

# INSUFICIENCIA RENAL AGUDA SECUNDARIA A ANFOTERICINA B DESOXICOLATO CON MEJORÍA DE LA FUNCIÓN RENAL AL ROTARLA A ANFOTERICINA B LIPOSOMAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA CRIPTOCOCOSIS MENÍNGEA. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

## REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Zurita F, Bombicino D, Estrada C, Núñez G. Insuficiencia renal aguda secundaria a anfotericina B desoxicolato con mejoría de la función renal al rotarla a anfotericina B liposomal para el tratamiento de la criptococosis meníngea. A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Arg Med* 2022;10[1]:73-77

<http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/692>

Recibido: 12 de noviembre de 2021.

Aceptado: 30 de noviembre de 2021.

<sup>1</sup> Posgradista de Nefrología, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Buenos Aires.

<sup>2</sup> Posgradista de Gastroenterología, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand".

<sup>3</sup> Posgradista de Terapia Intensiva, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand".

## ACUTE KIDNEY FAILURE SECONDARY TO AMPHOTERICIN B DEOXYCHOLATE WITH IMPROVEMENT OF KIDNEY FUNCTION WHEN CHANGING TO LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B FOR THE TREATMENT OF MENINGEAL CRYPTOCOCCOSIS. A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Francesco Zurita,<sup>1</sup> Damián Bombicino,<sup>1</sup> Carla Estrada,<sup>2</sup> Gabriel Núñez<sup>3</sup>

### RESUMEN

La excreción renal es una de las principales vías de eliminación de medicamentos, por lo cual es frecuente observar algún grado de lesión en los riñones. La anfotericina B es un fármaco antifúngico que es de primera línea para el tratamiento de criptococosis. Entre los efectos adversos destacables por su gravedad está la insuficiencia renal aguda producida por diversos mecanismos. A continuación se presenta el caso de un paciente sin alteración renal previa, quien probablemente, por el tratamiento con anfotericina B desoxicolato para la criptococosis meníngea, presenta insuficiencia renal aguda, con posterior mejoría de la función renal al cambiarla por anfotericina B liposomal.

**PALABRAS CLAVE.** Insuficiencia renal aguda, anfotericina B, efectos adversos farmacológicos.

### ABSTRACT

Renal excretion is one of the most frequent ways to eliminate drugs, by which different degrees of renal injuries are usually observed. Amphotericin B is an antifungal in the first line of treatment for cryptococcosis. Among the adverse effects by severity is acute kidney injury produced by various mechanisms. A case of a patient without previous renal impairment is presented, who probably, due to treatment with amphotericin B deoxycholate for meningeal cryptococcosis, developed acute kidney injury, with subsequent improvement of the kidney function by changing to liposomal amphotericin B.

**KEY WORDS.** Acute kidney injury, amphotericin B, drug-induced side effects.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

### AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

Francesco Zurita. Correo electrónico: francesco.zurita@gmail.com.

## Introducción

La vía renal es, sin lugar a duda, uno de los mecanismos más importantes de eliminación farmacológica. Debido a esto, múltiples fármacos producen diversos grados de alteración renal. Los mecanismos en los cuales hay lesión renal pueden darse por reacciones de hipersensibilidad tubular, por toxicidad directa sobre el epitelio tubular, por depósito de cristales o por alteración osmótica, entre otras (1).

Una de las clasificaciones de fármacos más utilizadas en la medicina es la de los antimicrobianos. Las enfermedades infecciosas siguen en aumento y con esto nuevos fármacos han salido al mercado en los últimos tiempos. Las enfermedades infecciosas producidas por hongos también han aumentado la incidencia en proporción con el aumento de casos de pacientes con inmunodepresión, ya sea por sida, trasplantes u otras. Debido a esta razón ha aumentado el uso de antifúngicos en la práctica clínica, entre los cuales cabe destacar la anfotericina B.

La anfotericina B pertenece al grupo de los polienos y su mecanismo de acción es la fijación a los esteroides de las membranas celulares, con mayor afinidad al ergosterol de la pared de los hongos, alterando la permeabilidad de la membrana, con el flujo iónico de sodio, potasio e hidrogeniones, provocando la muerte del hongo. Existen distintas presentaciones del fármaco: la convencional (desoxicolato sódica o CAMB), y formas lipídicas, como complejo lipídico (ABLC), la forma liposomal (LAMB) y la dispersión coloidal (ABCD). Cada una de ellas tiene distintas características farmacocinéticas y tolerabilidades, además de variabilidad en los costos. Puede administrarse de forma endovenosa, intratecal e intraarticular (2,3). La anfotericina B sigue siendo parte de la primera línea de antifúngicos para ciertas enfermedades infecciosas, como la criptococosis meníngea. La anfotericina B, a pesar de ser un fármaco de empleo común, tiene sus limitaciones por sus efectos adversos, principalmente la nefrotoxicidad. La nefrotoxicidad se puede manifestar como acidosis tubular renal, alteraciones hidroelectrolíticas como hipocalcemia, pérdida de sodio y magnesio, o incluso puede provocar insuficiencia renal aguda. Esta nefrotoxicidad puede ser transitoria o permanente, esta última principalmente es dependiente de la dosis (4,5). Muchos pacientes que requieren tratamiento con este fármaco por lo general tienen asociados factores de riesgo como edad, depleción de volumen o alguna alteración renal previa. La insuficiencia renal puede ser prevenida mediante el uso de dosis adecuadas farmacológicas, evitar otros fármacos nefrotóxicos y expansión adecuada de volumen; sin embargo, a pesar de una prevención adecuada puede producirse nefrotoxicidad (6,7).

En diversos estudios se ha comprobado que la anfotericina B convencional o desoxicolato es más nefrotóxica que la anfotericina B liposomal (8). En la forma liposomal, la formulación de la anfotericina B está incorporada en liposomas que contienen fosfatidilcolina, tocoferol, colesterol y dieste-

roilfosfatidilglicerol, que permitirá mayor estabilidad y menor liberación de la anfotericina, con una vida media prolongada, con volumen de distribución disminuido y concentración plasmática elevada. El liposoma evita que se metabolice el fármaco antes de llegar al tejido diana, y así se liberará de forma gradual según se disocie del liposoma. La anfotericina que está contenida en el liposoma hace que haya menor cantidad de fármaco libre, y pueda explicar, en parte, la menor toxicidad de estos compuestos. Esta molécula tiene escasa capacidad de alcanzar concentraciones elevadas en el parénquima renal, donde se encuentra inhibida la proteína de transferencia de lípidos, y de esta forma, se impide la transferencia de anfotericina B desde las HDL a la LDL, lo que dificulta el acceso a las células renales, que carecen de receptores para HDL. Otro mecanismo estudiado es la activación del sistema de retroalimentación túbulo glomerular debido al factor de necrosis tumoral (TNF, su sigla en inglés) alfa, que provocaría vasoconstricción de arteriola aferente con descenso del flujo renal y causa la caída de la tasa de filtrado glomerular (9). La acidosis tubular renal es una manifestación común de nefrotoxicidad ocasionada por esta droga, que deriva de un defecto en la bomba HK ATPasa a nivel del túbulo distal, que incrementará la eliminación de potasio e impide la acidificación de orina con PH mayores a 5,5. La anfotericina promueve la permeabilidad de la membrana celular en túbulo contorneado distal, de igual forma que frente a la pared celular de los hongos, provocando disminución de potasio sérico por pérdida renal. Esta manifestación puede prolongarse, aun luego de cuatro meses de su administración (9,10). La formulación liposómica hace que haya menor exposición celular y que no genere liberación de potasio con respecto a las demás presentaciones. La hipocalcemia puede acompañarse de acidosis tubular distal en el 60% de los casos, y cuando coexisten, la calciuresis es provocada por la incapacidad distal de secretar H, que haría reducir la tasa de intercambio Na-H, e incrementando el intercambiador Na-K (10). Además, este hecho condiciona una disminución de la capacidad de reabsorber sodio e hipoaldosteronismo secundario, que acentúa la hipocalcemia. En lo que respecta a la alteración de la concentración urinaria, se pierde dicha capacidad y provoca poliuria con polidipsia, que fomenta la pérdida electrolítica por orina, explicando en parte la pérdida de magnesio y potasio (10).

## Caso clínico

Una paciente de 41 años de edad con antecedentes patológicos personales de VIH diagnosticado el 7 de junio de 2021 con una carga viral de 260.000 copias y con CD4 de 75 células/mm<sup>3</sup> (con inicio de antirretrovirales el 24 de junio de 2021: tenofovir + lamivudina + dolutegravir), tuberculosis miliar diagnosticada el 8 de junio de 2021 (en tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida), y con antecedentes de cursar internación en el Hospital

General de Agudos “Carlos G. Durand” desde el 6 de junio de 2021 hasta el 14 de julio de ese año por crisis cólicas tónico-clónicas generalizadas asociadas a hemiplejía faciobraquiocrural derecha, secundarias a leucoencefalopatía multifocal progresiva (PCR de virus JC en líquido cefalorraquídeo positivo del 24 de junio de 2021).

El día 20 de julio de ese año la paciente acudió al Hospital Durand por presentar movimientos tónico-clónicos generalizados de tiempo no especificado. Durante el examen físico en la sala de emergencias, se constató estado postictal con desviación de la mirada hacia la izquierda y plejía faciobraquiocrural derecha. Debido a esto, se realiza tomografía computarizada (TC) de encéfalo (hipodensidad de la sustancia blanca subcortical frontal izquierda con disminución en la profundidad de los surcos adyacentes atribuible a proceso edematoso; el resto, sin particularidades), TC de tórax (aislados agrandamientos ganglionares axilares y mediastinales en rango no adenomegálico; en parénquima pulmonar: múltiples opacidades acino-alveolares distribuidas en ambos campos pulmonares con predominio de los lóbulos superiores, donde se asocian dilataciones bronquiolares; el resto sin particularidades), e inician fenitoína en dosis de 100 mg/día. El día 22 de julio siguiente presentó un episodio febril de 38,1 °C, por lo que se decidió pasarla a la sala de hospitalización de clínica médica. En el examen físico se constató sensorio alterante (vigil-somnolienta), con escala de coma de Glasgow 10/15 (4 puntos de respuesta ocular, 5 puntos de respuesta motora, 1 punto de respuesta verbal), sin colaborar en el interrogatorio y sin comprender órdenes simples: presentaba plejía faciobraquiocrural derecha, sin presentar signos

meníngicos. Además, se constató temperatura de 38,7 °C, por lo que se realizaron hemocultivos (no desarrollaron bacterias), urocultivo (no desarrollaron bacterias), cultivos de líquido cefalorraquídeo (LCR) y se inició antibioticoterapia empírica con ceftriaxona, aciclovir y vancomicina.

El día 23 de julio se realizó un nuevo conteo de CD4 (54 células/mm<sup>3</sup>) y de carga viral (1720 copias) y se realizó antigenemia de criptococo en suero (negativo). Además, se recibió el estudio de LCR, en el que se constató tinta china positiva. Debido a esto se suspendió aciclovir y se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato en dosis de 60 mg 1 vez/día asociada a fluconazol en dosis de 800 mg 1 vez/día y espironolactona como ahorrador de potasio.

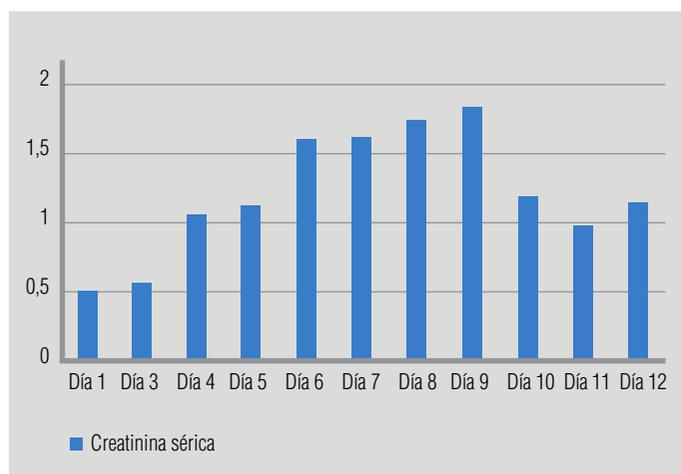
El día 26 de julio se suspendió la administración de vancomicina y ceftriaxona por cultivos negativos. El mismo día se observó creatinina de 1,06 mg/dl (con aumento >0,3 mg/dl en 24 horas), lo cual se interpretó como insuficiencia renal aguda (IRA), por lo que se pidió ionograma urinario, que arrojó: sodio urinario: 133 mEq/l, potasio urinario: 31 mEq/l, cloro urinario: 156 mEq/l, urea urinaria: 449 mEq/l, osmolaridad urinaria: 403. Con estos datos de laboratorio se concluye que hay IRA de probable origen intrarrenal, posiblemente secundaria a necrosis tubular aguda (NTA) por causa farmacológica, probablemente secundaria a anfotericina B desoxicolato. La conducta frente a este evento fue iniciar hidratación endovenosa amplia (a razón de 2 ml/kg/h) y solicitar en el hospital anfotericina B liposomal. Se mantuvo el deterioro de la función renal en los días posteriores pese a la hidratación amplia y a que se ajustó el resto de los fármacos según depuración (*clearance*) de creatinina.

**TABLA 1. PARÁMETROS DE LABORATORIO EN SANGRE DE LA PACIENTE DURANTE LA INTERNACIÓN (AÑO 2021)**

El día 1 se inició la administración de anfotericina desoxicolato. El día 7 se cambió a anfotericina liposomal.

	Día 1					Día 7					
	23/07	25/07	26/07	27/07	28/07	29/07	30/07	31/07	01/08	02/08	03/08
Hto. (%)	33	32,8	32,3	28,1	30,6	28,1	24,6	25	24,8	29,7	
Hb (g/dl)	11,5	11	10,8	9,3	9,9	9,2	8	8,4	8,3	10	
Plaq. (K/ul)	163000	178000	162000	174000	186000	196000	205000	244000	247000	248000	
GB (K/ul)	3110	2160	2230	3680	7240	6990	6700	6350	7010	9290	
Gluc.											
(mg/dl)	116	95	159	119	116	107	105	116	113	109	
Urea (mg/dl)	24	27	30	35	50	64	75	97	69	49	33
Creat. (mg/dl)	0,5	0,55	1,06	1,13	1,6	1,63	1,75	1,85	1,19	0,99	1,14
NA (mEq/l)	140	142	143	141		142	140	134	137	134	132
K (mEq/l)	3,2	3,5	3,1	3,8		3,4	3,4	4,1	4,7	4,4	5,2
CL (mEq/l)	102	109	110	112		110	110	105	109	101	104

Hto.: hematocrito; Hb: hemoglobina; Plaq.: plaquetas; GB: glóbulos blancos; Gluc.: glucemia; Creat.: creatinina; NA: sodio; K: potasio; CL: cloro.



**Figura 1.** Curva de creatinina sérica de la paciente. El día 1 se inició la administración de anfotericina desoxicolato. El día 7 se rotó a anfotericina liposomal.

El 29 de julio se suspendió la anfotericina B desoxicolato y se cambió por anfotericina B liposomal. El 1 de agosto se constató mejoría de los parámetros de la función renal, con registros diarios posteriores dentro de los parámetros normales. El 5 de agosto culminó la fase de inducción de criptococosis con anfotericina B liposomal. El seguimiento de la paciente reveló la resolución completa de la IRA.

## Discusión

Este informe describe el caso de una paciente de 41 años de edad con antecedentes de VIH, tuberculosis miliar y de leucoencefalopatía multifocal progresiva, sin deterioro de la función renal previa. La paciente presenta IRA posterior al uso de anfotericina B desoxicolato, y mejoró al usar anfotericina B liposomal para tratar la criptococosis meníngea.

La anfotericina es un fármaco antifúngico cuya función es alterar la permeabilidad de la pared del hongo, por lo cual es altamente efectiva para tratar diversas micosis, entre ellas la criptococosis. Este fármaco se acumula principalmente en el riñón. Debido a su depuración renal se pueden encontrar altas concentraciones en la luz tubular. La anfotericina B puede inducir IRA, un efecto secundario de alta prevalencia. La forma liposomal, de la cual en diversos estudios se ha observado menor nefrotoxicidad, debido a su alto costo sigue siendo relegada a la segunda línea terapéutica en América Latina. Los informes en la literatura originados en el país y en América Latina son escasos, lo cual obliga a llamar la atención sobre este riesgo.

La función renal de ingreso de la paciente era normal. En aproximadamente 48 horas desde el inicio del tratamiento

con anfotericina desoxicolato se evidenció alteración de la función renal. La posibilidad de que la IRA fuera producida por la anfotericina B desoxicolato fue sugerida por los hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con el tiempo transcurrido tras la administración y el cambio del medicamento. De acuerdo con el algoritmo sobre asociación de causalidad entre medicamento y reacción adversa descrito por Naranjo y colaboradores se calificó como probable por obtener 5 puntos. Por último, se evidenció mejoría de la función renal a las 48 horas de rotar la anfotericina B a su forma liposomal.

El liposoma de la anfotericina B liposomal evita que se metabolice el fármaco antes de llegar al tejido diana, y así se libera de forma gradual según se disocia el liposoma. Por este mecanismo hay menor cantidad de fármaco libre, y con ello, menor toxicidad de estos compuestos. Además, al estar en poca concentración se encuentra inhibida la proteína de transferencia de lípidos, lo cual impide que se transfiera la anfotericina B desde las HDL a las LDL, lo cual dificulta el acceso a las células renales, que carecen de receptores para HDL. Por otro lado, con la anfotericina B desoxicolato se promueve la permeabilidad de la membrana celular y de la bomba HK ATPasa en el túbulo distal, incrementando así la eliminación de potasio e impidiendo la acidificación de orina con pH mayores a 5,5. Sin embargo, con la formulación liposómica hay menor exposición celular y menor liberación de potasio (9,10).

Al ingreso la paciente presentaba una función renal adecuada sin factores de riesgo ampliamente descritos en la literatura para presentar mayor tendencia a la nefrotoxicidad como edad avanzada, depleción de volumen o alguna alteración renal previa (6,7). Se prescribió el fármaco en dosis adecuadas según el peso de la paciente y con la velocidad de infusión adecuada.

Una vez que un paciente presente nefrotoxicidad se debe priorizar un manejo general, el cual incluye suspender el fármaco causante siempre que la condición clínica del paciente lo permita, ajustar la dosis de medicaciones, el manejo de electrolitos, el medio interno y metabólico, inducir la diuresis con diuréticos de asa. En este caso, los pasos seguidos fueron aumentar la hidratación, corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, ajustar el resto de los medicamentos a la función renal y solicitar el cambio de la anfotericina B a su forma liposomal para disminuir así la nefrotoxicidad. Se sabe ampliamente que el pronóstico de la IRA producida por anfotericina B depende de la instauración temprana de medidas generales y de la suspensión rápida del fármaco. Se evidenció mejoría notoria de la función renal 48 horas después de cambiar a anfotericina B en su forma liposomal.

La mayoría de los pacientes mejoran su función renal con estas medidas terapéuticas; sin embargo, hay algunos en quienes puede persistir esta alteración y aparezca enfermedad renal crónica terminal.

En conclusión, la paciente fue tratada con anfotericina B desoxicolato por criptococosis meníngea. A las 48 horas presentó IRA; el manejo inicial fue hidratación amplia, sin mejoría de la función renal. A las 48 horas de suspender la forma desoxicolato e iniciar la forma liposomal de la anfotericina B, la paciente presentó mejoría notable de la función renal. De acuerdo con el algoritmo de causalidad, es probable que la causa de la IRA fuera el primer fármaco. Las razones de esta hipótesis son las siguientes: la paciente no presentaba deterioro de función renal previa; la IRA se instauró en un lapso corto después de empezar a

administrar la anfotericina B desoxicolato; no existen otras causas más probables; la IRA se resolvió a las 48 horas de suspender la forma desoxicolato e iniciar la forma liposomal de la anfotericina B.

Debido a los escasos reportes de casos en Argentina y América Latina, es importante mostrar cuáles son los factores de riesgo para IRA, la fisiopatología de la nefrotoxicidad de este fármaco, cómo se llega a un diagnóstico oportuno y, con ello, a un control temprano para evitar consecuencias graves sobre la función renal de los pacientes. [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

1. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: A focus on tubule-interstitial disease. *Clin Chim Acta* 2005;351(1-2):31-47
2. Azanza J. Anfotericina B liposomal: farmacología clínica, farmacocinética y farmacodinamia. *Rev Iberoam Micol* 38 (2021) 52-5
3. Azanza J, Barberan J. Anfotericina B forma liposómica: un perfil farmacocinético exclusivo. Una historia inacabada. *Rev Esp Quimioter* 2012;25(1):17-24
4. Sabra R, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Saf* 1990 Mar-Apr;5(2):94-108. doi: 10.2165/00002018-199005020-00003. PMID: 2182052
5. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *J Chemother* 2000;12(6):463-70. doi: 10.1179/joc.2000.12.6.463. PMID: 11154026
6. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med* 1999;106(4):459-65. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00041-8. PMID: 10225250
7. Takazono T, Tashiro M, Ota Y, et al. Factor analysis of acute kidney injury in patients administered liposomal amphotericin B in a real-world clinical setting in Japan. *Sci Rep* 10;15033 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72135-y>
8. Botero Aguirre JP, Restrepo Hamid AM. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;11. Art. No.: CD010481. DOI: 10.1002/14651858.CD010481.pub2. [Último acceso: 22 de septiembre de 2021.]
9. Suberviola B. Seguridad clínica de la anfotericina B liposomal. *Rev Iberoam Micol* 2021;38:56-60
10. Gallar P, Ruilope LM, Pérez AJY, et al. Nefrotoxicidad inducida por anfotericina B. Presentación de 2 casos. *Rev Nefrología* 1982;2(2):73-141