

Efectos adversos secundarios a Anfotericina B Liposomal

Adverse effects secondary to Amphotericin B Liposomal

*Claudia Coronel¹ 

Cecilia Méndez¹ 

Paolo Battaglia¹ 

Gloria Llanes¹ 

Camila Melo¹ 

Maisa Vallejos¹ 

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Tercera Cátedra de Clínica Médica. San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

La anfotericina B liposomal se ha utilizado en reemplazo de la anfotericina B desoxicolato para disminuir sus efectos adversos asociados, especialmente la nefrotoxicidad. Presentamos el caso de un paciente masculino de 47 años, sin enfermedad cardíaca previa, con diagnóstico de leishmaniasis visceral, que presentó miocarditis, rabdomiólisis y polineuropatía periférica posterior al tratamiento con anfotericina B liposomal. Este caso resalta la importancia de considerar los efectos adversos tras la administración de anfotericina B liposomal.

Palabras clave: Anfotericina B, miocardiopatía, polineuropatía periférica, rabdomiólisis.

ABSTRACT

Liposomal amphotericin B has been used to replace amphotericin B deoxycholate to reduce its associated adverse effects, especially nephrotoxicity. We present the case of a 47-year-old male patient without known previous heart disease with a diagnosis of visceral leishmaniasis, who presented myocarditis, rhabdomyolysis and peripheral polyneuropathy after starting treatment with liposomal amphotericin B. This case highlights the importance of other adverse effects to consider, such as cardiotoxicity, related to the administration of liposomal amphotericin B and other effects not previously reported such as peripheral polyneuropathy.

Keywords: Amphotericin B, cardiomyopathy, peripheral polyneuropathy, rhabdomyolysis.

***Autor correspondiente:** Dra. Claudia Coronel Pérez. claudiacnel@hotmail.com

Fecha de recibido: 23/02/24

Fecha de aceptado: 19/04/24

Conflictos de interés: No existen conflictos de interés que declarar.

Financiación: La financiación estuvo a cargo de los autores de la investigación.

Contribuciones de los autores: Todos los autores han contribuido con la redacción del artículo y han dado su conformidad para su publicación.

Editor Responsable: Dra. Aurelia Taboada. Servicio de Infectología. Instituto de Previsión Social. Asunción. Paraguay. <https://orcid.org/0000-0001-7267-1071>

Revisor: Dra. Tania Samudio. <https://orcid.org/0000-0003-3386-8028> PNCT. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

La anfotericina B es una droga utilizada hace ya más de medio siglo principalmente como tratamiento para infecciones fúngicas. Tradicionalmente, se administra como anfotericina B desoxicolato. Aparte de ser un medicamento ampliamente conocido por su efectividad, la anfotericina B tiene efectos adversos importantes descritos como la nefrotoxicidad^(1,2). Por ello, se desarrollaron con el tiempo otras formulaciones, como la anfotericina B liposomal en un intento de disminuir estos efectos no deseados. Aun así, se han reportado en estos últimos años efectos cardiotoxicos asociados a esta formulación del fármaco, desde miocarditis y arritmias hasta paro cardíaco durante su utilización⁽³⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 47 años, con residencia en zona urbana del departamento Central, portador de asma bronquial controlada, ex tabaquista. Acudió a consulta con tres semanas de fiebre graduada entre 38 – 39°C, de predominio vespertino, acompañada de escalofríos, que cedía parcialmente con antipiréticos comunes. Refirió, además, episodios de hematoquecia en los días previos a la consulta; y pérdida de peso de aproximadamente 4 kg desde el inicio del cuadro. Entre datos epidemiológicos, resalta el antecedente de una mascota con diagnóstico de leishmaniasis, que no recibió tratamiento, y fue sacrificada 1 año antes de la consulta.

El paciente presentó picos febriles diarios desde el ingreso. Al examen físico se constató hepatomegalia leve y punta de bazo. En el hemograma bicitopenia, a expensas de glóbulos blancos de 2440 con 65% de neutrófilos y plaquetas de 68000cel/mm³, el resto de las analíticas laboratoriales se encontraban en rangos normales. En este contexto, se realizó un frotis de sangre periférica, que informó serie blanca disminuida en número, ausencia de blastos, no linfocitos reactivos, no granulaciones toxicas, plaquetas disminuidas en número y normales en morfología. Entre otros estudios: ecografía abdominal que revelaba hepatoesplenomegalia leve a moderada; serologías virales para dengue IgM negativo, IgG positivo; Ag influenza A negativo; influenza B negativo; Ag SARS-Cov-2 negativo; Ac anti CMV IgM negativo, IgG negativo; HIV 1-2 Ac y Ag p24 negativo; AgsHB negativo; Ac anti VHC negativo; Leishmania Anti RK-39 Ac IgG positivo, IgM negativo. Gene Xpert TB negativo. Hemocultivos negativos. Debido a la sospecha clínica, se realizó una punción aspiración de médula ósea (PAMO), en cuyo extendido no se evidenció la presencia de elementos parasitarios, pero mediante técnicas de PCR se detectó la presencia de ADN de parásitos del género *Leishmania*, con lo que se confirmó el diagnóstico de leishmaniasis visceral. Se inició tratamiento con Anfotericina B liposomal, en infusión a razón de 250 mg/día, ajustado a kilo peso del paciente.

Tras el inicio de la medicación, el paciente presentó inmediatamente escalofríos, rash cutáneo y sudoración profusa, que cedieron espontáneamente tras la suspensión, estos síntomas fueron considerados reacciones adversas menores, y se decidió prolongar el tiempo de infusión a fin de contrarrestarlos. Posterior a la segunda dosis, presentó síntomas similares, agregándose la presencia de parestesias en regiones distales de los miembros inferiores, y tiempo de recuperación de síntomas más prolongado. Tras la tercera dosis, los síntomas previos se intensificaron, se evidenciaron livideces en ambos miembros inferiores, hipotensión que respondió a expansiones con solución fisiológica, taquicardia sinusal, retención aguda de orina, con posterior disminución transitoria del volumen de la diuresis a pesar del sondaje transuretral; además, el paciente refirió intenso dolor y parestesias en región lumbar y de miembros inferiores, disnea, y palpitaciones. Debido a esto, se decidió la suspensión de la medicación, con una dosis acumulativa de 650mg tras tres días de tratamiento.

Ante el episodio antes mencionado (taquicardia, disnea, hipotensión), se solicitó dosaje de troponinas, con primer control elevado (valor de 668), en descenso progresivo; en el ECG no se evidenciaron cambios respecto a estudios previos; se realizó ecocardiografía evidenciándose deterioro leve de la función sistólica ventricular izquierda e hipoquinesia de la región medio apical de la pared antero septal; lo que, en controles posteriores, se revirtió (posterior al retiro del fármaco). En control antes del alta, la funcionalidad del ventrículo izquierdo fue normal, así también la motilidad segmentaria, llevándose a cabo el diagnóstico de sospecha de miocarditis de probable etiología medicamentosa.

Por otra parte, en el aspecto renal, se constató una falla renal aguda, con elevación progresiva de valores de urea y creatinina séricas (hasta valores de 207 y 6,53 respectivamente), con descenso posterior tras medidas instauradas; presentó también alteraciones hidroelectrolíticas como hipercalemia severa e hiponatremia moderada, que fueron tratadas y corregidas. Por otro lado, en el hepatograma se evidenció un patrón de citólisis, con mejoría progresiva, sin llegar a falla hepática aguda.

Teniendo en cuenta el intenso dolor de miembros inferiores que presentó el paciente, la hipercalemia, y la falla renal aguda, se sospechó de rabdomiólisis y se solicitaron enzimas musculares, que retornaron elevadas (CK total 2945, CK-MB 264), en descenso progresivo, y LDH levemente aumentada. Además, en contexto de las parestesias, dolor lumbar intenso, y retención aguda de orina, se realizó una resonancia magnética dorsolumbar contrastada, para descartar la sospecha de un síndrome medular agudo, pero en la misma no se obtuvieron hallazgos de valor; por lo que se realizó una electromiografía que informó polineuropatía sensitivo-motora a predominio sensitivo-distal de grado severo de tipo axonal. En este sentido se planteó la probable etiología toxico-medicamentosa.

Ante el cuadro clínico, la instauración aguda de los síntomas tras la infusión del fármaco, y la resolución de estos con la suspensión de la medicación, se consideraron a estos síntomas en conjunto, como toxicidad mediada por Anfotericina B liposomal. Como los valores de las series sanguíneas se normalizaron, con apirexia clínica, se consideró superada la infección por *Leishmania sp.* sin el requerimiento de instaurar otra medida farmacológica además de la expuesta en el caso, y se decidió luego el alta médica con control estrecho ambulatorio.

DISCUSIÓN

La anfotericina B liposomal es un agente utilizado en varios tipos de infecciones fúngicas y es la primera línea de tratamiento para la leishmaniasis visceral, cuyo mecanismo de acción es la alteración de la membrana plasmática del parásito⁽⁴⁾. Se han descrito efectos adversos de la anfotericina B como nefrotoxicidad, anemia, miocardiopatía dilatada e hipocalemia con rabdomiólisis secundaria⁽⁵⁾.

En cuanto a la cardiotoxicidad, se han reportado casos de miocardiopatía dilatada reversible con el uso de anfotericina B desoxicolato^(6,7) y la anfotericina B liposomal⁽⁸⁾, así como casos de parada cardíaca^(9,10) y bloqueos auriculoventriculares⁽¹¹⁾. En el caso de nuestro paciente aplicando la escala de Naranjo, utilizada para determinar la probabilidad de una reacción adversa a una droga, se obtuvo una puntuación de 7, con este puntaje la probabilidad de asociación fue determinada como “probable” indicando una potencial asociación entre la miocardiopatía y el uso de la anfotericina B liposomal⁽¹²⁾.

La rabdomiólisis secundaria a hipocalemia ha sido descrita con el uso de la anfotericina B^(13,14).

En la literatura se han descrito casos de polineuropatías con el uso de antifúngicos, especialmente los triazoles, en su mayoría de tipo axonal predominantemente sensitiva⁽¹⁵⁾. Los efectos neurológicos del uso de la anfotericina B liposomal que se han reportado fueron encefalopatía reversible⁽¹⁶⁾ y pérdida de memoria⁽¹⁷⁾. No se han hallado casos de polineuropatía periférica relacionados con el uso de la anfotericina B como el caso descrito. Aplicando nuevamente la escala de naranjo se obtiene una puntuación de 5 puntos, la asociación adversa es “Probable”, sugiriendo una relación entre este efecto adverso y el uso de la anfotericina B liposomal.

Reconociendo el uso de la anfotericina B liposomal en el tratamiento de infecciones fúngicas y de la leishmaniasis, el personal médico debe tener a consideración los efectos adversos a esta droga, especialmente la cardiotoxicidad, en pacientes con patologías cardíacas de base, además de otros efectos no previamente descritos como la polineuropatía periférica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cavassin FB, Baú-Carneiro JL, Vilas-Boas RR, Queiroz-Telles F. Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections. *Infect Dis Ther.* marzo de 2021;10(1):115-47.
2. De Souza MCP, Santos AGD, Reis AMM. Adverse Drug Reactions in Patients Receiving Systemic Antifungal Therapy at a High-Complexity Hospital. *The Journal of Clinical Pharma.* diciembre de 2016; 56(12):1507-15.
3. Nix DE. Cardiotoxicity Induced by Antifungal Drugs. *Curr Fungal Infect Rep.* junio de 2014;8(2):129-38.
4. Van Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America.* marzo de 2019;33(1):79-99.
5. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología.* octubre de 2009;26(4):223-7.
6. Bandeira AC, Filho JM, De Almeida Ramos K. Reversible cardiomyopathy secondary to Amphotericin-B. *Medical Mycology Case Reports.* septiembre de 2016; 13: 19-21.
7. Soares JR, Nunes MCP, Leite AF, Falqueto EB, Lacerda BERA, Ferrari TCA. Reversible dilated cardiomyopathy associated with amphotericin B therapy. *J Clin Pharm Ther.* junio de 2015;40 (3): 333-5.
8. Moysakakis I, Vassilakopoulos TP, Sipsas NV, Perakis A, Petrou A, Kosmas N, et al. Reversible dilated cardiomyopathy associated with amphotericin B treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents.* mayo de 2005;25(5):444-7.
9. Drewett GP, Copaescu A, DeLuca J, Holmes NE, Trubiano JA. Asystolic cardiac arrest following liposomal amphotericin B infusion: anaphylaxis or complement activation-related pseudoallergy? *Allergy Asthma Clin Immunol.* diciembre de 2021;17(1):80.
10. Autry MT, Harrison K, White B, Miller J. Liposomal Amphotericin B–Associated Cardiac Arrest: Case Report and Literature Review. *Infect Dis Clin Pract.* noviembre de 2018;26(6):326-30.
11. Sanches BF, Nunes P, Almeida H, Rebelo M. Atrioventricular block related to liposomal amphotericin B. *Case Reports.* 6 de junio de 2014;2014(jun06 1):bcr2013202688-bcr2013202688.
12. Shukla A, Jhaj R, Misra S, Ahmed S, Nanda M, Chaudhary D. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(9):3303.
13. Marking U, Den Boer M, Das AK, Ahmed EM, Rollason V, Ahmed BN, et al. Hypokalaemia-Induced Rhabdomyolysis after Treatment of Post-Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) with High-Dose AmBisome in Bangladesh—A Case Report. Louzir H, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 12 de junio de 2014;8(6): e2864.
14. Da Silva PSL, De Oliveira Iglesias SB, Waisberg J. Hypokalemic rhabdomyolysis in a child due to amphotericin B therapy. *Eur J Pediatr.* febrero de 2007;166(2):169-71.

15. Baxter CG, Marshall A, Roberts M, Felton TW, Denning DW. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 de septiembre de 2011;66(9):2136-9.
16. Luo S, Wen H, Zhou M, Wu C, Hong D. Case report: Reversible encephalopathy associated with liposomal amphotericin B in a patient with cryptococcal meningitis. *Front Neurol*. 9 de noviembre de 2022; 13: 1019137.
17. Glasser JS, Murray CK. Central Nervous System Toxicity Associated with Liposomal Amphotericin B Therapy for Cutaneous Leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 5 de abril de 2011;84(4):566-8.