

Cartas al Director

Miocardopatía subaguda y anfotericina B liposomal

Sr. Director:

La anfotericina B ha sido el fármaco más utilizado en las infecciones fúngicas sistémicas, pero este fármaco se ha relacionado con numerosos efectos adversos. El efecto adverso más relevante y que limita su administración es la nefrotoxicidad, aunque las formulaciones lipídicas de anfotericina B son mejor toleradas y menos nefrotóxicas que la convencional. También se han asociado alteraciones cardíacas con la infusión como hipotensión, hipertensión, bradicardia y, excepcionalmente, arritmias ventriculares. No obstante, son pocos los casos descritos de cardiomiopatía dilatada reversible con la administración de anfotericina B.

Describimos una paciente tratada con anfotericina B por una infección por *Candida*, que presentó una posible miocardopatía subaguda con dilatación ventricular reversible.

Descripción del caso

Mujer de 37 años, con antecedentes de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana conocida desde 1994, infección por el virus de la hepatitis C y endocarditis mitral y aneurisma micótico de arteria femoral izquierda por *Candida albicans* hacía un año. Ingresó por presentar úlceras vasculares secundarias a isquemia de la extremidad inferior derecha, siendo tributaria de cirugía de revascularización. Se realizó una derivación fémoro-poplitea derecha y desbridamiento de las úlceras. Durante el ingreso, la paciente inició dolor abdominal difuso y diarrea, con afectación del estado general y hemodinámica progresiva. Se realizó una tomografía axial computerizada abdominal urgente que mostró neumoperitoneo y una laparotomía media exploradora que permitió objetivar una perforación espontánea de ángulo hepático del colon, con peritonitis aguda secundaria y ascitis exudativa, procediéndose a hemicolectomía derecha. Durante el postoperatorio, presentó *shock* séptico y coagulopatía de consumo. Los resultados de la anatomía patológica demostraron que en el hemicolon derecho presentaba múltiples úlceras de la mucosa colónica de tipo isquémico, asociadas a la presencia de estructuras levaduriformes compatibles con *Candida* en su superficie y lesiones vasculares, compatibles con fenómenos tromboembólicos, por lo que, ante la posibilidad de candidiasis diseminada, se amplió la cobertura antibiótica con anfotericina B liposomal a dosis de 200 mg/24 h endovenosa. A las 48 h inició un cuadro de hipotensión y deterioro del estado general, por lo que se realizó un ecocardiograma transtorácico (ETT) que evidenció una alteración difusa de la contractibilidad biventricular, con fracción de eyección disminuida (frac-

ción de eyección ventricular izquierda (FEVI): 10%, sin presencia de vegetaciones valvulares. En un ETT realizado 20 días antes presentaba una FEVI del 57%, sin alteraciones de la contractilidad. La determinación de troponina I fue negativa con valores de creatinquininas (CK) normales: 25 UI/L. Ante la posibilidad de toxicidad secundaria a anfotericina B, se sustituyó por caspofungina (50 mg/24 h endovenosa). La inmunohistoquímica de la pieza quirúrgica frente a citomegalovirus (CMV) fue positiva, por lo que también se añadió al tratamiento ganciclovir (150 mg/12 h endovenoso) por posible miocarditis por CMV. También se inició dobutamina endovenosa en perfusión (10 µg/kg/min). La evolución posterior fue favorable y progresivamente los requerimientos de dobutamina fueron menores, manteniendo índices cardíacos correctos (2-3 L/min/m²). Un nuevo ETT 9 días después del inicio de caspofungina evidenció una discreta mejoría con una FEVI del 20%.

No se evaluó la imputabilidad de la reacción con ningún algoritmo y esta fue comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Discusión

Son conocidas las alteraciones cardíacas como hipotensión, hipertensión, bradicardia y, excepcionalmente, arritmias ventriculares asociadas a la infusión de anfotericina B, pero sólo hay descritos 4 casos en la literatura de cardiomiopatía dilatada reversible asociada al tratamiento con anfotericina B (en todas sus formulaciones: deoxicolato, complejo lipídico y liposomal)¹⁻³. Todos los casos descritos presentaban comorbilidades que predisponían a una disfunción cardíaca³: coccidiomicosis (que en ocasiones puede afectar al miocardio), hipertensión, quimioterapia con antraciclinas, lupus eritematoso sistémico y adicción a drogas por vía parenteral. La duración del tratamiento con anfotericina B antes de desarrollar cardiomiopatía varió entre 7 días y 8 meses y al discontinuar la administración se normalizó la función cardíaca en todos los casos¹⁻³. La biopsia miocárdica de un caso demostró hipertrofia de los miocitos con una disminución de miofibrillas, reducción en el número de mitocondrias y alteraciones intramitocondriales remarcables, que sugerían una toxicidad mitocondrial directa de la anfotericina B sobre los miocitos cardíacos³.

Además, el uso concomitante de anfotericina B y corticosteroides puede causar cardiomegalia y fallo cardíaco debido a la hipokaliemia y retención de sodio y agua.

La etiología de las miocardopatías severas o fatales es a menudo difícil de precisar. Un estudio relaciona, a través de autopsias, la miocarditis fatal con infección viral, principalmente causada por citomegalovirus⁴.

Presentamos un caso en que se asoció la administración de anfotericina B con miocardopatía subaguda. Aunque la paciente presentaba otros factores de riesgo para desarrollar cardiomiopa-

tía (antecedentes de endocarditis, inmunohistoquímica positiva frente a CMV en colon y corticoterapia), se debe valorar esta posible toxicidad, pues aunque es rara, puede desarrollar complicaciones cardiacas importantes. Por tanto, pensamos que, en estas circunstancias, es necesario considerar: a) la suspensión del tratamiento con anfotericina B; y b) su posible sustitución por otros antifúngicos como voriconazol y caspofungina.

N. Quer, D. Soy¹, P. Castro², J. M. Nicolás²

Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. ¹Servei de Farmàcia (UASP). ²Àrea de Vigilancia Intensiva (ICMiD). Hospital Clínic. Barcelona

Bibliografía

1. Arsura E, Ismail Y, Freedman S, Karunakar AR. Amphotericin B induced dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1994; 97: 650-2.
2. Danaher PJ, Cao MK, Anstead GM, Dolan MJ, Dewitt CC. Reversible dilated cardiomyopathy related to amphotericin B therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 115-7.
3. Moysakis I, Vassilakopoulos T, Sipsas N, Perakis A, Petrou A, Kosmas N, et al. Reversible dilated cardiomyopathy associated with amphotericin B treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 444-7.
4. Kytö V, Vuorinen T, Saukko P, Lautenschlager I, Lignitz E, Saraste A, et al. Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 683-8.