

## Nefrotoxocidad inducida por anfotericina B. Presentación de 2 casos

P. GALLAR, L. M. RUILOPE, A. J. PEREZ, J. ARTEAGA, I. BELLO, J. M. ALCAZAR, J. L. RODICIO y V. GUTIERREZ MILLET.

Servicio de Nefrología. C. S. S. S. 1.º de Octubre.

### RESUMEN

Se presentan 2 pacientes afectos, respectivamente, de mucormicosis y candidiasis sistémica, que fueron tratados con anfotericina B, recibiendo el primero de ellos una dosis total de 925 mg. en 30 días y el segundo 640 mg. en 35 días. Ambos casos desarrollaron coincidiendo con el tratamiento, hipokaliemia secundaria a pérdida renal de potasio y acidosis tubular distal, uno de ellos completa y el otro incompleta. En el segundo caso se demostró que el gradiente  $PCO_2$  (O-P), tras sobrecarga con bicarbonato, fue superior a 30, hecho considerado característico de la acidosis tubular distal inducida por anfotericina B. Asimismo, este paciente presentó una diabetes insípida nefroténica. En ninguno de los dos casos se objetivaron alteraciones del filtrado glomerular, medido por el aclaramiento de creatinina, durante el tratamiento. En el primero de ellos todas las alteraciones de función renal se normalizaron a los 6 meses de suspendida la droga. En el segundo persisten a los 4 meses de retirar el tratamiento.

Se discuten los efectos nefrotóxicos de la anfotericina B y sus posibles mecanismos fisiopatológicos.

**Palabras clave:** Anfotericina B, Nefrotoxicidad, Acidosis tubular renal, Hipokaliemia.

### SUMMARY

Two patients diagnosed one of mucormicosis and the other of systemic candidiasis were treated with amphotericin B at doses of 925 mg in 30 days and 640 mg in 35 days respectively. Both developed hypokaliemia secondary to renal loss of potassium and distal renal tubular acidosis during the course of the treatment. In the second case, the renal acidosis was incompleat, and the  $PCO_2$  gradient between urine and plasma after bicarbonate administration was above, 30 mmHg, a fact which is considered as characteristic of distal tubular acidosis induced by amphotericin B. This patient also presented a nephrogenic diabetes insipidus. Glomerular filtration rate remained within normal limits in both patients. In the first case renal functional alterations reverted six months after drug withdrawal whereas in the second case, they persisted four months after stopping the drug.

**Key Words:** Amphotericin B. Nephotoxicity. Distal renal tubular acidosis. Hypokalemia.

### INTRODUCCION

La aparición de efectos tóxicos a nivel renal durante la utilización de diferentes antibióticos constituye un hecho ampliamente reconocido<sup>1</sup>. Dentro de ellos, la anfotericina B, utilizaba habitualmente como agente antifúngico, destaca como uno de los más nefrotóxicos en potencia<sup>2</sup>. Las formas de expresión clínica del daño renal inducido por este agente son variadas, destacando entre ellas la disminución del filtrado glomerular presente en la práctica totalidad de los casos descritos en la literatura<sup>3-6</sup>. El objetivo de este trabajo es la presentación de 2 pacientes

en los que fue necesaria la utilización de anfotericina B, apareciendo en ambos hipokaliemia y acidosis tubular distal y en uno de ellos tra trastornos del mecanismo de concentración, sin objetivarse modificaciones del filtrado glomerular a lo largo de los 30 y 35 días que duró el tratamiento.

### EXPOSICION DE LOS CASOS

**Caso 1.**—Paciente de 11 años de edad diagnosticado de leucosis aguda mieloblástica no T, no B, que tras un ciclo de trata-

miento con vincristina y 6-metil-prednisolona, y coincidiendo con neutropenia, comenzó con fiebre elevada y dolor a la presión sobre senos maxilares; en la radiografía de senos se evidenció una ocupación del seno maxilar derecho con nivel hidroaéreo que fue intervenido, cultivándose un fomiceto catalogado como *Mucor pusillus*. Se instauró tratamiento con anfotericina B, recibiendo una dosis total de 925 mg. en 30 días. Al segundo día del tratamiento, estando recibiendo 36 mg. de anfotericina, se objetivaron cifras de potasio plasmático (Kp) de 3,2 mEq/l., siendo las cifras de creatinina plasmática (Crp) de 0,7 mg. %. La hipokaliemia se intensificó posteriormente, llegando a cifras de Kp de 2,1 mEq/l., con eliminaciones urinarias de 100-140 mEq/24 h., evidenciándose asimismo acidosis metabólica hiperclorémica, con PH de 7,2, en ausencia de infección urinaria. El paciente presentó además poliuria, con osmolaridad urinaria de 260-300 mOsm/kg., siendo la osmolaridad plasmática de 278 mOsm/kg. No fue posible realizar pruebas de concentración por la mala situación en que se encontraba el enfermo.

Durante todo el período de seguimiento la función renal permaneció estable, requiriendo aporte diario de 4 g. de bicarbonato sódico y 120 mEq de K. A los 6 meses de seguimiento habían desaparecido todas las alteraciones tubulares.

Desde el punto de vista de la mucormicosis la evolución del paciente fue favorable, mejorando de las lesiones radiológicas, y desde el punto de su leucosis está en remisión completa (Fig. 1).

**Caso 2.**—Paciente de 25 años de edad que había sido intervenida por hipertensión portal secundaria a cavernomatosis de la porta, realizándose una derivación mesentérico-cava. A los 3 años de esta primera intervención es de nuevo reintervenida por un episodio de obstrucción intestinal por una brida. Durante el postoperatorio presentó fiebre de forma ininterrumpida y se cultivó en los drenajes abdominales diferentes tipos de gérmenes (*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomona*), por lo que recibió múltiples ciclos de diversos antibióticos. Un mes después de la intervención se cultiva en la punta del catéter de drenaje abdominal *Candida albicans*, comenzando tratamiento con ketoconazol, y a los 20 días de iniciado éste comienza con un cuadro de artritis de rodilla izquierda, cultivándose en el líquido articular *Candida albicans*. Se trata con 5-flúor-citosina, a pesar de lo cual la artritis se hace bilateral, y por presentar anemia se realiza una punción de médula ósea, evidenciándose la presencia de *Candidas*. La paciente comenzó asimismo a presentar alteraciones visuales, objetivándose en el examen oftalmológico la existencia de coriorretinitis metastásica diseminada con absceso en vítreo de ojo izquierdo, concordante con la presencia de candidiasis sistémica. Por este motivo se inició tratamiento con anfotericina B, alcanzando una dosis total de 640 mg. en 35 días. El control de la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina fue siempre normal, pero ya al segundo día de tratamiento comenzó a requerir suplementos de potasio por presentar tendencia a hipokaliemia, que llegaron a ser hasta de 200 mEq diarios (Fig. 2). A los 15 días de comenzado el tratamiento sus diuresis comenzaron a ser superiores a 2.000 c.c. diarios. A los 25 días una orina elemental demostró una pH de 8 y una densidad de 1007, sin glucosuria, proteinuria o alteraciones en el sedimento. El pH sanguíneo era de 7,37, con un bicarbonato en plasma de 26 mEq/l. El cultivo de orina era estéril.

Se realizó un test de sobrecarga con cloruro amónico a la dosis de 0,1 gr/kg. de peso, administrados por vía oral durante una hora, que demostró la existencia de una acidosis tubular distal incompleta (tabla V).

La fracción de excreción de bicarbonato fue de 2,5 %. Unas urografías i.v. realizadas a la enferma 2 años antes de su ingreso habían demostrado la presencia de litiasis renal izquierda. Se realizó un test de sobrecarga con bicarbonato, administrando 100 mEq i.v., de manera que el pH urinario fuera superior al pH plasmático, siendo el gradiente  $PCO_2$  (O-P) de 41 mmHg (tabla I). Se realizó asimismo una prueba de concentración urinaria,

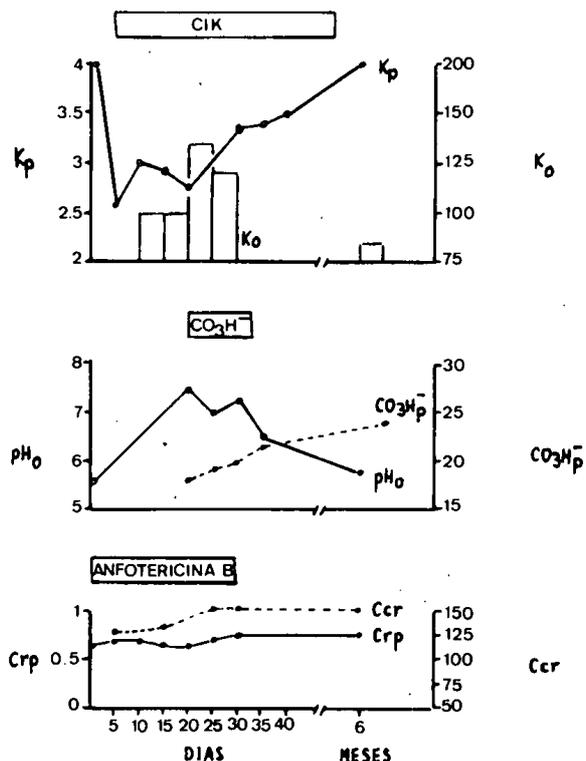


Fig. 1.—Seguimiento de los valores de creatinina plasmática (Crp, mg/dl.), aclaramiento de creatinina (Ccr, ml.  $\times$  min.  $\times$  1,73 m<sup>2</sup>), pH en orina, bicarbonato en plasma (CO<sub>3</sub>H<sub>p</sub>, mEq/l.), niveles de potasio plasmático (Kp, mEq/l.) y eliminaciones urinarias de potasio (Ko, mEq/día) durante el tratamiento con anfotericina B y a los 6 meses de suspender la droga, en el caso 1.

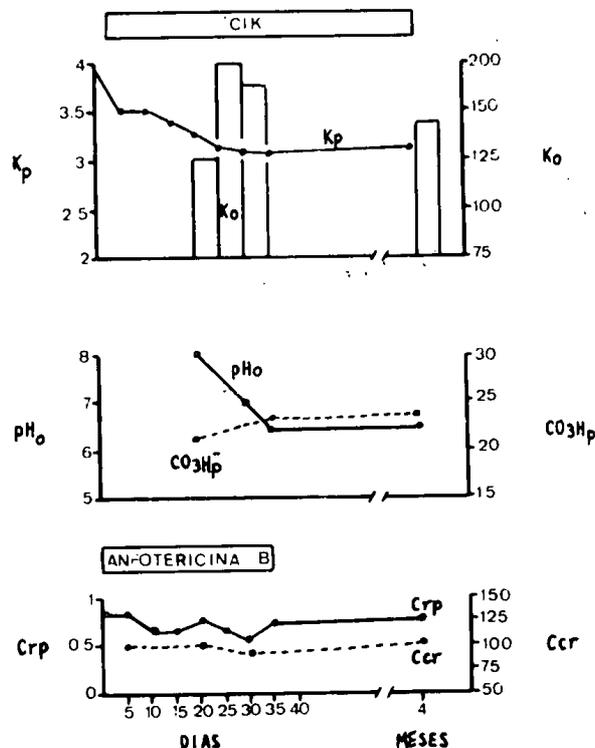


Fig. 2.—Seguimiento de los valores de creatinina plasmática (Crp, mg/dl.), aclaramiento de creatinina (Ccr, ml.  $\times$  min.  $\times$  1,73 m<sup>2</sup>), pH en orina, bicarbonato en plasma (CO<sub>3</sub>H<sub>p</sub>, mEq/l.), niveles de potasio plasmático (Kp, mEq/l.) y eliminaciones urinarias de potasio (Ko, mEq/día) durante el tratamiento con anfotericina B y a los 4 meses de suspenderse la droga, en el caso 2.

mediendo osmolaridad en sangre y orina tras 12 horas de deprivación acuosa y posterior estímulo con 5 unidades subcutáneas de tanato de pitresina, siendo la osmolaridad en orina de 460 mOsm/kg. (tabla I).

TABLA I

## TEST DE SOBRECARGA CON 0,1 gr/Kg DE CL NH

Tiempo	pH <sub>s</sub>	PCO <sub>2s</sub>	CO <sub>3</sub> H <sub>s</sub>	pH <sub>o</sub>
Basal . . . . .	7,33	41	21	6,83
1 hora . . . . .	—	—	—	6,73
2 horas . . . . .	7,33	31	16,7	6,55
4 horas . . . . .	—	—	—	6,24
5 horas . . . . .	—	—	—	6,32

## TEST DE SOBRECARGA CON 100 MEQ I.V. DE BICARBONATO

	pH <sub>s</sub>	PCO <sub>2s</sub>	pH <sub>o</sub>	PCO <sub>2o</sub>	PCO <sub>2</sub> (O-P)
Basal . . . . .	7,33	—	6,68	—	—
Sobrecarga	7,39	35	7,70	76	41

## PRUEBA DE CONCENTRACION URINARIA

	Osmolaridad	
	Plasma	Orina
Tras 12 horas de deprivación de agua . . . . .	287	408
Tras 5 Usc de tanato de pitresina . . . . .	291	460

## DISCUSION

Existen varios tipos de afectación renal atribuibles a la anfotericina B, que van desde disminución de la máxima capacidad de concentración urinaria de manera similar a una diabetes insípida nefrogénica<sup>3</sup>, la aparición de acidosis tubular distal<sup>6</sup> y/o de hipokaliemia importante en un 25 % de los casos, que puede persistir a pesar de suplementos altos de potasio<sup>1,6</sup> a una disminución del flujo plasmático renal y disminución de la tasa de filtración glomerular<sup>2</sup>.

La aparición de nefrotoxicidad en relación a la administración de anfotericina B es un hecho prácticamente constante<sup>3,4</sup>. El daño renal puede ser reversible con la supresión de la droga, especialmente si las dosis utilizadas son bajas<sup>7</sup>; sin embargo, altas dosis o ciclos repetidos de tratamiento pueden conducir a un daño renal irreversible<sup>8</sup>.

En el primero de nuestros casos la hipokaliemia y la acidosis sistémica revirtieron tras la suspensión del antibiótico. Sin embargo, la vuelta a la normalidad se produjo en un período de 6 meses. El segundo caso continúa presentando las alteraciones 4 meses después de suspendida la anfotericina. La normalización de estas alteraciones tras un largo período de tiempo de suspensión de la droga ha sido descrita<sup>9</sup>.

La aparición de insuficiencia renal, que puede llegar a

ser irreversible, en general, se presenta asociada a dosis altas de anfotericina B<sup>8</sup>. Sin embargo, otros autores observan la instauración de daño renal independiente de la dosis, sugiriendo la existencia de factores de susceptibilidad individual<sup>4</sup>. Se ha considerado que la hipokaliemia, acidosis tubular distal y/o fallo del mecanismo de concentración, pueden preceder a la insuficiencia renal<sup>10</sup>; sin embargo, ésta puede constituirse en la primera y única manifestación de la toxicidad del fármaco.

En nuestros pacientes los tiempos de administración de la droga fueron de 30 y 35 días, respectivamente, con dosis totales de 925 y 640 mg., sin que durante ese tiempo se modificase el filtrado glomerular medido por el aclaramiento de creatinina, manteniéndose la creatinina plasmática dentro de valores normales. Este hecho no coincide con lo descrito por la mayoría de los autores, que con dosis similares encuentran en todos los casos modificaciones del filtrado glomerular<sup>6</sup>. La aparición de insuficiencia renal puede prevenirse con la utilización de manitol<sup>11</sup>. Sin embargo, otros autores no lo han confirmado<sup>12</sup>.

De las diferentes formas de presentación clínica de la toxicidad renal de la anfotericina B, las de patogenia mejor conocida son la acidosis tubular distal y la hipokaliemia. La primera de ellas se atribuye a un defecto en el gradiente de concentración de hidrogeniones a nivel del túbulo distal, por aumento de retrodifusión de los mismos desde la luz tubular al interior de la célula<sup>13</sup>, que se pone de manifiesto tras la sobrecarga con bicarbonato, induciendo un aumento del gradiente de la PCO<sub>2</sub> urinaria respecto a la del plasma por encima de 30-32 mmHg<sup>14</sup>, hecho considerado característico de la acidosis tubular distal inducida por anfotericina B. En el segundo de nuestros casos la sobrecarga con bicarbonato puso de manifiesto un gradiente PCO<sub>2</sub> (O-P) de 41 mmHg. Este hecho nos permitió además descartar la existencia de una acidosis tubular distal previa que fuese la causa de la litiasis que presentaba la enferma. Sin embargo, ARRUDA y KURTZMAN, trabajando con animales de experimentación, describen el defecto de acidificación urinaria producido por anfotericina B como secundario no a un aumento de retrodifusión de hidrogeniones, sino del ácido carbónico<sup>15</sup>.

Respecto a la hipokaliemia, ésta se ha descrito acompañado o no a la acidosis tubular distal<sup>16</sup>. En un 60 % de los casos la acidosis tubular se acompaña de hipokaliemia<sup>16</sup>. En los casos en que acidosis e hipokaliemia coexisten, esta última podría ser consecuencia de la incapacidad distal de secretar H<sup>+</sup>, que reduciría la tasa de intercambio Na<sup>+</sup> - H<sup>+</sup>, traduciéndose en un incremento del intercambio Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup>, con aumento de la kaliuresis e hipopotasemia. Este hecho condiciona además una disminución de la capacidad distal global de retener Na<sup>+</sup>, que induce pérdidas distales de Na<sup>+</sup>, que induce pérdidas distales de Na<sup>+</sup> e hiperaldosteronismo secundario, que a su vez acentuaría la hipokaliemia. La corrección de la acidosis conlleva reducción de la eliminación

urinaria de Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y aldosterona<sup>16</sup>. No obstante, el mecanismo por el que la hipokaliemia aparece en ausencia de acidosis tubular distal no está claro<sup>10</sup>. Quizá pudiera ser similar a lo que sucede con la carbenicilina y penicilina, que actuarían como aniones no reabsorbibles<sup>17</sup>. Menos conocidos son los mecanismos a través de los cuales se induce con anfotericina B la aparición del déficit en el mecanismo de concentración, que se presenta como una diabetes insípida nefrogénica, similar a la inducida por sales de litio y metoxifluorano, y que pudiera ser explicado por la producción de daño en el epitelio tubular distal y túbulo colector y acentuado por la hipokaliemia mantenida<sup>3,18</sup>.

La aparición de insuficiencia renal poco conocida en su patogenia se ha interpretado como secundaria a la caída del flujo plasmático y subsiguiente isquemia renal<sup>6</sup>.

Los mecanismos de acción que han sido propuestos para explicar todas las alteraciones del funcionalismo renal inducidos por la anfotericina B han sido básicamente: 1) Daño tubular directo de la droga. 2) Efecto tóxico celular de la anfotericina B, que favorece la liberación extracelular de enzimas líticas lisosómicas. 3) Presencia de depósitos de calcio tubulointersticiales que han sido demostrados histológicamente y que condicionarían alteraciones de la permeabilidad de las membranas basales tubulares, y 4) Espasmo arteriolar con reducción del flujo plasmático renal e isquemia<sup>6</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CURTIS, J. R.: «Drug induced renal disease». *Drugs.*, 18, 377-391, 1979.

2. APPEL, G. B., y NEW, H. C.: «The nephrotoxicity of antimicrobial agents». *New Engl. J. Med.*, 296, 784-787, 1977.

3. BELL, N. H.; ANDRIOLE, V. J., y SABESIN, S. M.: «On the nephrotoxicity of amphotericin B in man». *Am. J. Med.*, 33, 64-69, 1962.

4. MILLER, R. P., y BATES, J. H.: «Amphotericin B toxicity. A follow-up of 53 patients». *Ann. Int. Med.*, 71, 1089-1095, 1969.

5. BENNETT, J. E.: «Chemotherapy of systemic mycosis». *New Engl. J. Med.*, 290, 30-32, 1974.

6. BURGESS, J. L., y BIRCHALL, R.: «Nephrotoxicity of amphotericin B with emphasis of changes in tubular function». *Am. J. Med.*, 53, 77-84, 1972.

7. REYNOLDS, E. S.; TOMKIEWICZ, Z. N., y DAMMING, G. J.: «The renal lesion related to amphotericin B treatment for coccidioido mycosis». *Med. Clin. N. Am.*, 47, 1149-1155, 1963.

8. TAKACS, F. J.; TOMKIEWICZ, Z. M., y MERRILL, J. P.: «Amphotericin B nephrotoxicity with irreversible renal failure». *Ann. Int. Med.*, 59, 716-724, 1963.

9. BUTLER, W. J.; BENNETT, J. E., y ALLING, D. N.: «Nephrotoxicity of amphotericin B: early and late effects in 81 patients». *Ann. Int. Med.*, 61, 187-192, 1964.

10. MCCURDAY, D. K.; FREDERIC, M., y ELKINTON, J. R.: «Renal tubular acidosis due to amphotericin B». *New Engl. J. Med.*, 278, 124-131, 1962.

11. ROSCH, A. M.; PAZIN, G. J., y FIREMAN, P.: «Reduction of amphotericin B nephrotoxicity with manitol». *J. Am. Med. Ass.*, 235, 1995-1996, 1976.

12. BULLOCK, W. E.; LUKE, R. G., y NUTTAL, C. E.: «Can manitol reduce amphotericin B nephrotoxicity? Doubleblind study and description of a new vascular lesion in kidneys». *Antimicrob. Agents Chemother.*, 10, 555-560, 1976.

13. ROSCOE, J. M.; GOLDSTEIN, M. B.; HALPERIN, M. L., y SUKI, W. N.: «Amphotericin (A) induced defect in urine acidification in rats». *Clin. Res.*, 23, 372 A, 1975.

14. HALPERIN, M. L.; GOLDSTEIN, M. B.; HAIG, A.; JOHNSON, M. D., y STINEBAUCH, B. J.: «Studies on the pathogenesis of type I (distal) renal tubular acidosis as revealed by urinary PCO<sub>2</sub> tensions». *J. of Clin. Invest.*, 53, 669-677, 1974.

15. ARRUDA, J. A., y KURTZMAN, N. A.: «Mechanism and classification of deranged distal urinary acidification». *Am. J. Physiol.*, 239, 515 F-521 F, 1980.

16. GILL, R. R.; BELL, N. H., y BARTTER, F. C.: «Impaired conservation of sodium and potassium in renal acidosis and its correction by buffer anions». *Clin. Sci.*, 33, 577-592, 1967.

17. LIPNER, H. I.; RUZANY, F.; DASGUPTA, M.; LIEF, P. D.; BANK N.: «The behavior of carbenicillin as a non reabsorbable anion». *J. Lab. Clin. Med.*, 86, 183-187, 1975.

18. BARBOUR, G. L.; STRAUB, K. D.; O'NEAL, B. L., y LEATHERMAN, J. W.: «Vasopressin resistant nephrogenic diabetes insipidus. A result of amphotericin B therapy». *Arch. of Int. Med.*, 139, 86-88, 1979.