 (100)	53 (59,6)	28 (31,5)	25 (28,1)	36 (40,4)	
Edad (años)						
Media (DE)	63,5 (16,9)	61,6 (16,3)	62,6 (17,1)	60,4 (15,7)	65,2 (18,1)	0,279
Rango	20-90	20-88	24-88	20-85	29-90	
Sexo, n (%)						
Hombres	44 (49,4)	25 (47,2)	14 (50,0)	11 (44,0)	19 (52,8)	0,606
Mujeres	45 (50,6)	28 (52,8)	14 (50,0)	14 (56,0)	17 (47,2)	
Diagnóstico de base						
LMA, n (%)	43 (48,3)	27 (50,9)	13 (46,4)	14 (56,0)	16 (44,4)	
Linfoma, n (%)	15 (16,8)	11 (20,8)	7 (25,0)	4 (16,0)	4 (11,1)	
MM, n (%)	11 (12,4)	5 (9,4)	3 (10,7)	2 (8,0)	6 (16,7)	
SMD, n (%)	12 (13,5)	5 (9,4)	3 (10,7)	2 (8,0)	7 (19,4)	
Otra, n (%)	8 (9,0)	5 (9,4)	2 (7,1)	3 (12,0)	3 (8,3)	
Línea de tratamiento previa, n (%)						
Total	41 (46,1)	21 (39,6)	10 (35,7)	11 (44,0)	20 (55,6)	
Caspofungina	18 (43,9)	9 (17,0)	4 (14,3)	5 (20,0)	9 (25,0)	
Micafungina	1 (2,4)	1 (1,9)	-	1 (4,0)	-	
Anidulafungina	3 (7,3)	2 (3,8)	-	2 (8,0)	1 (2,8)	
Fluconazol	5 (12,2)	3 (5,7)	2 (7,1)	1 (4,0)	2 (5,6)	
Voriconazol	11 (26,9)	5 (9,4)	3 (10,7)	2 (8,0)	6 (16,7)	
Itraconazol	2 (4,9)	1 (1,9)	1 (3,6)	-	1 (2,8)	
Posaconazol	1 (2,4)	-	-	-	1 (2,8)	

DE: desviación estándar; LMA: leucemia mieloide aguda; MM: mieloma múltiple; SMD: síndrome mielodisplásico.

desarrollar infecciones sistémicas de etiología tanto bacteriana como fúngica. L-AMB, en ese aspecto, ha demostrado presentar una elevada eficacia antifúngica en este grupo de pacientes⁵, por lo que, más de 40 años después de su introducción en la práctica clínica, sigue considerándose el tratamiento de elección en esta población. A pesar de tener un perfil de toxicidad aceptable, los resultados del presente estudio ponen de manifiesto como alrededor del 60% de los pacientes hematológicos con neutropenia febril desarrollan hipopotasemia durante el tratamiento con L-AMB, siendo de carácter moderado o grave en el 47,2% de los casos. Resultados similares han sido publicados anteriormente en la literatura científica^{6,7}, sin embargo, en la actualidad muchos centros hospitalarios carecen de protocolos de suplementación de potasio para pacientes que van a iniciar tratamiento con L-AMB^{6,7}. En este sentido, Okada y colaboradores⁶, argumentaron como la suplementación con 40-50 mEq de potasio/día, iniciada en las primeras 48 h desde el inicio del tratamiento con L-AMB es capaz de disminuir en un 40% el riesgo de aparición de hipopotasemia.

El trabajo realizado, ha podido constatar este hecho, demostrando como el empleo precoz de una suplementación a base de potasio disminuía la incidencia de hipokalemia en nuestra población ($p=0,001$). Además, se vio que en aquellos casos en los cuales este fenómeno adverso se producía de igual forma durante la administración de L-AMB en pacientes suplementados, era debido a un inicio tardío del aporte electrolítico y a periodos

de administración considerablemente más cortos, en comparación con los pacientes que no desarrollaron hipokalemia.

Un hecho a destacar, es la ausencia de datos en los registros electrónicos de dispensación referentes a la dosis empleada de suplementación de potasio en nuestra población. De tal forma que, serán necesarios futuros estudios prospectivos que demuestren el impacto de la dosificación de potasio en la suplementación de pacientes hematológicos tratados con L-AMB.

CONCLUSIONES

En conclusión, con el presente estudio se confirma como la hipokalemia derivada de la administración de anfotericina B liposomal, es un fenómeno adverso que se desarrolla con elevada frecuencia en pacientes hematológicos que presentan neutropenia febril en nuestro centro.

Los resultados obtenidos reflejan tasas de incidencia similares a las observadas en estudios anteriores encontrados en la literatura científica y demuestran como el empleo de una adecuada suplementación temprana con potasio en la práctica clínica real es capaz de disminuir la incidencia en la aparición de hipokalemia asociada al uso de este fármaco.

Todo ello remarca la necesidad de un establecimiento de protocolos hospitalarios basados en una suplementación de potasio, en pacientes hematológicos tratados con L-AMB, con el fin de disminuir el riesgo de aparición de hipokalemia y la consecuente morbimortalidad asociada.

Tabla 2. Resultados de pacientes tratados con L-AMB grupo hipokalemia vs. grupo normokalemia

N=89	Total	Grupo hipokalemia			P	Grupo normokalemia	P
		Total	Leve	Moderada/ grave			
Duración de estancia hospitalaria (días)							
Media (DE)	41,3 (19,6)	40,5 (21,3)	40,1 (18,4)	41,1 (24,5)	0,936	42,3 (29,3)	0,786
Rango	8,0-170,0	8,0-108,0	9,0-78,0	8,0-108,0		8,0-170,0	-
Duración del tratamiento con L-AMB (días)							
Media (DE)	15,8 (8,9)	16,9 (12,4)	14,9 (13,5)	19,1 (10,8)	0,039	14,1 (17,1)	0,039
Rango	3,0-104,0	3,0-68,0	3,0-68,0	3,0-41,0		3,0-104,0	-
Periodo entre inicio del tratamiento con L-AMB y aparición de hipokalemia							
Media (DE)	4,9 (2,5)	5,1 (4,9)	4,9 (4,7)	4,6 (5,3)	0,389	-	-
Rango	0,0-21,0	0,0-21,0	0,0-21,0	0,0-17,0		-	-
Suplementación con potasio, n (%)							
Total	35,0 (39,4)	27,0 (50,9)	11 (39,3)	16 (64,0)	0,072	8,0 (22,2)	0,006
Suplementación previa al inicio del tratamiento con L-AMB	7,0 (7,9)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)		7,0 (19,4)	0,001
Pacientes sin suplementación, n (%)	54,0 (60,7)	26,0 (49,1)	17,0 (60,7)	9,0 (36,0)		28,0 (77,8)	
Duración de la suplementación (días)							
Media (DE)	12,7 (5,3)	8,9 (8,1)	7,8 (6,5)	9,7 (9,2)	0,673	25,6 (19,6)	0,002
Rango	1,0-67,0	1,0-30,0	2,0-23,0	1,0-30,0		10,0-67,0	
Periodo desde inicio L-AMB hasta inicio de suplementación con potasio (días)							
Media (DE)	8,0 (3,7)	10,3 (10,7)	9,5 (12,3)	10,9 (9,8)	0,692	0,25 (0,46)	<0,001
Rango	0,0-45,0	0,0-45,0	0,0-45,0	0,0-32,0		0,0-1,0	
Periodo entre la aparición de hipokalemia y suplementación con potasio (días)							
Media (DE)	7,2 (3,2)	7,2 (10,1)	6,5 (13,1)	7,2 (7,1)	0,176	-	-
Rango	0,0-45,0	0,0-45,0	0,0-45,0	0,0-24,0		-	-
Tiempo desde la finalización del tratamiento con L-AMB hasta el alta hospitalaria (días)							
Media (DE)	13,2 (10,1)	10,6 (10,2)	12,4 (15,6)	8,9 (15,2)	0,219	16,5 (28,1)	0,401
Rango	0,0-151,0	0,0-68,0	0,0-66,0	0,0-68,0		0,0-151,0	-
Exitus durante el tratamiento con L-AMB, n (%)	13,0 (14,6)	9,0 (17,0)	3,0 (10,7)	6,0 (24,0)	0,346	5,0 (13,9)	0,694

DE: desviación estándar; L-AMB: anfotericina B liposomal.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Bhardwaj AS, Navada SC. Management of chemotherapy-induced neutropenic fever. *Hosp Pract* (1995). 2013;41(1):96-108.
- Nordvig J, Aagaard T, Daugaard G, Brown P, Sengeløv H, Lundgren J, et al. Febrile Neutropenia and Long-term Risk of Infection among Patients Treated with Chemotherapy for Malignant Diseases. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(10):1-7.
- Ando T, Shibuya K. Clinical management of pulmonary aspergillosis. *Japan Med Assoc J*. 2005;48(12):601-6.
- Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in

Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020;38(4):174-81.

- Cordonnier C, Bresnik M, Ebrahimi R. Liposomal amphotericin B (AmBisome®) efficacy in confirmed invasive aspergillosis and other filamentous fungal infections in immunocompromised hosts: A pooled analysis. *Mycoses*. 2007;50(3):205-9.
- Okada N, Azuma M, Imanishi M, Zamami Y, Kirino Y, Nakamura T, et al. Potential Usefulness of Early Potassium Supplementation for Preventing Severe Hypokalemia Induced by Liposomal Amphotericin B in Hematologic Patients: A Retrospective Study. *Clin Ther*. 2018;40(2):252-60.
- Usami E, Kimura M, Kanematsu T, Yoshida S, Mori T, Nakashima K, et al. Evaluation of hypokalemia and potassium supplementation during administration of liposomal-amphotericin B. *Exp Ther Med*. 2014;7(4):941-6.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.