

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Análisis comparativo de seguridad entre anfotericina B convencional y
anfotericina B complejo lipídico en pacientes del hospital nacional
Edgardo Rebagliati Martins en el período 2011-2012**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Carlos Augusto Espinoza Cobeñas

ASESOR

Liz Inés Aliaga Tabraj

Lima – Perú

2014

Dedicatoria

A mis padres, Carlos y Carmen
Por darme la vida y estar
conmigo en todo momento.
Gracias por todo

A mis abuelitos, Carlos, Maximina, Manuel y Juana.

A Milagros, por estar siempre
conmigo y apoyarme en mis
decisiones.

Agradecimientos

A Dios, por llevarme a su lado a lo largo de esta vida y acompañarme todos los días, llenándome de alegría y de gozo.

A mis padres, Carlos y Carmen, por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, que aunque han pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándome y brindándome todo su amor, por todo esto les agradezco de todo corazón el que estén conmigo a mi lado.

A mis tías Cecilia, Mariela y Elena, quienes gracias a su apoyo he podido desarrollar mi carrera en estos años.

A mi tío Jorge y a Oswaldo, por preocuparse por mí.

A mi abuelita Juana Rosa y mi abuelito Carlos, que a pesar de que no estén en estos momentos con nosotros, siempre se preocuparon por mí, queriendo de mí lo mejor.

A la Dra. Liz Ines Aliaga Tabraj, por su asesoría y porque vio en mí no sólo a un interno, sino a un pequeño hijo.

A los Dres. Iván Fernández Vértiz y Luis Alberto Rojas Ríos, por sus consejos y su apoyo constante que hicieron posible la realización de este trabajo.

¡Las penas hacen más hermosa aún la gloria que se adquiere! ¡La gloria de los humanos es la hija inmortal de muchas noches pasadas sin dormir! ¡Quien desea encontrar el tesoro sin igual de las perlas del mar, blancas, grises o rosadas, tiene que hacerse buzo antes de conseguirlas!

Las mil y una noches.

A los Miembros del Jurado Calificador y Examinador

PRESIDENTE:

Dr. Yovani Martín Condorhuaman Figueroa

MIEMBROS:

QF. María Rosario Carreño Quispe

QF. ESP. Gladys Martha Delgado Pérez

Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz

Por su tiempo, sus valiosas sugerencias y consejos que hicieron posible la culminación de este trabajo.

Índice

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iv
RESUMEN	x
SUMMARY	xi
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Objetivos	4
1.1.1 Objetivo General	4
1.1.2 Objetivos Específicos	4
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	
2.1 Infecciones Fúngicas Invasivas	6
2.1.1 Criptococosis	6
2.1.2 Aspergilosis	9
2.1.3 Candidiasis	14
2.2 Anfotericina B Deoxicolato	23
2.2.1 Estructura Química y Propiedades	23
2.2.2 Mecanismo de Acción	24
2.2.2.1 Formación de poros en la membrana celular	24
A. Acción de la anfotericina B en Promastigotes de Leishmania y células de hongos	26
B. Papel de la anfotericina B en la inducción de la apoptosis en las células que contienen ergosterol	31
2.2.2.2 Daño celular oxidativo	33
2.2.2.3 Propiedades inmunomoduladores	33
2.2.3 Espectro de Acción	34
2.2.4. Farmacología y farmacocinética	35
2.2.5. Efectos adversos	38
2.2.6. Administración	40
2.3. Preparaciones lipídicas de Anfotericina B	43
2.3.1. Química y Propiedades	44
2.3.2. Farmacocinética	44

2.3.3. Mecanismos de Absorción	46
2.3.4. Indicaciones terapéuticas	47
2.3.5. Farmacología y farmacocinética	47
2.3.6. Reacciones Adversas	48
2.3.7. Administración y dosificación	49
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	50
3.1. Tipo de Estudio	51
3.2. Muestra de Estudio	51
3.3. Materiales	51
3.4. Diseño de Investigación	53
3.4.1 Búsqueda, reconocimiento y selección de pacientes.	53
3.4.1.1 Criterios para la inclusión de pacientes en el estudio.	53
3.4.1.2 Criterios para la exclusión de pacientes en el estudio:	53
3.4.2 Revisión de las historias clínicas y bases de datos	53
3.4.3 Evaluación de la Reacción adversa	54
3.4.3.1 Reacción adversa asociada a infusión	54
3.4.3.2 Reacción adversa propia al medicamento	54
3.4.4 Evaluación de la Efectividad y Eficacia	55
3.4.5 Análisis Estadístico	55
CAPITULO IV. RESULTADOS	57
Características Generales de los pacientes	58
Evaluación de reacciones adversas a nivel de perfil sanguíneo	66
Evaluación de reacciones adversas a nivel de perfil renal	75
Evaluación de reacciones adversas a nivel de perfil hepático	106
Reacciones Adversas debidas a la infusión del medicamento	116
Reacciones Adversas de tercer y cuarto grado	118
Evaluación de Eficacia y Efectividad	122
CAPITULO V. DISCUSIÓN	126
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	138
CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES	140
CAPÍTULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	142
CAPÍTULO IX. ANEXOS	149
APÉNDICES	163

Resumen

Objetivo: Comparar los perfiles de seguridad de la Anfotericina B complejo lipídico y Anfotericina B convencional.

Metodología: Se analizaron todas las historias clínicas de pacientes del Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” que recibieron anfotericina B, tanto en terapia confirmada de infecciones fúngicas como en terapia empírica en sospecha de infección fúngica o como medicamento antileishmaniásico durante el periodo comprendido desde el 01 de Agosto del 2011 hasta el 31 de Julio del año 2012. 76 pacientes cumplieron con criterios de inclusión y exclusión. Se evaluó las dosis administradas, las pruebas de laboratorio de cada paciente antes, durante y después del tratamiento, junto con las observaciones registradas por el médico tratante y las notas de enfermería.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticas significativas en la efectividad clínica de anfotericina B deoxicolato (48,5%) –AmB– y anfotericina B complejo lipídico (60%) –ABCL– (p-valor 0.421); tampoco se encontraron diferencias en la eficacia clínica (50,0% para AmB vs 66,7% para ABCL, p-valor 0.348).

De las reacciones intrínsecas al medicamento, se encontró diferencias estadísticas significativas a nivel de perfil renal en el incremento de creatinina sérica tanto en presencia (79,7% para AmB vs 50% para ABCL, OR 0.25 IC 95% [0.087 – 0.74], p-valor 0.009) como en probabilidad de incremento mayor igual al 20% (p-valor 0.03); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la presencia de lesión renal aguda (40,6% para AmB y 30% para ABCL, p-valor 0.393). 9,6% de pacientes que utilizaron AmB presentó falla renal (Lesión renal estadio 3/ RIFLE-F). No se encontraron diferencias significativas a nivel de perfil hematológico y hepático. Según los criterios CIOMS modificados, la presencia de hepatotoxicidad fue de 21,7% para AmB y 37,5% para ABCL (p-valor 0.60).

Respecto a las reacciones debidas a infusión, se encontraron diferencias significativas en la presencia de náuseas (25,0% para AmB vs 56,5% para ABCL, p-valor 0.006), fiebre (28,1% para AmB vs 52,2% para ABCL, p-valor 0.037), y escalofríos (3,1% para AmB vs 30,4% para ABCL, p-valor 0.001), sin embargo no se encontraron diferencias significativas en la presencia de vómitos, malestar general, hipertensión y flebitis.

Conclusiones: Anfotericina B complejo lipídico muestra una eficacia y efectividad comparable al de anfotericina B deoxicolato. Se encontraron diferencias estadísticas significativas en el incremento de creatinina a favor de anfotericina B complejo lipídico.

Palabras clave: Anfotericina B deoxicolato, Anfotericina B complejo lipídico, lesión renal aguda, hepatotoxicidad, reacciones adversas.

Summary

Objective: To compare the safety profiles of amphotericin B lipid complex and conventional amphotericin B.

Methods: It was analyzed the medical records of all patients of "Edgardo Rebagliati Martins" National Hospital who received amphotericin B, both confirmed fungal infections and empirical therapy of suspected fungal infection or as antileishmanial drug during the period from 1 August 2011 until 31 July 2012. 76 patients met inclusion and exclusion criteria. It was evaluated the administered dose, laboratory tests of each patient before, during and after treatment with those recorded observations by the attending physician and nursing notes.

Results: No statistically significant differences were found in the clinical effectiveness of amphotericin B deoxycholate (48.5%) - AmB - and amphotericin B lipid complex (60 %) - ABCL -(p - value 0.421), no differences were found in the clinical efficacy (50.0 % vs 66.7 % for AmB for ABCL, p- value 0.348).

Of intrinsic drug reactions, statistically significant differences at the level of renal profile was found in the serum creatinine increase both in the presence (79.7% vs 50 % for AmB for ABCL, OR 0.25 95% CI [0.087 to 0.74] , p- value 0.009) and more likely to increase at least 20% (p- value 0.03), but no significant differences were found in the presence of acute renal injury (40.6 % for AmB and 30% for ABCL, p- value 0.393). 9.6% of patients using AmB had renal failure (kidney injury stage 3 / RIFLE -F). No significant differences at the level of haematological and liver function were found. According to CIOMS modified criteria, the presence of hepatotoxicity was 21.7% and 37.5% for AmB for ABCL (p- value 0.60).

Concerning infusion reactions, there was significant differences in the presence of nausea (25.0% vs 56.5 % for AmB for ABCL, p- value 0.006), fever (28.1% were found for AmB vs 52.2 % for ABCL, p- value 0.037), and chills (3.1% for AmB vs. 30.4 % ABCL, p- value 0.001), however no significant differences were found in the presence of vomiting, malaise, hypertension and phlebitis.

Conclusions: Amphotericin B lipid complex shows efficacy and effectiveness comparable to that of amphotericin B deoxycholate. Statistically significant differences in the increase of creatinine in favor of amphotericin B lipid complex were found.

Keywords: Amphotericin B deoxycholate, amphotericin B lipid complex, acute renal injury, hepatotoxicity, adverse reactions.

Capítulo I: Introducción

En las últimas décadas se han visto cambios sin precedentes en el patrón de las enfermedades fúngicas sistémicas en humanos. Estas infecciones han asumido una gran importancia, en gran parte como resultado de avances en el cuidado de la salud que han hecho posible un soporte mejorado de los pacientes trasplantados, pacientes en unidades de cuidados intensivos y pacientes inmunosuprimidos por largos periodos de tiempo.¹

El análisis del Centro Nacional de Estadística de Salud de los Estados Unidos (NCHS por sus siglas en inglés) mostró, según registros de defunción, que las infecciones fúngicas fueron la séptima causa principal de muerte entre las enfermedades infecciosas en Estados Unidos.^{1,2} De la misma manera, Groll et al en Alemania, al documentar los cambios en los patrones de respuesta patógena para infecciones fúngicas invasivas desde finales de 1970 hasta inicios de la década de los 90 en un hospital universitario observaron que la prevalencia de infecciones fúngicas invasivas identificadas en la autopsia incrementaron del 2% durante el periodo 1978-1982 al 7% durante el periodo 1988-1992.³

En recientes estudios, las infecciones fúngicas invasivas (IFI) presentan una incidencia que se encuentra en un rango del 10% al 50% de los pacientes con neutropenia o receptores de trasplante hematopoyético y del 18% al 42% en casos de trasplante de hígado ortotópico, además, presentan rangos de mortalidad asociada muy elevada: no inferior al 30% en candidemia y superior al 50% en aspergilosis invasiva, alcanzando cifras cercanas al 70%-80%.^{4,5}

Las infecciones fúngicas invasivas se han incrementado de manera considerable en el medio hospitalario, tanto en frecuencia como en complejidad,⁵ con un aumento en los pacientes de alto riesgo, especialmente con enfermedad oncológica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedades autoinmunitarias, pacientes no neutropénicos de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y receptores de trasplante sólido o hematológico.^{6,7} Los factores responsables de este incremento implican avances en la medicina y/o cambios en la práctica médica que comprometen a los mecanismos de defensa del huésped y que son cada vez más agresivos, como el uso de agentes antimicrobianos de amplio espectro y glucocorticoides por tiempo prolongado, uso de quimioterapia citotóxica, terapia inmunosupresora en transplante de órgano, canalización prolongada de vías centrales, nutrición parenteral, procedimientos quirúrgicos complicados, el uso de dispositivos prostéticos y más recientemente el uso de inmunomoduladores en enfermedades inflamatorias sistémicas. Sumado a estos cambios, existe la dificultad de un diagnóstico precoz y seguro, que en muchos casos se hace difícil y tardío, habiéndose descrito hasta un 75% de infecciones no diagnosticadas en vida creando una elevada morbi-mortalidad a pesar del uso de antifúngicos.^{5,6,8,9}

La anfotericina B ha sido desde su desarrollo en 1955, el Gold Standard (Patrón de comparación o Piedra Angular),¹⁰ y es uno de los agentes más efectivos y de elección para el tratamiento de muchas de estas infecciones debido a su amplio espectro sobre hongos filamentosos y levaduras, pese al descubrimiento de nuevos agentes antifúngicos, pertenecientes a las familias clásicas (azoles) o dirigidos hacia nuevas

dianas (equinocándinas) que han supuesto una innovación importante en el tratamiento de las IFI en estos últimos años.^{5,10-13}

Sin embargo, a pesar de ser el único antifúngico con indicación para la terapia primaria de muchas infecciones fúngicas y de tener un costo relativamente bajo, debido a sus efectos tóxicos descritos en la literatura mundial, la utilidad de la formulación de anfotericina B deoxicolato es limitada; entre estos efectos, la nefrotoxicidad dosis limitante manifestada por la vasoconstricción renal con un significativo compromiso glomerular y tubular, merece una atención especial.¹²⁻¹⁷ Como resultado, con el fin de mejorar el rango terapéutico y disminuir los efectos adversos, en especial la nefrotoxicidad, se combinó en un inicio la anfotericina B con emulsiones lipídicas, sin embargo no se demostró mayor eficacia ni menor nefrotoxicidad. Luego se desarrollaron formulaciones de anfotericina B asociada a lípidos que comenzaron a comercializarse desde 1995.^{15,18}

Tres formulaciones asociadas a lípidos están disponibles en el mercado, de estas, la anfotericina B complejo lipídico ha demostrado proveer actividad antifúngica comparable con la formulación convencional además de una menor nefrotoxicidad en pruebas controladas, lo que permite la administración de dosis altas por un periodo mayor.^{19,20} Sin embargo, estudios recientes demuestran un incremento de reacciones de hepatotoxicidad debidas a formulaciones lipídicas que varían en un rango que van desde leves y asintomáticas hasta falla hepática fulminante y potencialmente fatal²¹ junto con anormalidades en pruebas de función hepática.

Finalmente, debido a la incorporación reciente de la anfotericina B complejo lipídico al petitorio de medicamentos de EsSalud (su ingreso al petitorio se realizó en el año 2011) existe en nuestro medio una limitada información comparativa de seguridad y eficacia entre estos dos agentes, ello hizo necesario llevar a cabo un estudio que confrontase la seguridad de anfotericina B deoxicolato con la seguridad de anfotericina B complejo lipídico utilizada, en pacientes del hospital “Edgardo Rebagliati Martins” durante el período 2011-2012.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo General.

Comparar los perfiles de seguridad de la Anfotericina B complejo lipídico y Anfotericina B convencional.

1.1.2 Objetivos Específicos

1. Determinar las reacciones adversas de anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico a nivel hematológico de los pacientes con mediciones del mismo antes, durante y después del tratamiento según CTCAE v 4.03.
2. Determinar las reacciones adversas de anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico a nivel renal de los pacientes con mediciones del mismo antes, durante y después del tratamiento según CTCAE v 4.03.
3. Determinar la presencia de lesión renal aguda producida por anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico según criterios de las guías de práctica clínica para lesión renal aguda KDIGO 2012.
4. Determinar las reacciones adversas de anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico a nivel hepático de los pacientes con mediciones del mismo antes, durante y después del tratamiento según CTCAE v 4.03.
5. Determinar la presencia de hepatotoxicidad producida por anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico según criterios CIOMS modificado en el 2005.
6. Determinar las reacciones adversas de anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico sobre la coagulación de los pacientes con mediciones del mismo antes, durante y después del tratamiento según CTCAE v 4.03.
7. Determinar las reacciones adversas de anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico debidas a infusión durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato o anfotericina B complejo lipídico.
8. Determinar la causalidad de las reacciones adversas de grados 3 y 4 de anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico encontradas según el algoritmo de decisión para la evaluación de la relacion de causalidad de una reccion adversa a medicamentos por el sistema peruano de farmacovigilancia.
9. Determinar la eficacia y efectividad clínica de anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B complejo Lipídico.

Capítulo II: Marco Teórico

2.1 INFECCIONES FÚNGICAS INVASIVAS

En las últimas décadas la incidencia de infecciones fúngicas invasivas (IFI) en el medio hospitalario ha aumentado de forma significativa tanto en frecuencia como en complejidad⁵ y en relación con un incremento de los pacientes de riesgo, incluyendo pacientes severamente inmunocomprometidos: pacientes con enfermedades autoinmunitarias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA),^{22,23} enfermedades oncológicas,^{17,24-27} o receptores de trasplante de órgano sólido^{4,28} o hematopoyético,³ en los cuales las IFI han sido reconocidas cada vez más como la principal causa de morbi-mortalidad; como en pacientes con inmunodepresión leve-moderada^{8,9,29} como lo son: pacientes críticos no neutropénicos en las UCIs,³⁰ pacientes críticos con complicaciones quirúrgicas y pacientes con enfermedades respiratorias crónicas con utilización prolongada de corticoides, aumentando el riesgo de morbi-mortalidad asociada a este tipo de patologías.

2.1.1 Criptococosis

La criptococosis es una micosis sistémica causada por la forma encapsulada de *Cryptococcus neoformans*. Esta levadura, es en gran parte causante de infecciones del sistema nervioso central en pacientes inmunocomprometidos y con defectos de las células T.

Durante las dos pasadas décadas, las infecciones criptococcicas invasivas han emergido como una gran amenaza para estos pacientes, especialmente pacientes VIH no tratados, pacientes receptores de trasplante de órganos y pacientes con enfermedades neoplásicas y/o desordenes linfoproliferativos (quienes tienen un significativo riesgo de infección como resultado de su enfermedad adyacente y su terapia). Aun así ésta levadura también puede infectar a pacientes inmunocompetentes debido a la presencia de las esporas de la misma en nuestro ambiente (suelo, excreta de aves y árboles de eucalipto (Levitz, 1991).^{1,31}

Un total de 19 especies del género *Cryptococcus* han sido descritas (Rippon, 1988, sin embargo, pocas son reconocidas como causantes de infecciones en humanos. El patógeno predominante es *C. neoformans*, pero otras dos especies, *C. albidus* y *C. laurentis*, han sido reportados raramente como causantes de enfermedad en humanos (Gluck et al. 1987, Johnson et al 1998; Kordossis et al 1998).¹

Basados en determinantes antigénicos de la capsula de polisacárido, son reconocidos cuatro serotipos A, B, C y D de *C. neoformans*. Además de ello, basados en caracterización genética, dos variedades son reconocidas y predominantemente encontradas en regiones cálidas: *C. neoformans* var. *neoformans*, quien tradicionalmente incluye a los serotipos A y D, y *C. neoformans* var. *grubii* que incluye al serotipo A, *C. neoformans* var. *Gattii*,

quien fue antiguamente reconocido como una tercera variedad, fue renombrado en base a su caracterización genética por Trilles et al como una especie diferente denominada *Cryptococcus gattii* e incluye a los serotipos B y C y prevalece en regiones subtropicales.^{24,31}

Las variedades difieren algo en virulencia y en el curso clínico de la infección (Mitchell et al 1995); mientras que la *var. neoformans* causa un menor porcentaje de infecciones, el serotipo más frecuentemente encontrado en SIDA es el *C. neoformans var. grubii* (Dromer et al 1996; Shimizu et al 1986). *C. gattii* tiene una relativa predilección por los huéspedes inmunocompetentes (Speed and Dunt, 1995).

Es generalmente aceptado que la infección es iniciada por la inhalación de esporas de los alrededores. Usualmente la infección pulmonar inicial es asintomática. Desde los pulmones, el criptococco entra al torrente sanguíneo y preferentemente se difunde hacia el cerebro mediante mecanismos en gran parte aún desconocidos que conducen con frecuencia a una meningoencefalitis potencialmente mortal con una alta tasa de recaídas (Mitchell and Perfect 1995). El segundo lugar más frecuente de infección son los pulmones, otros sitios menos comunes lo constituyen la piel, próstata, nódulos linfáticos, glándulas adrenales, corazón, huesos y tracto gastrointestinal.³¹

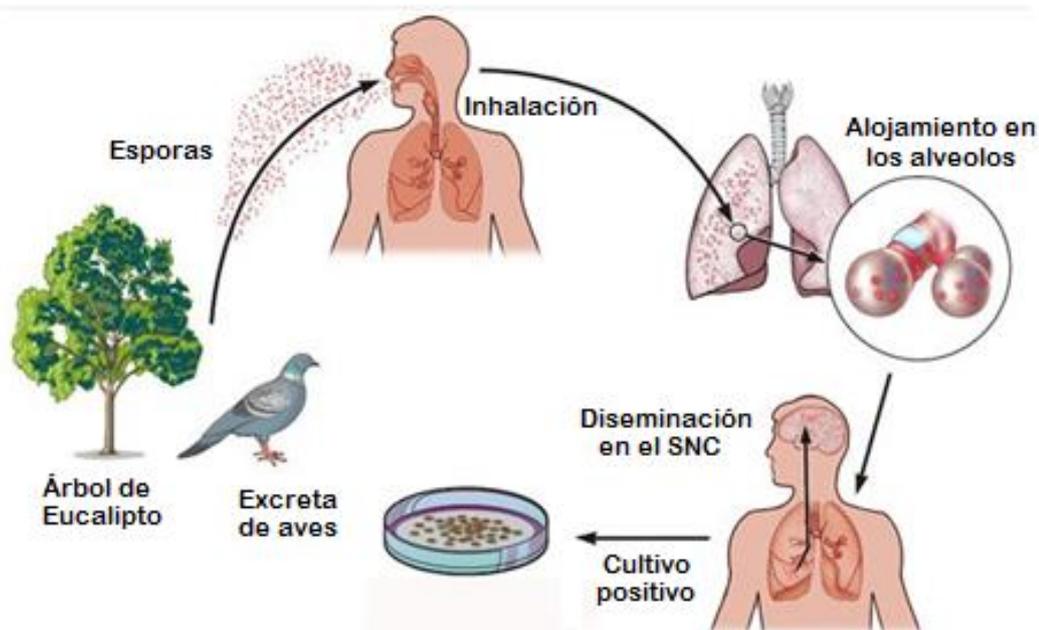


Figura 1. Historia natural del *C. neoformans*

Tabla 1. Tratamiento antifúngico de meningoencefalitis criptocócica y la enfermedad diseminada.³²

Contexto Clínico	Terapia de Inducción	Duración	Consolidación/Terapia de Mantenimiento	Duración
Pacientes infectados con VIH	c-AMB (0.7-1 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg día)	2 semanas	Consolidación: fluconazol (400 mg/día); Mantenimiento: fluconazol (200 mg/día)	8 semanas
	o L-AMB (3-4 mg/kg/día) o ABLC (5 mg/kg/día) (caso de existir preocupación por la función renal) más flucitosina (100 mg/kg/día)	2 semanas	Itraconazol (400 mg/día)a; c-AMB (1 mg/kg por semana)a	≥ 1 año ^b
	o c-AMB o L-AMB o ABLC (dosis similar a lo anterior) para pacientes intolerantes a flucitosina	4-6 semanas		≥ 1 año ^b
Receptores de trasplante de órganos	L-AMB (3-4 mg/kg/día) o ABLC (5 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día)	2 semanas	Consolidación: fluconazol (400-800 mg/día); Mantenimiento: fluconazol (200-400 mg/día)	8 semanas
	o L-AMB (6 mg/kg/día) o ABLC (5 mg/kg/día) o c-AMB (0.7 mg/kg/día)	4-6 semanas		6-12 meses
Pacientes No trasplantados y No VIH positivo	c-AMB (0.7-1 mg/kg/día) mas flucitosina (100 mg/kg/día)	≥ 4 semanas	Consolidación: fluconazol (400-800 mg/día); Mantenimiento: fluconazol (200 mg/día)	8 semanas
	o L-AMB (3-4 mg/kg/día) o ABLC (5 mg/kg/día) plus flucitosina; c-AMB o L-AMB o ABLC (dosis similar a lo anterior) sin flucitosina	≥ 6 semanas		6-12 meses

ABLC, anfotericina B complejo lipídico, c-AMB, anfotericina B deoxicolato, L-AMB, anfotericina B liposomal. a. inferior a fluconazol. b. Con el recuento de CD4 de al menos 100 células por microlitro y carga viral indetectable durante al menos 3 meses con un mínimo de 1 año de terapia antifúngica. Recogido de Sorrell TT and C-A Chen S. Recent advances in management of cryptococcal meningitis: commentary. 2010

Los síntomas de criptococcosis meníngea se desarrollan usualmente de manera insidiosa en las últimas semanas y consisten en fiebre, dolor de cabeza, náuseas, signos de incremento de presión intracraneal o déficits neurológicos, pero el cuadro clínico puede ser difícil de reconocer. El diagnóstico es usualmente realizado mediante la detección de polisacáridos criptocococicos en el suero del líquido cefalorraquídeo, pero el hongo también puede ser detectado mediante tinción con tinta china y evaluación microscópica de muestras (sangre, LCR y secreciones respiratorias).

La elección de la terapia depende de la localización y extensión de la infección criptococcócica, tanto como del estado inmune del huésped como de los agentes antifúngicos (Saag et al 2000). Los recientes avances en la investigación clínica incluyen las dirigidas a una mejor definición de los determinantes pronósticos del resultado, sobre todo en los individuos infectados por el VIH, y la aplicación de estos hallazgos a los algoritmos de tratamiento. La gestión global de la criptococcosis se detalla en las nuevas guías de práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (IDSA). Estos incluyen recomendaciones específicas para poblaciones únicas de riesgo, como los niños, las mujeres embarazadas, las personas con infección por *C. gattii*, y los de entornos con recursos limitados.

2.1.2 Aspergilosis

El mohó oportunista *Aspergillus* es el agente etiológico responsable de una variedad de infecciones y condiciones mencionados como aspergilosis. Estas manifestaciones incluyen las respuestas alérgicas después de la exposición a los organismos (aspergilosis broncopulmonar alérgica), la colonización por *Aspergillus spp.* (Aspergiloma o bola fúngica debido a *Aspergillus* y otras condiciones tales como la colonización del oído externo) y la infección invasiva (aspergilosis pulmonar invasiva y otros síndromes clínicos de la invasión de tejidos).¹

La importancia de *Aspergillus* como un patógeno clínicamente importante ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas. La aspergilosis invasiva es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes de alto riesgo (Denning, 1998) revelándose como una causa importante de infecciones mortales en pacientes inmunocomprometidos, que se compone de pacientes que padecen neutropenia prolongada, infección por VIH avanzada e inmunodeficiencia hereditaria y de pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) o a trasplante pulmonar.^{1,33}

Desafortunadamente, el diagnóstico definitivo de la aspergilosis invasiva sigue siendo difícil y se ve agravado por el hecho de que los agentes

antifúngicos deben ser iniciados inmediatamente para hacer probable que la terapia tenga éxito (Von Eiff et al, 1995; Stevens et al, 2000). Sin embargo, las herramientas de diagnóstico rápidos no están ampliamente disponibles para establecer efectivamente un diagnóstico definitivo de la aspergilosis invasiva, la consideración de factores de riesgo, en específico, el contexto epidemiológico puede ser útil en lo que sugiere un diagnóstico clínico. En los pacientes de alto riesgo, la presentación clínica, así como el uso de procedimientos diagnósticos alternativos tales como la radiología puede ser útil en el establecimiento de un diagnóstico presuntivo de la infección. Sin embargo, incluso cuando la terapia se inicia rápidamente, los resultados terapéuticos con agentes actuales siguen siendo pobres, particularmente en pacientes con enfermedad diseminada (Denning, 1998; Patterson et al, 2000; Stevens et al, 2000).¹

Se han identificado un gran número de especies de *Aspergillus*, pero la gran mayoría de enfermedades en humanos están producidas por 4 especies: *Aspergillus fumigatus* (90%) y, en menor frecuencia, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*.⁶

La forma de presentación más habitual es la aspergilosis pulmonar y son más raras la traqueobronquitis ulcerativa, la aspergilosis necrosante crónica y las localizaciones extrapulmonares. Normalmente se diagnostican casos aislados en pacientes de riesgo, pero se han descrito brotes epidémicos relacionados con contaminación ambiental (quirófanos, unidades de aislamiento) y con obras en el entorno hospitalario. Como se ha mencionado con anterioridad, debido a su difícil diagnóstico, el tratamiento debe de iniciarse de forma temprana, desde el momento de su sospecha, y utilizar antifúngicos en los que hay evidencias de su efectividad (anfotericina B deoxicolato y sus preparaciones lipídicas, itraconazol, voriconazol, posaconazol y caspofungina). En los últimos años, el voriconazol y la caspofungina han desplazado a la anfotericina B y a sus formulaciones lipídicas en el tratamiento de la aspergilosis invasora. El voriconazol es el tratamiento primario de elección, ya que es el único que ha demostrado superioridad con respecto a anfotericina B. La caspofungina y las formulaciones lipídicas de anfotericina B se reservan como tratamiento de rescate en los casos refractarios o en los que hay intolerancia al tratamiento con voriconazol. La mortalidad de los pacientes con aspergilosis invasiva continua siendo elevada a pesar de la administración de un tratamiento adecuado y en especial en los que precisan de ventilación mecánica (50-90%). Por este motivo, se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas para mejorar los resultados clínicos, como incrementar la dosis estándar, la utilización de combinaciones de antifúngicos o el empleo de nuevas formas de administración (inhalación, aerosoles). Las recomendaciones terapéuticas clasificadas de acuerdo al sistema de calificación estándar de la IDSA y del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos para Aspergilosis se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Tratamiento antifúngico de aspergilosis.³³

Afección	Tratamiento ^a		Comentarios
	Primario	Alternativo ^b	
Aspergilosis pulmonar invasiva	Voriconazol (6 mg/kg IV cada 12 h durante 1 día, seguido de 4 mg/kg IV cada 12 h; la dosis oral es 200 mg cada 12 h)	L-AMB (3-5 mg/kg/día IV), ABLC (5 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg IV día 1 y 50 mg/día IV en adelante), micafungina (100-150 mg/día IV; dosis sin establecer ^c), posaconazol (200 mg QID inicialmente, luego 400 mg BID PO después que la enfermedad ^d se estabiliza), itraconazol (la posología depende de la formulación) ^e	No se recomienda el tratamiento combinado primario como tratamiento de rutina debido a la falta de datos clínicos; en casos individuales es probable que se considere el agregado de otro agente o el cambio a otra clase de fármaco para tratamiento de último recurso; la dosis en pacientes pediátricos para el voriconazol es 5-7 mg/kg IV cada 12 h y para la caspofungina es 50 mg/m ² /día; en el caso de la anidulafungina, la experiencia clínica disponible es limitada; no se ha definido la dosis de posaconazol en pacientes pediátricos.
Aspergilosis sinusal invasiva			
Aspergilosis traqueobronquial			
Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica (aspergilosis pulmonar invasiva subaguda)	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Dado que la aspergilosis pulmonar necrotizante crónica requiere una duración de tratamiento prolongado medido en meses, un triazol administrado oralmente, como voriconazol o itraconazol, sería preferible a un agente administrado por vía parenteral.
Aspergilosis del SNC	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Esta infección está asociada con la mortalidad más alta entre todas las distintas formas de aspergilosis invasiva; interacciones farmacológicas con tratamiento anticonvulsivo
Infecciones cardíacas por Aspergillus (endocarditis, pericarditis y miocarditis)	... f	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Las lesiones endocárdicas causadas por Aspergillus requieren intervenciones quirúrgicas; la pericarditis por Aspergillus suele requerir una pericardiectomía
Osteomielitis y artritis séptica por Aspergillus	... f	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	La resección quirúrgica del hueso y cartílago desvitalizados es importante para lograr la curación.
Infecciones oculares por Aspergillus (endoftalmitis y queratitis)	Se indica AMB intraocular con vítrectomía parcial f	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva; datos limitados en caso de equinocandinas	El tratamiento sistémico puede ser beneficioso en la endoftalmitis por Aspergillus; es recomendable el tratamiento y la intervención oftalmológica para todas las formas de infección ocular; se indica el tratamiento pico para queratitis
Aspergilosis cutánea	... f	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Siempre que sea posible se indica intervención quirúrgica
Peritonitis por Aspergillus	... f	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	...

(Continúa)

Tabla 2. Tratamiento antifúngico de aspergilosis. Continuación

Afección	Tratamiento ^a		Comentarios
	Primario	Alternativo ^b	
Tratamiento antimicótico empírico y presintomático	Para el tratamiento antimicótico empírico, L-AMB (3 mg/kg/día IV), caspofungina (70 mg día 1 IV y 50 mg/día IV en adelante), itraconazol (200 mg por día IV o 200 mg BID), voriconazol (6 mg/kg IV cada 12h durante 1 día, seguido de 3 mg/kg IV cada 12 h; la dosis oral es 200 mg cada 12 h)	...	El tratamiento presintomático es una extensión lógica del tratamiento antimicótico empírico al definir una población de alto riesgo con prueba de micosis invasiva (p. ej., infiltrado pulmonar o resultado positivo en detección de galactomanan)
Profilaxis contra Aspergilosis invasiva	Posaconazol (200 mg cada 8 h)	Itraconazol (200 mg cada 12 h IV durante 2 días, luego 200 mg cada 24 h IV) o itraconazol (200 mg PO cada 12 h); micafungina (50 mg/día)	Eficacia de la profilaxis con posaconazol demostrada en pacientes de alto riesgo (que presentan EICH o neutropenia con LMA y SMD)
Aspergiloma⁹	Ni tratamiento ni intervención quirúrgica	Itraconazol o voriconazol; similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Es incierto el papel que desempeña el tratamiento farmacológico en el aspergiloma; es probable que sea mínima la penetración dentro de cavidades preexistentes para la AMB pero es excelente para el itraconazol
Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica⁹	Itraconazol o voriconazol	Similar a la aspergilosis pulmonar invasiva	Defectos inmunitarios innatos demostrados en la mayoría de estos pacientes; puede ser necesario un tratamiento a largo plazo; la intervención quirúrgica puede provocar complicaciones importantes respuestas anecdóticas al IFN- γ
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Itraconazol	Voriconazol oral (200 mg PO cada 12 h) o posaconazol (400 mg PO BID)	Los corticoesteroides son el fundamento del tratamiento; el efecto comprobado del itraconazol permite reducir los corticoesteroides
Sinutis alérgica por Aspergillus	Ninguno o itraconazol	Pocos datos sobre otros agentes	

(Continua)

Tabla 2. Tratamiento antifúngico de aspergilosis. Continuación

NOTA: ABLC, complejo lipídico de AMB; AMB, anfotericina B; LMA, leucemia mielógena aguda; BID, dos veces al día; EICH, enfermedad del injerto contra huésped; IV, intravenosa; L-AMB, AMB liposomal; SMD, síndrome mielodisplásico; PO, vía oral; QID, 4 veces al día.

- a) No hay una definición óptima sobre la duración del tratamiento para la mayoría de las variantes de la aspergilosis. La mayoría de los expertos intentan tratar la infección pulmonar hasta la resolución o estabilización de todas las manifestaciones clínicas o radiográficas. Otros factores son el foco infeccioso (como en la osteomielitis), el nivel de inmunosupresión y el alcance de la enfermedad. La reversión de la inmunosupresión, de ser posible, es importante para un desenlace favorable de la aspergilosis invasiva.
- b) Tratamiento alternativo (último recurso) para los pacientes que resisten o no toleran el tratamiento antimicótico primario.
- c) Se ha evaluado la micafungina como tratamiento de último recurso de la aspergilosis invasiva pero continúa en fase de investigación para esta indicación, y no hay una dosis establecida.
- d) El posaconazol está aprobado para el tratamiento de último recurso de la aspergilosis invasiva en la Unión Europea pero no se lo ha evaluado como tratamiento primario de la misma.
- e) La dosificación del itraconazol en el tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva depende de su formulación. La dosificación para comprimidos es 600 mg/día durante 3 días, seguida de 400 mg/día. Si bien se la utiliza en algunos informes de casos, la solución oral no está aprobada para el tratamiento de la aspergilosis invasiva. La formulación parenteral se ha estudiado en series limitadas con una dosis de 200 mg cada 12h IV durante 2 días y, en adelante, de 200 mg diarios (no se ha definido si ésta es la dosis óptima).
- f) El tratamiento primario en la mayoría de estos casos ha sido la AMB deoxicolato en informes de casos individuales. A pesar de la preponderancia de los casos de aspergilosis pulmonar invasiva tratados con voriconazol en el ensayo aleatorizado, el resultado satisfactorio del tratamiento de otros casos de infección diseminada y extrapulmonar permite la inferencia de que el voriconazol sería eficaz también en estos casos, de manera que se lo recomienda como tratamiento primario para la mayoría de estos pacientes.
- g) Una clasificación más reciente divide el aspergiloma en 2 categorías: aspergiloma cavitario crónico o simple. Este último no requiere tratamiento antimicótico sino intervención quirúrgica en ciertas circunstancias y el anterior requiere tratamiento antimicótico prolongado.

Tomado de Walsh et al. Tratamiento de la Aspergilosis: Guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos de América (IDSA)

2.1.3 Candidiasis

En unas pocas décadas, las especies de *Candida* han pasado de patógenos poco frecuentes que se consideraban en gran medida los contaminantes molestos a patógenos humanos importantes y comunes que causan un amplio espectro de la enfermedad superficial y profunda. Las infecciones superficiales suelen ser adquiridas en la comunidad y responsables de una morbilidad considerable. En contraste, las infecciones profundas, invasivas, y sistémicas son generalmente de origen nosocomial.¹

Actualmente las especies de *Candida* son las que más comúnmente causan infecciones fúngicas invasivas en seres humanos, provocando infecciones que van desde trastornos mucocutáneos que no hacen peligrar la vida hasta enfermedades invasivas que pueden afectar a cualquier órgano. La candidiasis invasiva es, mayormente, una enfermedad de progreso médico, que refleja los enormes adelantos de la tecnología de atención médica ocurridos en las últimas décadas.³⁴

Los factores de riesgo implicados con más frecuencia incluyen el uso de agentes antibacteriales de amplio espectro, el uso de catéteres venosos centrales, la recepción de alimentación parenteral, la recepción de terapia de sustitución renal por parte de pacientes en UCI, neutropenia, el uso de dispositivos ortopédicos implantables y la recepción de agentes inmunosupresores (incluidos glucocorticosteroides, agentes quimioterapéuticos e inmunomoduladores).³⁴

Las especies de *Candida* son patógenos oportunistas importantes debido a su capacidad de infectar a pacientes hospitalizados gravemente enfermos (Pfaller et al, 2001). Aproximadamente el 15% de todas las infecciones adquiridas en el hospital y más de 72% de todas las infecciones fúngicas nosocomiales (Jarvis, 1995). Una de las características biológicas que contribuye a la capacidad de la *Candida* para causar enfermedad es su adherencia a las células epiteliales y las proteínas, lo que les permite soportar las fuerzas de fluido que sirven para expulsar partículas (Sundstrom, 1999), que la han correlacionado con la patogénesis de la infección.¹

La enfermedad en general se origina en el tracto gastrointestinal o la piel. La mayoría de los organismos que colonizan reservorios endógenos se adquieren exógenamente. Las especies de *Candida* son recuperadas con frecuencia desde el ámbito hospitalario, en especial la alimentación, encimeras, rejillas de aire acondicionado, suelos, respiradores y del personal médico (Mahayni et al, 1995). Especies de *Candida* también son comensales de la piel enferma y de las mucosas de los tractos gastrointestinales, genitourinarias y respiratorias (Odds, 1994). Las infecciones graves son más frecuentes en pacientes con quemaduras, recién nacidos de bajo peso al nacer, los receptores de la nutrición parenteral, los pacientes con neoplasias hematológicas o de órganos sólidos, pacientes con

catéteres intravasculares o en hemodiálisis, y pacientes en el postoperatorio (Jarvis, 1995), especialmente después de un trasplante (Singh, 2001).¹

La candidemia es la forma más frecuente de candidiasis invasora, aunque hay otras formas de presentación, como son la candidiasis crónica diseminada (candidiasis hepatoesplénica), peritonitis, endoftalmitis, endocarditis, meningitis o las formas osteoarticulares (artritis, osteomielitis y mediastinitis). En España, se considera que más de la mitad de los episodios de candidiasis invasora se debe a *C. albicans*, aunque se ha observado, al igual que en otros países, un aumento de las especies de *Candida* no *albicans*, en especial de *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*.⁶

En estudios realizados en pacientes críticos no neutropénicos, de larga estancia (más de 7 días de estancia), a los que se han realizado estudios de vigilancia para hongos mediante la toma de muestras de mucosas (una vez a la semana), se ha demostrado la presencia de una o más especies de *Candida spp.* en el 55% de los pacientes, pero sólo un 6% se clasificó como portadores de infecciones sistémicas. La candidemia fue la forma más frecuente de candidiasis sistémica, seguida de la peritonitis y la endoftalmitis. *C. albicans* se identificó en el 70% de los aislamientos de hongos.⁶

La candidemia es la cuarta causa más común de infecciones nosocomiales en el torrente sanguíneo en los Estados Unidos y en gran parte del mundo desarrollado. La candidiasis invasiva tiene un impacto relevante sobre los resultados de los pacientes, y se ha calculado que la mortalidad atribuible a la candidiasis invasiva representa un porcentaje tan alto como un 47%, aunque muchas autoridades calculan que la mortalidad atribuible es de 15% a 25% para adultos y de 10% a 15% para recién nacidos y niños. El costo adicional calculado de cada episodio de candidiasis invasiva en adultos hospitalizados es de alrededor de 40.000 dólares americanos.³⁴

En la elección de los antifúngicos para el tratamiento de una candidiasis sistémica, en ausencia de la identificación de la especie y del antifungigrama, se debe tener en cuenta la epidemiología del hospital, los antecedentes de uso previo de antifúngicos, las características del paciente (función renal y hepática) y la forma de presentación de la infección (sepsis grave, shock séptico). A partir de los datos epidemiológicos españoles, se acepta que la sensibilidad de las distintas especies de *Candida* es predecible. Mientras que la mayoría de *C. albicans* es sensible a los azoles, se acepta que *Candida krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol, y *C. glabrata* puede desarrollar resistencia secundaria a los azoles. Las recomendaciones terapéuticas clasificadas de acuerdo al sistema de calificación estándar de la IDSA y del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos para Candidiasis se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Tratamiento antifúngico de candidiasis.³⁴

Afección	Tratamiento		Comentarios
	Primario	Alternativo	
Candidemia en Pacientes no neutropénicos	Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y luego 400 mg (6 mg/kg) diarios o Una equinocandina ^a .	LFAmB 3 a 5 mg/kg diarios, o AmB-d 0,5 a 1 mg/kg diarios, o Voriconazol 400 mg (6 mg/kg) bid por 2 dosis y luego 200 mg (3 mg/kg) bid.	Elija una equinocandina para enfermedad moderadamente grave a grave y para pacientes con exposición reciente a azoles. La transición al fluconazol luego de una equinocandina inicial es adecuada en muchos casos. Retire todos los catéteres intravasculares, si fuera posible. Trate durante 14 días luego del primer resultado negativo del cultivo en sangre y de la resolución de signos y síntomas asociados con candidemia. Se recomienda un examen oftalmológico para todos los pacientes.
Candidemia en Pacientes neutropénicos	Una equinocandina ^a o LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios.	Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y luego 400 mg (6 mg/kg) diarios, o Voriconazol, 400 mg (6 mg/kg) bid por 2 dosis y luego 200 mg (3 mg/kg) bid.	Una equinocandina o LFAmB es lo preferible para la mayoría de los pacientes. Se recomienda el fluconazol para pacientes sin exposición reciente a azoles y que no sean enfermos críticos. El voriconazol se recomienda cuando se desea cobertura adicional contra hongos filamentosos. Si bien es motivo de controversia, se aconseja la remoción del catéter intravascular.
Candidiasis sospechada tratada con terapia antifúngica empírica			
Pacientes no neutropénicos	Tratar tal como se indicó para casos de candidemia. Son preferibles una equinocandina o fluconazol.	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, o AmB-d, 0,5 a 1 mg/kg diarios.	Para pacientes con enfermedad moderadamente grave a grave y/o recientemente expuestos a azoles, se prefiere una equinocandina. La selección de los pacientes adecuados debe basarse en factores de riesgo clínico, pruebas serológicas y datos de cultivos. La duración de la terapia es incierta, pero debe suspenderse si los cultivos y/o las pruebas de serodiagnóstico arrojan resultados negativos.

(Continúa)

Tabla 3. Tratamiento antifúngico de candidiasis. Continuación

Afección	Tratamiento		Comentarios
	Primario	Alternativo	
Pacientes neutropénicos	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios o Caspofungina. Dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg diarios o Voriconazol, 400 mg (6 mg/kg) bid por 2 dosis y luego 200 mg (3 mg/kg) bid.	Fluconazol, dosis de carga de 800 mg (12 mg/kg) y luego 400 mg (6 mg/kg) diarios, o Itraconazol, 200 mg (3 mg/kg) bid	En la mayoría de los pacientes neutropénicos, es adecuado iniciar la terapia antifúngica empírica luego de 4 días de fiebre persistente pese a los antibióticos. Las pruebas serodiagnósticas y una tomografía computarizada podrían resultar útiles. No use un azol en pacientes con profilaxis previa con azoles.
Infección de las vías urinarias			
Cistitis asintomática	No suele indicarse terapia, salvo que los pacientes corran un alto riesgo (p. ej. recién nacidos y adultos neutropénicos) o que vayan a someterse a procedimientos urológicos.	---	Se recomienda eliminar los factores de predisposición. En pacientes de alto riesgo, tratar como en casos de candidiasis diseminada. Para pacientes que vayan a someterse a procedimientos urológicos, fluconazol, 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios o AmB-d, 0,3 a 0,6 mg/kg diarios, durante varios días antes y después del procedimiento.
Cistitis sintomática	Fluconazol, 200 mg (3 mg/kg) diarios durante 2 semanas	AmB-d, 0,3 a 0,6 mg/kg de 1 a 7 días, o Flucitosina, 25 mg/kg qid de 7 a 10 días.	La terapia alternativa, tal como se menciona, se recomienda para pacientes con organismos resistentes al fluconazol. La irrigación de la vejiga con AmB-d se recomienda sólo para pacientes con organismos resistentes al fluconazol (p.ej. <i>Candida krusei</i> y <i>Candida glabrata</i>).

(Continua)

Tabla 3. Tratamiento antifúngico de candidiasis. Continuación

Afección	Tratamiento		Comentarios
	Primario	Alternativo	
Pielonefritis	Fluconazol, 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios durante 2 semanas	AmB-d, 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid, o 5-FC solo, durante 2 semanas	En casos de pacientes con pielonefritis y candidiasis diseminada sospechada, tratar como un caso de candidemia.
Bolas fúngicas urinarias	Se recomienda enérgicamente la extirpación quirúrgica; Fluconazol, 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios, o AmB-d, 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid	---	La irrigación local con AmB-d podría ser un accesorio útil para la terapia antifúngica sistémica.
Candidiasis vulvovaginal	Agentes tópicos o fluconazol, en dosis única de 150 mg, para vaginitis sin complicaciones	---	La candidiasis vulvovaginal recurrente se maneja con 150 mg de fluconazol semanales, durante 6 meses, luego del control inicial del episodio recurrente. Para candidiasis vulvovaginal complicada,
Candidiasis diseminada crónica	Fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) diarios, para pacientes estables; LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, o AmB-d, 0,5 a 0,7 mg/kg diarios, para pacientes gravemente enfermos; una vez que el paciente esté estable, cambiar a fluconazol	Una equinocandina ^a durante varias semanas, seguida de fluconazol	En pacientes estables, se favorece la transición de LFAmB o AmB-d a fluconazol luego de varias semanas. La terapia durará hasta que se hayan curado las lesiones (esto suele tardar meses) y deberá continuarse durante períodos de inmunosupresión (p. ej. quimioterapia y trasplantes).

(Continúa)

Tabla 3. Tratamiento antifúngico de candidiasis. Continuación

Afección	Tratamiento		Comentarios
	Primario	Alternativo	
Infección osteoarticular por Candida			
Osteomielitis	Fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) diarios de 6 a 12 meses, o LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios durante varias semanas, y luego fluconazol durante 6 a 12 meses (B-III)	Una equinocandinaa o AmB-d, 0,5 a 1 mg/kg diarios, durante varias semanas, y luego fluconazol durante 6 a 12 meses	La duración de la terapia suele ser prolongada (de 6 a 12 meses). Con frecuencia se requiere un desbridamiento quirúrgico.
Artritis séptica	Fluconazol, 400 mg (6 mg/kg) diarios durante al menos 6 semanas, o LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios durante varias semanas, y luego fluconazol hasta el final del tratamiento	Una equinocandinaa o AmB-d, 0,5 a 1 mg/kg diarios, durante varias semanas, y luego fluconazol hasta el final del tratamiento	La duración de la terapia suele ser de al menos 6 semanas, pero hay pocos datos disponibles. Se recomienda el desbridamiento quirúrgico en todos los casos. Para articulaciones ortopédicas infectadas, se recomienda la remoción en la mayoría de los casos
Candidiasis del SNC	LFAmB, 3 a 5 mg/kg con o sin 5-FC 25 mg/kg qid durante varias semanas, seguida de fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios (B-III)	Fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios para pacientes que no toleren la LFAmB	Tratar hasta que hayan desaparecido todos los signos y síntomas, anomalías del líquido cefalorraquídeo y anomalías radiológicas. Se recomienda la remoción de los dispositivos intraventriculares.

(Continúa)

Tabla 3. Tratamiento antifúngico de candidiasis. Continuación

Afección	Tratamiento		Comentarios
	Primario	Alternativo	
Endoftalmitis por Candida	AmB-d, 0,7 a 1 mg/kg con 5-FC, 25 mg/kg qid (A-III), o fluconazol, 6 a 12 mg/kg diarios; intervención quirúrgica para pacientes con endoftalmitis grave o vitritis	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, voriconazol, 6 mg/kg c/12 h por 2 dosis, y luego 3 a 4 mg/kg c/12 h, o una equinocandina ^a	Se recomienda la terapia alternativa para pacientes con intolerancia o en quienes haya fracasado la terapia con AmB y 5-FC La duración de la terapia es de al menos 4 a 6 semanas, según se determine mediante exámenes reiterados para verificar la cura. Deberá realizarse una aspiración vítrea de diagnóstico si se desconociera la etiología.
Infección por Candida del sistema Cardiovascular			
Endocarditis	LFAmB, 3 a 5 mg/kg con o sin 5-FC 25 mg/kg qid; o AmB-d, 0,6 a 1 mg/kg diarios con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid; o una equinocandina ^b	Terapia en descenso a fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios para organismos susceptibles en pacientes estables con resultados negativos de cultivos de sangre	Se recomienda enérgicamente el reemplazo de válvulas. Para quienes no puedan someterse a la remoción quirúrgica de válvulas, se recomienda la inhibición crónica con fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios. Se recomienda terapia inhibidora de por vida para la endocarditis de válvulas prostéticas si no pudiera sustituirse la válvula.
Pericarditis o miocarditis	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, o Fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios, o una equinocandina ^b	Luego de una terapia estable y en descenso a fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios	La terapia suele prolongarse por varios meses, pero hay pocos datos disponibles. Se recomienda una ventana pericárdica o una pericardiectomía.

(Continúa)

Tabla 3. Tratamiento antifúngico de candidiasis. Continuación

Afección	Tratamiento		Comentarios
	Primario	Alternativo	
Tromboflebitis purulenta	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios, o Fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios, o una equinocandina ^b	Luego de una terapia estable y en descenso a fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios	De ser posible, se recomienda una incisión quirúrgica y drenaje o resección de la vena. Tratar durante al menos 2 semanas una vez desaparecida la candidemia.
Marcapasos, ICD o VAD infectado	LFAmB, 3 a 5 mg/kg con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid; o AmB-d, 0,6 a 1 mg/kg diarios con o sin 5-FC, 25 mg/kg qid; o una equinocandina ^b	Terapia en descenso a fluconazol, 400 a 800 mg (6 a 12 mg/kg) diarios para organismos susceptibles en pacientes estables con resultados negativos de cultivos de sangre	Se recomienda enérgicamente la remoción de marcapasos e ICD. Tratar de 4 a 6 semanas luego de la remoción del dispositivo. En el caso de un VAD que no pueda removerse, se recomienda una terapia inhibidora crónica con fluconazol.
Candidiasis neonatal	AmB-d, 1 mg/kg diario, o Fluconazol, 12 mg/kg diarios (B-II) durante 3 semanas	LFAmB, 3 a 5 mg/kg diarios	Se debería realizar una punción lumbar y un examen de retina con pupila dilatada a todos los recién nacidos con candidiasis invasiva sospechada. Se recomienda enérgicamente la remoción del catéter intravascular. La duración de la terapia es de al menos 3 semanas. Sólo se usará LFAmB si no estuvieran afectados los riñones. Las equinocandinas deben usarse con cuidado cuando no puedan usarse otros agentes.
Candida aislada a partir de secreciones respiratorias	No se recomienda la terapia	---	La infección de las vías respiratorias bajas por <i>Candida</i> es poco frecuente, y a fin de confirmar su diagnóstico es preciso tener evidencia histopatológica.

(Continúa)

Tabla 3. Tratamiento antifúngico de candidiasis. Continuación

Afección	Tratamiento		Comentarios
	Primario	Alternativo	
Candidiasis mucocutánea no Genital			
Orofaringea	Comprimidos de clotrimazol, 10 mg 5 veces al día, suspensión o pastillas de nistatina qid, o Fluconazol, 100 a 200 mg diarios	Solución de itraconazol, 200 mg diarios o Posaconazol, 400 mg qd (A-II), o Voriconazol, 200 mg bid; o Suspensión oral de AmB, equinocardina ^a IV o AmBd, 0,3 mg/kg diarios	Se recomienda el fluconazol para casos de enfermedad moderada a grave, y para la enfermedad leve, terapia tópica con clotrimazol o nistatina. Tratar la enfermedad sin complicaciones de 7 a 14 días. Para casos de enfermedad resistente al tratamiento, se recomienda itraconazol, voriconazol, posaconazol o suspensión de AmB.
Esofágica	Fluconazol, 200 a 400 mg (3 a 6 mg/kg) diarios (A-I); una equinocandina o AmB-d, 0,3 a 0,7 mg/kg diarios (B-II)	Solución oral de itraconazol, 200 mg diarios; o Posaconazol, 400 mg bid; o Voriconazol, 200 mg bid	Es preferible usar fluconazol oral. Para pacientes con intolerancia a un agente oral, es adecuado usar por vía intravenosa fluconazol, una equinocandina o AmB-d. Tratar de 14 a 21 días. Para pacientes con enfermedad resistente al tratamiento, se recomienda la terapia alternativa tal como se menciona o AmB-d o una equinocandina.

NOTA. AmB, anfotericina B; AmB-d, anfotericina B deoxicolato; bid, dos veces por día; ICD, desfibrilador cardiaco implantable; IV, intravenoso; LFAMB, formulación de lípidos de anfotericina B; qid, 4 veces al día; VAD, dispositivo de asistencia ventricular; 5-FC, flucitosina. *a* La dosificación de equinocandina en adultos es la siguiente: anidulafungina, dosis de carga de 200 mg y luego 100 mg/día; caspofungina, dosis de carga de 70 mg y luego 50 mg/día; y micafungina, 100 mg/día. *b* Para pacientes con endocarditis y otras infecciones cardiovasculares, quizá sean adecuadas dosis diarias más altas de una equinocandina (p. ej. caspofungina, 50 a 150 mg/día, micafungina, 100 a 150 mg/día o anidulafungina, 100 a 200 mg/día). **Tomado de Pappas PG et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la candidiasis: actualización del 2009, de la Infectious Diseases Society of America.2009**

2.2 ANFOTERICINA B DEOXICOLATO

La anfotericina B (AmB), un antibiótico poliélico natural producido por el actinomiceto *Streptomyces nodosus*, fue inicialmente aislada a mediados de 1955 y desde entonces sólo unos pocos agentes descubiertos se han tornado factibles para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas debidas a levaduras y hongos filamentosos y fiebre persistente en pacientes neutropénicos. Así, a finales de 1950, la anfotericina B ya se utilizaba en algunos casos clínicos y en 1965 fue el primer agente antifúngico en ser aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. Además, a pesar de su baja seguridad descrita en la literatura mundial y la introducción de nuevos agentes antifúngicos sistémicos, debido a su potencia, su espectro de acción y casi 50 años de experiencia clínica la anfotericina B sigue siendo el fármaco de elección en el tratamiento de la mayoría de las micosis sistémicas y es conocida como el Gold Estándar, Patrón de Comparación o Piedra Angular en el tratamiento de estas infecciones.^{1,10,12-14}

2.2.1 Estructura Química y Propiedades

La molécula de anfotericina B es un macrólido heptaélico que consta de siete dobles enlaces conjugados dentro del anillo principal, una conexión micosamina a través de una cadena lateral de glucósidos, y un grupo carboxilo libre. La anfotericina B es relativamente insoluble en agua y debe su nombre a su propiedad anfótera para formar sales solubles en metanol en condiciones básicas y ácidas.¹

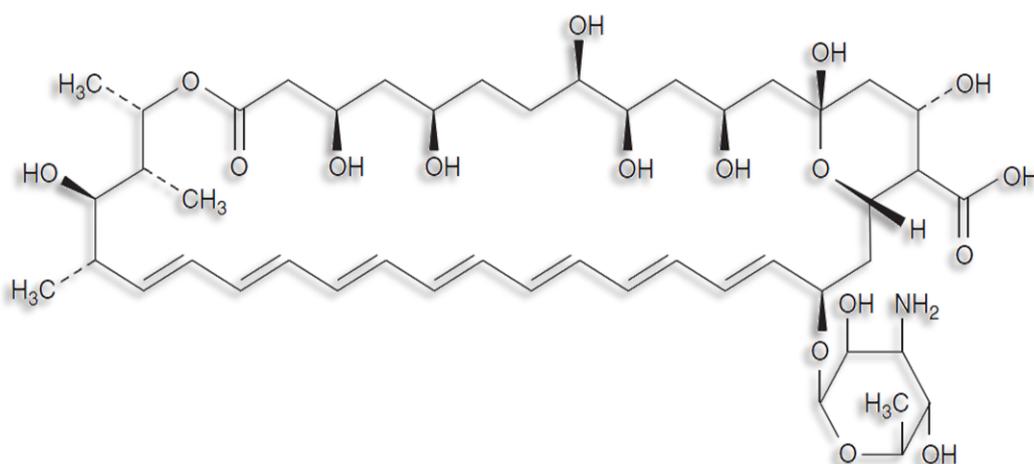


Figura 2. Estructura de la Anfotericina B.

La fórmula molecular de la droga es $C_{47}H_{73}NO_{17}$. Su peso molecular es 924.10

Recogido de Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. Editors. *Clinical Mycology*. 2003

2.2.2 Mecanismo de Acción

En estos últimos años, diversos estudios sobre el mecanismo de acción han dado a dilucidar tres posibles mecanismos de acción a los cuales la anfotericina B puede deber su efecto, estos son: a) formación de poros en la membrana celular, b) daño celular oxidativo y c) propiedades inmunomoduladoras

2.2.2.1 Formación de poros en la membrana celular.³⁵

La anfotericina B debe su efecto fungicida en gran parte a su estructura química, las propiedades únicas anfífilas que ésta molécula de polieno comparte con otros polienos macrólidos tales como la nistatina es un determinante importante en su comportamiento con el agua así como en su capacidad para formar agregados multimoleculares que actúan como poros acuosos.

Se han desarrollado una serie de estudios llevados a cabo utilizando liposomas, membranas de organismos sensibles y células huésped realizados por Cohen en 1992 y 1998 y Romero et al en el 2009 que han demostrado que la formación de poros acuosos por anfotericina B es una respuesta bifásica precedida siempre por la formación de canales no acuosos diferentes de los primeros en la selectividad de iones y en la naturaleza de su interacción con los componentes de la membrana de lípidos incluyendo los esteroides.

Los canales no acuosos son permeables a los cationes monovalentes pero mucho menos permeables a los aniones monovalentes. Por otro lado, los canales

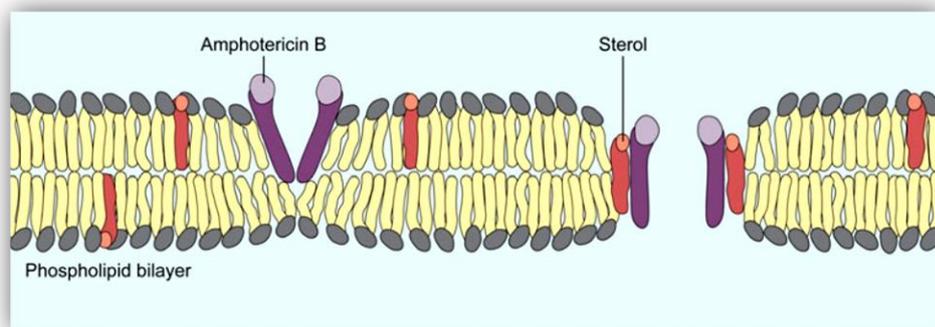


Figura 3. Canales formados por Anfotericina B³⁵

Esquema de dos tipos de estructura que son formadas por Anfotericina B en membranas que contienen esterol. Izquierda: Canales no acuosos de Anfotericina B. Derecha: Poros acuosos formados por Anfotericina B

Tomado de Cohen BE. *Amphotericin B Membrane Action: Role for Two Types of ion Channels in Eliciting Cell Survival and Lethal Effects.* Springer. 2010

(poros) acuosos son permeables a los cationes y aniones monovalentes, Ca^{2+} y no electrolitos tan grandes como la glucosa, pero siguen siendo impermeables al SO_4^{2-} y cationes grandes como la colina y tetraetilamonio (TEA).

Basándose en estudios de Borisova et al 1979, Cohen 1986, Gamargo 1987, Ramos et al 1996 y Doyle et al 1998 se puede estimar que los canales no acuosos formados por anfotericina B tienen un radio de apertura de 4 \AA lo que permitiría el paso de úrea, otros no electrolitos pequeños, así como también iones monovalentes hidratados como potasio (K^+) y sodio (Na^+). Por otro lado, el tamaño de los poros acuosos puede ser estimado en un tamaño de $4.5\text{-}5 \text{ \AA}$ de radio, dimensión que permitiría la permeabilidad de moléculas tales como la glucosa con un radio de Stokes de 4.2 \AA y de los iones divalentes como el calcio, el cual puede penetrar completamente hidratado.

La cinética de formación de los poros formados por anfotericina B, haciendo uso de modelos de membranas lipídicas, demostró que la concentración necesaria para la formación de los poros es menor en membranas que contienen ergosterol y un poco mayor en aquellas que presentan colesterol. Los valores indicados en la tabla 4 muestran que las concentraciones a las que se han detectado por lo general los canales no acuosos formados por anfotericina B son $0.05 \times 10^{-6} \text{ M}$ en membranas que contienen ergosterol y $0.5 \times 10^{-6} \text{ M}$ en membranas que contienen colesterol. De otro lado, los canales acuosos (poros) formados por anfotericina B han sido detectados a concentraciones tan bajas como $0.4 \times 10^{-6} \text{ M}$ para membranas que contienen ergosterol y $1.6\text{-}2 \times 10^{-6} \text{ M}$ para membranas que contienen colesterol. Estos valores muy similares obtenidos para las diferentes membranas investigadas son notables dadas las diferencias en los métodos (y solutos) usados para medir los cambios de permeabilidad inducidos por el polieno.

Romero et al (2009) propusieron que la cinética del proceso que conduce a la formación de los canales debería ser separado en 3 etapas: (1) La adsorción de moléculas monoméricas de Anfotericina B en la interfaz de la membrana, (2) la inserción de monómeros entre las cadenas de fosfolípidos para formar los canales no acuosos y (3) la interacción de canales no acuosos con moléculas de esterol para formar los canales (poros) acuosos de anfotericina B.

A bajas concentraciones de AmB o en la ausencia de esteroides, los canales no acuosos de AmB no evolucionan para formar poros acuosos, y la fuga de potasio no produce acciones letales sobre la célula. Es solo cuando una concentración "crítica" de AmB es alcanzada, que en la membrana, los canales no acuosos interactúan con el ergosterol o colesterol para formar poros acuosos transmembrana que conllevan a un incremento en la permeabilidad H^+/OH^- a través de los poros acuosos de AmB que conduce a una elevación del pH intracelular y resulta en un daño en la membrana.

A. Acción de la anfotericina B en Promastigotes de Leishmania y células de hongos

La formación de canales no acuosos causados por anfotericina B en la membrana de los organismos que contienen ergosterol como los promastigotes de leishmania (LPs) incluye alteraciones en el potencial de membrana a concentraciones de AmB tan bajas como 0.05×10^{-6} M debidas a la rápida afluencia de iones de sodio.

A concentraciones de AmB de $0,2 \times 10^{-6}$ M los promastigotes de leishmania exhiben un efecto de inhibición del crecimiento temporal que es reinicialable luego del intervalo de un par de horas. Sin embargo, con el aumento de la concentración a $0,4 \times 10^{-6}$ M, ya es detectada la formación de poros acuosos (AmBaq) en las membranas de las vesículas de leishmania (Tabla 4) produciendo la hinchazón de las células y la lisis a las pocas horas.

En organismos celulares que contienen pared celular, tales como hongos, la lisis por la formación de canales acuosos es algo retrasada. Así, esto toma alrededor de 5-7 horas a $2,5 \times 10^{-6}$ M de AmB o 10 horas a $4,0 \times 10^{-6}$ M de AmB para que las células de Candida exhiban una amplia pérdida de viabilidad. Sin embargo, protoplastos de Candida mostraron 25% de lisis cuando se trataron con $0,5 \times 10^{-6}$ M de AmB durante 1 h, una concentración cerca del umbral en el que se forman AmBaq-poros en las membranas que contienen ergosterol (Tabla 4). En efecto, a concentración 0.125×10^{-6} M de AmB, los protoplastos de Candida mostraron una fuga significativa de K^+ sólo después de 1 hora de incubación pero no mostraron lisis.

Este retraso se debe a que la pared celular de las levaduras no es una estructura estática sino que forma parte de una red genética altamente dinámica que determina los cambios en la composición de la proteína en sincronía con muchas funciones celulares esenciales.

En la membrana, mecanismos sensores son capaces de detectar los cambios tempranos en la presión osmótica interna producida por cambios hipoosmóticos o hiperosmóticos en el entorno externo y activar rápidamente las respuestas de células. Es así, que existen ciertas acciones o rutas que realizan los hongos como mecanismo de regulación para evitar esta muerte celular, de estas vías, las más conocidas son: la vía de señalización Ras/AMPC que protege a las células contra la lisis osmótica inducida por AmB, la vía de integridad de la célula, también conocida como vía PKC o vía MAPK1, que detecta de la integridad de la pared celular bajo tensiones ambientales, tales como choque hipo-osmótico, altas temperaturas o la exposición a los inhibidores de la síntesis de componentes de la pared celular esenciales y la vía de alta osmolaridad de glicerol (HOG), que aumenta la síntesis del mismo.

Tabla 4. Concentraciones de Anfotericina B requeridas para la formación de canales no acuosos y poros acuosos a través de diferentes tipos de membrana.³⁵

Tipo de Membrana	AmB _{nonaq}	AmB _{aq-pores}	Referencias
<i>Membranas que contienen ergosterol</i>	≥0.05 ¹	≥0.5 ¹	¹ Concentración de anfotericina B (AmB) que forma canales no acuosos (AmB _{nonaq}) y poros acuosos (AmB _{aq-pores}) en liposomas medidos por los cambios en el potencial de membrana (Ramos et al 1996); ² Lo mismo de arriba, pero determinado mediante el uso de permeación de urea para monitorear la formación de canales (Cohen 1992); ³ Concentración de AmB que induce la permeación de iones de calcio a través de liposomas que contienen colesterol (Ramos et al 1989).
	≥0.2 ²	≥0.8 ²	
		≥0.5 ³	
	0.07 ⁴	0.5 ⁷	⁴ Concentración de AmB que induce la liberación de iones de potasio de <i>Candida albicans</i> después de 1 hora de incubación (Legrand et al 1997); ⁵ Concentración de AmB que induce la liberación del 10% de iones de potasio de <i>Candida albicans</i> después de 30 minutos de incubación (Sokol-Anderson et al 1986); ⁶ Concentración de AmB requerida para la inhibición del 90% de crecimiento (MIC ₉₀) de <i>Candida albicans</i> después de 24 horas de incubación (Legrand et al 1997; Arikan et al 2002); ⁷ Concentración de AmB que induce la lisis del 25% de protoplastos de <i>Candida albicans</i> después de 1 hora de incubación (Sokol-Anderson et al 1986); ⁸ Concentración de AmB para mata al 90% de <i>Candida albicans</i> (MFC90) después de 24 horas de incubación (Legrand et al 1997).
	0.125 ⁵	1.0 ⁸	
0.2 ⁶			
0.2 ⁹	≥0.4 ¹²	⁹ Concentración de AmB que induce el 50% del aumento máximo en la permeabilidad al agua a través de la membrana de vesículas de leishmania (Cohen et al 1986.); ¹⁰ Concentración de AmB que inhibe el crecimiento de promastigotes de Leishmania (LPs) (Cohen, 1998); ¹¹ Concentración de AmB que forma canales no acuosos a través de la membrana de vesículas de Leishmania, tal como se determina mediante la permeación de urea (Cohen y Gamargo 1987), ¹² Concentración de AmB que forma poros acuosos a través de la membrana de las vesículas de leishmania (Cohen y Gamargo 1987), ¹³ Concentración de AmB que induce la lisis de LPs después de 24 horas de incubación (Cohen 1998)	
0.2 ¹⁰	≥0.4 ¹³		
≥0.2 ¹¹			
≥0.4 ¹⁴	≥1.6 ¹⁴	¹⁴ Concentraciones de Nistatina que forman canales no acuosos y poros acuosos en los liposomas que contienen ergosterol determinados utilizando los cambios potenciales de membrana (Valdivieso 1992); ¹⁵ Concentración de nistatina requerida para la inhibición del crecimiento del 90% (CIM ₉₀) de <i>Candida albicans</i> después de 24 h de incubación en medio AM3 (Arikan et al. 2002).	
	≥2.0 ¹⁵		

(Continúa)

Tabla 4. Continuación

Tipo de Membrana	AmB _{nonaq} *	AmB _{aq-pores} **	Referencias
<i>Membranas que contienen colesterol</i>	≥0.5 ¹⁶	≥2.0 ¹⁶	¹⁶ Concentraciones de AmB que forman canales no acuosos y poros acuosos en los liposomas que contienen colesterol determinado utilizando los cambios potenciales de membrana (Romero et al 2009.); ¹⁷ Concentración de AmB que induce la formación de canales catión-selectivos en liposomas que contienen colesterol (Hartsel et al 1994.); ¹⁸ Concentración de AmB que forma poros acuosos sal-permeables en liposomas que contienen colesterol (Cohen 1992); ¹⁹ Concentración de AmB que induce la permeación de Ca ²⁺ a través de liposomas que contienen colesterol (Ramos et al. 1989) .
	≥0.5 ¹⁷	≥3.0 ¹⁸	
		≥5.0 ¹⁹	
	≥0.5 ²⁰	≥2.0 ²⁰	
	0.75 ²¹	≥1.6 ²⁵	
	≥5.0 ²⁶	²⁰ Concentraciones de AmB que forman canales no acuosos y poros acuosos en los eritrocitos humanos determinado mediante cambios en los potenciales de membrana (Romero et al 2009.); ²¹ Concentración de AmB que induce el 50% de la liberación de K ⁺ de los eritrocitos humanos después de 1 h de incubación (Legrand et al 1997.); ²² Concentración de AmB que induce el 50% de la liberación de K ⁺ de los eritrocitos humanos después de 1 h de incubación (Romero et al 2009.); ²³ Concentración de AmB que forma canales no acuosos en hepatocitos de rata (Binet y Bolard 1988), ²⁴ Concentración de AmB que afecta la retención intracelular de K ⁺ en células de fibroblastos de ratón (Brajtburg et al 1984.); ²⁵ Concentración de AmB a los cuales las células L perdieron viabilidad en presencia de ouabaína (Brajtburg et al 1984.); ²⁶ Concentración de AmB que induce la permeación Ca ²⁺ a través de eritrocitos humanos (Romero et al 2009.); ²⁷ Concentración de AmB que induce el 50% de la liberación de hemoglobina de los eritrocitos humanos (Legrand et al 1997).	
1.0 ²²	5.5 ²⁷		
≥0.5 ²³			
≥0.6 ²⁴			
	≥2.0 ²⁸	≥10.0 ²⁹	²⁸ Concentración de nistatina que forma canales no acuosos en los liposomas que contienen colesterol determinado mediante los cambios del potencial de membrana (Valdivieso 1992); ²⁹ Concentración de nistatina que forma poros acuosos en los liposomas que contienen colesterol determinado mediante los cambios del potencial de membrana (Valdivieso 1992)
<i>Membranas libres de esteroides</i>	≥0.5 ³⁰	≥10.0 ³¹ ≥10.0(15°C) ³² ≥10.0(30°C) ³²	³⁰ Concentración de AmB que forma canales no acuosos en liposomas libres de esteroides determinado mediante los cambios del potencial de membrana (Romero et al 2009.); ³¹ Concentración de AmB que conduce a una inversión de la polaridad de membrana que es indicativo de la formación de poros acuosos (Romero et al 2009.); ³² Concentración de AmB necesaria para la formación de canales simples en bicapas lipídicas plana libre de esteroides (Venegas et al. 2003)

Tomado de Cohen BE. *Amphotericin B Membrane Action: Role for Two Types of ion Channels in Eliciting Cell Survival and Lethal Effects*. Springer. 2010.⁶⁶

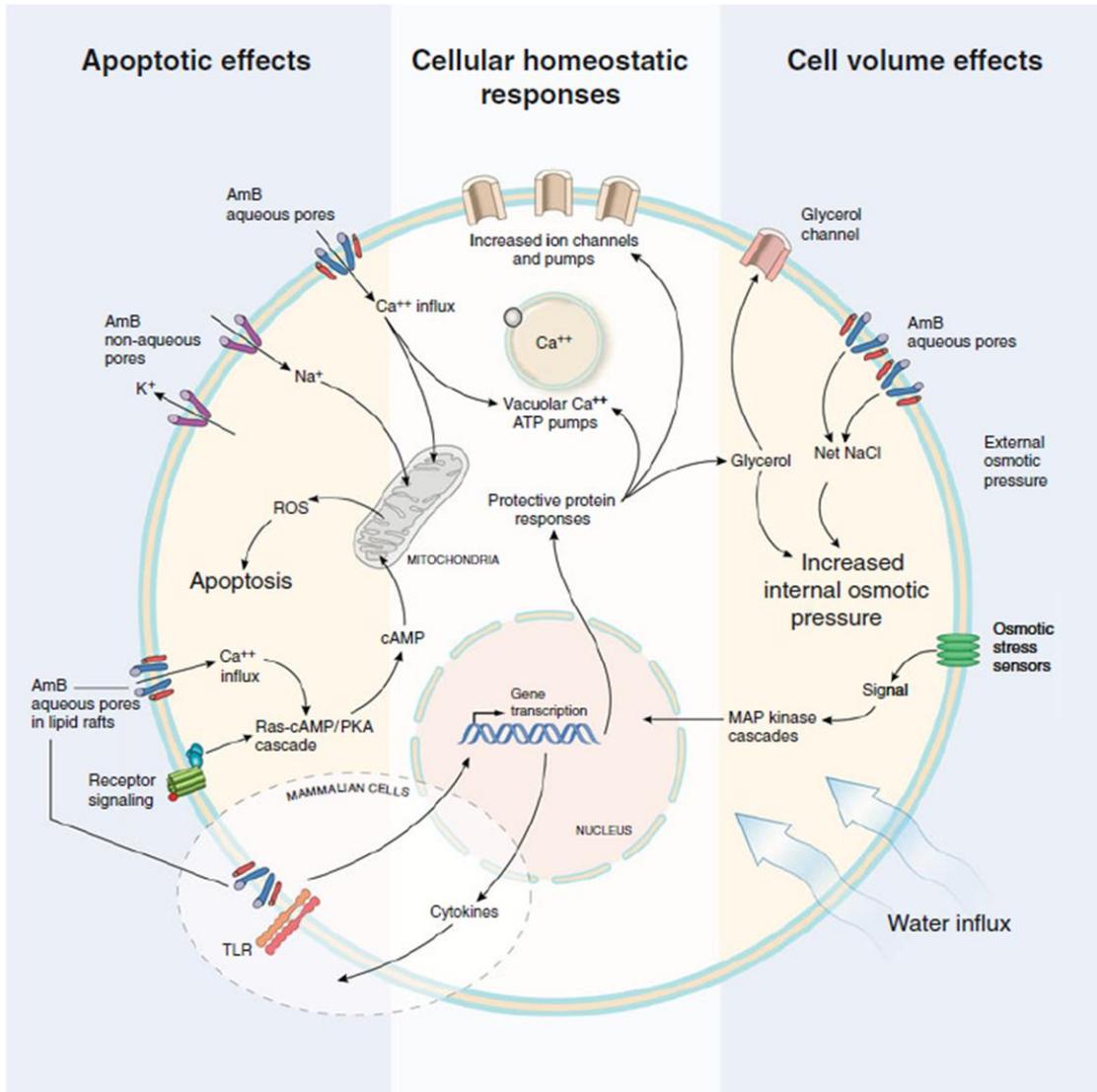


Figura 4. Principales mecanismos de acción de la anfotericina B.³⁵

Los principales componentes de un modelo celular que une la formación de AmBnonaq y AmBaq-poros a respuestas celulares homeostáticas (centro), los efectos apoptóticos (izquierda) y los efectos de volumen de células (derecha). A la derecha, AmBaq-poros están representados, así como un sensor osmótico que es responsable de la detección de un aumento de la presión osmótica interna producida por la sal inducida por influjo de agua. A la izquierda, se muestran flujos de K y Na a través de los canales AmBnonaq (selectiva para los cationes) y afluencia de Ca²⁺ en los AmBaq-poros. Véase también la interacción de AmBaq-poros con componentes del almacén lipídico en células de mamíferos (óvalo insertado). En el centro, los diferentes módulos funcionales responsables de las respuestas de supervivencia se muestran. Las flechas indican la dirección de los movimientos de iones, así como su dependencia de las cascadas de señalización y otras vías metabólicas. Como en la figura 3, las moléculas de esteroides pueden ser vistas formando parte de los AmBaq-poros, pero no en los canales AmBnonaq.

Tomado de Cohen BE. Amphotericin B Membrane Action: Role for Two Types of ion Channels in Eliciting Cell Survival and Lethal Effects. Springer. 2010.

Estas vías estimulan proteínas de la membrana plasmática como Mid2 y Wsc1-4 que interactúan con los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (Rom1 y Rom2) para Rho1 GTPasa (una pequeña proteína como la Ras) y activan la PKC y la cascada MAP quinasa, así mismo, en células de *Candida* se observa abundancia de las proteínas Rhr2p y ASR2, implicados en la síntesis de glicerol y en la respuesta al AMPc y al estrés.

Por otro lado, la supresión de las proteínas de la vía de HOG hace al *C. neoformans* más sensible a AmB y se asocia con la disminución de la expresión de las proteínas de choque térmico (HSP12 y HSP122), que juegan un papel importante en la estabilización de la pared celular bajo condiciones de estrés (Ko et al. 2009) ya que ayudan a la célula a conservar o degradar las proteínas desnaturalizadas, uniéndose a ellas para evitar que se agreguen, marcándolas para luego destruirlas, o manteniendo las cadenas de polipéptidos desplegadas en un estado competente, para que una vez que el estrés haya cedido, puedan volver al plegamiento inicial, recuperar su conformación tridimensional y por lo tanto recuperar su función.³⁶

La interferencia de señales dadas las diferentes vías también puede afectar a la resistencia de las cepas mutantes de AMPc de *C. neoformans*, según lo indicado por el hallazgo de que los mutantes dobles (hog1/cac1 o hog1/pka1) quienes mostraron incluso una mayor sensibilidad a AmB que cada mutante individual (Ko et. al 2009).

La bomba de ATPasa de sodio también es up-regulada por AmB en conjunto con el gen que es crucial para la regulación del volumen celular, Liu et al encontraron que células de *C. albicans* expuestas a la AmB up-regulaban un homólogo de transportadores de K⁺, Hak1/Trk, en levaduras y una proteína quinasa Hal4/Sat4 que se activa por fosforilación del transportador de Trk1-Trk2 de potasio (Fig. 4, la parte superior central). Estos transportadores de K⁺ también tienen un papel esencial en el mantenimiento del balance de agua de la célula, como se indica por la observación de que las cepas que carecen de los genes Ppz1 y Ppz2, que codifican fosfatasa que inhiben los transportadores de Trk, muestran un aumento de volumen celular y un fenotipo lítico resultante de las altas concentraciones intracelulares de K⁺. Este fenotipo lítico es similar a las cepas que presentan una pared celular debilitada debido a la ausencia de componentes de la vía MAPK que mejoran la transcripción de genes implicados en la protección de la pared celular.

Células de *Candida* tratados con AmB también up-regulan dos genes que codifican ATPasas de calcio de tipo P que se encuentran en el complejo de la membrana de Golgi, estas, además de otras bombas de calcio vacuolar (Fig. 4, centro), pueden ser responsables de la regulación de

concentraciones de Ca^{2+} intracelular incrementadas por AmBaq-poros, ya que, a diferencia de otras células eucariotas, no han sido detectadas bombas de Ca^{2+} en la membrana plasmática de la levadura.

Posiblemente formando parte de las respuestas de supervivencia desencadenados por la AmB en las células de *Candida*, en la lista de genes reportados ser down-regulados por el antibiótico de polieno se incluyen los implicados en la biosíntesis de ergosterol (ERG3, ERG251, ERG13, ERG25, ERG9, ERG11 y ERG26), ácidos grasos y ceramida, importante para la biosíntesis de los esfingolípidos, que son componentes significativos en el almacén lipídico formado en la mayoría de las células, incluyendo *Candida* y otros hongos. Los genes de biosíntesis de lípidos down-regulados por AmB incluyen FEN1, que es uno de las tres elongasas de ácidos grasos que actúan sobre los ácidos grasos de hasta 24 átomos de carbono, y FAS1 y FAS2, dos subunidades de la ácido graso sintetasa que cataliza la síntesis de ácidos grasos saturados de cadena larga; Acc1, un acetil-CoA carboxilasa que cataliza la carboxilación de acetil-CoA para formar malonil-CoA y se requiere para la biosíntesis de novo de ácidos grasos de cadena larga, y Acb1, una proteína de unión acil-CoA que es responsable de transporte de ésteres de acil-CoA recién sintetizados a partir de FAS1 y FAS2 a los procesos de consumo de acil-CoA. También hay evidencia experimental independiente que en células de *S. cerevisiae*, la down-regulación de FAS1 causa un gran aumento de los ácidos grasos, tales como C24:0 y C26:0 que pueden inducir el desacoplamiento de la cadena respiratoria durante el fase de reprogramación metabólica. En la levadura de fisión *Schizosaccharomyces pombe*, las respuestas adaptativas al estrés oxidativo también se han asociado con la disminución de la actividad de ERG9 y el contenido de ergosterol.

En las células fúngicas, incluyendo *C. albicans*, el ergosterol y las vías de biosíntesis de lípidos están regulados por los reguladores centrales de la biogénesis de la membrana y los esteroides están regulados por las proteínas de unión, factores de transcripción hipóxicos necesarios para la adaptación a un ambiente pobre en oxígeno.

B. Papel de la anfotericina B en la inducción de la apoptosis en las células que contienen ergosterol

Uno de los mecanismos que sugieren la apoptosis de LPs es la reducción brusca del potencial de membrana mitocondrial (marcador típico de la apoptosis en mamíferos) frente a concentraciones de AmB de 0.4×10^{-6} M. Este incremento en el potencial de membrana mitocondrial hizo sugerir que los iones de Ca^{2+} pueden estar directamente involucrados en la activación de los mecanismos de apoptosis. Sin embargo, contrario a

la leishmania y células de mamíferos, en las levaduras, las mitocondrias son incapaces de acumular iones Ca^{2+} , además también se ha demostrado que la actividad letal de AmB contra *C. albicans* es independiente de la concentración de calcio extracelular.

Otro mecanismo posible es la escisión de las proteínas como calpasas, sin embargo, debido a que dicho efecto aumenta continuamente a tiempos de incubación más largos y se produce simultáneamente con la pérdida de integridad de la membrana plasmática por la hinchazón osmótica no ha sido posible determinar su grado de causalidad.

El genoma de *C. albicans* se sabe que tiene un número de genes reguladores de pH que permiten a este patógeno humano adaptarse a muy diversos entornos, es capaz de regular activamente sus gradientes incluso después de la adición de concentraciones relativamente altas de AmB, reflejando la eficiencia de la proteína PMA1, una bomba de H^+ -ATPasa (Rabaste et al. 1995). Bajo tales circunstancias, la pérdida de la viabilidad celular de *Candida* mediante la formación AmBaq-poros puede ser ligado al aumento intracelular de la proporción ADP/ATP, hallazgo asociado a la apoptosis de células de mamíferos.

La identidad del iniciador de las vías de señalización responsables de la apoptosis observada en *Candida* y otros hongos todavía no está claro. A este respecto, es importante señalar que las dos principales vías de señalización que han sido implicadas en la apoptosis de levadura son la vía de Ras-AMPC-PKA y una vía MAPK, ambas con componentes que se asocian al armazón lipídico. Es entonces probable que los poros producidos por AmB, a través de sus interacciones con armazones lipídicos ricos en esteroles y proteínas asociadas conduzcan a la activación de la vía apoptótica Ras-AMPC-PKA (Fig. 4, a la izquierda). El aumento de AMPC intracelular por activación de PKA quinasas dará lugar a la pérdida de potencial de membrana mitocondrial, un aumento de ROS y la muerte celular.

Por otro lado, la acumulación de las proteínas Ras en las membranas lipídicas ricas en esteroles de las levaduras está asociada a 2 mecanismos de apoptosis, el mediado por actina y el inducido por H_2O_2 .

En las levaduras, la apoptosis inducida por H_2O_2 tiene como mediadores al óxido nítrico (NO) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). Ésta vía también es activada por la AmB en las células de *Candida* y se evidencia en la up-regularización del gen de la proteína protectora al stress nitrosativo flavohemoglobina a la baja concentración de $0,03 \times 10^{-6}$ M y el correspondiente aumento de la producción de la proteína flavohemoglobina que es parte de un mecanismo de defensa inducible que ayuda a las células de levadura hacer frente a la tensión inducida por el NO. La resistencia de diversos mutantes de *C. albicans*

se ha asociado con aumento de actividad de catalasa, una enzima que participa en la descomposición de H_2O_2 , a la acción lítica causada por AmB. Sin embargo, cuando son tratados con concentraciones altas de AmB (por ejemplo, 2×10^{-6} M o superior), inician una amplia producción de ROS, un factor que se sabe, juega un papel central en la apoptosis. Además de ello, el aumento local de la concentración de protones por la formación de poros puede determinar un aumento de la producción de "NO" por un aumento de la fosforilación de la tirosina, como se propone en las células endoteliales de mamífero (Ayajiki et. al, 1996).

2.2.2.2 Daño celular oxidativo¹

Como se ha indicado anteriormente, hay evidencia que sugiere que la muerte celular mediada por anfotericina B puede ser debida en parte a las propiedades oxidantes de la droga que da como resultado la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la peroxidación lipídica de la membrana celular de los hongos.

En apoyo de esta hipótesis del daño celular oxidativo, Sokol-Anderson y sus colegas han demostrado que la lisis de protoplastos de *C. albicans* mediada por anfotericina B y células enteras se reduce, independiente de fuga de potasio, en ausencia de oxígeno y en presencia de catalasa y superóxido exógeno superóxido. La presencia de siete dobles enlaces conjugados en su estructura química la hace propensa a auto-oxidación, llevando a algunos investigadores a especular que la anfotericina B también puede actuar como un antioxidante, aunque se carece de datos clínicos que apoyan esta hipótesis.

2.2.2.3 Propiedades inmunomoduladoras¹

La anfotericina B puede modular indirectamente eficacia antifúngica por su capacidad de alterar la función inmune. Se han encontrado que los efectos inmunomoduladores de la anfotericina B son diversos y contradictorios. Las diferencias informadas en la inmunomodulación inducida por anfotericina B pueden ser el resultado de un número de factores que incluyen la concentración de fármaco, en las condiciones in vitro, o el modelo animal utilizado. La anfotericina B ha demostrado que actúa como un inmunoadyuvante mediante la estimulación de la proliferación celular y la inmunidad mediada por células en modelos murinos. La anfotericina B también ha mostrado mejorar la actividad fagocítica de los macrófagos y aumentar las concentraciones de factores estimulantes de colonias en ratones.

Chapman y colaboradores encontraron que la anfotericina B aumenta la actividad tumoricida de macrófagos. La anfotericina B induce la producción de IL-1, TNF- α , IL-1R en monocitos y macrófagos murinos y humanos, y aumenta la síntesis de óxido nítrico en los monocitos humanos. También se ha

demostrado que aumenta tanto la IL-12 e IFN-gamma en ratones con niveles de infección por *Candida* gastrointestinal o sistémica.

También se ha informado de toxicidad celular dependiente de anticuerpos de linfocitos humanos junto con la disminución de las respuestas hPBMC y de células T a la fitohemaglutinina y poner en peligro la actividad de células NK.

Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la anfotericina B ejerce su actividad antifúngica directa a través de tres mecanismos de acción: la formación de poros, daño oxidativo e inhibición de la actividad metabólica. Mientras que la actividad antifúngica directa de anfotericina B ha sido ampliamente validada, el papel in vivo de sus propiedades inmunomoduladoras aún no se ha definido suficientemente.

2.2.3 Espectro de Acción

La mayor parte de los nuevos antifúngicos comercializados tienen un espectro de actividad muy amplio, pero debe de indicarse que la anfotericina B sigue siendo el antifúngico con mayor espectro. Muestra actividad frente a levaduras, hongos filamentosos y hongos patógenos primarios como *Histoplasma capsulatum*; *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus neoformans* var. *Neoformans*, *Criptococcus neoformans* var. *Gattii* y *Sporothrix schenckii*.^{1,37,38}

Aun así, a pesar de su amplio uso, algunas especies muestran resistencia intrínseca y excepcionalmente desarrollan una resistencia secundaria. Esta variación en la susceptibilidad ha sido vista en zigomicetos (*Mucor* y *Rhizopus*) y algunas especies de *Aspergillus*, empero *Aspergillus terreus* se presenta como una de las cepas de esta familia que es resistente. Así también, se han descrito que algunas cepas de *Candida albicans* pueden ser resistentes, como también lo son ciertos microorganismos que pueden causar infecciones fúngicas oportunistas tales como *Trichosporum asahii*, *Scedosporium spp.*, *Paecilomyces lilacinus*, *Pseudallescheria boydii*, *Cladosporium spp.*, *Phialopora spp.* y cepas de *Fusarium spp.*, quienes generalmente son resistentes a anfotericina B.^{1,37,38}

La resistencia adquirida a la anfotericina B, ya sea mediante técnicas de laboratorio selectivas o después del uso clínico, parece ser poco común. Recientemente, sin embargo, cepas resistentes de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, y *Criptococcus neoformans* se han aislado de pacientes con SIDA (Powderly y col, 1992; Le et al, 1996; Kelly et al, 1997).¹

Los estudios de especies resistentes aisladas de *C. albicans* y *C. neoformans* sugieren que la resistencia se produce a través de alteraciones de los genes que codifican α -isomerasa o α - desaturasa dentro de la ruta de biosíntesis de esterol.

En estas cepas se acumulan esteroides alternativos, lo que permite al organismo evadir la actividad de la anfotericina B. Otros han sugerido que la resistencia a la anfotericina B en levaduras puede ocurrir a través de aumento de la actividad catalasa, disminuyendo el daño oxidativo inducido por la anfotericina B.¹

2.2.4 Farmacología y farmacocinética

La anfotericina B no se absorbe bien tras la administración oral (menos de 5%), por lo tanto, es requisito una formulación intravenosa para el tratamiento de las micosis sistémicas.⁹ Después de una infusión intravenosa, la anfotericina B se une principalmente a las lipoproteínas (90-95%), colesterol, y los eritrocitos. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 1-3 ug/mL se alcanzan durante la primera hora después de una infusión de anfotericina B de 4 a 6 horas a una dosis de 0,6 mg/kg.

Las concentraciones séricas caen rápidamente a una fase de meseta prolongada con concentraciones de anfotericina B medidos de 0,2-0,5 ug / ml. Seguido de una vida media inicial de 24-48 horas, hay una vida media de eliminación de aproximadamente 15 días. Esta fase de eliminación terminal representa probablemente la liberación lenta de anfotericina B a partir de los tejidos.

La anfotericina B se distribuye a muchos tejidos, incluyendo los pulmones, el bazo, el hígado y los riñones (Collette et al, 1989). El volumen de distribución es de 4 L/kg⁹ y parece seguir un modelo de tres compartimientos de distribución. La anfotericina B, sin embargo, no se distribuye en el tejido adiposo, a ello se debe el apoyo a la premisa de que la dosis se debe basar en la masa corporal magra. Desafortunadamente, la medición de la masa corporal magra no siempre es práctica. Por lo tanto la dosis de anfotericina B en pacientes obesos debe basarse en la dosis calculada del peso corporal ideal. La anfotericina B se une ampliamente en los tejidos y puede ser detectado en el hígado, el bazo y los riñones meses después del tratamiento se ha terminada. A pesar de esta extensa y más prolongada unión a tejidos, la relación del suero vs la concentración en el tejido y la eficacia clínica o la toxicidad no ha sido claramente establecida.¹

Las concentraciones de anfotericina B en los fluidos peritoneal, pleural y sinovial son menos de la mitad de las concentraciones séricas. Aunque la eficacia clínica de la anfotericina B se ha documentado como tratamiento de infecciones fúngicas del sistema nervioso central (por ejemplo, la meningitis criptocócica), los niveles en líquido cefalorraquídeo son bajos, por lo general menos de 5%, incluso en la presencia de meninges inflamadas.¹

Tabla 5. Características farmacocinéticas de los distintos tipos de Anfotericina B.¹

Categoría	Anfotericina B [AmB; Fungizone®] Apothecon	Anfotericina B Complejo Lipídico [ABLC™; Abelcet] Enzon Inc.	Anfotericina B Dispersión coloidal [ABCD; Amphotec®] InterMune Inc.	Anfotericina B Liposómica [LAmB; AmBisome®] Fujisawa Healthcare Inc.	Anfotericina B en emulsión Lipídica [ABLE] No manufacturada
Referencia Primaria	Janknegt et al, 1992 Christiansen et al, 1985	Inserto	Inserto	Inserto	Ayestaran et al, 1996 Villani et al, 1996
Indicación aprobada por la FDA	Infección fúngica mortal Leishmaniasis visceral	Tratamiento refractario o intolerancia a AmB	Aspergilosis invasiva en pacientes refractarios o intolerantes a AmB	Terapia empírica en Neutropenia Febril de origen desconocido refractaria/ intolerante a AmB Leishmaniasis visceral	NA
Formulación	Micelas	Cintas/Hojas	Disco lipídico	Vesículas unilamelares	Aceites de soya de cártamo
Esterol	Ninguno	Ninguno	Sulfato de colesterol	Sulfato de colesterol (5)*	10–20g/100mL
Fosfolípido	Ninguno	DMPC & DMPG (7:3)*	Ninguno	EPC & DSPG (10:4)*	EPC>2.21 g/100mL Glicerina > 258 g/100mL
Tamaño (nm)	<10	1600–11000	122(±48)	80–120	333–500
Estabilidad	1 semana de 2–8°C o 24 horas a 27°C	15 horas a 2–8°C o 6 horas a 27°C	24 horas de 2–8°C	24 horas de 2–8°C	Inestable
Rango y dosis aprobada por la FDA	0.3–1.0 mg/Kg/día en 1–6 horas	5.0 mg/kg/día a 2.5 mg/kg/hora	3.0–6.0 mg/Kg/día en 2 horas	3.0–5.0 mg/Kg/día en 2 horas	En investigación 1.0 mg/kg/día en 1–8 hrs.
Dosis letal 50%	3.3 mg/kg	10–25 mg/kg	68 mg/kg	175 mg/kg	Desconocida
Farmacocinética					
Dosis administrada	0.5 mg/kg	5.0 mg/kg x 7días	5.0 mg/kg x 7días	5.0 mg/kg x 7días	0.8 mg/kg/día x 13 días
Concentraciones Séricas					
Pico	1.2 µg/mL	1.7 µg/mL	3.1 µg/mL	83.0 µg/mL	2.13–2.83 µg/mL
Valle	0.5 µg/mL	0.7 µg/mL		4.0 µg/mL	0.42 µg/mL

(Continúa)

Tabla 5. Características Farmacocinéticas de los distintos tipos de Anfotericina B. Continuación

Categoría	Anfotericina B [AmB; Fungizone®] Apothecon	Anfotericina B Complejo Lipídico [ABLC™; Abelcet] Enzon Inc.	Anfotericina B Dispersión coloidal [ABCD; Amphotec®] InterMune Inc.	Anfotericina B Liposómica [LAmB; AmBisome®] Fujisawa Healthcare Inc.	Anfotericina B en emulsión Lipídica [ABLE] No manufacturada
Vida Media	91.1 hrs	173.4 hrs	28.5 hrs	6.8 hrs	7.75-15.23 hrs
Área bajo la curva	14 µg/mL - hora	17 µg/mL - hora	43.0 µg/mL - hora	555 µg/mL - hora	26.37-37 µg/mL - hora
Volumen de Distribución	3-5 L/kg	131.0 L/kg	4.3 L/kg	0.10 L/kg	0.45-0.56 L/kg
Unión a proteínas	<10%	ND	ND	ND	ND
Tejido Graso	0.12 (ND)	ND	ND	ND	ND
Cerebro	1.02 (0.3)	1.6 (ND)	ND	0.56 (0.)	ND
Corazón	1.73 (0.4)	5 (ND)	ND	4.3 (0.1)	ND
Riñón	10.4-18.9 (0.8-1.5)	6.9 (ND)	ND	22.8 (0.3)	ND
Hígado	45.9-93.2 (26.2-27.5)	196 (ND)	ND	175.7 (18.3)	ND
Pulmón	5.29-12.9 (3.1-3.2)	222 (ND)	ND	16.8 (0.6)	ND
Páncreas	7.6 (0.2)	ND	ND	ND	ND
Bazo	28.7-59.3 (1-5.2)	290 (ND)	ND	201.5	ND
Clearance	38.0 mL/hr/Kg	436.0 mL/hr/Kg	0.117 mL/hr/Kg	11.0 mL/hr/Kg	37.0 mL/hr/Kg
Urinario (%)	2%-5% en 24 horas				
Heces (%)	ND				

EPC, Fosfatidilcolina del huevo; DSPG, Diestearoil fosfatidil glicerol; DMPC, Dimiristoil fosfatidilcolina; DMPG, Dimiristoil fosfatidilglicerol, ND, No se tiene data.

* Tasa Molar de cada componente respectivamente

** Concentración dentro de los tejidos (ug/g) luego en paréntesis (%) del total de la dosis

Tomado de Chapman SW, Cleary JD y Rogers PD. Amphotericin B. En Dismukes WE, Pappas PG y Sobel JD. Clinical Mycology. USA. Oxford University Press. 2003. p. 33-48

A pesar de casi 50 años de experiencia clínica, se sabe poco sobre el metabolismo de la anfotericina B, no se han identificado aún sus metabolitos. Menos del 5% de la dosis administrada se excreta en la orina y en la bilis.

Varios parámetros farmacocinéticos de anfotericina B son diferentes en niños en comparación con adultos. Por ejemplo, los niños tienen un menor volumen de distribución en comparación con los adultos y cuando se administran dosis equivalentes de la anfotericina B basados en el peso, las concentraciones séricas máximas en los niños son aproximadamente la mitad de los obtenidos en los adultos. El aumento de la depuración de la anfotericina B en los niños puede, en parte, explicar el hallazgo clínico que dosis más altas son más toleradas en niños en comparación con los adultos.

A pesar de las menores concentraciones de suero observados en niños, las concentraciones de líquido cefalorraquídeo de anfotericina B tratados recién nacidos son más altos que los observados en adultos.

2.2.5 Efectos adversos

La utilidad de la anfotericina B se ha visto minimizada por la presencia de una baja seguridad. Aunque la anfotericina B tiene una mayor afinidad por el ergosterol, su afinidad por el colesterol en la membrana de células de mamíferos juega probablemente un papel en su problema de seguridad. Así, el resultante trastorno no selectivo de células de mamíferos se cree que es la causa subyacente de la mayoría de los efectos adversos asociados con este fármaco.

Es clínicamente útil clasificar estas reacciones como reacciones idiosincrásicas, reacciones relacionadas con la perfusión o reacciones relacionadas con la dosis.

Las *reacciones idiosincrásicas* son impredecibles e incluyen anafilaxia, insuficiencia hepática, hipertensión, e insuficiencia respiratoria.

Las *reacciones relacionadas con la perfusión* incluyen un complejo de síntomas de fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, hipotensión y arritmias cardíacas, especialmente en pacientes con enfermedades del corazón, con insuficiencia renal y con sobredosis accidental de fármacos. Pueden ocurrir cuando las concentraciones altas se infunden rápidamente y han sido observadas en más de la mitad de pacientes que han recibido anfotericina B. También se ha reconocido flebitis en pacientes que recibieron el fármaco por medio de un catéter venoso periférico.^{12,27,30,39-41}

La experiencia clínica es que los pacientes que tienen reacciones graves a la perfusión suelen tener insuficiencia suprarrenal no diagnosticada (especialmente aquellos con histoplasmosis diseminada) y, en consecuencia, la

función adrenal debe ser evaluada en estos individuos. Estos efectos relacionados con la infusión se cree que es debido a la producción de mediadores proinflamatorios por los monocitos y macrófagos en respuesta a la anfotericina B. La anfotericina B ha demostrado up-regular una serie de genes que codifican moléculas proinflamatorias tales como IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-8, MIP-1 α , MIP-1 β y MCP-1. La producción de sus respectivos productos génicos, junto con la liberación de PGE2 de las células endoteliales, probablemente media la toxicidad relacionada con la infusión de la anfotericina B. La variabilidad de las reacciones adversas relacionadas con la infusión entre pacientes se puede correlacionar con diferencias cuantitativas en la producción in vivo de citocinas.

Las *reacciones relacionadas* con la dosis se producen con cursos de tratamiento más largos y están relacionados con la dosis total. Los ejemplos incluyen la disfunción renal con alteraciones electrolíticas secundarias: hipopotasemia, hipernatremia, aumento de la diuresis, hipomagnesemia, disfunción renal y los efectos tóxicos sobre la médula ósea: leucopenia, trombocitopenia y anemia normocítica normocrómica.^{16,39}

Las manifestaciones clínicas de la nefrotoxicidad de anfotericina B incluyen disminución de la filtración glomerular, disminución del flujo sanguíneo renal y la acidosis tubular renal. Se han encontrado depósitos de calcio en el lumen de los túbulos renales, células de los túbulos, y el intersticio en el examen histopatológico de muestras de tejido renal obtenidas de pacientes tratados con anfotericina B. El inicio de la nefrotoxicidad a menudo se produce antes de que los signos y síntomas clínicos y valores de laboratorio sean evidentes. Las medidas a tomar son variables y oscilan entre la interrupción o reducción de la dosis de anfotericina B, la suspensión de fármacos nefrotóxicos concomitantes, el cambio a un programa alternativo de infusión diaria y el pretratamiento de los pacientes con solución salina normal. A pesar de ello, no hay ensayos clínicos que identifiquen la opción terapéutica óptima.

El mecanismo de la nefrotoxicidad inducida por anfotericina B es multifacético. Los estudios en animales han demostrado que la anfotericina B presenta propiedades vasoconstrictoras, particularmente sobre la arteriola aferente, produce también un aumento de la permeabilidad tubular. Otros estudios sugieren que la anfotericina B inhibe la ATPasa de sodio y potasio y afecta el intercambio de protones, lo que podría contribuir a la acidosis tubular renal. Por otro lado, el daño de la asa gruesa ascendente medular provocado por la anfotericina B ha sido revertido parcialmente con ouabaína en un modelo de riñón de rata, lo que sugiere un papel alternativo para esta bomba en la nefrotoxicidad inducida por anfotericina B. Otros han sugerido un rol de liberación de prostaglandinas y leucotrienos, así como la lesión oxidativa en este proceso inducido por la anfotericina B.¹

El mecanismo de retroalimentación túbulo glomerular, que normalmente participa en la homeostasis renal, también juega un papel importante en la patogénesis de la nefrotoxicidad inducida por anfotericina B. Se cree que este proceso de retroalimentación es activado por el transporte de cloruro de sodio a través de las células de la mácula densa en la nefrona distal, dando como resultado la constricción de la arteriola aferente, posiblemente mediada por la adenosina, y la consiguiente alteración de filtración glomerular. La deshidratación y la depleción de sodio acentúan esta respuesta y exacerbaban la insuficiencia renal inducida por anfotericina B. Como medida para controlar estos efectos adversos se han desarrollado diversas estrategias, que involucran por una parte, modificaciones en la forma de administración del medicamento, lo que incluye pre-cargas salinas (se recomienda una carga con la administración intravenosa de 500 ml a 1000 ml de solución salina normal antes de iniciar la administración de anfotericina B si es tolerado por el paciente, con el fin de disminuir la probabilidad de lesión renal), aporte de potasio o administración del medicamento en 24 horas en lugar de las 4 – 6 horas convencionales.

2.3.6 Administración

No hay ensayos bien controlados que delinear el régimen de dosificación óptimo para la anfotericina B. La dosis diaria ha oscilado tradicionalmente a partir de 0,3 mg/kg a 1,5 mg/kg dependiendo de la micosis específica y la gravedad de la enfermedad. La duración de la terapia para la mayoría de las infecciones fúngicas sistémicas ha variado de 4 a 12 semanas, aunque se ha informado de cursos de tratamiento de muchos meses.

La disponibilidad de los triazoles, sin embargo, ha dado lugar a que la anfotericina B se utilice para ciclos de tratamiento más cortos, por lo general hasta la mejoría clínica evidente, un paso anterior es iniciar la terapia con un azol más tolerado. La administración específica y recomendaciones de dosis son tan variables como el número de instituciones que utilizan este polieno. La selección de los regímenes de dosificación como de la pre-medicación a menudo se basan en los temores sobre su baja seguridad en lugar de su eficacia clínica.

Como medida para controlar los efectos adversos mostrados con la administración de anfotericina B deoxicolato se han desarrollado diversas estrategias. Las recomendaciones específicas para la administración de anfotericina B deoxicolato (basado en la experiencia clínica de otros autores) se resumen en la Tabla 6.

La práctica de la administración del test de dosis de 1 mg de anfotericina B antes de la dosis inicial, es objeto de controversia entre los médicos. La dosis administrada es de 1 mg de anfotericina B en 50 mL de Dextrosa al 5% durante

30 a 60 minutos. Esta prueba está diseñada para identificar a los pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato o reacciones pronunciadas relacionadas con la infusión. Mientras que la evidencia que respalda esta práctica es escasa, muchos médicos experimentados siguen utilizando este enfoque.

Una segunda controversia se centra en la duración de las infusiones, por ejemplo, de corta y larga duración. Varios estudios han explorado reacciones adversas y tolerabilidad a tiempos de infusión estándar (de 4 a 6 horas) vs infusiones rápidas de 2 a 4 horas, e incluso de menos de una hora. Los resultados de estos estudios indican que los tiempos de infusión rápida son igualmente bien tolerados y tienen tasas similares de eventos adversos en comparación con perfusiones a lo largo de 4 a 6 horas. Debido al riesgo de arritmias cardíacas, las infusiones rápidas no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal, enfermedades cardíacas, historia de arritmias cardíacas y en los que reciben anfotericina B a través de un catéter venoso central. Un estudio reciente informó menos reacciones adversas, incluyendo daño renal, en los pacientes neutropénicos febriles tratados con infusión continua anfotericina B en comparación con los pacientes tratados con infusiones de 4 horas. Sin embargo, la experiencia clínica con infusión continua de anfotericina B es limitada y, hasta que se documenten mejor su seguridad y eficacia, la infusión continua no se puede recomendar en este momento.

Otras vías de administración para la anfotericina B se utilizan cuando los objetivos terapéuticos no son o no pueden ser alcanzados con la dosificación intravenosa.

Las preparaciones tópicas (3% loción, cremas o ungüentos, 10 mg pastillas para chupar o suspensión oral, 100 mg/ml) pueden combinarse según sea necesario para el tratamiento de las infecciones por levaduras superficiales o cutáneas.

La administración intratecal se ha utilizado en casos refractarios de meningitis por hongos, con mayor frecuencia meningitis coccidioidal, sin embargo ha resultado problemática debido a la mala distribución y el desarrollo de aracnoiditis en el sitio de la inyección, por lo que se prefiere la administración intraventricular. La administración a largo plazo se debe realizar utilizando un reservorio Ommaya subcutáneo. La dosis de anfotericina B se debe mezclar con el líquido cefalorraquídeo del paciente o agua estéril a una concentración final de 250 µg/ml. La dosificación inicial (25-50 µg) se aumenta entonces hasta la dosis de 250 µg/día o 500 µg a 1000 µg cada dos días dependiendo de la micosis que esté siendo tratada y la tolerancia del paciente. Esta vía de administración es a menudo limitada por las reacciones locales (dolor radicular, dolor de cabeza, vómitos y aracnoiditis). Las complicaciones neurológicas más graves incluyen hemorragia ventricular y superinfección bacteriana.

Tabla 6. Protocolo de Infusión de Anfotericina B

Administración y Dosificación

Diluir la anfotericina B en Dextrosa 5%, la concentración final que no exceda de 0,1 mg/ml. Dosificación inicial (0,25 mg/kg sobre la base de la masa corporal magra) no debe exceder de 30 mg. Infundir la dosis durante 0,75–4 horas inmediatamente después de una comida. Registre la temperatura, el pulso y la presión arterial cada 30 minutos durante 4 horas. Si el paciente presenta escalofríos significativos, fiebre, dificultad respiratoria e hipotensión, administrar medicación adyuvante antes de la siguiente infusión. Si la dosis inicial es tolerada, avanzar a la dosis máxima del tercer al quinto día. Consulte un médico especialista en Enfermedades Infecciosas para cualquier pregunta relacionada con la dosis máxima diaria, la dosis total y la duración de la terapia.

Medicamentos adyuvantes

1. 1000 unidades de heparina pueden disminuir la tromboflebitis para las líneas periféricas. Tenga en cuenta las contraindicaciones para el uso de la heparina, tales como trombocitopenia, aumento del riesgo de hemorragia, y la anticoagulación concomitante.
2. La administración de 500–1000 ml de solución salina normal, según la tolerancia, antes de la anfotericina B puede ayudar a disminuir la disfunción renal.
3. El acetaminofen administrado 30 minutos antes de la infusión anfotericina B puede mejorar la fiebre.
4. Hidrocortisona 0,7 mg/kg (Solu-Cortef) se puede añadir a la infusión de anfotericina B. La hidrocortisona se administra para reducir las reacciones relacionadas con la infusión. Esto sólo se debe utilizar para la fiebre significativa (2,0° elevación del valor inicial) y escalofríos con infusiones y debe interrumpirse tan pronto como sea posible (3–5 días). No es necesario añadir hidrocortisona si el paciente está recibiendo dosis suprafisiológicas de corticosteroides adrenales.
5. Clorhidrato de meperidina 25–50 mg por vía parenteral en adultos se puede utilizar para prevenir o disminuir la presencia de escalofríos.

Monitoreo

1. Al menos dos veces por semana durante las primeras 4 semanas, luego semanalmente: determinar el hematocrito, recuento de reticulocitos, magnesio, potasio, BUN, creatinina, bicarbonato, análisis de orina. El FG puede caer un 40% antes de estabilizarse en estos pacientes. DISCONTINUAR durante 2–5 días si la función renal sigue deteriorándose y restablecer después de la mejora. El hematocrito desciende con frecuencia el 22% y el 35% del nivel inicial.
2. Controle de cerca de hipopotasemia e hipomagnesemia.

Advertencias y pacientes que requieren una vigilancia más estrecha

1. Electrolitos: Adición de un electrolito a la solución de anfotericina B produce agregados coloidales y probablemente da un efecto terapéutico subóptimo.
2. Filtrado: La solución coloidal es parcialmente retenida por un filtro de membrana de 0,22 micras de poro, no utilizar filtros de rutina.
3. La infusión no necesita ser protegida de la luz.
4. Los pacientes con insuficiencia adrenal toleran mal la infusión. El tratamiento con corticosteroides mejora la tolerancia del paciente.
5. Los pacientes no deben recibir transfusiones de granulocitos.

Los pacientes con anuria o la historia cardiaca previa pueden tener un riesgo incrementado de arritmias e infusiones lentas son recomendadas

Tomado de Chapman SW, Cleary JD y Rogers PD. Amphotericin B. En Dismukes WE, Pappas PG y Sobel JD. Clinical Mycology. USA. Oxford University Press. 2003. p. 33-48

La administración ocular de la anfotericina B se utiliza con frecuencia para el tratamiento de infecciones de los ojos causadas por hongos. La aplicación oftálmica tópica (0,25% -1,5% solución) o la inyección subconjuntival (0,1-0,2mg/0.5ml) es apropiada para la mayoría de infecciones superficiales, sin embargo, poco medicamento penetra en el humor vítreo. La inyección intravítrea (0.005 mg/0.1ml) o una concentración aproximada añadida a soluciones de vitrectomía durante el procedimiento es a menudo utilizada.

El beneficio terapéutico y la dosis óptima de otras vías de administración no están bien establecidos y las respuestas inflamatorias locales específicas para los sitios de administración son comunes y con frecuencia son dosis-limitantes. La administración intraperitoneal para la prevención o el tratamiento de las infecciones por candida peritoneal asociada a diálisis se puede lograr mediante la administración de anfotericina B en el dializado (1-4 µg/ml dializado) o por vía intraperitoneal (25 mg cada 48 horas).

Las dosis intraarticulares (5-15 mg) administrados para la artritis fúngica o infección de la articulación y la irrigación de una cavidad del cuerpo han sido una práctica común. La instilación o irrigación de la vejiga con una solución de anfotericina B (50 ug/ml) por infusión continua a través de un catéter de lumen triple por 5 días han sido utilizadas para la cistitis por Candida y la candiduria.

La anfotericina B (2 mg/ml; 10 mg dos veces al día [bid]) también es administrada a través de nebulización para la prevención de la aspergilosis pulmonar en pacientes neutropénicos. Con menor frecuencia, la irrigación intracavitaria (50 mg / día, dosis total de 500-800 mg) se utiliza para el tratamiento del aspergiloma pulmonar.

2.3 PREPARACIONES LIPÍDICAS DE ANFOTERICINA B

Otra medida para controlar los efectos adversos mostrados con anfotericina B deoxicolato es el reemplazo por formulaciones asociadas a lípidos que han intentado mejorar la solubilidad de las moléculas apolares de anfotericina B convencional, originalmente dispersas en deoxicolato, por moléculas lipídicas con cabezas polares.⁴²

Tres productos a base de lípidos están disponibles actualmente: la anfotericina B dispersión coloidal, anfotericina B liposomal y anfotericina B complejo lipídico. Además de estas formulaciones comerciales, preparaciones a base de lípidos han sido hechas mediante la combinación de anfotericina B deoxicolato y 20% de emulsión de lípidos, resultando atractivas desde el punto de vista de costo, sin embargo, preocupaciones como la estabilidad de la emulsión, la necesidad de filtración, y la posibilidad de síndrome de sobrecarga de grasa hacen de la administración de estas formulaciones no recomendada.

2.3.1 Química y Propiedades

Las formulaciones lipídicas comerciales son distintas en cuanto a su contenido en fosfolípidos, tamaño y forma de partículas, carga electrostática y rigidez de la bicapa. Estas propiedades bioquímicas/biofísicas tienen un profundo efecto en la farmacología de estas formulaciones de lípidos (Tabla 5). Por ejemplo, los liposomas no son tan fácilmente absorbidos por los macrófagos, y alcanza mayores concentraciones séricas y zona bajo la curva (AUC) en la sangre en comparación con anfotericina B convencional u otras preparaciones lipídicas. Por otro lado, la formulación lipídica más grande, ABCL, tiene el mayor volumen de distribución y se toma más fácilmente por los tejidos.

2.3.2 Farmacocinética

La anfotericina B liposomal tiene el tamaño de partícula más pequeño, se formula como una vesícula esférica unilamellar (Fig. 5) con una única bicapa lipídica que comprende fosfatidilcolina hidrogenada, colesterol, y diestearoil fosfatidilglicerol en una proporción 2:1:0.8 y donde la anfotericina se encuentra en el interior y el exterior de la vesícula.

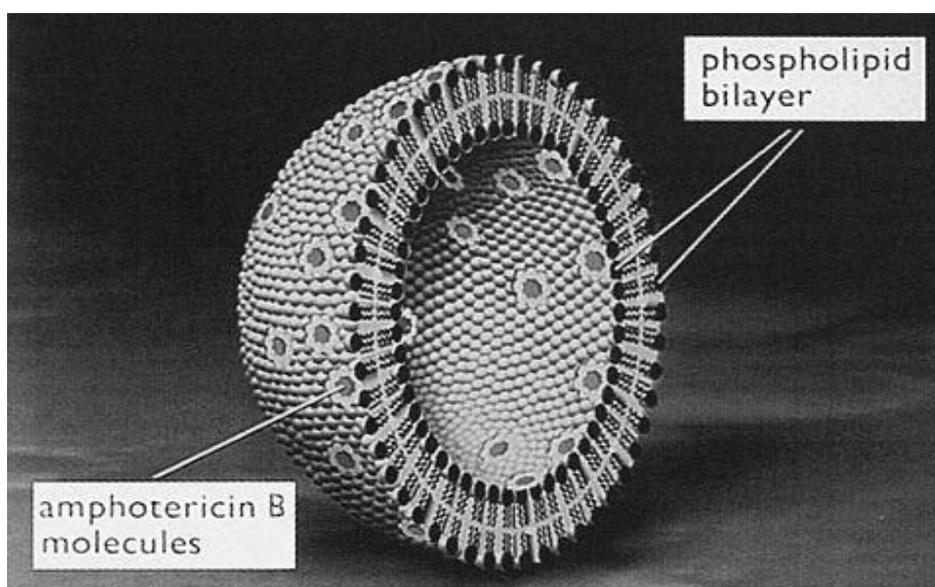


Figura 5. Corte transversal de un liposoma de Anfotericina B Liposomal (L-AmB)

La anfotericina B dispersión coloidal (Fig. 6) fue desarrollada al complejar la anfotericina B con sulfato de colesterol en una relación molar 1:1. Estos complejos forman tetrámeros que tienen una porción hidrófoba y una hidrófila. Los tetrámeros se agregan para formar estructuras como disco, las que son de mayor tamaño que la L-AmB.

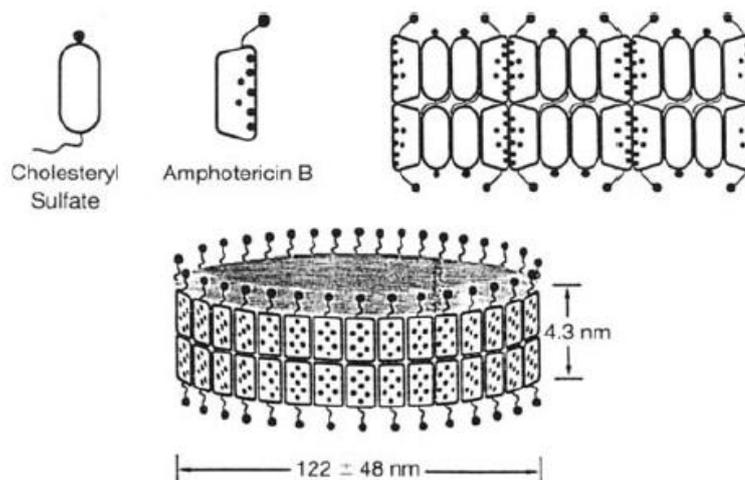


Figura 6. Supuesta estructura de la anfotericina B Dispersión Coloidal (ABCD, Amphocil).⁷ Tomado de Pietrelli L. (*Sequus Phannaceuticals, Inc., Menlo Park, California*) en Hiemenz JW and Walsh TJ. *Lipid Formulations of Amphotericin B: Recent Progress and Future Directions. 1996*

La anfotericina B complejo lipídico (Fig. 7) consiste en estructuras no liposomales “en cinta” complejados con anfotericina B y se derivó originalmente de liposomas multilaminares preparados mediante la mezcla de dos fosfolípidos, dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) y dimiristoil fosfatidilglicerol (DMPG) en una relación molar 7:3. La anfotericina B complejo lipídico es mucho más grande en tamaño que las otras dos formulaciones lipídicas (Tabla 5).

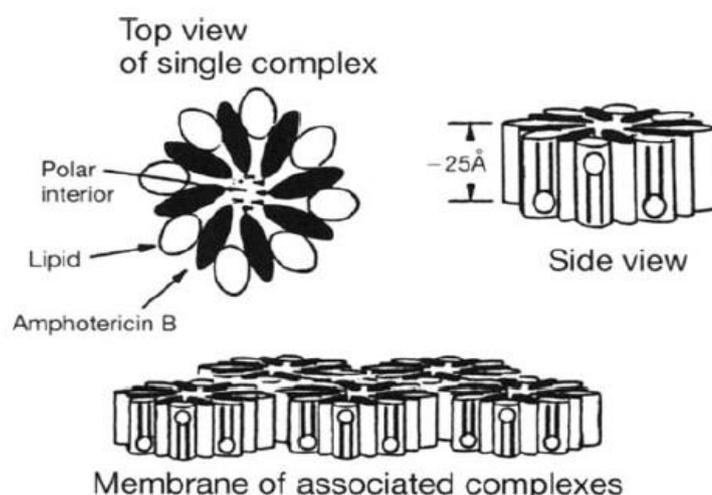


Figura 7. Supuesta estructura de la anfotericina B complejo lipídico (ABLC).⁷ La anfotericina B y los lípidos están dispuestos intercalados en un complejo 1:1. Tomado de Janoff et al. *Amphotericin B lipid complex (ABLC™): a molecular rationale for the attenuation of amphotericin B-related toxicities* en Hiemenz JW and Walsh TJ. *Lipid Formulations of Amphotericin B: Recent Progress and Future Directions. 1996*

2.3.3 Mecanismo de Absorción¹

Aunque las formulaciones de lípidos han demostrado tener un índice terapéutico mejorado en comparación con anfotericina B deoxicolato, el mecanismo(s) por el cual esto ocurre no se ha definido de manera adecuada. Se han propuesto varios mecanismos, el concepto unificador en todas estas propuestas implica la capacidad de formulaciones de lípidos para evitar la unión al riñón y la distribución selectiva de anfotericina lipídica unida a otros tejidos.

Un primer mecanismo implica la rápida captación endocítica de anfotericina asociada a lípidos por los macrófagos en los tejidos, a menudo en los sitios de infección. Después de esta liberación dirigida, anfotericina B es entonces liberada lentamente en los tejidos y la circulación. Además de este direccionamiento tejido-selectivo, la captación de los macrófagos de la anfotericina B también limita la cantidad de fármaco libre (y, presumiblemente, también de drogas enlazadas a LDL) en la circulación capaz de unirse a las células humanas.

El segundo mecanismo implica la transferencia selectiva de anfotericina desde el vehículo lipídico a la membrana celular de los hongos. En este caso, la anfotericina B tiene una afinidad más fuerte para el vehículo lipídico que para el colesterol en las células de mamíferos. Por otro lado, la afinidad de la anfotericina B para el ergosterol en la célula fúngica es más fuerte que su afinidad ya sea por el vehículo lipídico o el colesterol.

El tercer mecanismo propone que las formulaciones a base de lípidos son menos nefrotóxicas por la limitación de la cantidad de fármaco libre en la sangre y la prevención de la unión de anfotericina B a LDL circulante. Anfotericina libre y LDL unida a la anfotericina B se consideran más nefrotóxicos que cualquier anfotericina B unida a lípidos o HDL.

El cuarto mecanismo propone que las formulaciones a base de lípidos provocan una respuesta reducida de las citoquinas (es decir, TNF-alfa, IL-1, etc) por parte de las células humanas en comparación con anfotericina B deoxicolato. Estas citocinas proinflamatorias son mediadores supuestos para las reacciones y nefrotoxicidad asociadas con la perfusión. Esta cuarta hipótesis está apoyada principalmente por los datos in vitro.

Este último mecanismo implica la supuesta acción de fosfolipasas extracelulares producidas por levaduras y mohos en la liberación de la anfotericina B unida a lípidos en el sitio de la infección. Como tal, más anfotericina B se libera en los tejidos infectados.

El vehículo de fosfolípidos de ABCL es especialmente susceptible a estas fosfolipasas fúngicas.

2.3.4 Indicaciones terapéuticas

En general, las tres formulaciones lipídicas están indicadas para el tratamiento de la infección fúngica sistémica en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con anfotericina B deoxicolato (Tabla 6). La anfotericina B liposomal también ha sido aprobada para el tratamiento empírico en sospecha de infección fúngica en pacientes neutropénicos febriles (Walsh et al, 1999).

En la práctica clínica habitual, sin embargo, las formulaciones de lípidos se utilizan con frecuencia como terapia primaria para pacientes con insuficiencia renal basal y en pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal (por ejemplo, receptores de trasplante y pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos nefrotóxicos). Las preparaciones lipídicas, sin embargo, no deben usarse como terapia primaria para pacientes dependientes de diálisis a menos que hayan fallado con el tratamiento de anfotericina B deoxicolato. Algunos autores consideran las formulaciones de lípidos, debido a sus altas concentraciones en el hígado y el bazo, a ser ideal para el tratamiento de pacientes con candidiasis diseminada crónica (Walsh et al, 1997).

Por último, muchos médicos de enfermedades infecciosas con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas consideran formulaciones lipídicas de anfotericina B a ser superior a la anfotericina B deoxicolato para el tratamiento de pacientes con enfermedades de mohos agresivos tales como aspergilosis invasiva y zigomicosis.

2.3.5 Farmacología y farmacocinética

Datos comparativos sobre los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones de lípidos, en comparación ya sea entre sí o con a la anfotericina B deoxicolato, son limitados. Sin embargo, las diferencias profundas en algunos de los parámetros han sido documentadas y han dado lugar a opciones terapéuticas únicas (Tabla 6). Por ejemplo, las concentraciones séricas pico y área bajo la curva son mucho mayores para la anfotericina B liposomal en comparación con anfotericina B deoxicolato y las otras dos presentaciones lipídicas. Los aumentos en las concentraciones séricas máximas de la anfotericina liposómica son probablemente secundarios a la reducción en el volumen de distribución y el aclaramiento de la sangre. En contraste, la distribución de tejidos y el volumen de distribución son significativamente mayores para la anfotericina B complejo lipídico que para cualquiera de las otras preparaciones. Esta saturación de los tejidos también se traduce en un aumento de aclaramiento del fármaco.

2.3.6 Reacciones Adversas

Las tres preparaciones a base de lípidos disponibles actualmente en los Estados Unidos presentan menor nefrotoxicidad que la anfotericina B deoxicolato (Slain 1999; Wingard et al 2000). Sin embargo, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con la perfusión es similar en ABCL y ABCD, mientras que otros estudios muestran significativamente menos eventos adversos relacionados con la infusión asociados con L-AmB en comparación con anfotericina B deoxicolato.

Aunque es poco frecuente, reacciones respiratorias agudas se han asociado con la administración de anfotericina B y se caracterizan típicamente por taquipnea, disnea y sibilancias. Recientemente, también se han descrito casos de malestar en el pecho y la función pulmonar alterada asociada a las preparaciones a base de lípidos de anfotericina B. Los mecanismos que causan estas reacciones no son claras, pero pueden estar relacionados con la capacidad de la anfotericina B para provocar la producción de quimiocinas de monocitos. La capacidad de la IL-8 para reclutar neutrófilos, podría mediar la toxicidad pulmonar observada ocasionalmente durante la administración de este agente. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B proporcionan mayores cantidades de fármaco al tejido pulmonar, por lo tanto, es concebible que el aumento de reclutamiento de neutrófilos pulmonar en respuesta a concentraciones locales elevadas de IL-8 podría conducir a la leucostasis pulmonar, y por lo tanto a explicar, en parte, la toxicidad pulmonar asociada con preparaciones de anfotericina B. De hecho, los estudios en modelos animales han demostrado que la toxicidad pulmonar de anfotericina B implica el reclutamiento de neutrófilos en los pulmones. Otra posibilidad es que el componente lipídico de estas preparaciones en sí puede contribuir a estos efectos fisiológicos. Independientemente de la causa de la toxicidad pulmonar, parece prudente administrar la dosis inicial de cualquiera de las formulaciones lipídicas de anfotericina B bajo estrecha observación y reducir la velocidad de infusión en los casos en que se observen estos efectos.

Otras reacciones adversas reportadas con las preparaciones lipídicas incluyen dolor de cabeza, hipotensión, hipertensión, diarrea, náuseas, vómitos y erupciones cutáneas. Las anomalías de laboratorio observadas son la hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, elevación de los valores de las pruebas de función hepática y trombocitopenia (Slain, 1999).

En cuanto a la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la infusión de las preparaciones de anfotericina B disponibles, los datos sugieren el siguiente orden de importancia de mayor a menor frecuencia: anfotericina B deoxicolato = ABCD > ABLC > L-AmB.

2.3.7 Administración y dosificación

La dosis diaria aprobada y velocidad de administración para cada formulación de lípidos son algo diferentes. La dosis diaria máxima que puede administrarse de forma segura en los seres humanos no se ha definido de manera adecuada, pero sí para ABCD, más interesante, no se ha establecido la dosis equivalente de las formulaciones lipídicas individuales que se compare con la dosis recomendada de anfotericina B deoxicolato para una infección por hongos en particular.

La dosis inicial recomendada de L-AmB es de 3 mg/kg/día para la terapia empírica y 3 a 5 mg/kg/día para las infecciones fúngicas sistémicas documentadas. El fármaco se infunde por lo general más de 2 horas, pero puede reducirse a 1 hora si se tolera. La dosis diaria aprobada de ABCL es de 5 mg/kg a una velocidad de infusión de 2,5 mg/kg/hora. Han sido evaluadas dosis diarias más altas de L-AmB y ABCL que la dosis diaria recomendada en pacientes seleccionados con enfermedades refractarios al tratamiento y han tolerado bien el tratamiento. El tratamiento con ABCD se debe iniciar con una dosis diaria de 3 a 4 mg/kg. La dosis puede aumentarse a 6 mg/kg/día según la tolerancia y la respuesta clínica, la dosis diaria máxima recomendada es de 7,5 mg/kg. Las reacciones adversas relacionadas con la perfusión con ABCD se hacen clínicamente significativas con dosis de 8 mg/kg o mayor.

Capítulo III: Metodología

3.1 Tipo de Estudio

El estudio realizado corresponde a un estudio retrospectivo observacional analítico de tipo Casos (pacientes tratados con Anfotericina B complejo lipídico) y Controles (pacientes tratados con Anfotericina B deoxicolato).

3.2 Muestra de Estudio

De un total de 208 pacientes que recibieron anfotericina B durante el período 01 de Agosto del 2011 – 31 de Julio del 2012, 104 de ellos tuvieron un tratamiento mayor a 3 días y sólo 76 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

3.3 Materiales

✓ Historia Clínica

Se buscó los datos de epicrisis y hoja de historia clínica realizada por el médico tratante durante el tiempo de hospitalización, informe de alta o de defunción según cada caso, hojas de evolución clínica y exámenes de confirmación de la infección fúngica para evaluar el motivo, la eficacia y la efectividad del uso de anfotericina B como tratamiento confirmado o sospecha de infección; para poder observar la presencia de reacciones adversas, se evaluaron las anotaciones de enfermería para reacciones debido a infusión, que pudieron haberse presentado durante el tratamiento y exámenes de laboratorio: bioquímico, perfil de coagulación y hemograma, para reacciones intrínsecas al medicamento.

✓ Hoja de recolección de datos (Anexo 3)

Se anotó los registros según:

- a. *Datos del paciente:* nombres y apellidos, edad, sexo, talla, peso.
- b. *Antecedentes:* enfermedades concomitantes, presencia de alergias y medicación concomitante.
- c. *Diagnostico motivo de prescripción de Anfotericina B.*
- d. *Datos Clínicos:* Hemograma, perfil renal, perfil hepático, electrolitos, perfil de coagulación, otros datos.
- e. *Medicación administrada.*
- f. *Resultado Clínico.*
- g. *Reacciones adversas encontradas durante la infusión.*

- ✓ **Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos por el sistema peruano de farmacovigilancia (Anexo 4).**

Se hizo uso de esta herramienta para discernir la causalidad de las reacciones de grados 3 y 4 según CTCAE v. 4.03 entre anfotericina B y otra medicación o enfermedad concomitante que pudiese estar relacionada con la reacción adversa observada.

- ✓ **Guía de Práctica clínica para Lesión Renal Aguda KDIGO 2012 (Anexo 5).**

Se hizo uso de esta guía para poder evaluar la presencia de lesión renal aguda (LRA) presentada durante el tratamiento con anfotericina B.

- ✓ **Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03 (Anexo 6).**

Se hizo uso de estos criterios para poder evaluar la presencia y el grado de reacción adversa presentada durante el tratamiento con anfotericina B.

- ✓ **Fórmula de Crockoft Gault (Anexo 7)**

Se hizo uso de esta fórmula para poder determinar el grado de filtración glomerular y clasificar al paciente según la presencia de enfermedad renal previa al inicio del tratamiento.

- ✓ **Criterios de la Conferencia Internacional del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médica (CIOMS)**

Se hizo uso de esta herramienta para evaluar el tipo y la causalidad de lesión hepática encontrada durante el tratamiento de anfotericina B.

- ✓ **Programa Estadístico SPSS 20**

Se hizo uso de esta herramienta para evaluar las tablas de contingencia, según pruebas no paramétricas, además de estimar las probabilidades para incremento de creatinina y presencia de LRA.

3.4 Diseño de Investigación

3.4.1 Búsqueda, reconocimiento y selección de pacientes.

Se buscó en el sistema de dispensación de farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins los pacientes que habían recibido Anfotericina B y Anfotericina B complejo lipídico para tratamiento. Luego de ello se consideraron con los siguientes criterios.

3.4.1.1 Criterios para la inclusión de pacientes en el estudio:

- ✓ Pacientes mayores de 18 años.
- ✓ Tratados con anfotericina B deoxicolato (convencional) y/o Anfotericina B Complejo lipídico.
- ✓ Con diagnóstico microbiológico confirmado o con sospecha clínica de micosis o leishmaniasis.
- ✓ Con tratamiento de anfotericina \geq a 3 días.
- ✓ Pacientes con al menos 3 resultados de algún valor de laboratorio.

3.4.1.2 Criterios para la exclusión de pacientes en el estudio:

- ✓ Pacientes menores de edad (< 18 años)
- ✓ Pacientes embarazadas.
- ✓ Pacientes sin hojas de terapia y/o hojas de evolución de enfermería o médico o resultados de laboratorio
- ✓ Pacientes con dosis subterapéuticas de anfotericina B.
- ✓ Pacientes con uso externo de anfotericina B, uso no sistémico. Ejemplo. Uso de medicamento en gotas oculares.
- ✓ Pacientes que recibieron anfotericina B como tratamiento de tuberculosis.
- ✓ Pacientes con 2 o menos resultados de laboratorio.

3.4.2 Revisión de las historias clínicas y bases de datos

Se registraron los datos de los pacientes según la hoja de recolección de datos (ver Anexo 3).

3.4.3 Evaluación de la Reacción adversa

Se evaluaron dos tipos de reacciones adversas por el uso de anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico: Reacción debida a infusión y reacción intrínseca o propia al medicamento.

3.4.3.1 Reacción adversa presentada durante la infusión:

Se consideró como tal a la presencia de fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, malestar general, temblores, confusión, convulsiones, diarrea, rash y flebitis.

3.4.3.2 Reacción adversa a nivel sistémico:

La evaluación de la reacción adversa propia al medicamento fue evaluada a diferentes niveles y siguiendo los criterios de terminología común para efectos adversos (CTCAE v.4.03); los trastornos evaluados fueron:

A. Trastornos Sanguíneos:

Se evaluó la incidencia de la disminución de la hemoglobina en todos los pacientes y la disminución en el recuento de neutrófilos, linfocitos y plaquetas en pacientes no hematológicos, además de ello se evaluó la presencia de coagulopatias, bajo valores del hemograma y perfil de coagulación.

B. Trastornos Renales y urinarios:

Debido a que el compromiso renal de la anfotericina es glomerular y tubular; para la *afectación glomerular* se consideró la evaluación del incremento en la concentración plasmática de creatinina; para la *afectación tubular* se evaluó por la disminución de los niveles plasmáticos de potasio, magnesio, bicarbonato, cloro, fosfatos y calcio.

Para el caso de los trastornos renales, se evaluó también la presencia de lesión renal aguda según los criterios tomados en las Guías de Práctica Clínica para Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE.

C. Trastornos Hepatobiliares:

Se evaluó el incremento de fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT) y transaminasas (ALT-Alaninaaminotransferasa - y AST - Aspartato amino transferasa) según CTCAE v 4.03. Para el caso de hepatotoxicidad, se utilizó la Clasificación del daño hepático de acuerdo a los criterios de la Conferencia

Internacional del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médica (CIOMS), 1990 modificados por el comité de hepatotoxicidad de la FDA en el 2005 para determinar la relación causal (Anexo 8).

El tipo de lesión hepática se definió de la siguiente manera:

Daño Hepatocelular:	Aumento de 3 veces LSN de ALT y Relación ALT/FA ≥ 5
Daño Hepático Colestásico:	Aumento de 2 veces LSN de FA y Relación ALT/FA ≤ 2
Daño Hepático Mixto:	Aumento de 3 veces LSN de ALT, 2 veces LSN de FA y Relación ALT/FA >2 y <5

3.4.4 Evaluación de la Efectividad y Eficacia.

Según el centro Cochrane Iberoamericano, la efectividad y eficacia se definen como el grado en el que una intervención específica consigue resultados beneficiosos bajo circunstancias rutinarias o ideales respectivamente.

Para este estudio, el objetivo de la intervención (tratamiento con anfotericina B) fue la obtención de respuesta clínica favorable, considerada ésta como la erradicación o supuesta erradicación microbiológica y/o mejoría de los síntomas clínicos en pacientes con micosis confirmada, ausencia de fiebre y mejoría clínica de los síntomas clínicos en pacientes con tratamiento empírico y remisión de enfermedad en casos de leishmaniasis. Fueron consideradas respuestas desfavorables, aquellas en las cuales la evolución fue estacionaria, no existió mejoría de los síntomas clínicos y presencia de cultivos positivos al final del tratamiento.

La efectividad fue evaluada haciendo uso del *Análisis por intención a tratar modificado*, en pacientes que recibieron al menos tres dosis del medicamento y la eficacia fue evaluada por *Análisis por protocolo* en pacientes que culminaron su tratamiento con anfotericina B.

3.4.5 Análisis Estadístico

Se construyeron tablas descriptivas para la presentación de las características demográficas y clínicas de los pacientes.

Se elaboró una base de datos en el programa estadístico SPSS 20.0 con el cual:

- a. Se realizaron pruebas de χ^2 cuadrada de Pearson con significancia al 95% con corrección de Yates para correlacionar la presencia de los efectos adversos – factor predisponente en tablas de contingencia.
- b. Se realizaron pruebas de Test Exacto de Fisher con significancia al 95% para los casos que la requerían para correlacionar la presencia de los efectos adversos – factor predisponente en tablas de contingencia.
- c. Se realizaron análisis de Kaplan Meier y comparación con la prueba de Mantel-Cox/Test Log-Rank, para estimar las probabilidades de incremento de creatinina sérica y presencia de lesión renal aguda (LRA) a las 2 semanas de tratamiento.

Capítulo IV: Resultado

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Tabla 7. Características generales de los pacientes tratados con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según hematológico, hepático y renal.

	Perfil Hematológico		Perfil Hepático							
	AmB <i>n=35</i>	ABCL <i>n=9</i>	Bilirrubina		ALT		AST		Fosfatasa Alcalina	
			AmB <i>n=52</i>	ABCL <i>n=11</i>	AmB <i>n=53</i>	ABCL <i>n=9</i>	AmB <i>n=53</i>	ABCL <i>n=13</i>	AmB <i>n=49</i>	ABCL <i>n=9</i>
Sexo										
Masculino	18 <i>51,4%</i>	7 <i>77,8%</i>	26 <i>50,0%</i>	5 <i>45,5%</i>	25 <i>47,2%</i>	4 <i>44,4%</i>	24 <i>45,3%</i>	5 <i>38,5%</i>	24 <i>49,0%</i>	4 <i>44,4%</i>
Femenino	17 <i>48,6%</i>	2 <i>22,2%</i>	26 <i>50,0%</i>	6 <i>54,5%</i>	28 <i>52,8%</i>	5 <i>55,6%</i>	29 <i>54,7%</i>	8 <i>51,5%</i>	25 <i>51,0%</i>	5 <i>55,6%</i>
Edad										
Rango, años	(21-92)	(29-87)	(19-81)	(29-87)	(19-82)	(37-87)	(19-82)	(18-87)	(19-81)	(37-87)
Media ±DS	61.65 ± 20.41	56.33 ± 21.81	53.80 ± 19.49	51.81 ± 18.23	54.60 ± 19.18	55.77 ± 17.62	54.54 ± 19.15	48.00 ± 20.03	54.59 ± 18.63	55.00 ±18.30
Días de Tto										
Rango, días	(4-34)	(5-24)	(4 - 34)	(5 - 24)	(4 - 34)	(6 - 24)	(4 - 34)	(6 - 24)	(4 - 34)	(6 - 24)
Media ±DS	9.97 ± 5.13	10.66 ± 6.9	10.19 ± 5.57	11.81 ± 6.66	10.40 ± 5.58	13.11 ± 6.67	10.55 ± 5.54	12.07 ± 5.95	10.66 ± 5.71	13.22 ± 6.57

Tabla 7. Características generales de los pacientes tratados con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según hematológico, hepático y renal. Continuación.

	Perfil Renal									
	Creatinina Sérica		Potasio		Magnesio		Calcio		Fósforo	
	AmB <i>n=64</i>	ABCL <i>n=20</i>	AmB <i>n=63</i>	ABCL <i>n=21</i>	AmB <i>n=60</i>	ABCL <i>n=12</i>	AmB <i>n=59</i>	ABCL <i>n=13</i>	AmB <i>n=51</i>	ABCL <i>n=11</i>
Sexo										
Masculino	30 <i>53.1%</i>	8 <i>40.0%</i>	29 <i>46.0%</i>	9 <i>42.9%</i>	28 <i>46.7%</i>	4 <i>33.3%</i>	27 <i>45.8%</i>	3 <i>23.1%</i>	23 <i>45.1%</i>	3 <i>27.3%</i>
Femenino	34 <i>46.9%</i>	12 <i>60.0%</i>	34 <i>54.0%</i>	12 <i>57.1%</i>	32 <i>53.3%</i>	8 <i>66.7%</i>	32 <i>54.2%</i>	10 <i>76.9%</i>	28 <i>54.9%</i>	8 <i>72.7%</i>
Edad										
Rango, años	(19 - 92)	(18 - 87)	(19 - 92)	(18 - 87)	(19 - 92)	(18 - 87)	(19 - 92)	(18 - 87)	(19 - 87)	(18 - 87)
Media ±DS	55.57 ± 20.56	50.4 ± 20.93	55.65 ± 20.72	49.85 ± 20.55	56.43 ± 19.88	47.91 ± 23.33	55.49 ± 20.28	47.38 ± 22.07	56.78 ± 19.91	49.09 ± 23.75
Días de Tto										
Rango, días	(3 - 34)	(3 - 34)	(3 - 34)	(3 - 24)	(4 - 34)	(4 - 24)	(3 - 34)	(5 - 24)	(4 - 34)	(5 - 24)
Media ±DS	10.0 ± 5.30	10.2 ± 5.77	10.06 ± 5.32	9.85 ± 5.84	10.18 ± 5.33	12.41 ± 6.22	10.25 ± 5.43	12.30 ± 5.80	10.92 ± 5.44	13.18 ± 5.91

Tabla 8. Enfermedades concomitantes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) agrupadas según la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10).

Clasificación según CIE 10	AmB n=68	ABCL n=24	Total n=92
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	30 44.1%	15 62.5%	45 48.9%
Neoplasias	23 33.8%	6 25.0%	29 31.5%
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	33 48.5%	10 41.7%	46 50.0%
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	9 13.2%	2 8.3%	11 12.0%
Enfermedades del sistema nervioso	8 11.8%	1 4.2%	9 9.8%
Enfermedades del ojo y sus anexos	2 2.9%	0 0.0%	2 2.2%
Enfermedades del sistema circulatorio	22 32.4%	5 20.8%	27 29.3%
Enfermedades del sistema respiratorio	29 42.6%	2 8.3%	33 35.9%
Enfermedades del aparato digestivo	9 13.2%	6 25.0%	15 16.3%
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	8 11.8%	2 8.3%	10 10.9%
Enfermedades del aparato genitourinario	14 20.6%	6 25.0%	20 21.7%
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa	1 1.5%	0 0.0%	1 1.1%
Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	3 4.4%	2 8.3%	5 5.4%
TOTAL	64 94.1%	22 91.7%	86 93.5%

Nota. No se tiene en cuenta la enfermedad motivo de uso de anfotericina B deoxicolato o anfotericina B complejo lipídico.

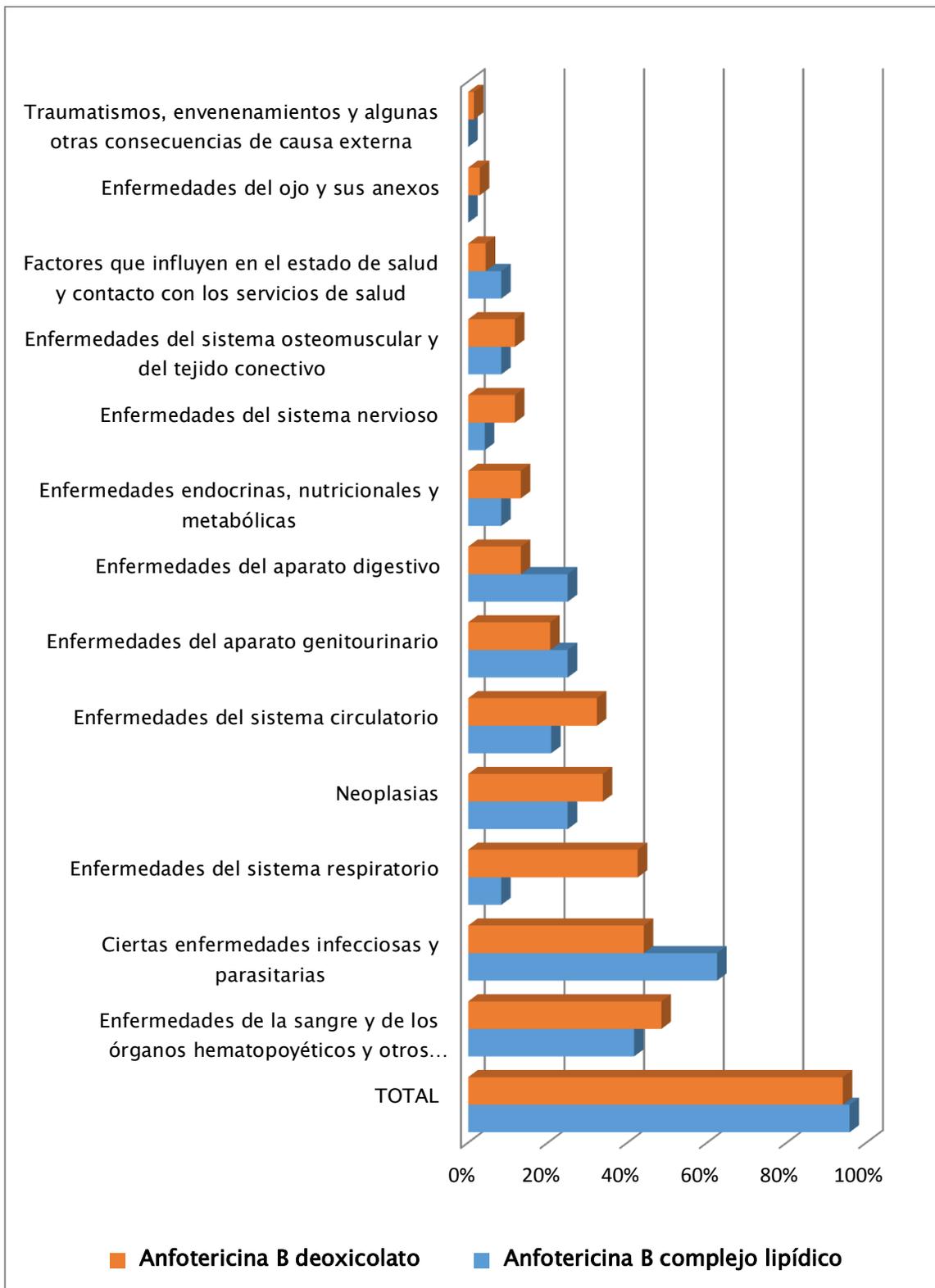


Figura 8. Enfermedades concomitantes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) agrupadas según la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10).

Tabla 9. Medicamentos concomitantes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) agrupadas según la el Sistema de Clasificación Anátomo, Terapéutica, Química (ATC).

Código	Grupo	AmB n=68	ABCL n=24
A	Sistema digestivo y metabolismo	14.0%	14.6%
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	37.6%	32.8%
C	Sistema cardiovascular	2.9%	2.1%
G	Aparato genitourinario y hormonas sexuales	2.7%	2.1%
H	Preparados hormonales sistémicos, excl. Hormonas sexuales	4.2%	3.8%
J	Antiinfecciosos en general para uso sistémico	24.6%	28.2%
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	2.0%	1.7%
M	Sistema musculoesquelético	0.7%	1.0%
N	Sistema nervioso	8.8%	9.1%
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0.0%	0.3%
R	Sistema respiratorio	2.5%	4.2%
TOTAL		100%	100%

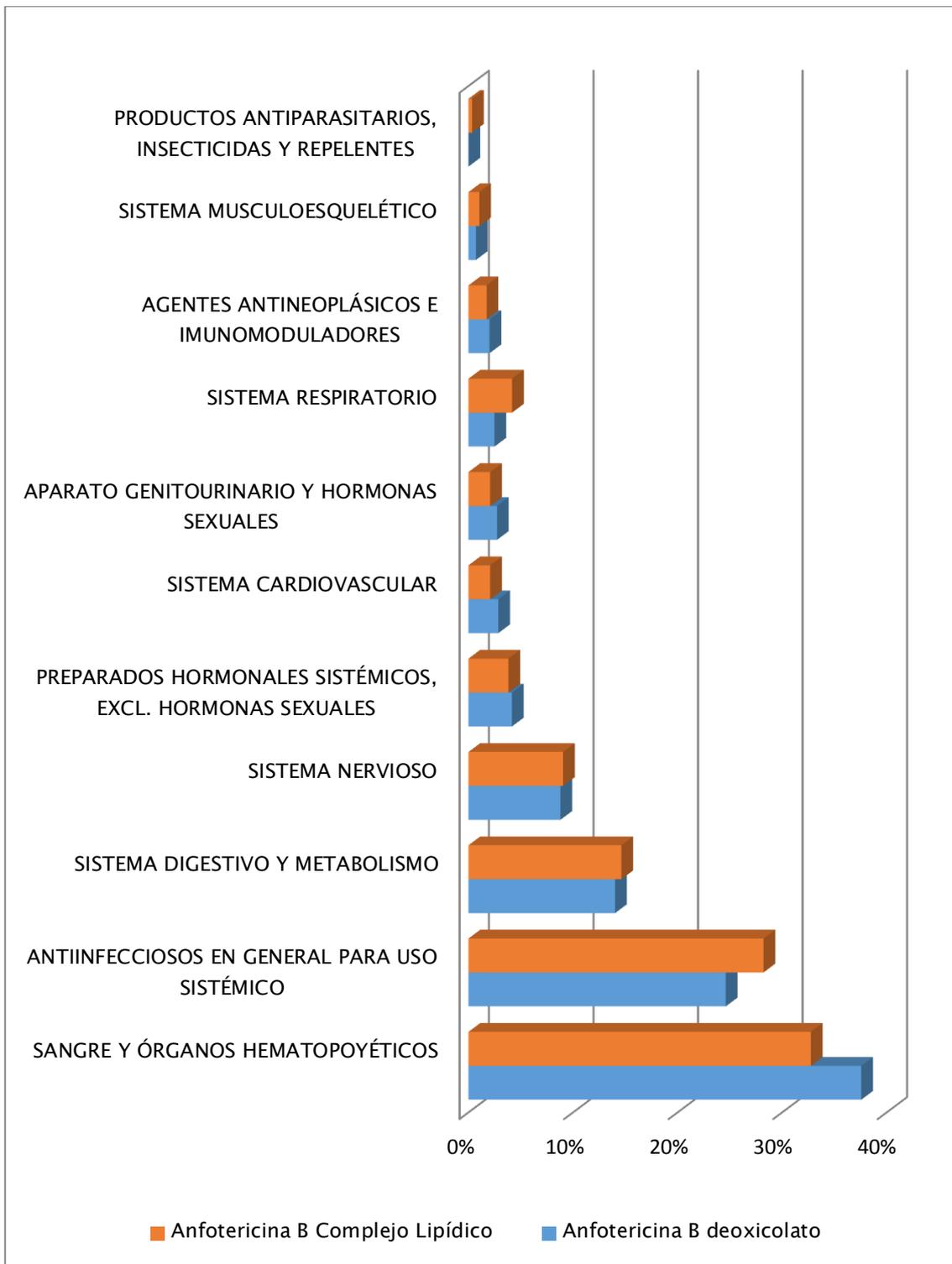


Figura 9. Medicamentos concomitantes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) agrupadas según la el Sistema de Clasificación Anátomo, Terapéutica, Química (ATC).

Tabla 10. Indicaciones para la terapia motivo de uso de Anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B Complejo Lipídico.

<i>Motivo de uso de anfotericina</i>	<i>Anfotericina B deoxicolato</i>	<i>Anfotericina B Complejo Lipídico</i>
Tratamiento Probado Fúngico		
Heces	1	1
<i>Candida albicans</i>	1	1
Líquido Cefalorraquídeo	8	8
<i>Criptococcus neoformans</i>	8	8
Orina	6	0
<i>Candida albicans</i>	4	0
<i>Candida tropicalis</i>	2	0
Pulmón	7	1
<i>Aspergillus spp</i>	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2	0
<i>Candida tropicalis</i>	2	0
<i>Candida albicans</i>	1	0
<i>Candida gablatra</i>	1	0
Sangre	14	3
<i>C. parapsilosis + C. tropicalis</i>	1	0
<i>Candida spp</i>	2	0
<i>Candida albicans</i>	3	1
<i>Candida gablatra</i>	1	1
<i>Candida parapsilosis</i>	3	1
<i>Candida tropicalis</i>	4	0
Orofaringe/Esófago	1	3
<i>Candida spp</i>	0	2
<i>Candida albicans</i>	1	1
Senos Paranasales	0	1
<i>Aspergillus spp</i>	0	1
Sospecha de Infección Fúngica		
<i>Sospecha o tratamiento empírico fúngico</i>	29	5
Tratamiento Probado no Fúngico		
<i>Leishmaniasis</i>	2	2
TOTAL	68	24

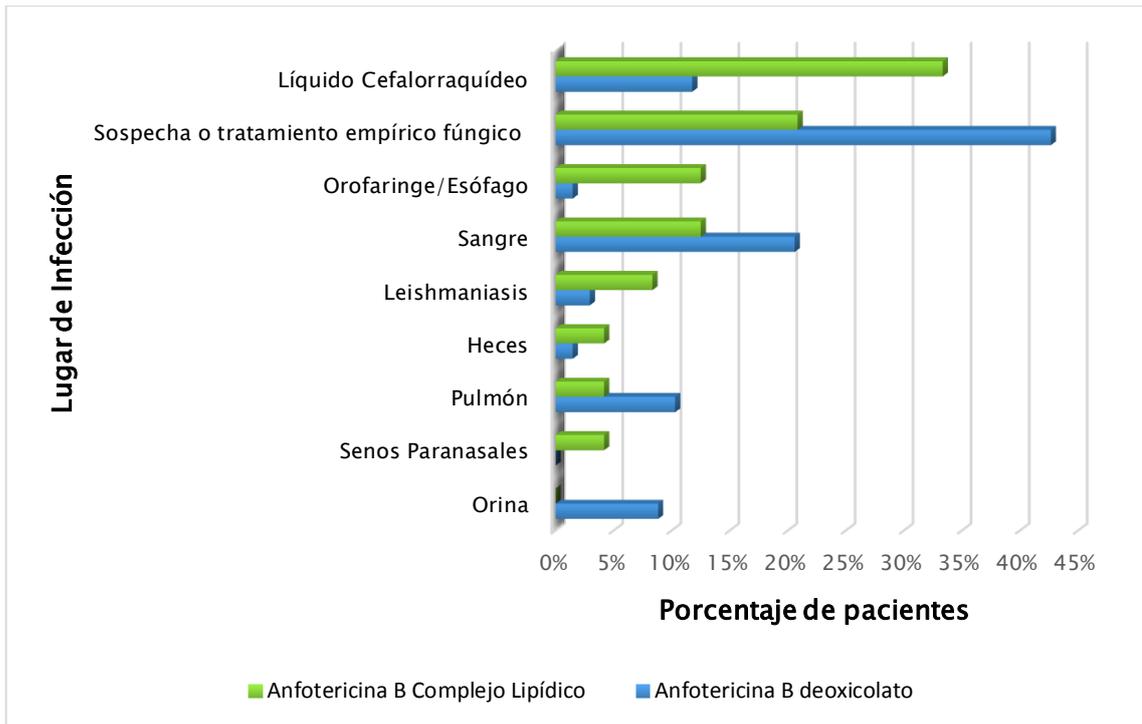


Figura 10. Distribución de los tratamientos según el lugar de la infección que motivó al uso de anfotericina B y anfotericina B complejo lipídico

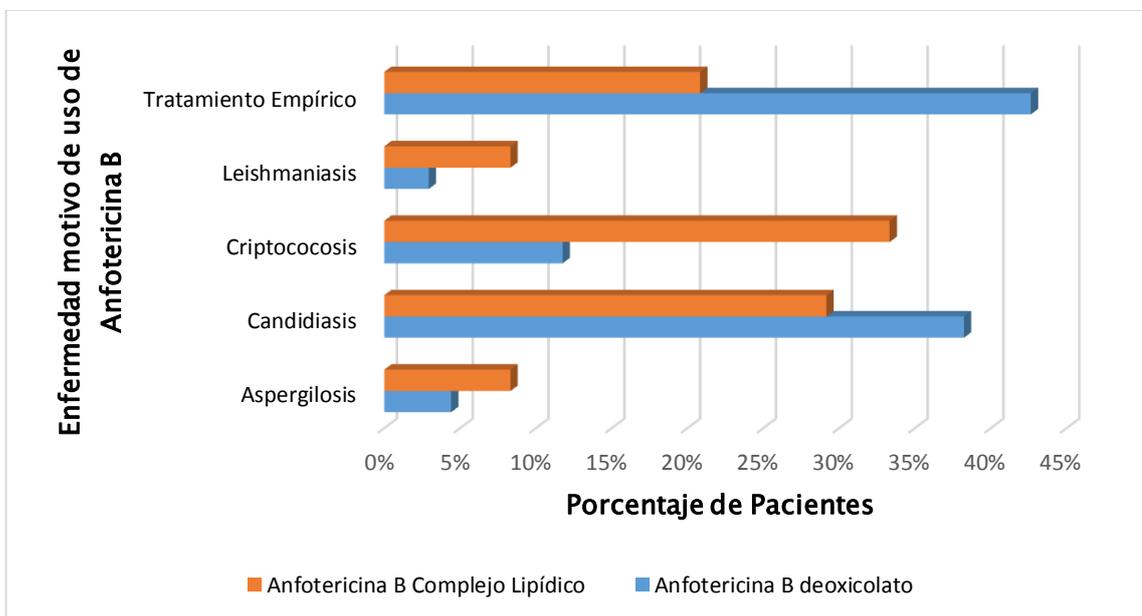


Figura 11. Distribución de los tratamientos según el agente causal motivo de uso de anfotericina B y anfotericina B complejo lipídico

* *Infección fúngica posible, probable y probada según IDSA.*

EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A NIVEL DE PERFIL SANGUÍNEO

Tabla 11. Disminución de hemoglobina en pacientes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de RAM*</i>		<i>Total n=44</i>	<i>Odds ratio IC 95% [0.07 - 7.36]</i>	<i>Significan cia</i>
		<i>NO RAM</i>	<i>RAM</i>			
AmB	N° pacientes (%)	21 (60,0%)	14 (40,0%)	35 (100%)	0.75	1†
ABCL	N° pacientes (%)	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)		
Total	N° pacientes (%)	27 (61,4%)	17 (38,6%)	44 (100%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

† Test Chi cuadrado de Pearson con corrección de Yates, significancia al 95%.

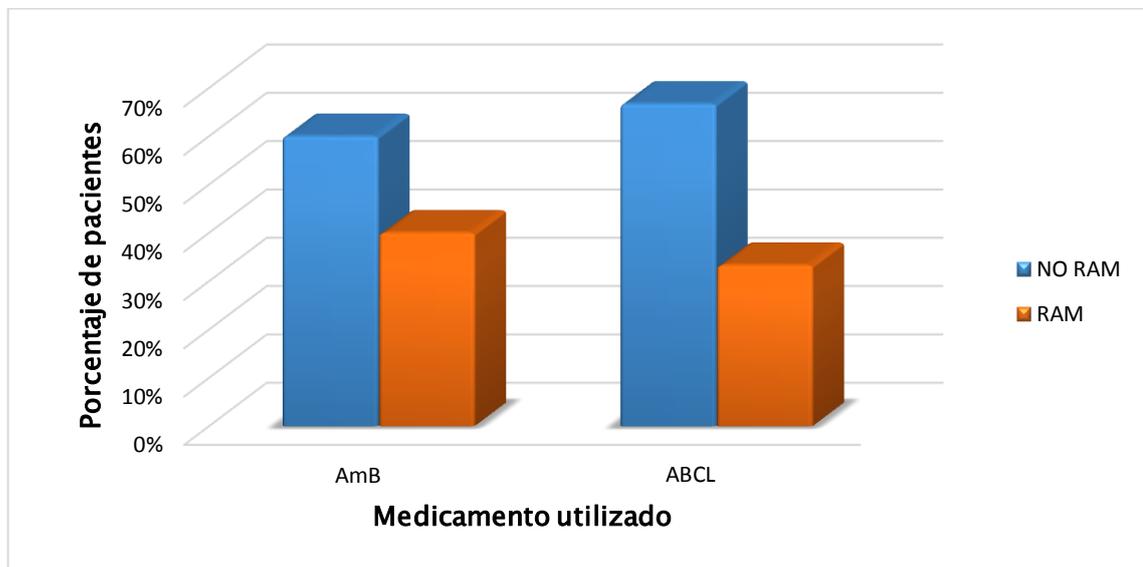


Figura 12. Disminución de hemoglobina en pacientes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 12. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de hemoglobina presentado durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 <10 - 8 g/dL]	3 <8 - 6.5 g/dL]	4 <6.5 g/dL
AmB	Recuento (%)	7 (20,0%)	4 (11,4%)	1 (2,9%)
ABCL	Recuento (%)	2 (22,1%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)

* Grados evaluados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

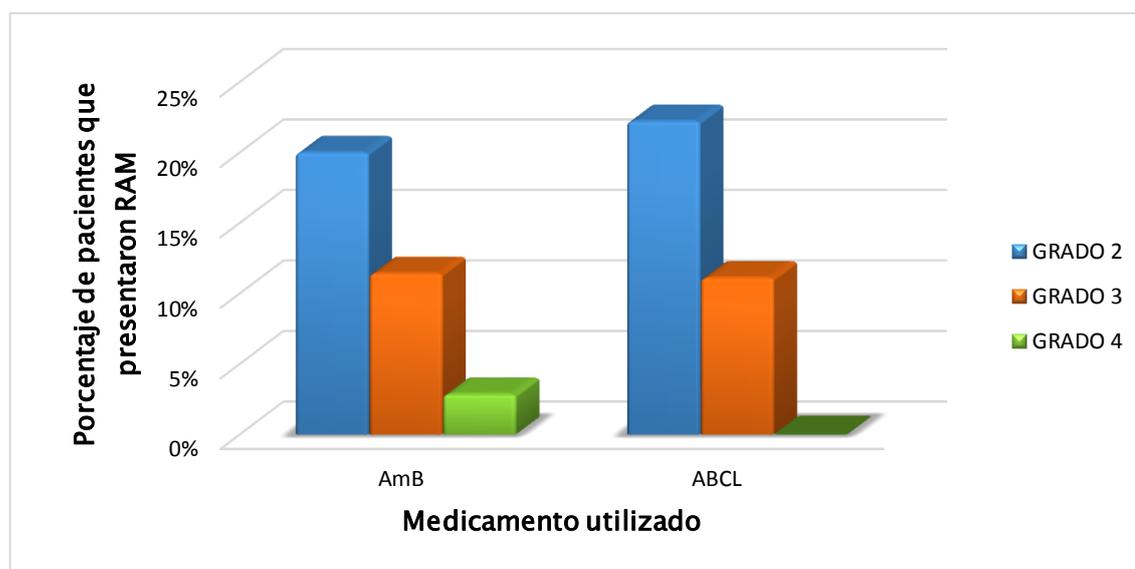


Figura 13. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de hemoglobina presentado durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grados evaluados de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables. No se muestran las reacciones grado 1.

Tabla 13. Disminución del recuento de neutrófilos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de RAM*</i>		<i>Total n=44</i>	<i>Odds ratio IC 95% [0.16 - 25.6]</i>	<i>Significan cia</i>
		<i>NO RAM</i>	<i>RAM</i>			
AmB	N° pacientes (%)	33 (94,3%)	2 (5,7%)	35 (100,0%)	2.06	0.56 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	41 (93,2%)	3 (6,8%)	44 (100,0%)		

* RAMs evaluadas en pacientes con enfermedades no hematológicas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†] Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

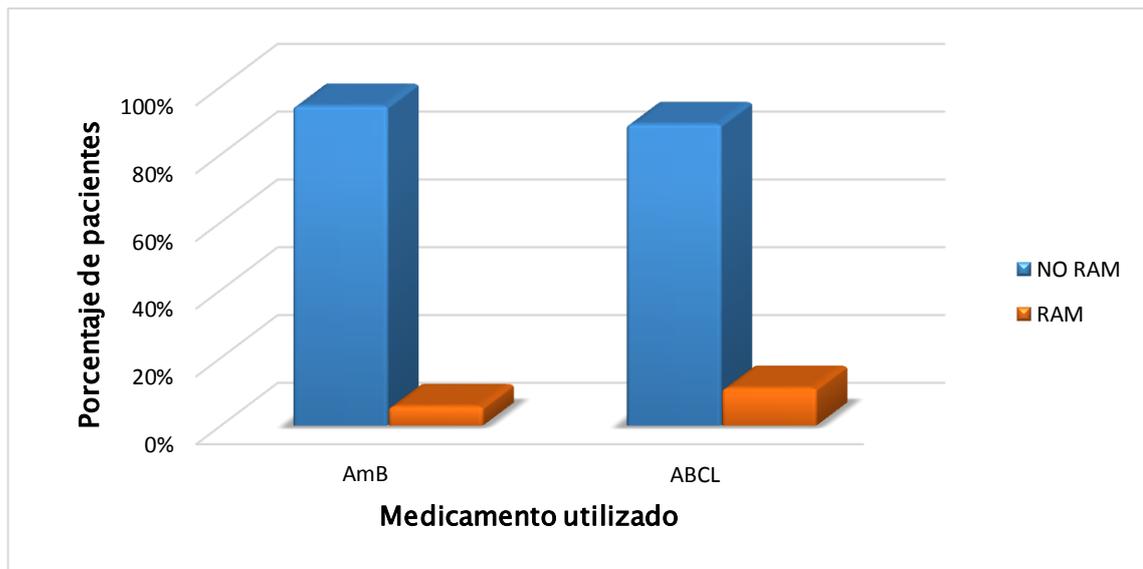


Figura 14. Disminución del recuento de neutrófilos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes con enfermedades no hematológicas evaluables.

Tabla 14. Distribución de los pacientes según el grado de disminución del recuento de neutrófilos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 <1.5-1/ mm ³]	3 <1 - 0.5/mm ³]	4 <0.5/ mm ³
AmB	Recuento (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,9%)
ABCL	Recuento (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes con enfermedades no hematológicas evaluables.

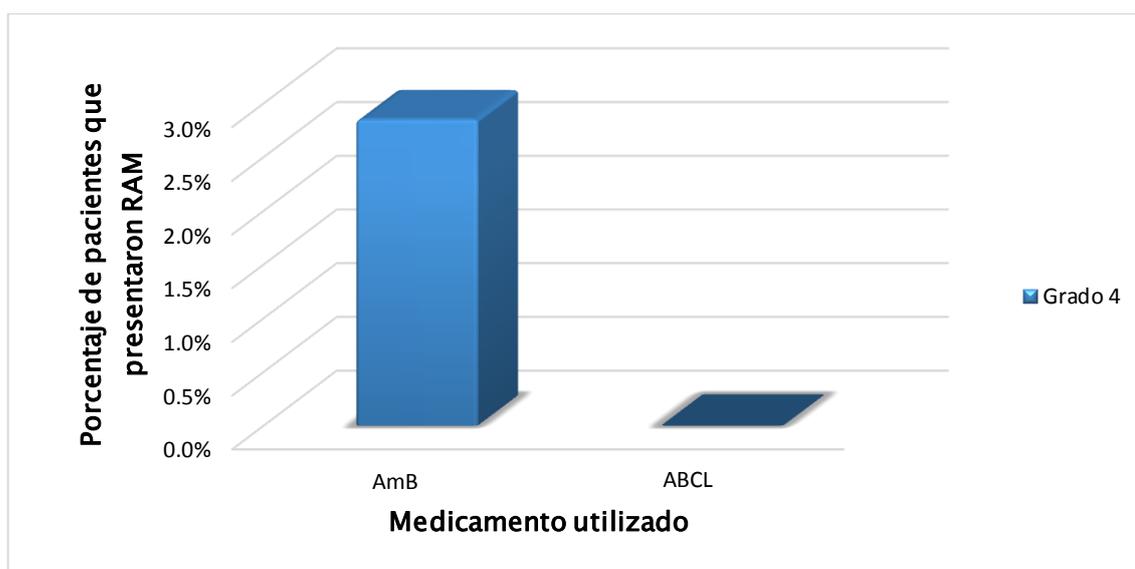


Figura 15. Distribución de los pacientes según el grado de disminución del recuento de neutrófilos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota.: Grado evaluado de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes con enfermedades no hematológicas evaluables. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 15. Disminución del recuento de linfocitos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de RAM*</i>		<i>Total n=44</i>	<i>Odds ratio IC 95% [0.03 - 2,83]</i>	<i>Significan cia</i>
		NO RAM	RAM			
AmB	N° pacientes (%)	25 (71,4%)	10 (28,6%)	35 (100,0%)	0,31	0.517 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	33 (75,0%)	11 (25,0%)	44 (100,0%)		

* RAMs evaluadas en pacientes con enfermedades no hematológicas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†] Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%.

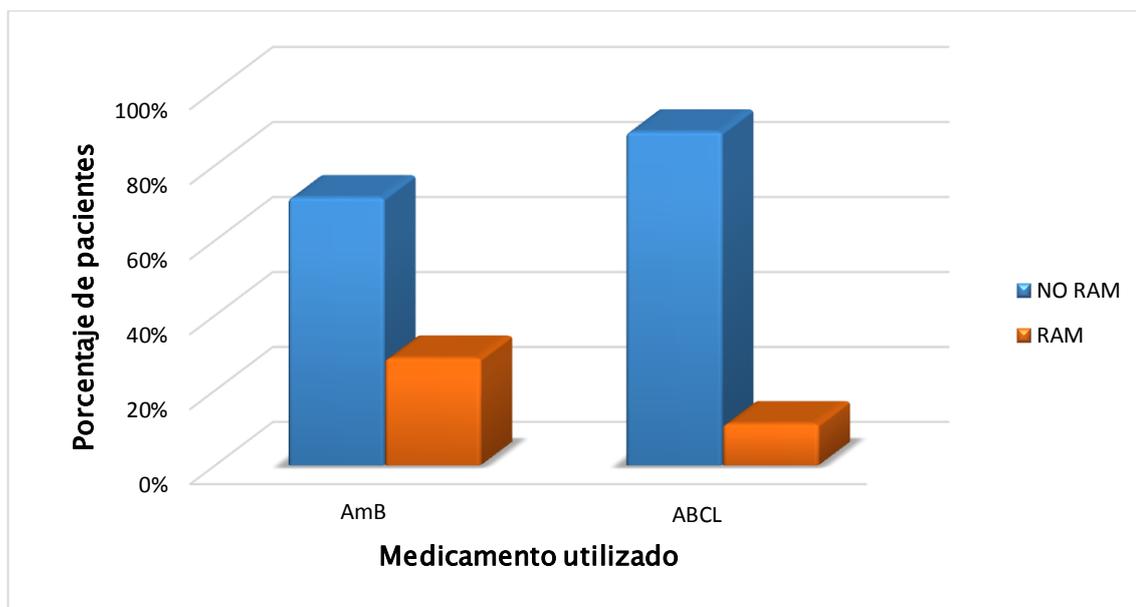


Figura 16. Disminución del recuento de linfocitos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes con enfermedades no hematológicas evaluables.

Tabla 16. Distribución de los pacientes según el grado disminución del recuento de linfocitos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 <0.8-0.5/mm ³]	3 <0.5-0.2/mm ³]	4 <0.2/ mm ³
AmB	Recuento (%)	2 (5,7%)	3 (8,6%)	3 (8,6%)
ABCL	Recuento (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes con enfermedades no hematológicas evaluables.

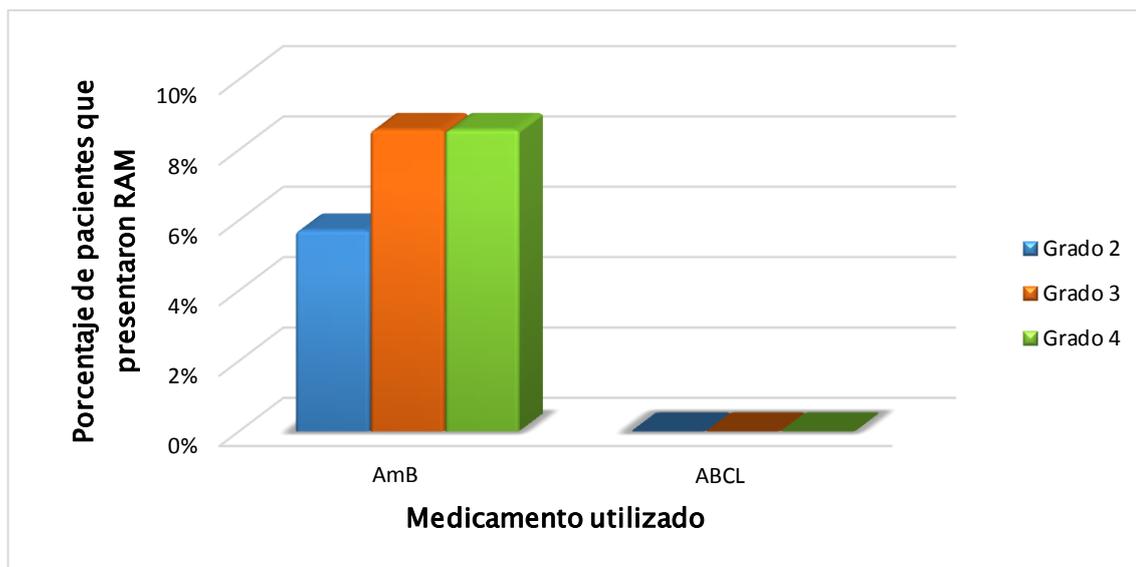


Figura 17. Distribución de los pacientes según el grado disminución del recuento de linfocitos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes no hematológicos evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 17. Disminución del recuento de plaquetas durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de RAM*</i>		<i>Total</i> <i>n=44</i>	<i>Odds</i> <i>ratio</i>	<i>Significan</i> <i>cia</i>
		NO RAM	RAM			
AmB	N° pacientes (%)	24 (68,6%)	11 (31,4%)	35 (100,0%)	0,00	0.131 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	9 (100,0%)	0 (0,0%)	9 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	33 (75,0%)	11 (25,0%)	44 (100,0%)		

* RAMs evaluadas en pacientes con enfermedades no hematológicas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†]Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%.

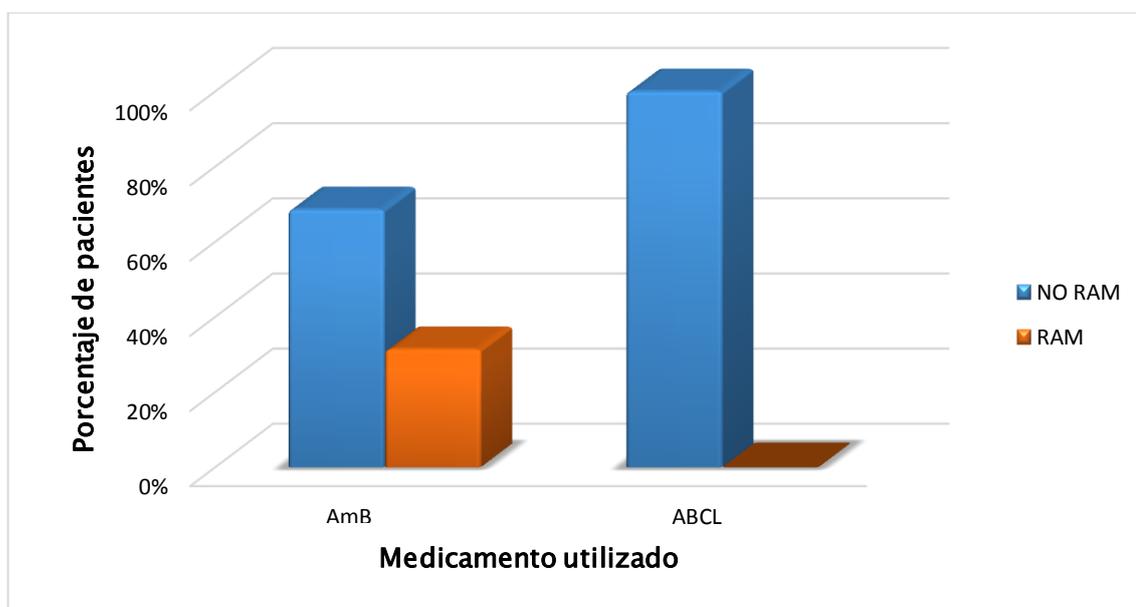


Figura 18. Disminución del recuento de plaquetas durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes con enfermedades no hematológicas evaluables.

Tabla 18. Distribución de los pacientes según el grado de disminución del recuento de plaquetas durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento	Recuento (%)	Grado de RAM*		
		2 <75-50/mm ³]	3 <50-25/mm ³]	4 <25/mm ³
AmB	Recuento (%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)	1 (2,9%)
ABCL	Recuento (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes con enfermedades no hematológicas evaluables.

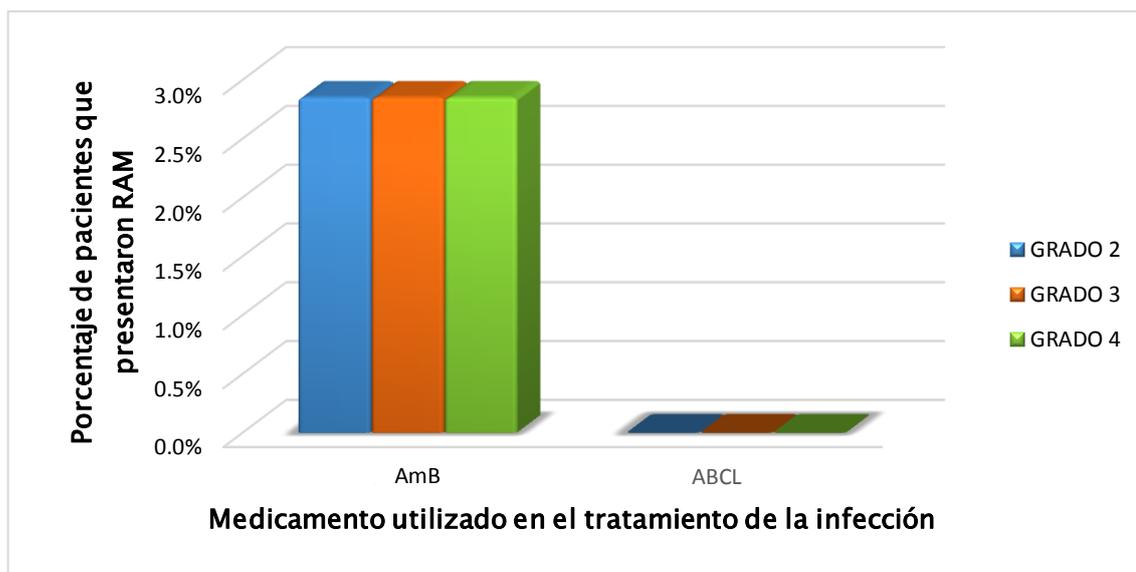


Figura 19. Distribución de los pacientes según el grado de disminución del recuento de plaquetas durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes no hematológicos evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 19. Aumento en el tiempo parcial de trombotina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento	N° pacientes (%)	Presencia de RAM*		Total n=44	Odds ratio IC 95% [0.44 - 6.17]	Significan cia
		NO RAM	RAM			
AmB	N° pacientes (%)	24 (45,3%)	29 (54,7%)	53 (100,0%)	1.65	0.45 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	28 (41,3%)	37 (56,9%)	65 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Todas las RAMs fueron de grado 1.

[†] Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

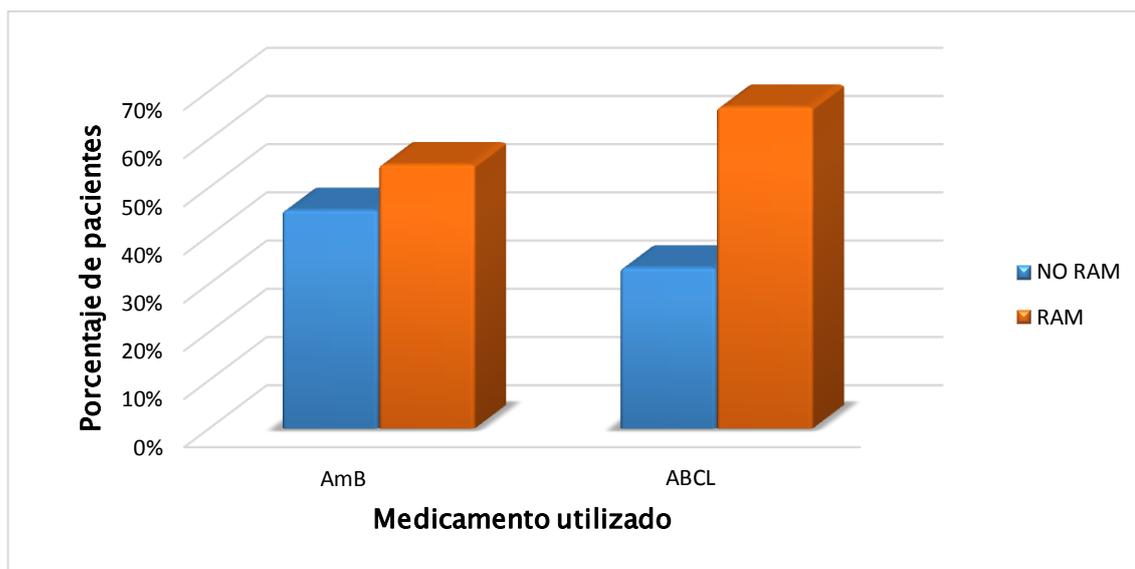


Figura 20. Aumento en el tiempo parcial de trombotina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables

EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A NIVEL PERFIL RENAL

Tabla 20. Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de RAM*</i>		<i>Total n=84</i>	<i>Odds ratio IC 95% [0.087-0.74]</i>	<i>Significa ncia</i>
		<i>NO RAM</i>	<i>RAM</i>			
AmB	N° pacientes (%)	13 (20,3%)	51 (79,7%)	64 (100,0%)	0.25	0.009 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	10 (50,0%)	10 (50,0%)	20 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	23 (27,4%)	61 (72,6%)	84 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†] Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%.

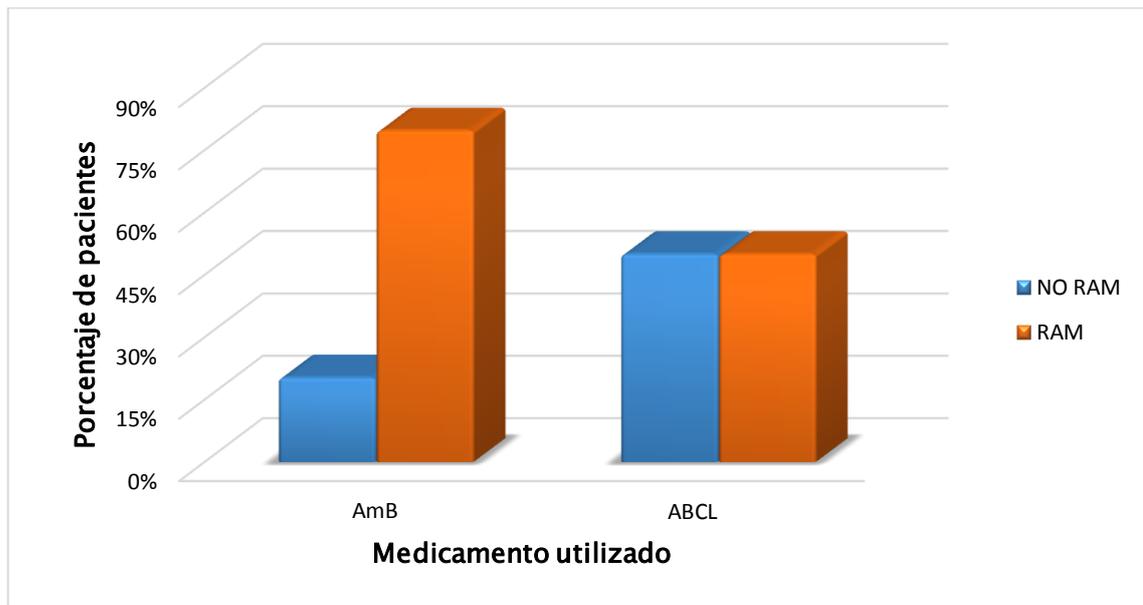


Figura 21. Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 21. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica presentado durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 >1.5*BL - 3.0*BL	3 >3.0*BL - 6.0*BL	4 >6.0*BL
AmB	Recuento (%)	20 (31,3%)	5 (7,89%)	1 (1,6%)
ABCL	Recuento (%)	6 (30,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

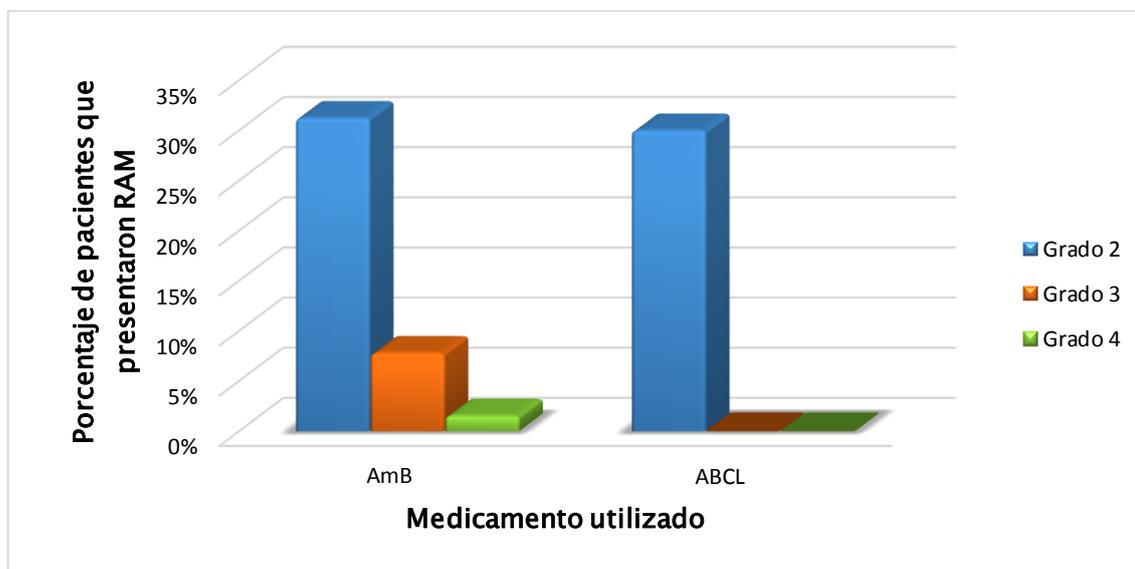


Figura 22. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica presentado durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

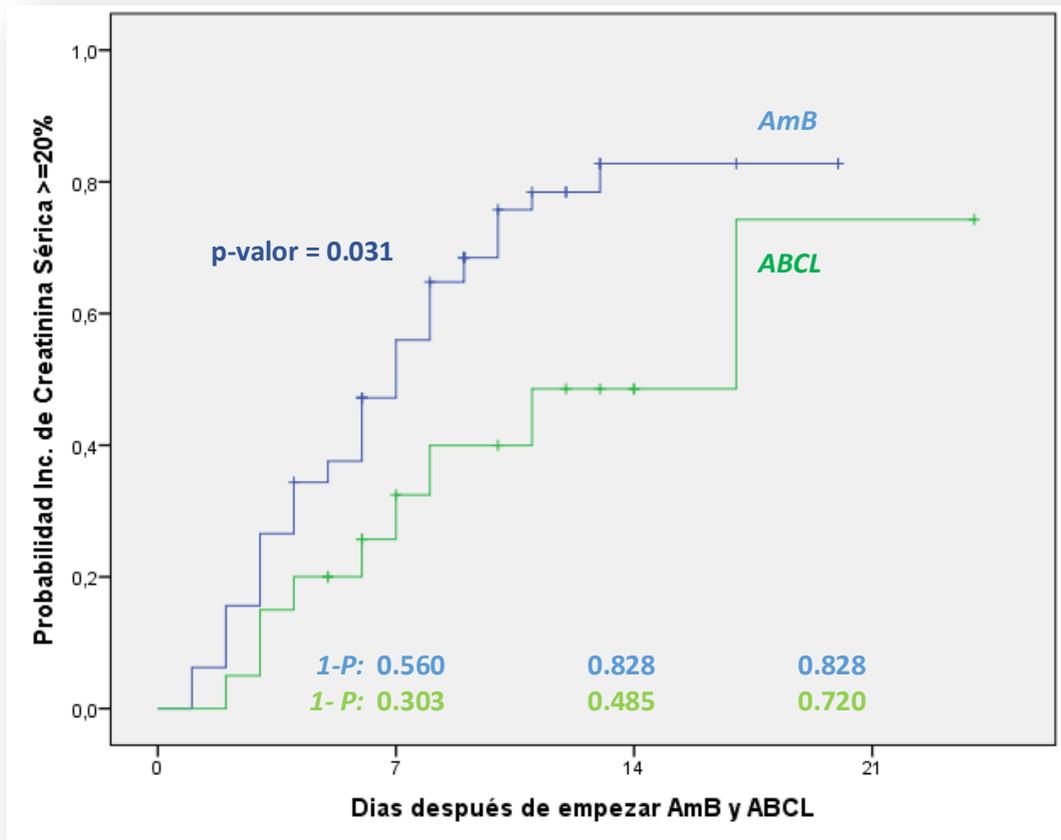


Figura 23. Análisis Kaplan-Meier mostrando la probabilidad de realizar incremento de creatinina sérica mayor igual al 20% después de empezar el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).

Tabla 22. Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

	N° de factores nefrotóxicos	Presencia de RAM*		Total n=84	Odds ratio IC 95%	Significancia
		NO RAM	RAM			
De 0 a 1 factor						
AmB	N° pacientes (%)	6 (30,0%)	14 (70,0%)	20 (100,0%)	0.42 [0.06 - 2.76]	0.62 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)	6 (100,0%)		
De 2 a mas factores						
AmB	N° pacientes (%)	7 (15,9%)	37 (84,1%)	44 (100,0%)	0.18 [0.05 - 0.71]	0.025 [‡]
ABCL	N° pacientes (%)	14 (24,1%)	7 (50,0%)	14 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†] Test exacto estadístico de Fisher, significancia al 95%.

[‡] Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%.

NOTA: Se consideraron factores nefrotóxicos: Vancomicina, Cisplatino, Ciclosporina, Tacrolimus, Amikacina y Colistina.

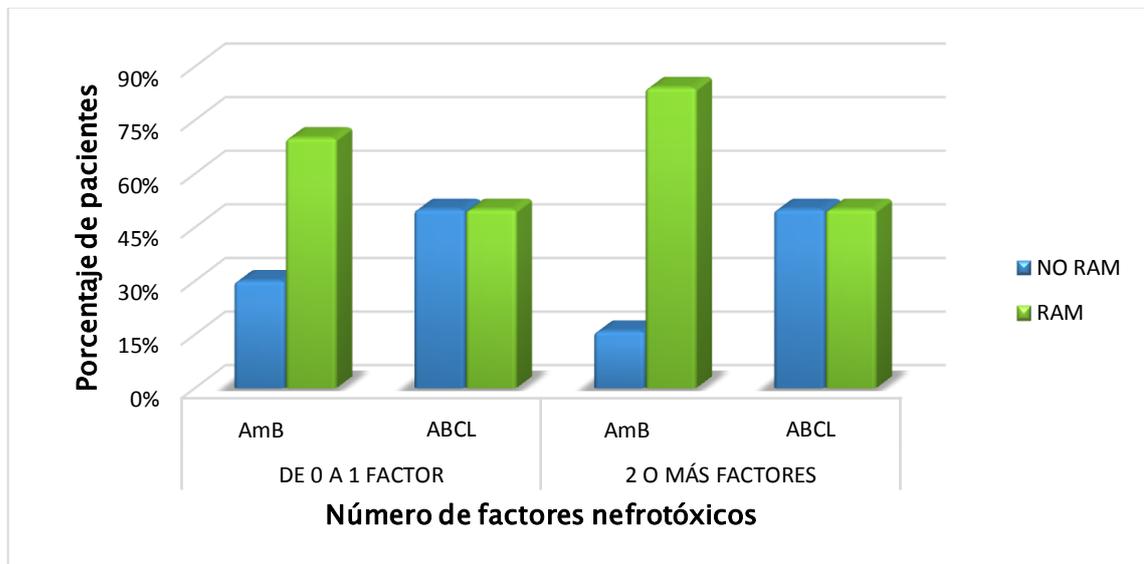


Figura 24. Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

Tabla 23. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

Número de Factores nefrotóxicos / Medicamento	Grado de RAM*		
	2 >1.5*BL - 3.0*BL	3 >3.0*BL - 6.0*BL	4 >6.0*BL
De 0 a 1 factor			
AmB N° pacientes (%)	6 (30,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
De 2 a más factores			
AmB N° pacientes (%)	11 (25,0%)	5 (11,4%)	1 (2,3%)
ABCL N° pacientes (%)	5 (35,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

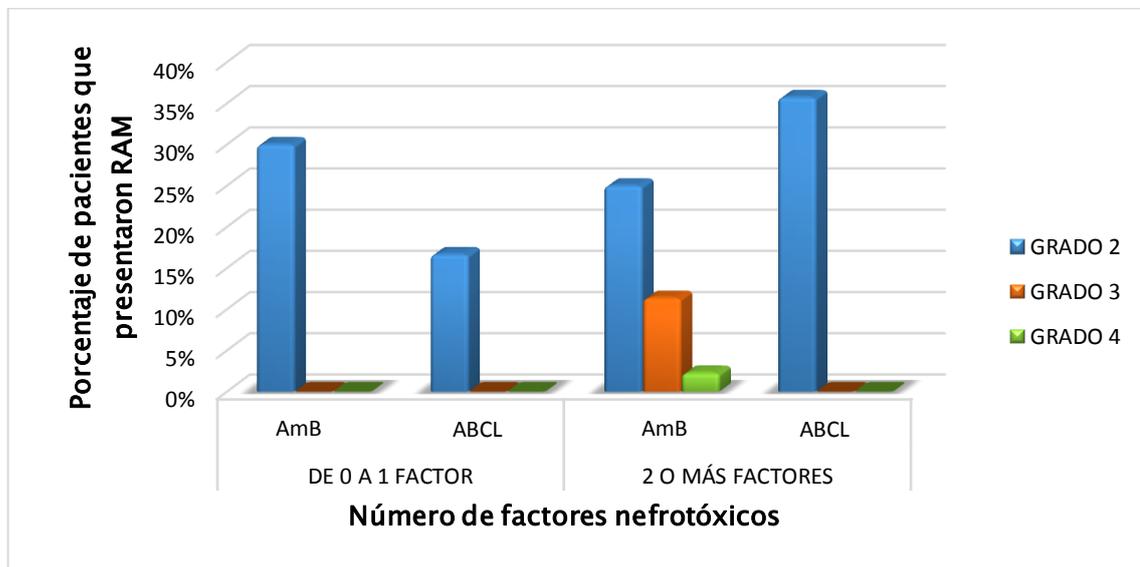


Figura 25. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 24. Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el grado de hidratación por día que recibió el paciente.

Grado de Hidratación cada 24 horas		Presencia de RAM*		Total n=84	Odds ratio	Significan cia
		NO RAM	RAM			
Entre [0 - 1 > L						
AmB	N° pacientes (%)	5 (25,0%)	15 (75,0%)	20 (100,0%)	0.39	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (100,0%)	IC 95% [0.06 - 2.36]	
Entre [1 - 2 > L						
AmB	N° pacientes (%)	7 (24,1%)	22 (75,9%)	29 (100,0%)	0.31	0.327 [‡]
ABCL	N° pacientes (%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)	IC 95% [0.06 - 1.61]	
≥ De 2 L						
AmB	N° pacientes (%)	1 (6,7%)	14 (93,3%)	15 (100,0%)	0.03	0.011 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	4 (66,6%)	2 (33,3%)	6 (100,0%)	IC 95% [0.002 - 0.503]	

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†] Test exacto de Fisher, significancia al 95%.

[‡] Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%.

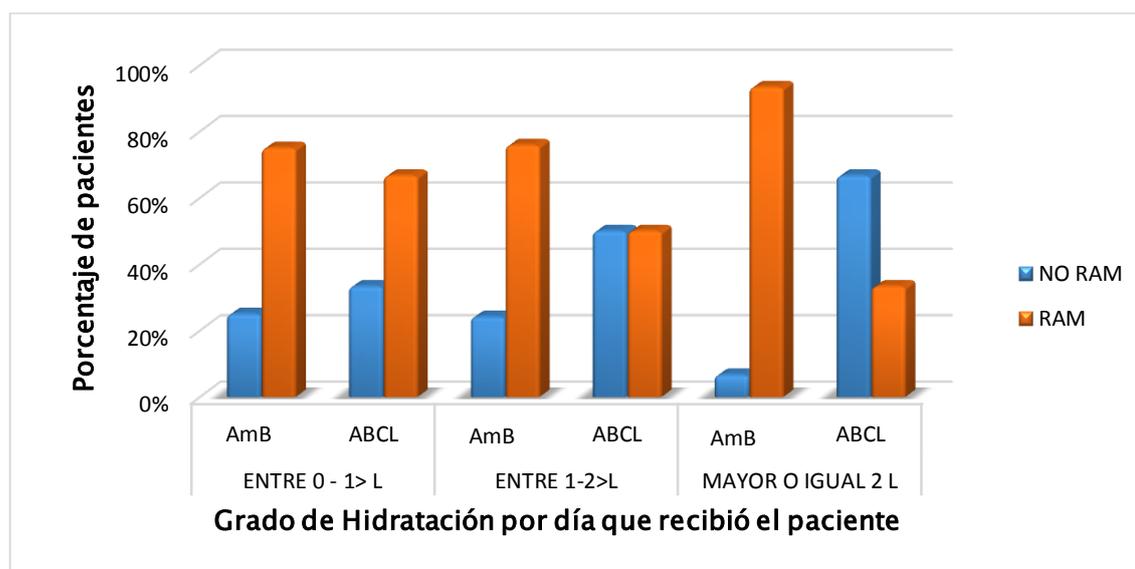


Figura 26. Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el grado de hidratación por día que recibió el paciente.

Tabla 25. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el grado de hidratación por día que recibió el paciente.

Grado de Hidratación cada 24 horas	Grado de RAM*		
	2 >1.5*BL - 3.0*BL	3 >3.0*BL - 6.0*BL	4 >6.0*BL
Entre 0 - 1 L			
AmB N° pacientes (%)	7 (30,0%)	2 (10,0%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Entre 1-2 L			
AmB N° pacientes (%)	6 (24,1%)	2 (6,9%)	1 (3,5%)
ABCL N° pacientes (%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
≥ De 2 L			
AmB N° pacientes (%)	4 (26,67%)	1 (6,67%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

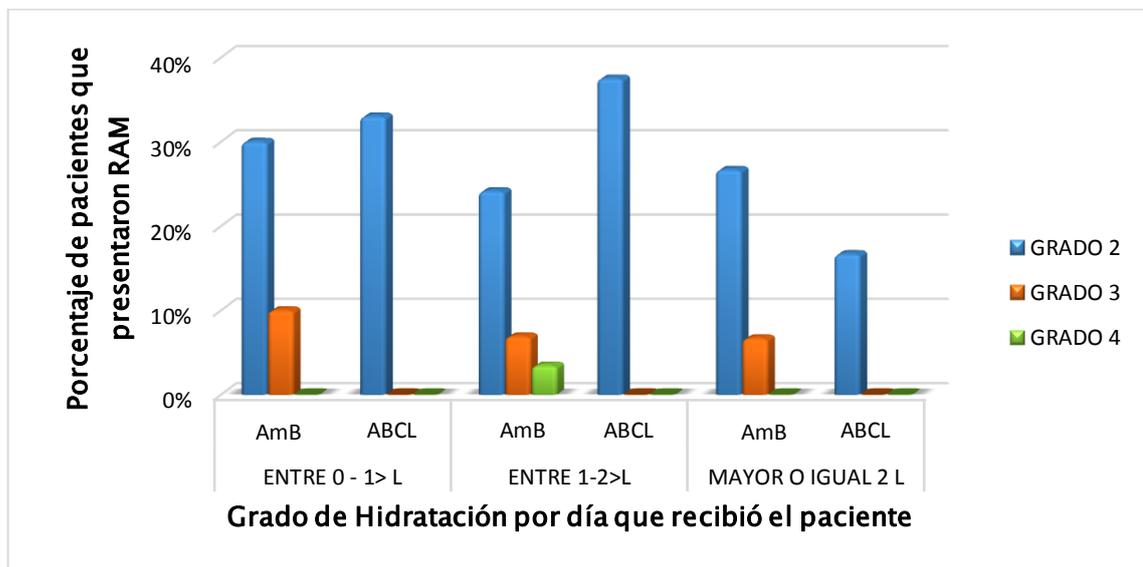


Figura 27. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el grado de hidratación por día que recibió el paciente.

Nota. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 26. Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

<i>Presencia de enfermedad renal</i>		<i>Presencia de RAM*</i>		<i>Total n=84</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>Significancia</i>
		NO RAM	RAM			
Con enfermedad renal						
AmB	N° pacientes (%)	12 (55,2%)	11 (47,8%)	23 (100,0%)	1.09	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	10 (100,0%)	IC 95% [0.24 - 4.81]	
Sin enfermedad renal						
AmB	N° pacientes (%)	1 (2,4%)	40 (75,9%)	41 (100,0%)	0.02	0.001 [‡]
ABCL	N° pacientes (%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	10 (100,0%)	IC 95% [0.002 - 0.259]	

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†] Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%.

[‡] Test exacto estadístico de Fisher, significancia al 95%.

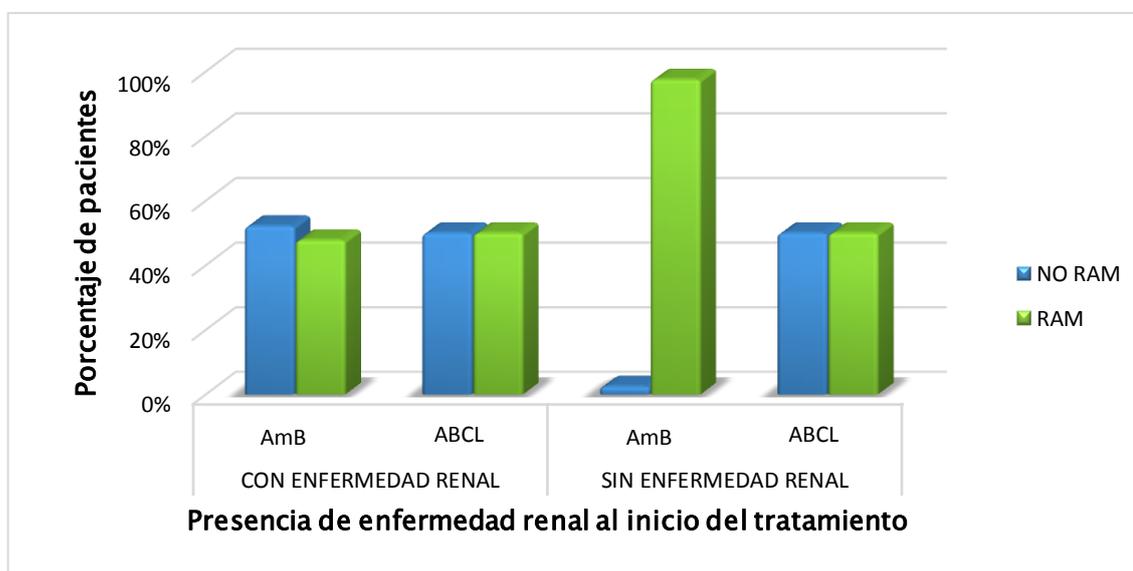


Figura 28. Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 27. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

Presencia de enfermedad renal		Grado de RAM*		
		2 >1.5*BL - 3.0*BL	3 >3.0*BL - 6.0*BL	4 >6.0*BL
Sin enfermedad renal				
AmB	N° pacientes (%)	12 (29,3%)	5 (12,2%)	1 (2,4%)
ABCL	N° pacientes (%)	5 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Con enfermedad renal				
AmB	N° pacientes (%)	5 (21,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

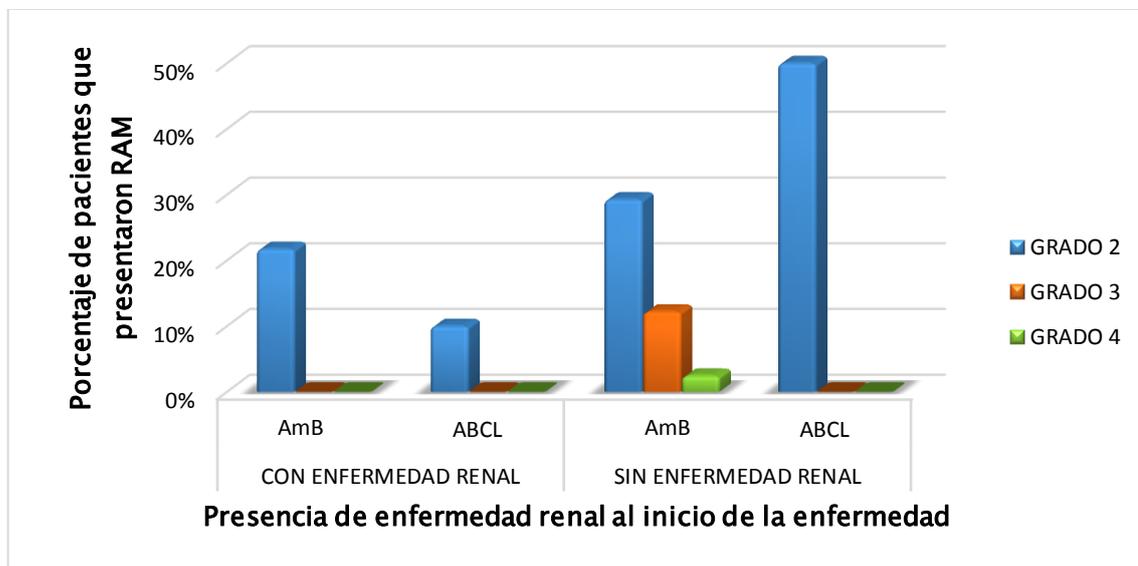


Figura 29. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 28. Aumento de creatinina sérica según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Estadio de la enfermedad renal</i>		<i>Presencia de RAM*</i>		<i>Total n=33</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>Significancia</i>
		<i>NO RAM</i>	<i>RAM</i>			
Enfermedad renal estadio 2						
AmB	N° pacientes (%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)	7 (100,0%)	0.75	1.0 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)	IC 95% [0.03 - 17.50]	
Enfermedad renal estadio 3						
AmB	N° pacientes (%)	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9 (100,0%)	0.53	1.0 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5 (100,0%)	IC 95% [0.05 - 4.91]	
Enfermedad renal estadio 4						
AmB	N° pacientes (%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)	0.46	0.464 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)	IC 95% [0.31 - 206.3]	
Enfermedad renal estadio 5						
AmB	N° pacientes (%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)	0.0	- [‡]
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†] Test exacto estadístico de Fisher, significancia al 95%.

[‡] Faltan datos para poder realizar un correcto análisis estadístico

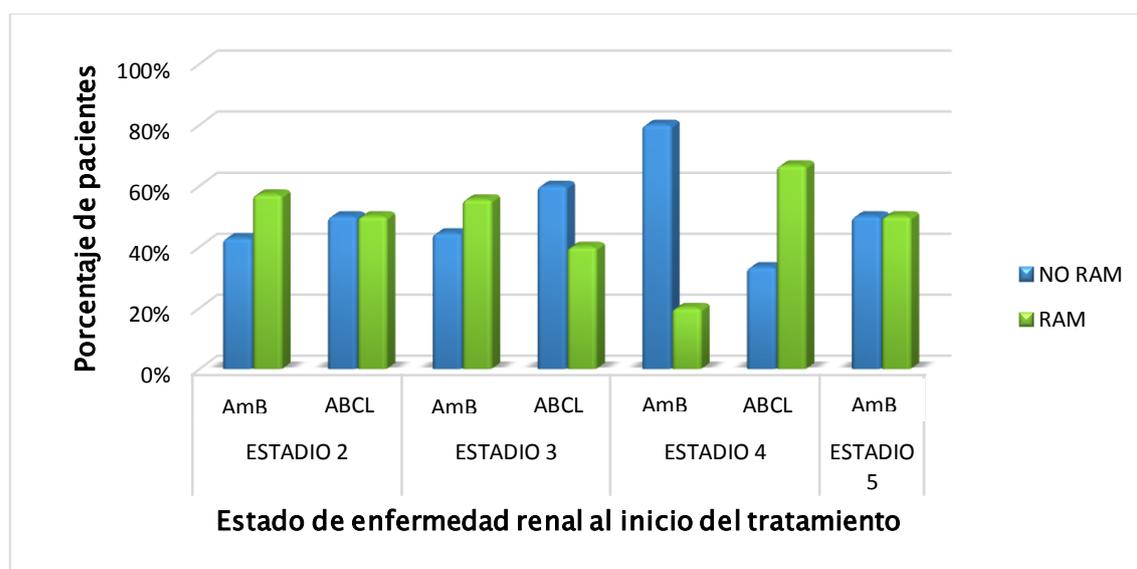


Figura 30. Reacciones adversas presentadas por aumento de creatinina sérica según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Tabla 29. Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Estadio de la enfermedad renal		Grado de RAM*		
		2 >1.5*BL - 3.0*BL	3 >3.0*BL - 6.0*BL	4 >6.0*BL
Enfermedad renal estadio 2				
AmB	N° pacientes (%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Enfermedad renal estadio 3				
AmB	N° pacientes (%)	2 (22,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Enfermedad renal estadio 5				
AmB	N° pacientes (%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

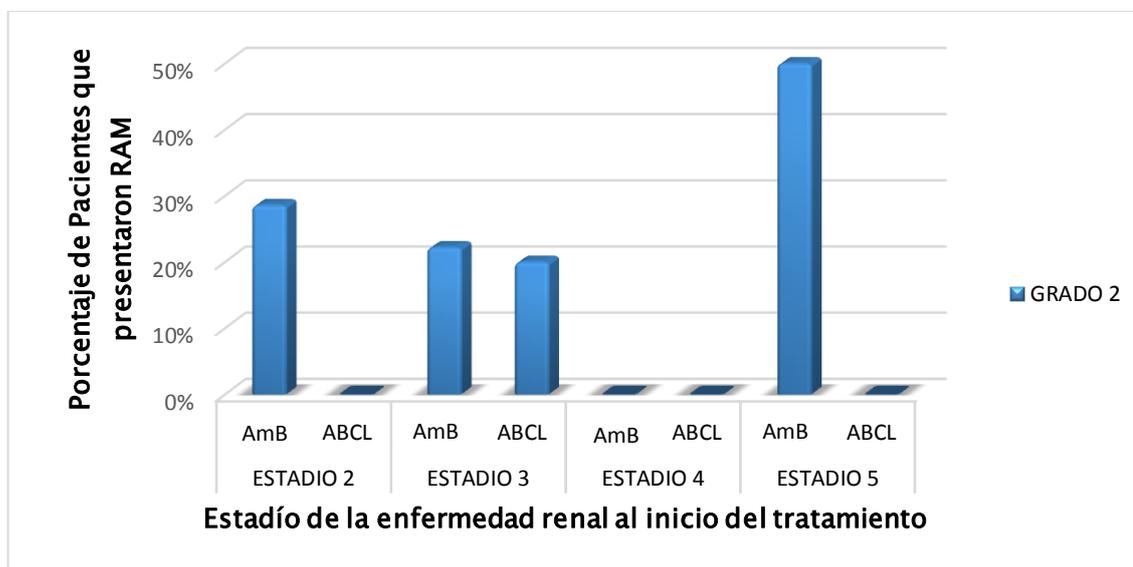


Figura 31. Distribución de los pacientes según el grado de la reacción adversa presentada por aumento de creatinina sérica y el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 30. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de lesión renal aguda*</i>		<i>Total n=84</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>Significancia</i>
		NO	SÍ			
AmB	N° pacientes (%)	38 (59,4%)	26 (40,6%)	64 (100,0%)	0.69	0.393 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	14 (70,0%)	6 (30,0%)	20 (100,0%)	IC 95% [0.17 - 2.72]	
Total	N° pacientes (%)	52 (61,9%)	32 (38,1%)	84 (100,0%)		

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012.

[†] Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%

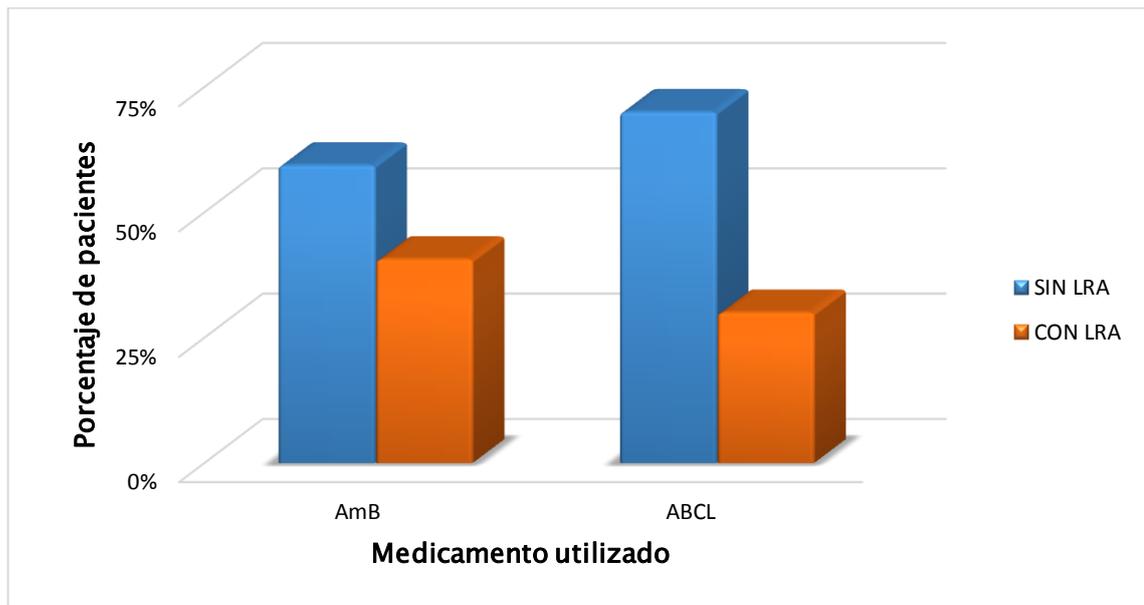


Figura 32. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012 - Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 31. Distribución de los pacientes según el grado de la lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento	Grado de LRA al final del tratamiento con anfotericina *		
	Estadío 1 RIFLE -R	Estadío 2 RIFLE -I	Estadío 3 RIFLE -F
AmB N° pacientes (%)	13 (20,3%)	7 (10,9%)	6 (9,4%)
ABCL N° pacientes (%)	3 (15,0%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney)

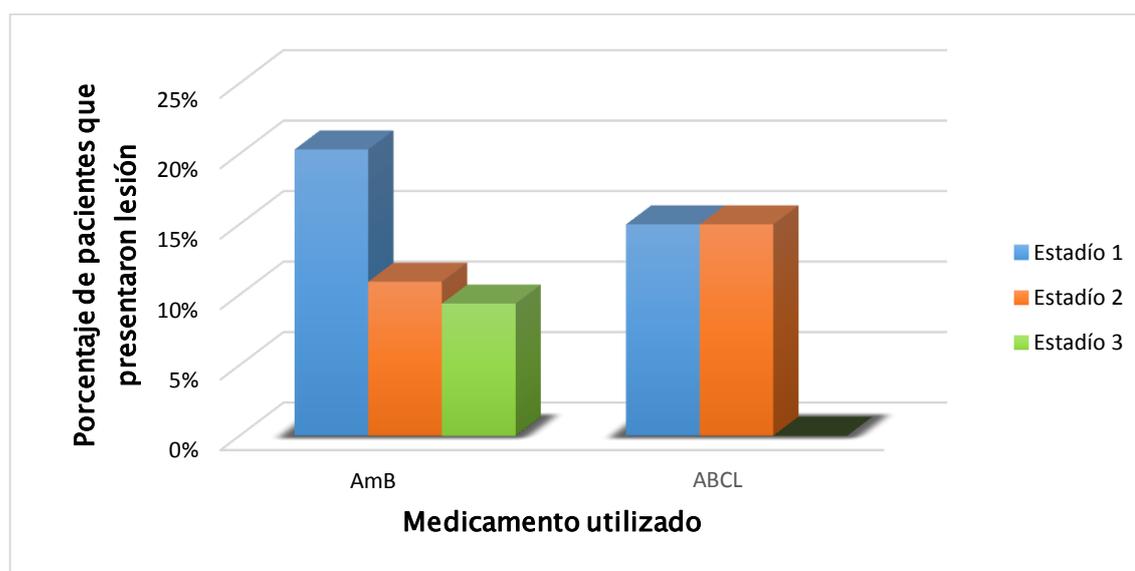


Figura 33. Distribución de los pacientes según el grado de la lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney) - los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina.

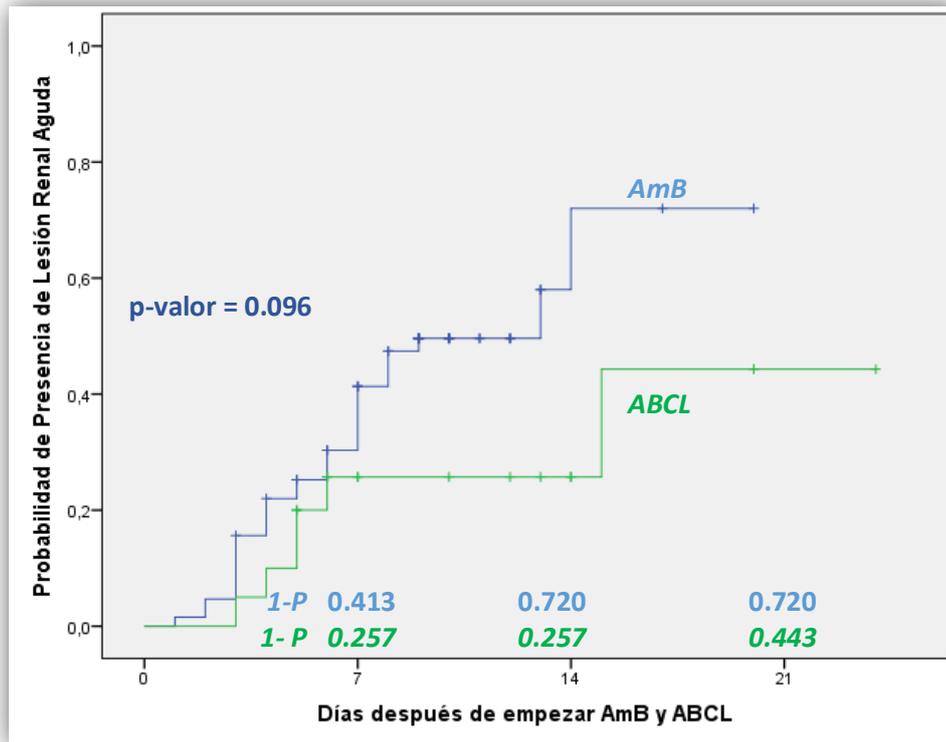


Figura 34. Análisis Kaplan-Meier mostrando la probabilidad de realizar lesión renal aguda después de empezar el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Tabla 32. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

N° de factores nefrotóxicos	Presencia de Lesión Renal Aguda*		Total n=84	Odds ratio	Significancia
	SÍ	NO			
De 0 a 1					
AmB N° pacientes (%)	6 (30,0%)	14 (70,0%)	20 (100,0%)	0.46	1 [†] [0.04 - 4.89]
ABCL N° pacientes (%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (100,0%)	IC 95%	
De 2 a más					
AmB N° pacientes (%)	20 (45,5%)	24 (54,5%)	44 (100,0%)	0.66	0.52 [‡] [0.19 - 2.31]
ABCL N° pacientes (%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (100,0%)	IC 95%	

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012.

[†] Test exacto estadístico de Fisher, significancia al 95%.

[‡] Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%.

NOTA: Se consideraron factores nefrotóxicos: Vancomicina, Cisplatino, Ciclosporina, Tacrolimus, Amikacina, Colistina.

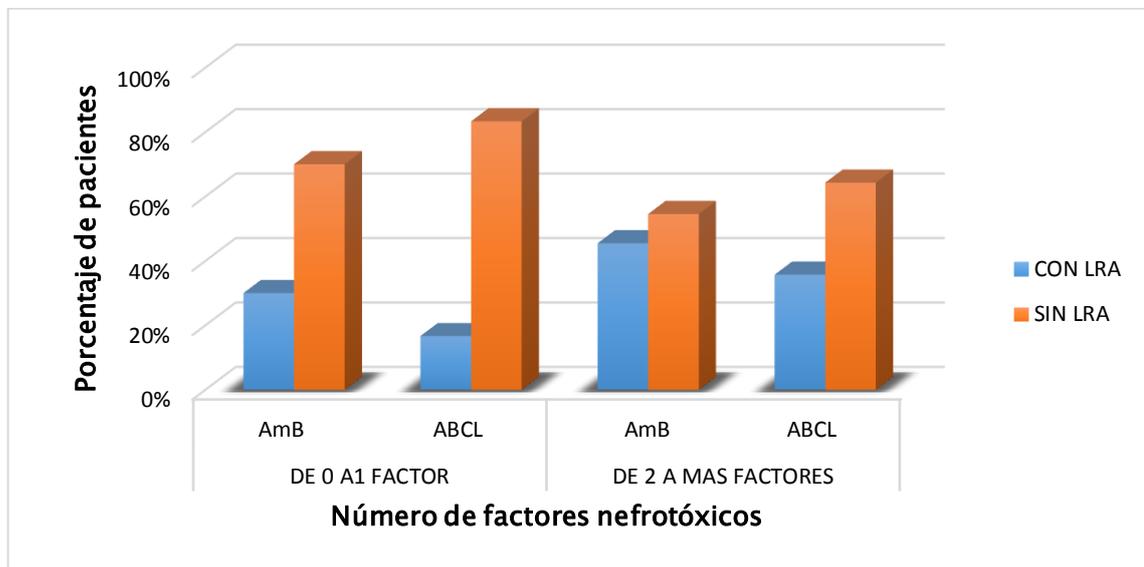


Figura 35. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

Nota: Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 33. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

Número de Factores nefrotóxicos / Medicamento	Grado de LRA al final del tratamiento con anfotericina *		
	Estadío 1 RIFLE -R	Estadío 2 RIFLE -I	Estadío 3 RIFLE -F
De 0 a 1 factor			
AmB N° pacientes (%)	3 (15,0%)	3 (15,0%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
De 2 a más factores			
AmB N° pacientes (%)	10 (22,7%)	4 (9,1%)	6 (13,6%)
ABCL N° pacientes (%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney)

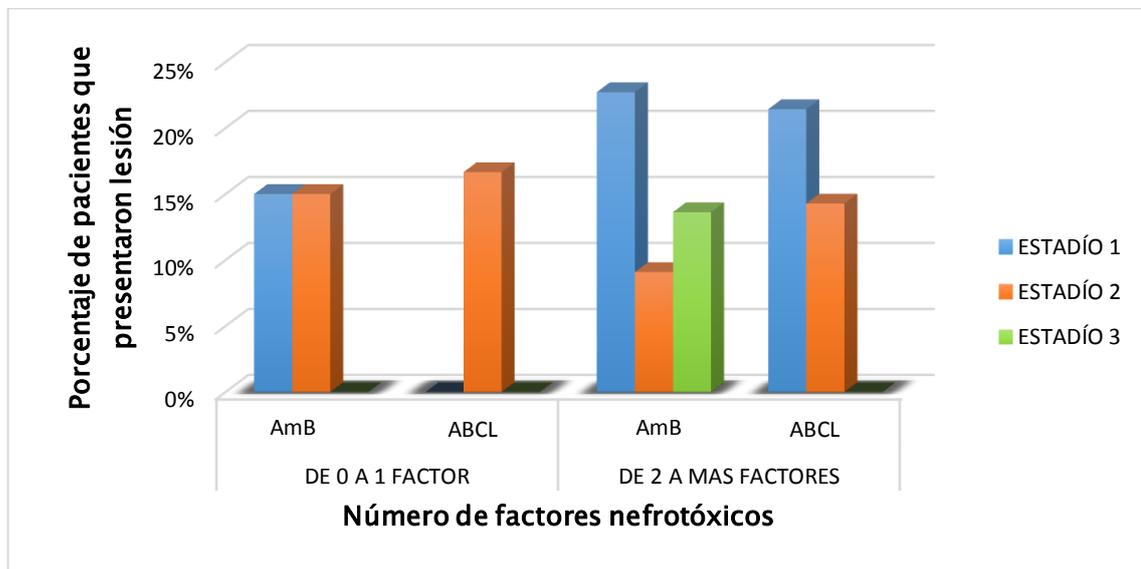


Figura 36. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

Nota: Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina.

Tabla 34. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el grado de hidratación por día que recibió el paciente.

Grado de Hidratación cada 24 horas		Presencia de Lesión Renal Aguda*		Total n=84	Odds ratio	Significan cia
		SÍ	NO			
Entre [0 - 1 > L						
AmB	N° pacientes (%)	9 (45,0%)	11 (55,0%)	20 (100,0%)	0.61 IC 95% [0.09 - 4.13]	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (100,0%)		
Entre [1 - 2 > L						
AmB	N° pacientes (%)	12 (25,9%)	17 (74,1%)	29 (100,0%)	0.85 IC 95% [0.16 - 4.25]	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (100,0%)		
≥ De 2 L						
AmB	N° pacientes (%)	5 (33,3%)	10 (66,7%)	15 (100,0%)	0.4 IC 95% [0.03 - 4.41]	0.623 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (100,0%)		

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney)

[†]Test exacto de Fisher, significancia al 95%

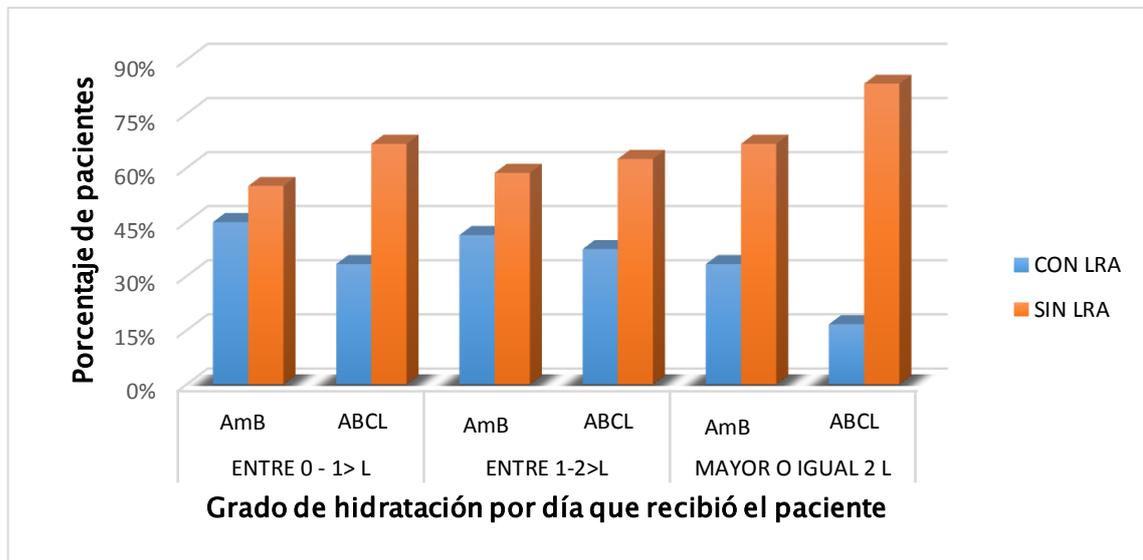


Figura 37. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el grado de hidratación por día que recibió el paciente.

Nota: La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012 - Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 35. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el grado de hidratación por día que recibió el paciente.

Grado de hidratación cada 24 horas	Grado de LRA al final del tratamiento con anfotericina *		
	Estadio 1 RIFLE -R	Estadio 2 RIFLE -I	Estadio 3 RIFLE -F
ENTRE 0 - 1 L			
AmB N° pacientes (%)	5 (25,0%)	2 (10,0%)	2 (10,0%)
ABCL N° pacientes (%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
ENTRE 1-2 L			
AmB N° pacientes (%)	4 (13,8%)	5 (17,2%)	3 (10,3%)
ABCL N° pacientes (%)	1 (12,5%)	2 (25,0%)	0 (0,0%)
≥ DE 2 L			
AmB N° pacientes (%)	4 (26,7%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)
ABCL N° pacientes (%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney)

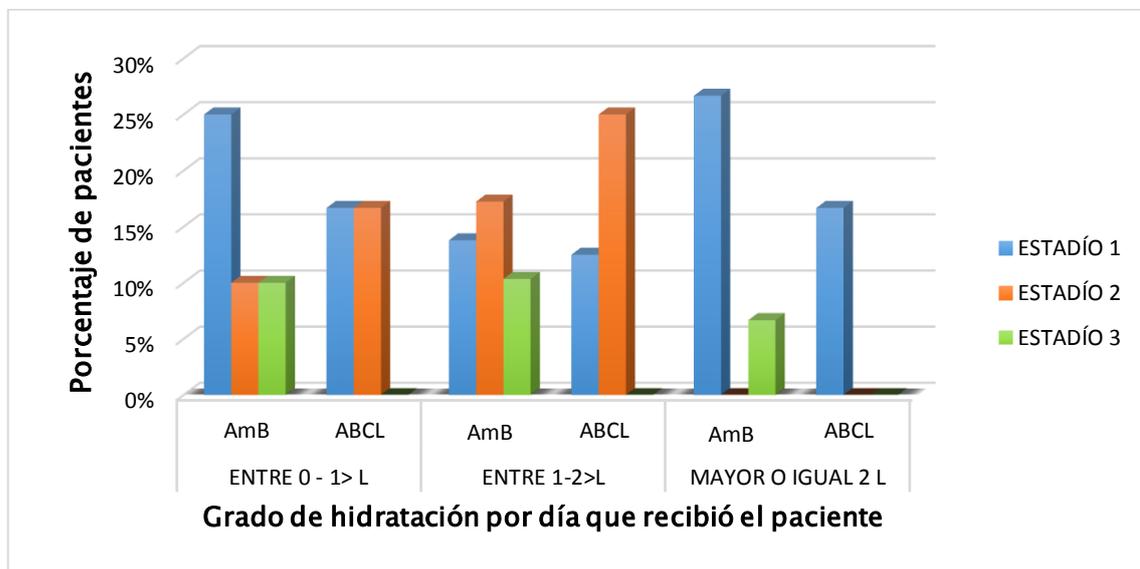


Figura 38. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el grado de hidratación por día que recibió el paciente.

Nota: La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney).

Tabla 36. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

Presencia de enfermedad renal		Presencia de Lesión Renal Aguda*		Total n=84	Odds ratio	Significancia
		NO	SÍ			
Con enfermedad renal						
AmB	N° pacientes (%)	7 (30,4%)	16 (69,6%)	23 (100,0%)	0.25	0,41 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	1 (10,0%)	9 (90,0%)	10 (100,0%)	IC 95% [0.02 - 2.40]	
Sin enfermedad renal						
AmB	N° pacientes (%)	19 (53,7%)	22 (46,3%)	41 (100,0%)	1.15	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	5 (50,0%)	5 (50,0%)	8 (100,0%)	IC 95% [0.29 - 4.61]	

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney).

[†]Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%.

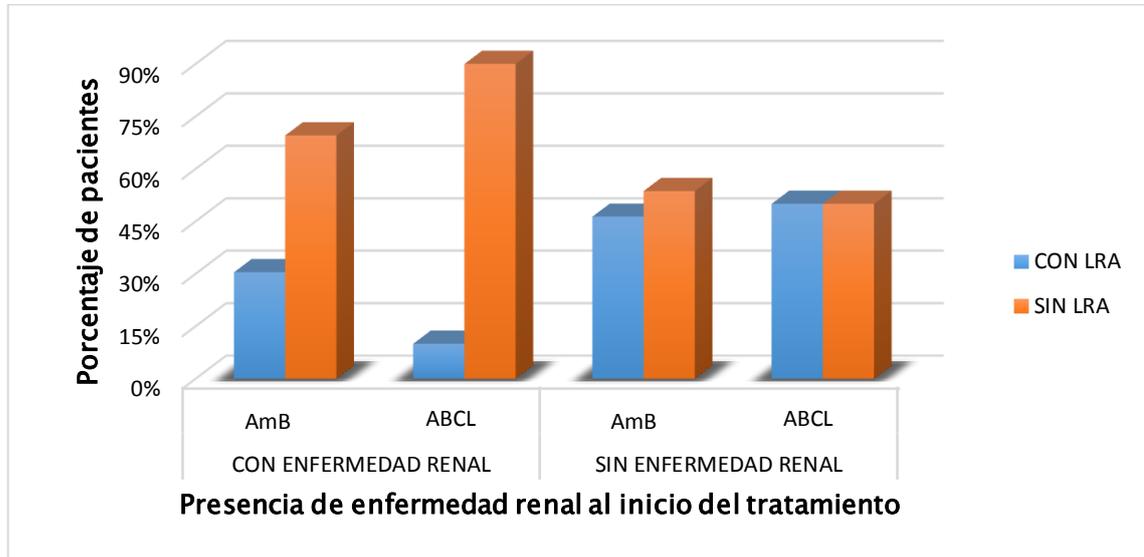


Figura 39. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

Nota: La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012 - Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 37. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

Presencia de enfermedad renal	Grado de LRA al final del tratamiento con anfotericina *		
	Estadío 1 RIFLE -R	Estadío 2 RIFLE -I	Estadío 3 RIFLE -F
SIN ENFERMEDAD RENAL			
AmB N° pacientes (%)	7 (17,1%)	6 (14,6%)	6 (14,6%)
ABCL N° pacientes (%)	2 (20,0%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)
CON ENFERMEDAD RENAL			
AmB N° pacientes (%)	6 (26,1%)	1 (4,4%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney).

† Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%.

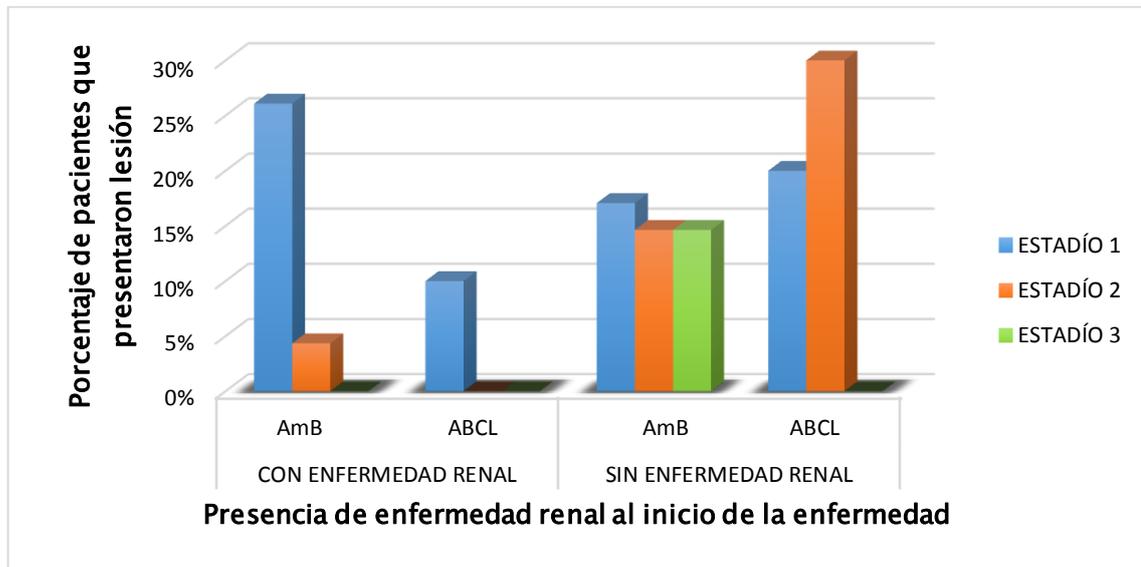


Figura 40. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

Nota: La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney) - los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina.

Tabla 38. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

<i>Estadio de la enfermedad renal</i>		<i>Presencia de Lesión Renal Aguda*</i>		<i>Total n=33</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>Significancia</i>
		<i>SÍ</i>	<i>NO</i>			
Enfermedad renal estadio 2						
AmB	N° pacientes (%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (100,0%)	0.0	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (100,0%)		
Enfermedad renal estadio 3						
AmB	N° pacientes (%)	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100,0%)	0.5 IC 95% [0.03 - 6.68]	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (100,0%)		
Enfermedad renal estadio 4						
AmB	N° pacientes (%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5 (100,0%)	0.0	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)		
Enfermedad renal estadio 5						
AmB	N° pacientes (%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)	0.0	‡
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		

* La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney).

[†]Test exacto estadístico de Fisher, significancia al 95%.

[‡]Faltan datos para poder realizar un correcto análisis estadístico

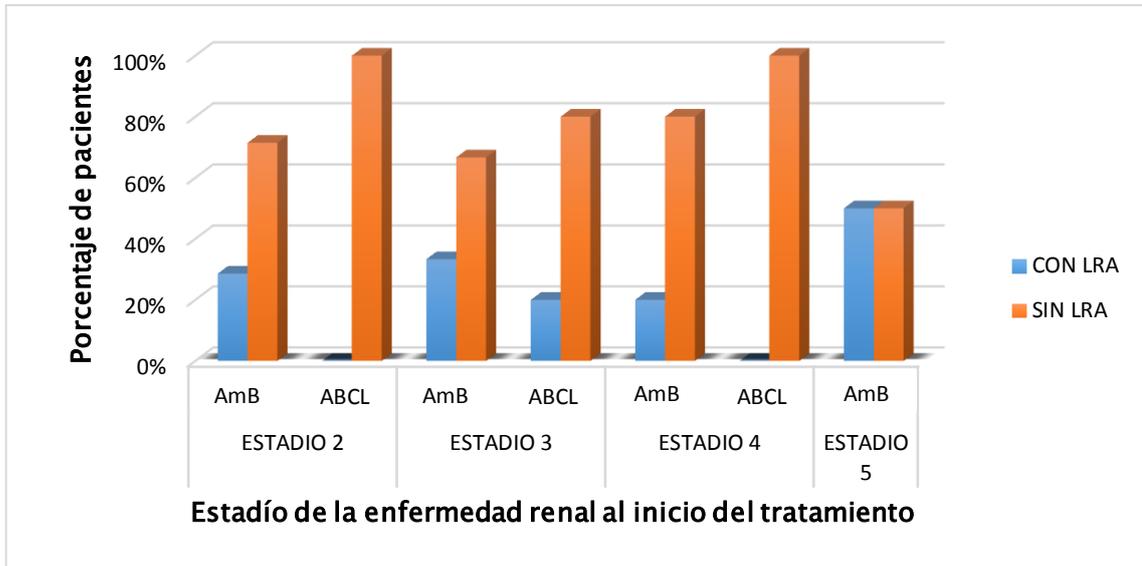


Figura 41. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento.

Tabla 39. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda y el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento	Grado de LRA al final del tratamiento con anfotericina*		
	Estadio 1 RIFLE -R	Estadio 2 RIFLE -I	Estadio 3 RIFLE - F
ENF. RENAL ESTADIO 2			
AmB N° pacientes (%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ENF. RENAL ESTADIO 3			
AmB N° pacientes (%)	3 (33,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ENF. RENAL ESTADIO 4			
AmB N° pacientes (%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ENF. RENAL ESTADIO 5			
AmB N° pacientes (%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL N° pacientes (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

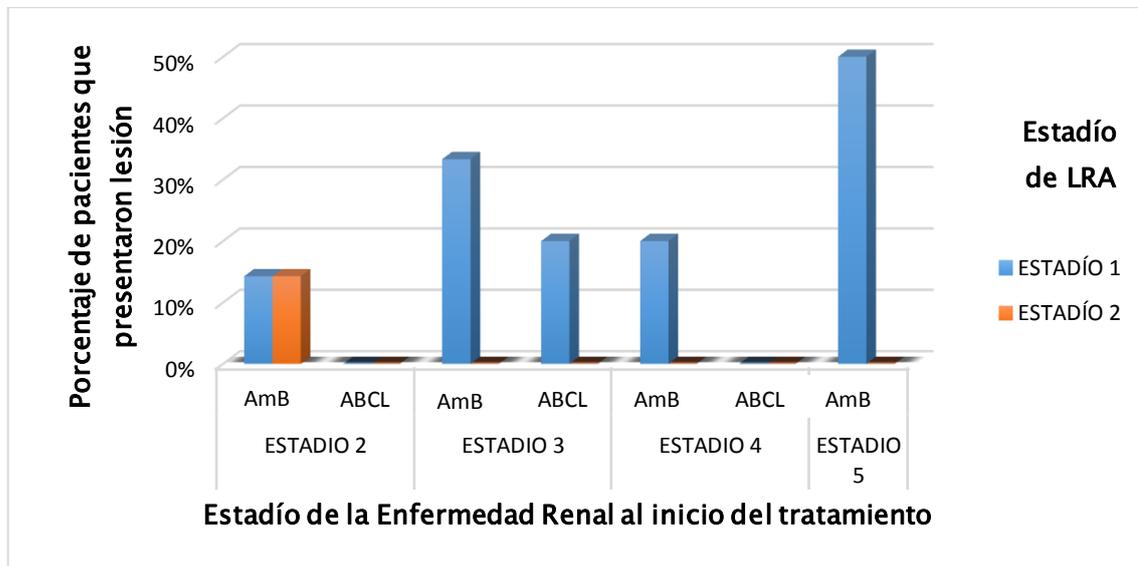


Figura 42. Distribución de los pacientes según el grado de la lesión renal aguda y el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: La lesión renal aguda fue definida según lo dispuesto por las Guías de Práctica Clínica para la Lesión Renal Aguda KDIGO 2012: Escala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney) - los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina.

Tabla 40. Disminución de los niveles de potasio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento	N° pacientes (%)	Presencia de Reacción Adversa*		Total n=84	Odds ratio IC 95% [0.19 - 1.57]	Significancia
		NO RAM	RAM			
AmB	N° pacientes (%)	16 (25,4%)	47 (74,6%)	63 (100,0%)	0.55	0.265 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	21 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	24 (28,6%)	60 (71,4%)	84 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†]Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

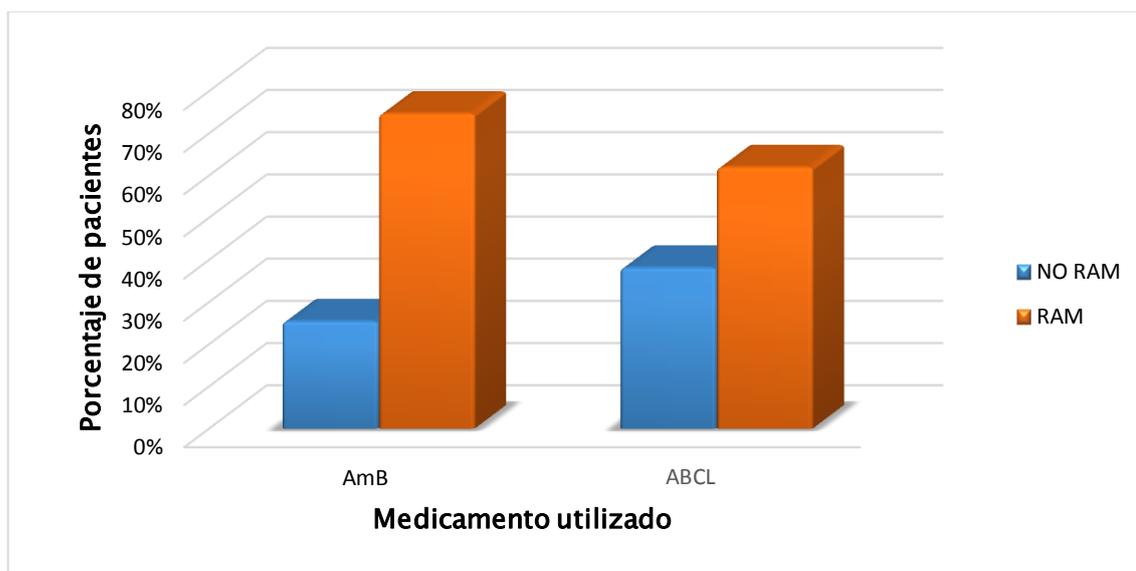


Figura 43. Disminución de los niveles de potasio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 41. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de potasio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 -	3 <3 - 2.5 mmol/L	4 <2.5 mmol/L
AmB	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	19 (30,1%)	20 (31,8%)
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	2 (9,5%)	8 (38,1%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

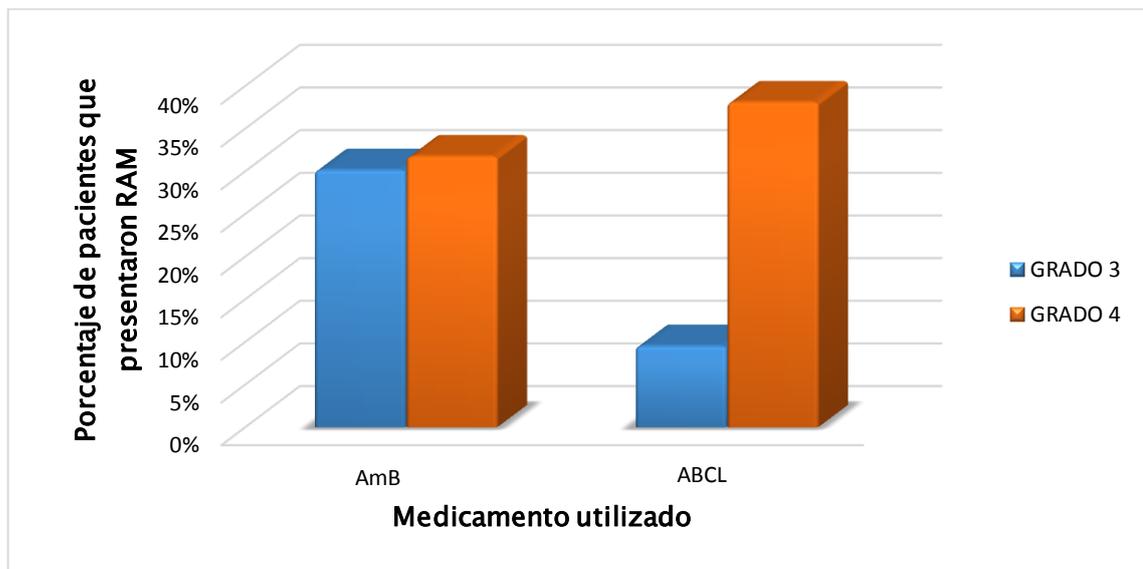


Figura 44. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de potasio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 42. Disminución de los niveles de fósforo durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de Reacción Adversa*</i>		<i>Total n=62</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>Significancia</i>
		<i>NO RAM</i>	<i>RAM</i>			
AmB	N° pacientes (%)	27 (52,9%)	24 (47,1%)	51 (100,0%)	0.42	0.387 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11 (100,0%)	IC 95% [0.10 - 1.77]	
Total	N° pacientes (%)	35 (56,5%)	27 (43,5%)	62 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*.

[†] Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%

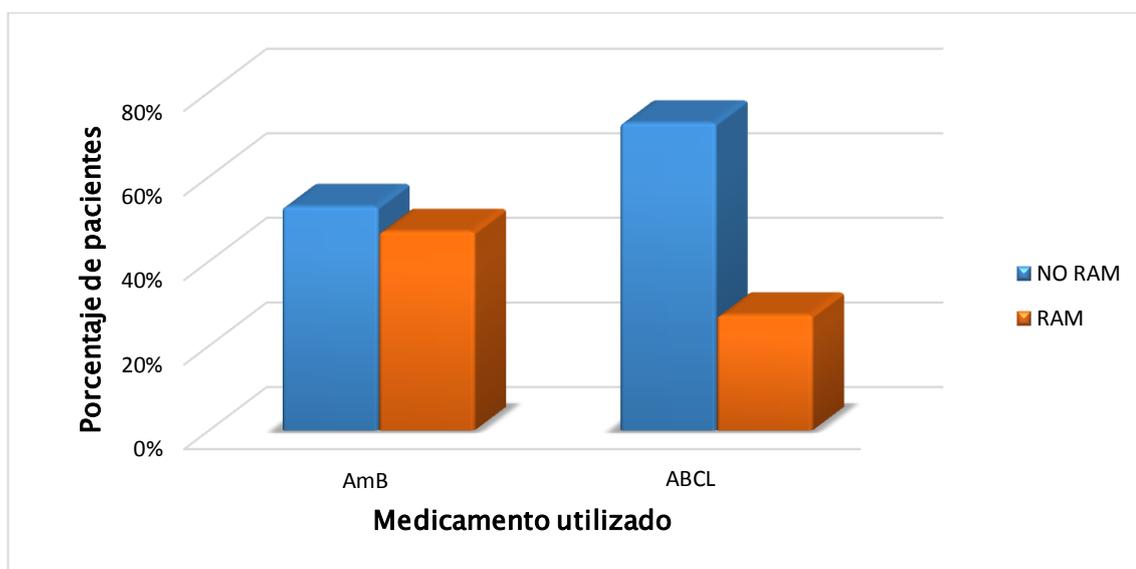


Figura 45. Disminución de los niveles de fósforo durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 43. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de fósforo durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 <2.5 - 2.0 mmol/L	3 <2.0 - 1.0 mmol/L	4 <1.0 mmol/L
AmB	N° pacientes (%)	7 (13,7%)	7 (13,7%)	3 (5,9%)
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

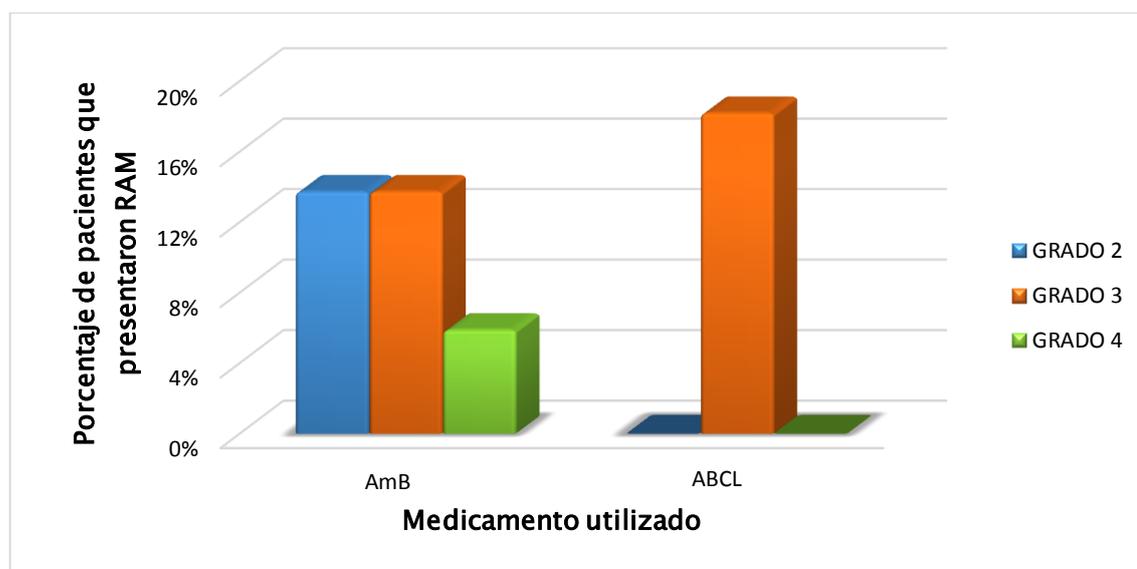


Figura 46. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de fósforo durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 44. Disminución de los niveles de magnesio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de Reacción Adversa*</i>		<i>Total n=72</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>Significancia</i>
		<i>NO RAM</i>	<i>RAM</i>			
AmB	N° pacientes (%)	38 (63,3%)	22 (36,7%)	60 (100,0%)	OR 1.2 IC 95% [0.34 - 4.35]	1†
ABCL	N° pacientes (%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	45 (62,5%)	27 (37,5%)	72 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03

† Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%

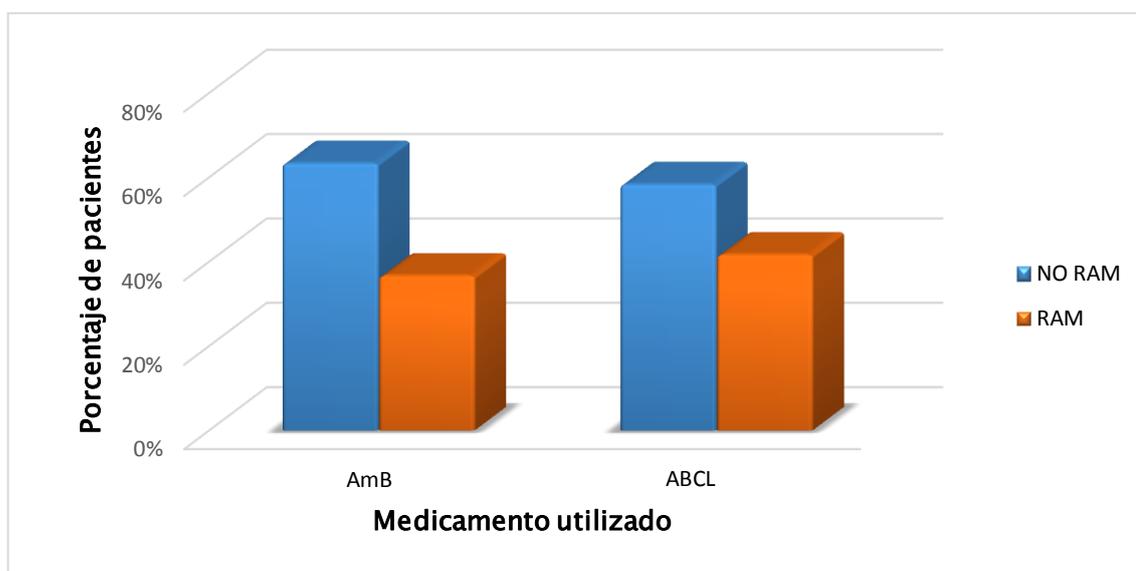


Figura 47. Disminución de los niveles de magnesio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 45. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de magnesio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 <2.5 - 2.0 mmol/L	3 <2.0 - 1.0 mmol/L	4 <1.0 mmol/L
AmB	N° pacientes (%)	12 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

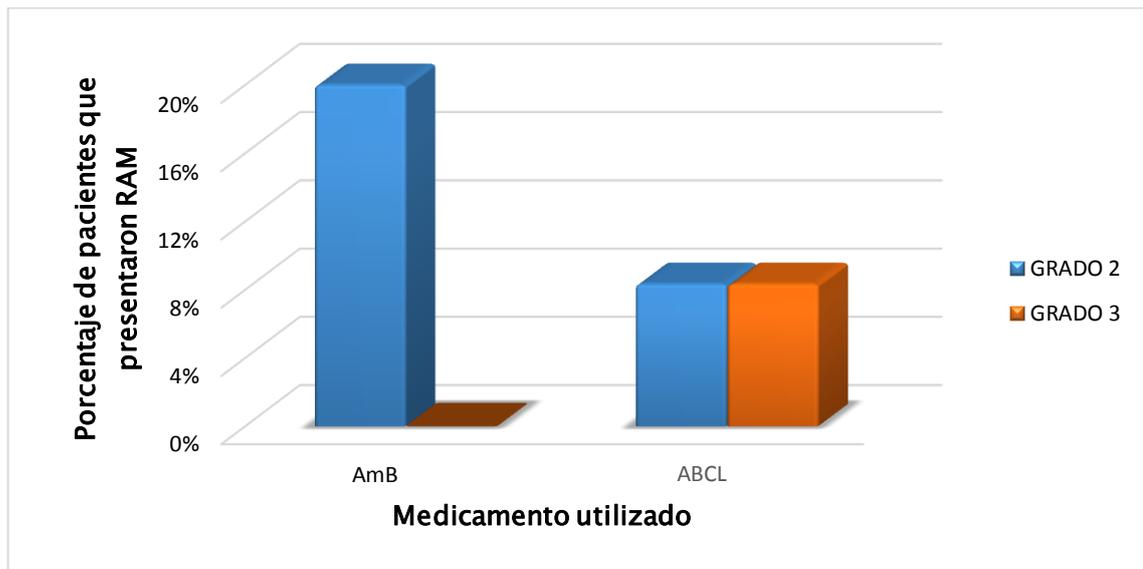


Figura 48. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de magnesio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 46. Disminución de los niveles de calcio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de Reacción Adversa*</i>		<i>Total n=72</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>Significancia</i>
		<i>NO RAM</i>	<i>RAM</i>			
AmB	N° pacientes (%)	29 (49,1%)	30 (50,9%)	59 (100,0%)	1.30	0.82 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	13 (100,0%)	IC 95% [0.34 - 4.85]	
Total	N° pacientes (%)	34 (47,2%)	38 (52,8%)	72 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*.

[†] Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

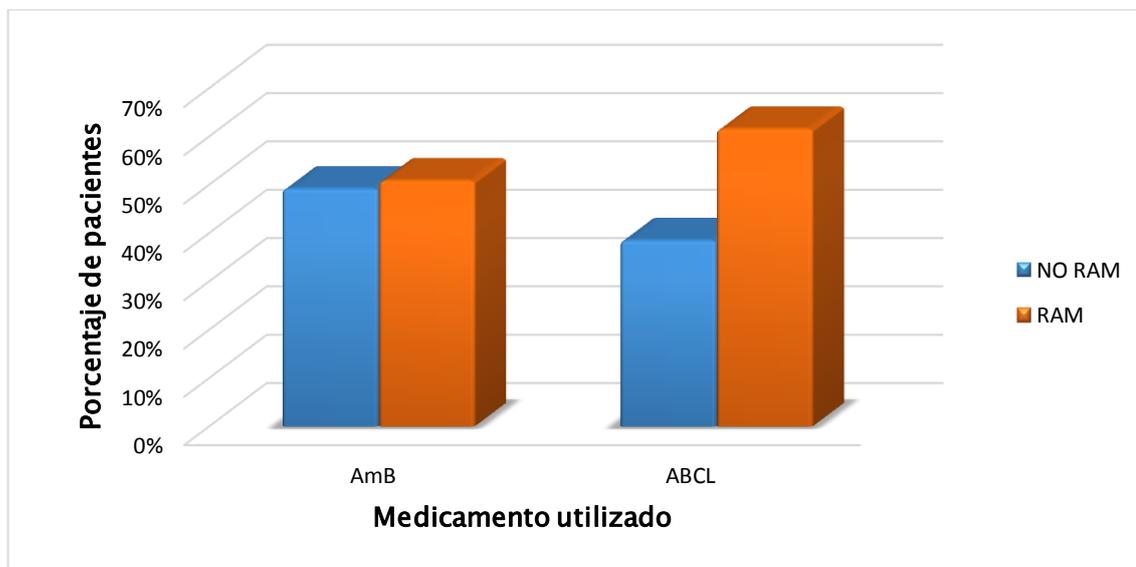


Figura 49. Disminución de los niveles de calcio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03*. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 47. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de calcio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 <4 - 3.5 mEq/L	3 <3.5 - 3 mEq/L	4 <3 mEq/L
AmB	N° pacientes (%)	20 (33,9%)	7 (11,9%)	2 (3,4%)
ABCL	N° pacientes (%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

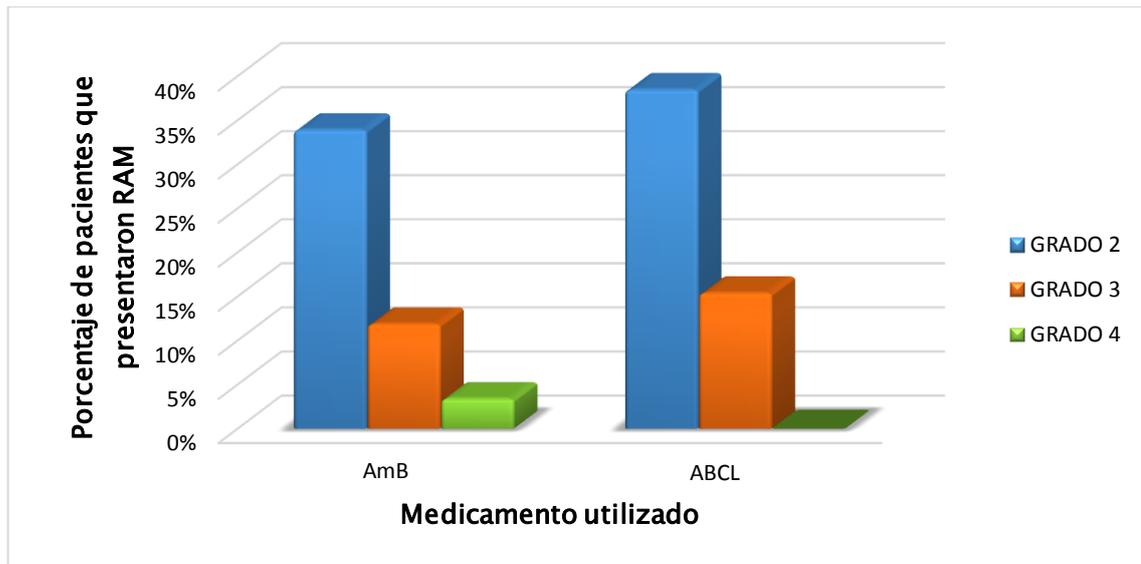


Figura 50. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de calcio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

EVALUACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A NIVEL DE PERFIL HEPÁTICO

Tabla 48. Elevación de los niveles de bilirrubina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Medicamento</i>		<i>Presencia de Reacción Adversa*</i>		<i>Total n=72</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>Significancia</i>
		<i>NO RAM</i>	<i>RAM</i>			
AmB	N° pacientes (%)	24 (46,2%)	28 (53,8%)	52 (100,0%)	1.02	0.96 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11 (100,0%)	IC 95% [0.27 - 3.79]	
Total	N° pacientes (%)	29 (46,0%)	34 (54,0%)	63 (100,0%)		

*RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03
[†]Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

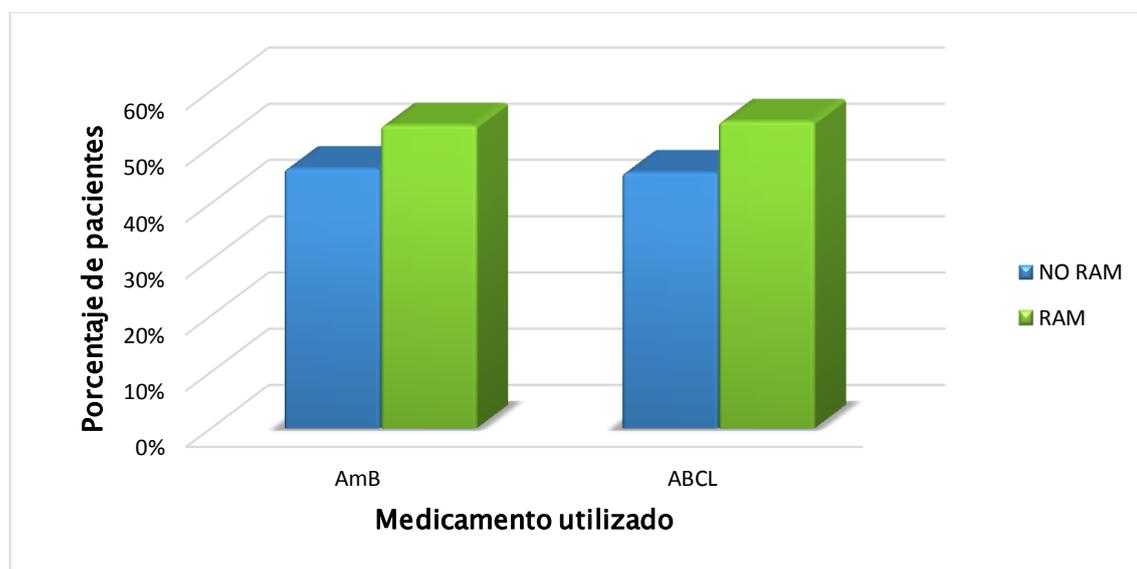


Figura 51. Elevación de los niveles de bilirrubina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 49. Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de bilirrubina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 >1.5*BL - 3.0*BL	3 >3.0*BL - 10.0*BL	4 >10.0*BL
AmB	N° pacientes (%)	4 (7,7%)	6 (11,5%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

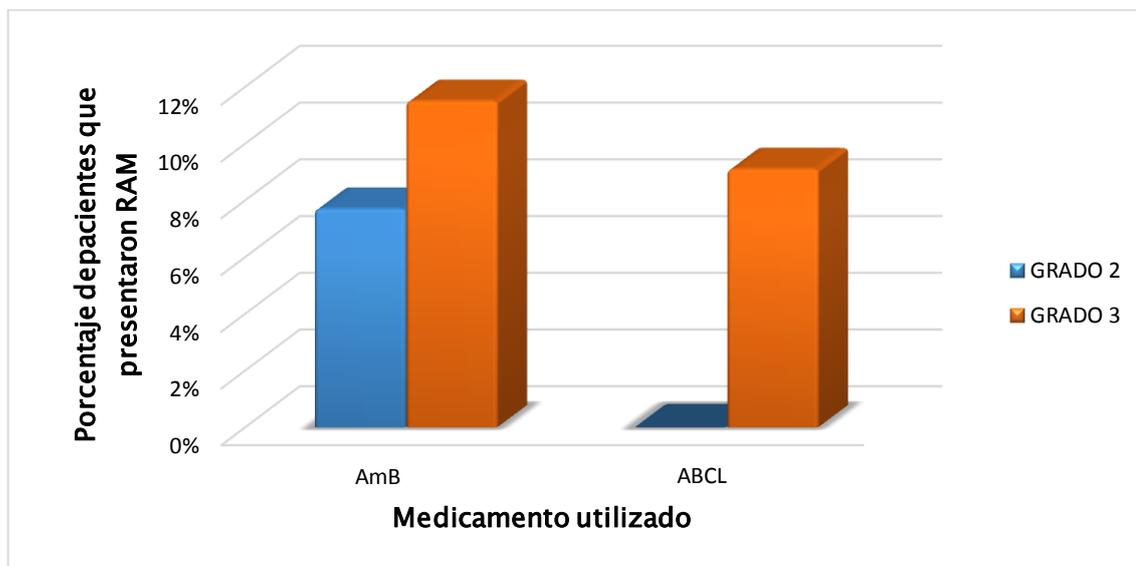


Figura 52. Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de bilirrubina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 50. Elevación de los niveles de AST durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento	N° pacientes (%)	Presencia de Reacción Adversa*		Total n=66	Odds ratio IC 95% [0.25 - 3.05]	Significancia
		NO RAM	RAM			
AmB	N° pacientes (%)	31 (58,5%)	22 (41,5%)	53 (100,0%)	0.88	0.84 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	39 (59,1%)	27 (40,9%)	66 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†]Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

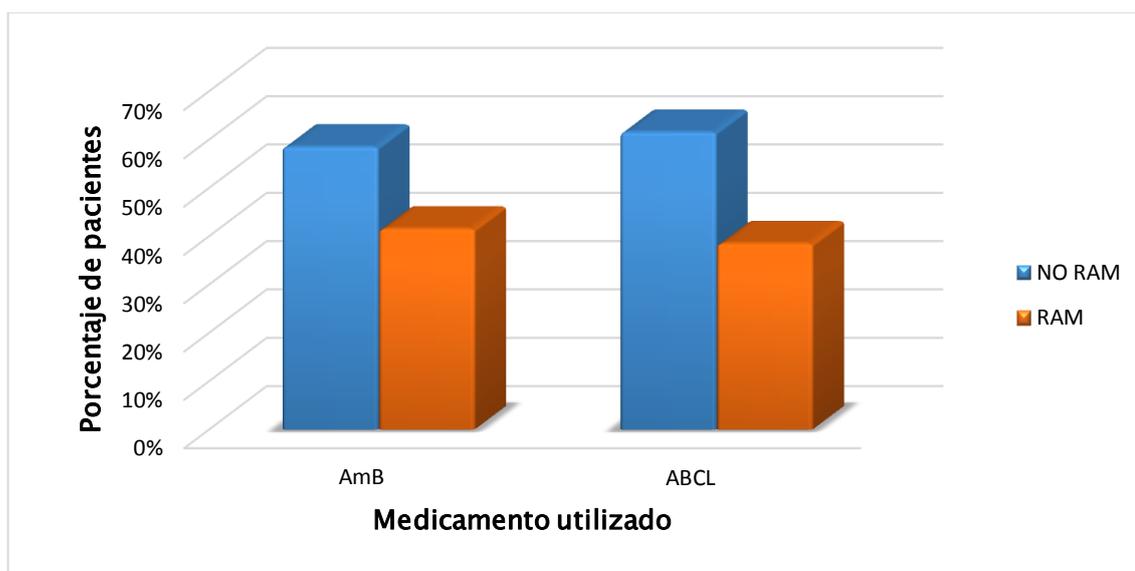


Figura 53. Elevación de los niveles de AST durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 51. Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de AST durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 >2.5*BL - 5.0*BL	3 >5.0*BL - 20.0*BL	4 >20.0*BL
AmB	N° pacientes (%)	5 (9,4%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

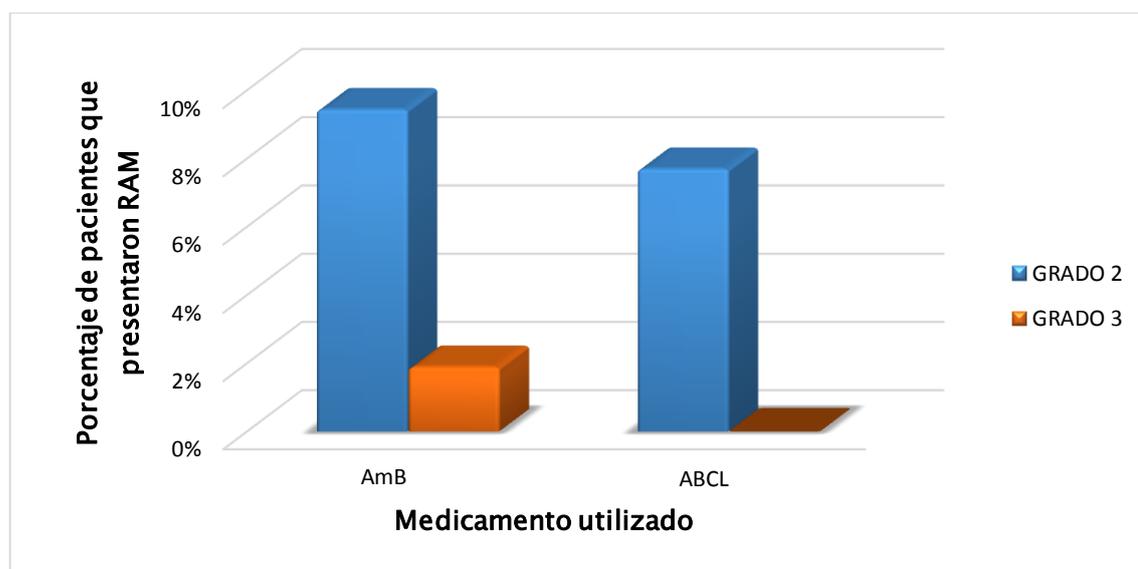


Figura 54. Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de AST durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 52. Elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento	N° pacientes (%)	Presencia de Reacción Adversa*		Total n=62	Odds ratio IC 95% [0.68 - 13.5]	Significancia
		NO RAM	RAM			
		AmB	32 (60,4%)			
ABCL	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100,0%)			
Total	N° pacientes (%)	35 (56,5%)	27 (43,5%)	62 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

[†] Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%

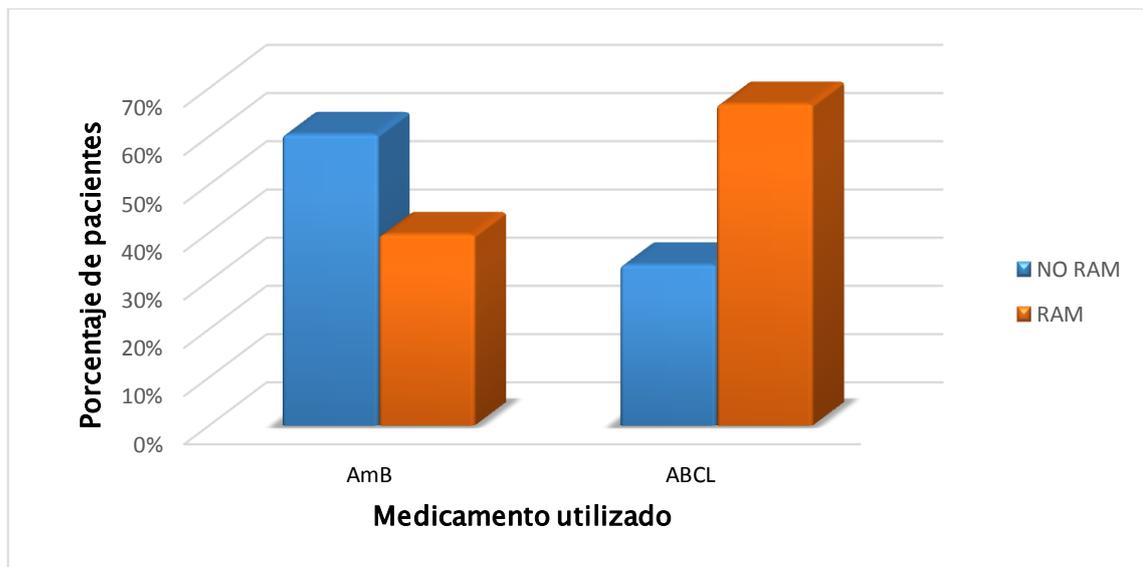


Figura 55. Elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 53. Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 >2.5*BL - 5.0*BL	3 >5.0*BL - 20.0*BL	4 >20.0*BL
AmB	N° pacientes (%)	3 (5,7%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

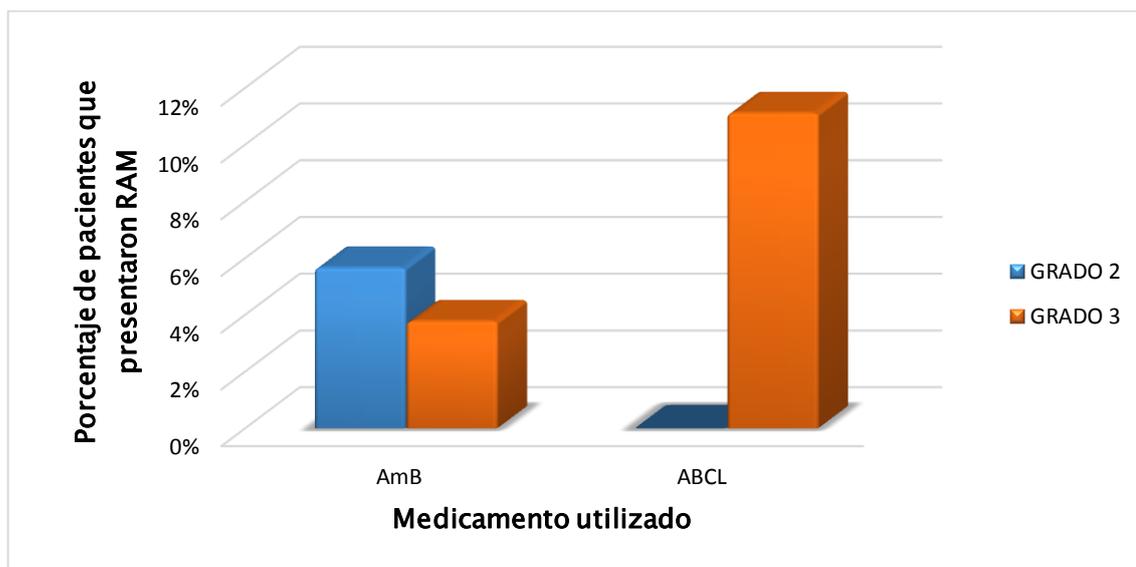


Figura 56. Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 54. Elevación de los niveles de fosfatasa alcalina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento	N° pacientes (%)	Presencia de Reacción Adversa*		Total n=58	Odds ratio IC 95% [0.25 - 5.21]	Significancia
		NO RAM	RAM			
AmB	N° pacientes (%)	18 (36,7%)	31 (63,3%)	49 (100,0%)	1.16	1†
ABCL	N° pacientes (%)	3 (33,3%)	6 (66,7%)	9 (100,0%)		
Total	N° pacientes (%)	21 (36,2%)	37 (63,8%)	58 (100,0%)		

* RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03.

† Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%

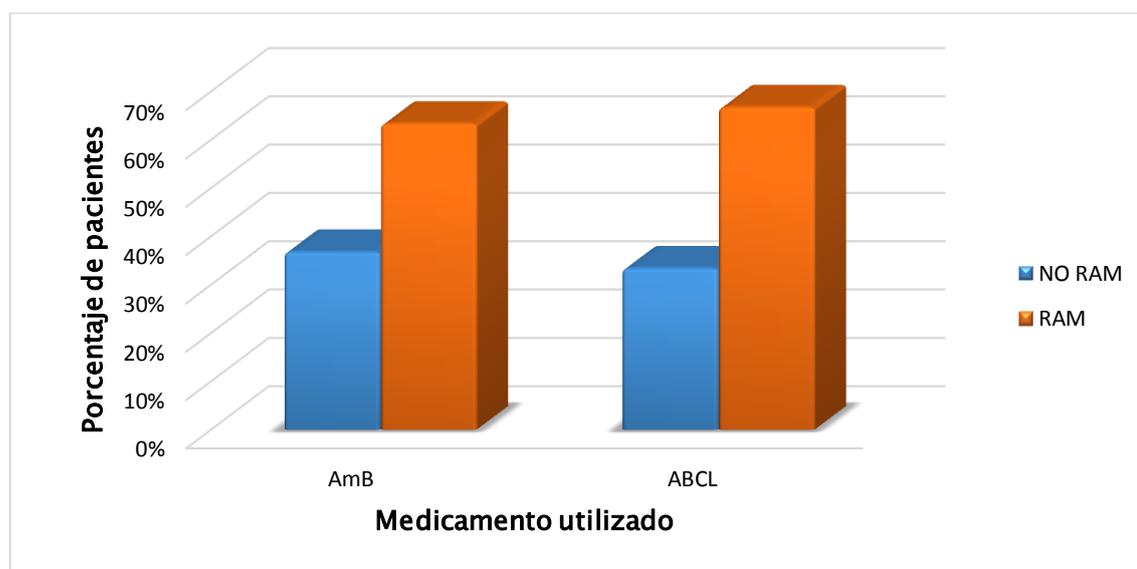


Figura 57. Elevación de los niveles de fosfatasa alcalina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota: RAMs evaluadas de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

Tabla 55. Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de fosfatasa alcalina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Medicamento		Grado de RAM*		
		2 >2.5*BL - 5.0*BL	3 >5.0*BL - 20.0*BL	4 >20.0*BL
AmB	N° pacientes (%)	3 (6,1%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)
ABCL	N° pacientes (%)	2 (22,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Porcentajes mostrados en base al número total de pacientes evaluables.

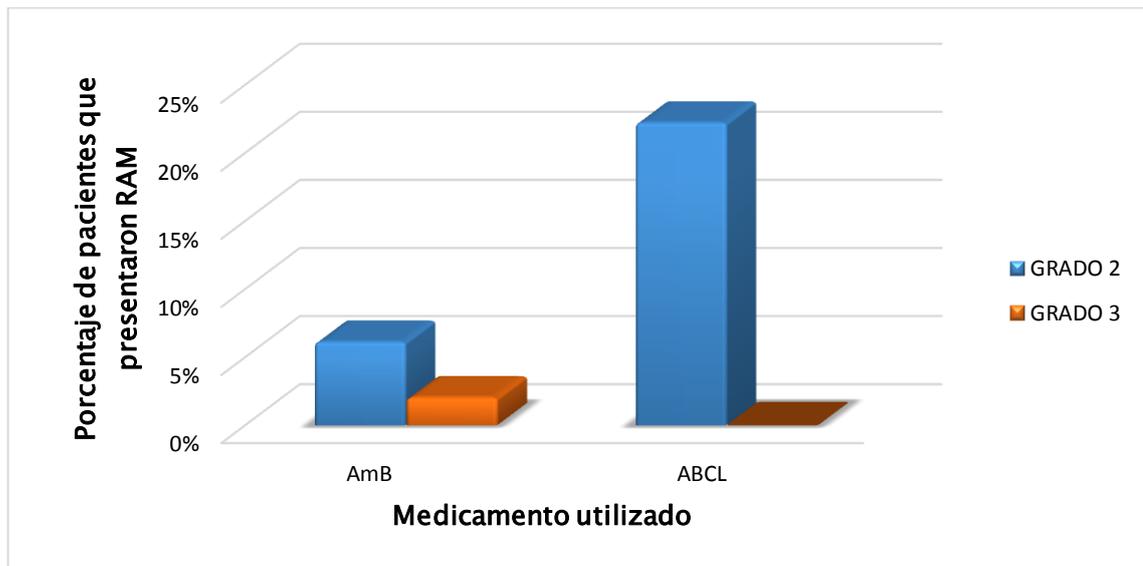


Figura 58. Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de fosfatasa alcalina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. Grado evaluado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 4.03. Los porcentajes han sido mostrados en base al número de pacientes evaluables para cada tipo de anfotericina. No se muestran reacciones adversas de grado 1.

Tabla 56. Hepatotoxicidad durante el tratamiento con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).

Tipos de daño hepático		Hepatotoxicidad*		Total n=54	Odds ratio	Significancia
		NO	SÍ			
Daño hepatocelular						
AmB	N° pacientes (%)	44 (95,7%)	2 (4,3%)	46 (100,0%)	0.0	1 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	8 (100,0%)	0 (0,0%)	8 (100,0%)		
Daño hepatocolestásico						
AmB	N° pacientes (%)	38 (82,6%)	8 (17,4%)	46 (100,0%)	1.58 IC 95% [0.26 - 9.32]	0,98 [‡]
ABCL	N° pacientes (%)	6 (75,0%)	2 (25,0%)	8 (100,0%)		
Daño hepático mixto						
AmB	N° pacientes (%)	46 (100,0%)	0 (0,0%)	46 (100,0%)	0.0	0.14 [†]
ABCL	N° pacientes (%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8 (100,0%)		
Total (Daño hepático)						
AmB	N° pacientes (%)	36 (78,3%)	10 (21,7%)	46 (100,0%)	2.16 IC 95% [0.43 - 10.63]	0.60 [‡]
ABCL	N° pacientes (%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (0,0%)		

* Hepatotoxicidad evaluada según criterios de la Conferencia Internacional de Consenso auspiciada por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS, 1990) y modificada por el comité FDA Drug Hepatototoxicity (2005).

[†] Test exacto estadístico de Fisher, significancia al 95%.

[‡] Test Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95%.

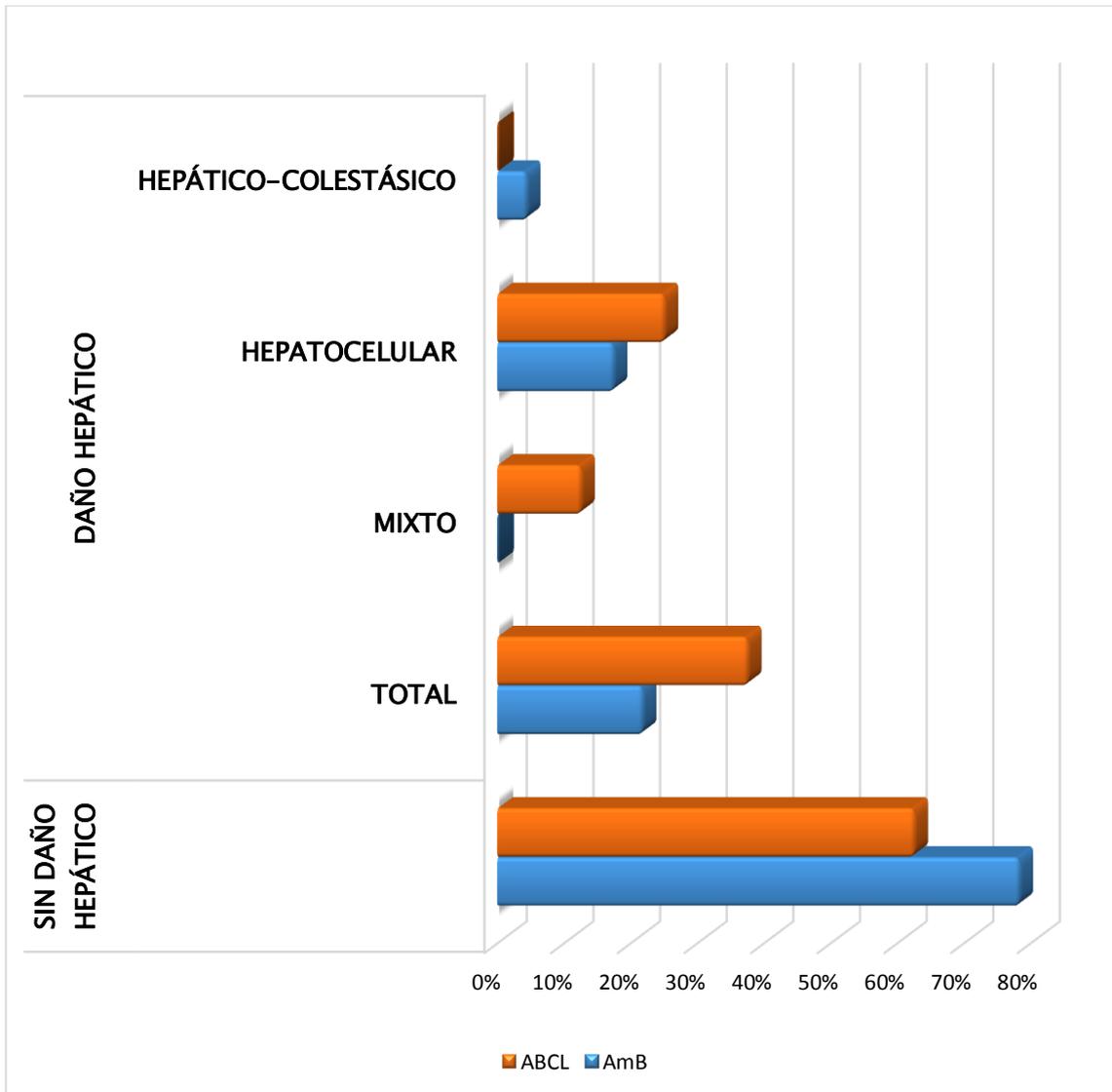


Figura 59. Hepatotoxicidad durante el tratamiento con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).

***Nota:** Hepatotoxicidad evaluada según criterios de la Conferencia Internacional de Consenso auspiciada por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS, 1990) y modificada por el comité FDA Drug Hepatotoxicity (2005).*

REACCIONES ADVERSAS DEBIDAS A LA INFUSIÓN DEL MEDICAMENTO

Tabla 57. Reacciones adversas debidas a infusión durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

		<i>Presencia de Reacción Adversa debida a Infusión</i>							<i>Total</i>
		Fiebre	Náuseas	Vómitos	Escalofríos	Malestar G.	Hipertensión	Flebitis	<i>n=87</i>
AmB	N° de pacientes	18	16	9	2	17	5	4	64
	% DEL TOTAL	28,1%	25,0%	14,1%	3,1%	26,6%	7,8%	6,3%	100,0%
ABCL	N° de pacientes	12	13	7	7	8	0	0	23
	% DEL TOTAL	52,2%	56,5%	30,4%	30,4%	34,8%	0,0%	0,0%–	100,0%
Odds ratio		2.78	3.9	2.67	13.56	1.47			
		IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%	0	0	100,0%
		[1.01–7.45]	[1.43–10.6]	[0.86–8.30]	[2.54–71.67]	[0.53–4.09]			
Significancia		0.037*	0.006*	0.154†	0.001†	0.455*	0.319‡	0.569‡	87

* Test Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

† Test Chi cuadrado de Pearson, con corrección de Yates, significancia al 95%

‡ Test Exacto de Fisher, significancia al 95%

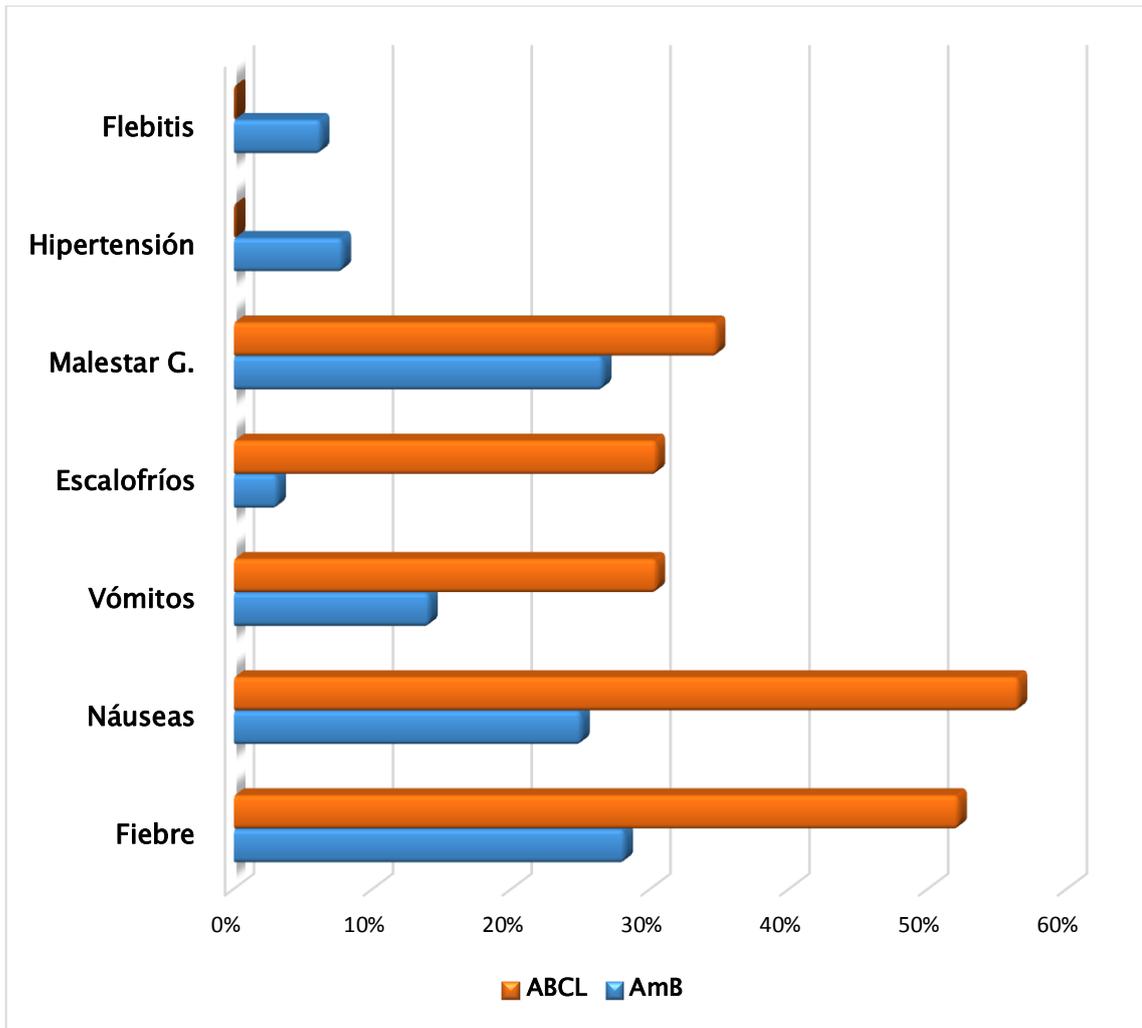


Figura 60. Reacciones adversas debidas a infusión durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

REACCIONES ADVERSAS DE TERCER Y CUARTO GRADO**Tabla 58.** Reacciones adversas grados 3 y 4 durante el tratamiento con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).

<i>Reacción Adversa al Medicamento</i>	<i>Medicamento</i>		<i>Significancia</i>	
	<i>AmB</i> <i>(% de RAMs)</i>	<i>ABCL</i> <i>(% de RAMs)</i>		
<i>Perfil Sanguíneo</i>	Disminución de Hemoglobina	5/35 (14.3%)	1/9 (11.1%)	1.0*
	Disminución de Neutrófilos	1/35 (2.9%)	0/9 (0.0%)	1.0*
	Disminución de Linfocitos	6/35 (17.2%)	0/9 (0.0%)	0.428*
	Disminución de Plaquetas	2/35 (5.8%)	0/9 (0.0%)	1.0*
	Total[†]	12/35 (34.3%)	1/9 (11.1%)	0.342*
<i>Perfil Renal</i>	Aumento de Creatinina	6/64 (9.4%)	0/20 (0%)	0.356*
	Disminución de Potasio	39/63 (61.9%)	10/21 (47.6%)	0.371*
	Disminución de Magnesio	0/60 (0.0%)	1/12 (8.3%)	0.368*
	Disminución de Calcio	9/59 (15.3%)	2/13 (15.4%)	1.0*
	Disminución de Fósforo	10/51 (19.6%)	2/11 (18.2%)	1.0*
	Total[†]	34/48 (70.8%)	8/11 (72.7%)	1.0*
<i>Perfil Hepático</i>	Aumento de Bilirrubina Total	6/52 (11.5%)	1/11 (9.1%)	1.0*
	Aumento de ALT	2/53 (3.8%)	1/9 (11.1%)	0.914*
	Aumento de AST	1/53 (1.9%)	0/9 (0.0%)	1.0*
	Aumento de Fosfatasa Alcalina	1/49 (2.0%)	0/9 (0.0%)	1.0*
	Total[†]	7/46 (15.2%)	2/8 (25.0%)	0.864*

**Test chi cuadrado de Pearson con corrección de Yates, significancia al 95%.*

[†] *Se evaluaron solo aquellos pacientes que tuvieron todos los controles de su perfil respectivo.*

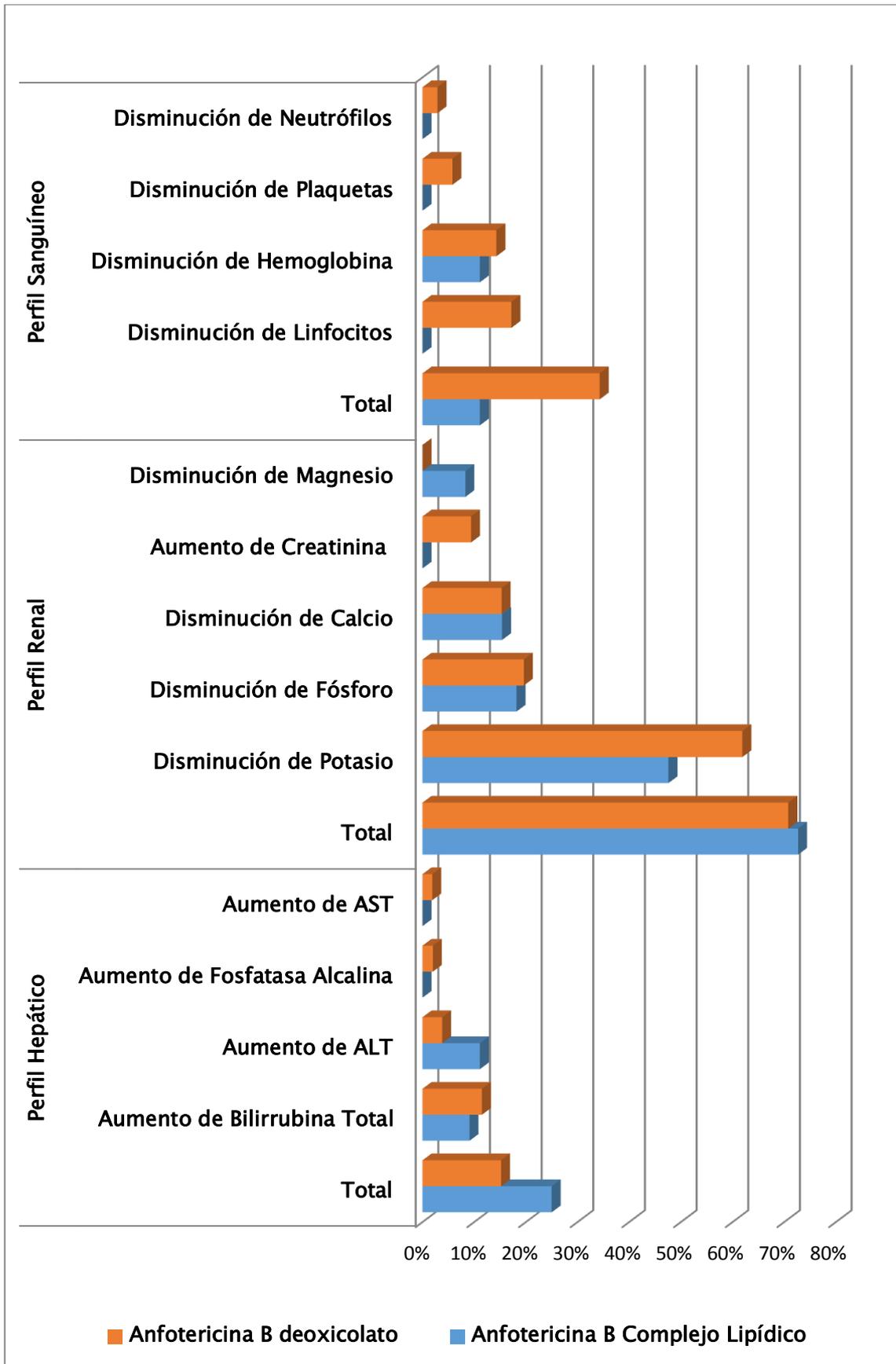


Figura 61. Reacciones adversas grados 3 y 4 durante el tratamiento con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).

Tabla 59. Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas grados 3 y 4 durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

<i>Reacción Adversa al Medicamento</i>		<i>Medicamento</i>					
		<i>AmB</i>			<i>ABCL</i>		
		<i>Condicional</i>	<i>Posible</i>	<i>Probable</i>	<i>Condicional</i>	<i>Posible</i>	<i>Probable</i>
<i>Perfil Sanguíneo</i>	Disminución de Hemoglobina	0%	80,0%	20,0%	0%	100,0%	0%
	Disminución de Neutrófilos	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Disminución de Linfocitos	0%	50,0%	50,0%	0%	0%	0%
	Disminución de Plaquetas	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%
<i>Perfil Renal</i>	Aumento de Creatinina	16,7%	16,7%	66,6%	0%	0%	0%
	Disminución de Potasio	5,1%	66,7%	28,2%	0%	50,0%	50,0%
	Disminución de Magnesio	0%	0%	0%	0%	0%	100,0%
	Disminución de Calcio	11,1%	66,7%	22,2%	0%	50,0%	50,0%
	Disminución de Fósforo	0%	80,0%	20,0%	0%	50,0%	50,0%
<i>Perfil Hepático</i>	Aumento de Bilirrubina Total	0%	100,0%	0%	0%	100,0%	0%
	Aumento de ALT	50,0%	50,0%	0%	100,0%	0%	0%
	Aumento de AST	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Aumento de Fosfatasa Alcalina	100,0%	0%	0%	0%	0%	0%

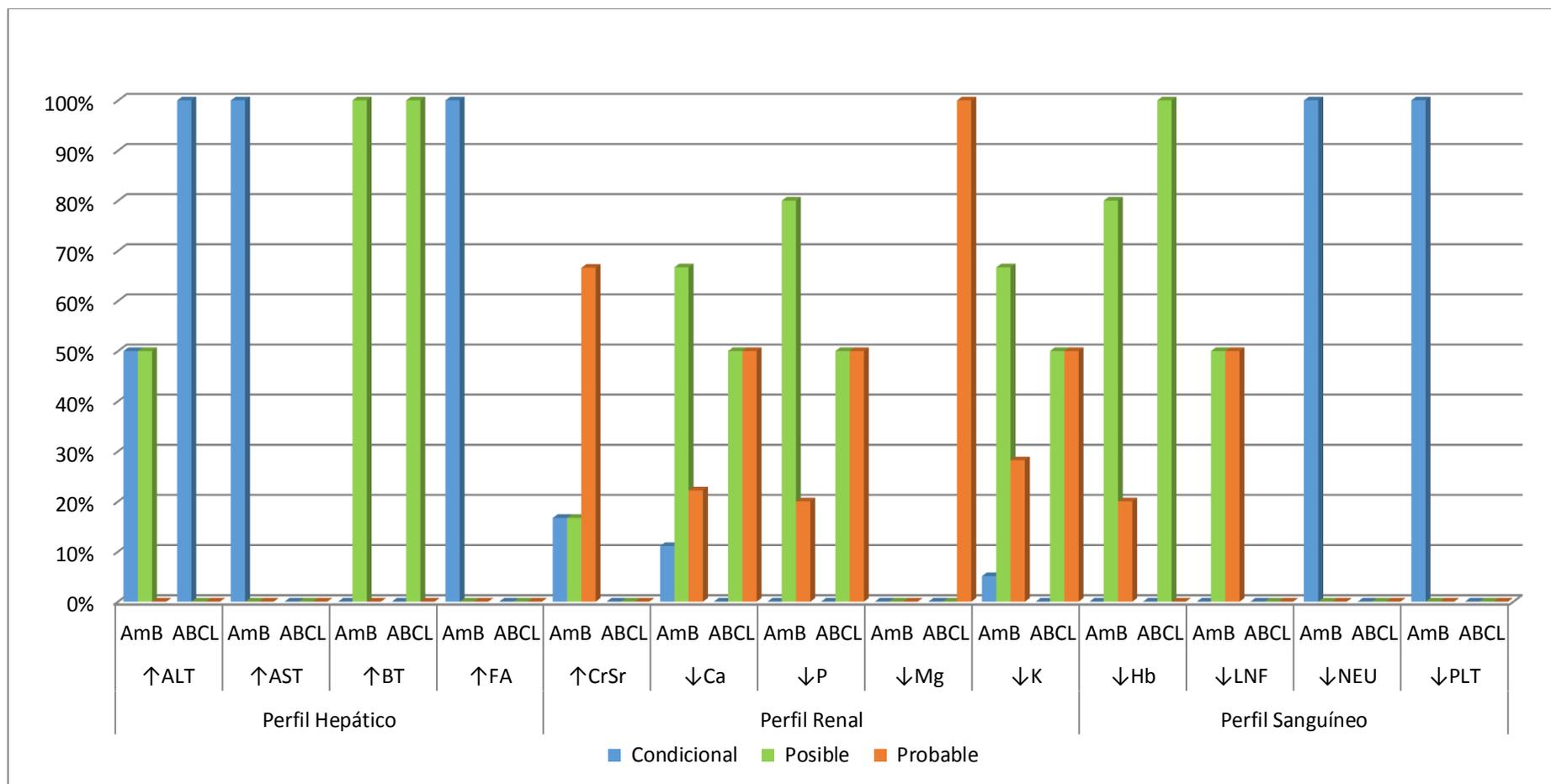


Figura 62. Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas grados 3 y 4 durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).

Nota. ↑: Aumento de; ↓: Disminución de; BT: Bilirrubina Total; FA: Fosfatasa Alcalina; CrSr: Creatinina Sérica; Ca: Calcio; P: Fósforo; Mg: Magnesio; K: Potasio; Hb: Hemoglobina; LNF: Linfocitos; NEU: Neutrófilos; PLT: Plaquetas;

EVALUACIÓN DE EFICACIA Y EFECTIVIDAD

Tabla 60. Evaluación de la eficacia y efectividad de la Anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B Complejo Lipídico en infecciones fúngicas.

Variable evaluada en el estudio	Resultados grupo por intención a tratar modificado*				Resultados grupo por protocolo*			
	Anfotericina B deoxicolato	Anfotericina B Complejo Lipídico	RAR (IC 95%)	Significancia	Anfotericina B deoxicolato	Anfotericina B Complejo Lipídico	RAR (IC 95%)	Significancia
Resultado Principal								
Respuesta clínica favorable al final del tratamiento [†]	18/35 (51,4%)	9/12 (75,0%)	23,6% (-8,7 - 46,2)	0,154 [‡]	13/26 (50,0%)	8/9 (88,9%)	38,9% (1,8 - 59,0)	0,097 [‡]
Resultados por Sub-grupos								
Aspergilosis	0/3 (0%)	2/2 (100%)	100% (-13,5--100)	0,100 [§]	0/3 (0%)	2/2 (100%)	100% (-13,5--100)	0,100 [§]
Candidiasis	13/25 (52,0%)	5/7 (71,4%)	19,4% (-20,4 - 46,9)	0,426 [§]	12/21 (57,1%)	5/6 (83,3%)	26,2% (-17,5 - 50,9)	0,363 [§]
Criptococosis	5/7 (71,4%)	2/3 (66,6%)	3,6% (-45,7 - 44,6)	1,000 [‡]	1/2 (50,0%)	1/1 (100,0%)	50% (-39,1 - 90,5)	1,000 [§]

* Pacientes que recibieron al menos tres dosis del fármaco estudiado y que tenían infección base por *Aspergillus*, *Candida* o *Criptococcus* confirmada.

† Se consideró como respuesta clínica favorable la erradicación o supuesta erradicación microbiológica y la mejoría clínica de los síntomas clínicos.

‡ Prueba de Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

§ Test exacto de Fisher, significancia al 95%.

|| Prueba de Chi cuadrado de Pearson con corrección de Yates, significancia al 95%.

Tabla 61. Evaluación de la eficacia y efectividad de la Anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B Complejo Lipídico como tratamiento empírico en sospecha de infecciones fúngicas.

Variable evaluada en el estudio	Resultados grupo por intención a tratar modificado*				Resultados grupo por protocolo†			
	Anfotericina B deoxicolato	Anfotericina B Complejo Lipídico	RAR (IC 95%)	Significancia	Anfotericina B deoxicolato	Anfotericina B Complejo Lipídico	RAR (IC 95%)	Significancia
Resultado Principal								
Respuesta clínica favorable al final del tratamiento‡	12/29 (41,4%)	0/3 (0,0%)	-41,4% (-59,3-16,9)	0,274§	10/20 (50,0%)	0/3 (0,0%)	-50,0% (-70,1-9,6)	0,229§
Resultados por Sub-grupos								
Neutropenia Febril	6/12 (50,0%)	0/3 (0,0%)	-50,0% (-74,6-11,3)	0,229§	4/7 (57,1%)	0/3 (0,0%)	-57,1% (-84,2-7,5)	0,200§
No Neutropenia Febril	6/17 (35,3%)	0/0 (0,0%)	-	∥	6/13 (46,2%)	0/0 (0,0%)	-	∥

* Pacientes que recibieron al menos tres dosis del fármaco estudiado por sospecha de infección fúngica o tratamiento con antibióticos mayor a 14 días sin remisión de fiebre

† Se consideraron aquellos pacientes con 7 días o más de tratamiento

‡ Se consideró como respuesta clínica favorable la ausencia de fiebre y la mejoría clínica de los síntomas clínicos.

§ Test exacto de Fisher, significancia al 95%.

∥ No existen datos suficientes para poder realizar un correcto análisis estadístico

Tabla 62. Evaluación de la eficacia y efectividad de la Anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B Complejo Lipídico en todos los tratamientos.

Variable evaluada en el estudio	Resultados grupo por intención a tratar modificado*				Resultados grupo por protocolo			
	Anfotericina B deoxicolato	Anfotericina B Complejo Lipídico	RAR (IC 95%)	Significancia	Anfotericina B deoxicolato	Anfotericina B Complejo Lipídico	RAR (IC 95%)	Significancia
Resultado Principal en Leishmaniasis	2/2 (100%)	0/0 (0,0%)	-	-‡	0/0 (0%)	0/0 (0,0%)	-	-‡
Respuesta clínica favorable al final del tratamiento†								
Resultado Principal en todos los tratamientos§	32/66 (48,5%)	9/15 (60,0%)	11,5%	0,421	23/46 (50,0%)	8/12 (66,7%)	16,7%	0,480
Respuesta clínica favorable al final del tratamiento†			(-15,5-34,8)				(-14,2-40,6)	

* Pacientes que recibieron al menos tres dosis del fármaco estudiado para el tratamiento de infección fúngica confirmada, tratamiento empírico en sospecha de infección fúngica y leishmaniasis.

† Se consideró como respuesta clínica favorable la erradicación o supuesta erradicación microbiológica y/o mejoría de los síntomas clínicos en pacientes con micosis confirmada, ausencia de fiebre y mejoría de los síntomas clínicos en pacientes con tratamiento empírico y remisión de enfermedad en casos de leishmaniasis

‡ No existen datos suficientes para poder realizar un correcto análisis estadístico

§ Se incluyen todos los casos evaluables de: Infección fúngica Probada, Tratamiento Empírico en Sospecha de Infección Fúngica y Leishmaniasis

^{||} Prueba Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%

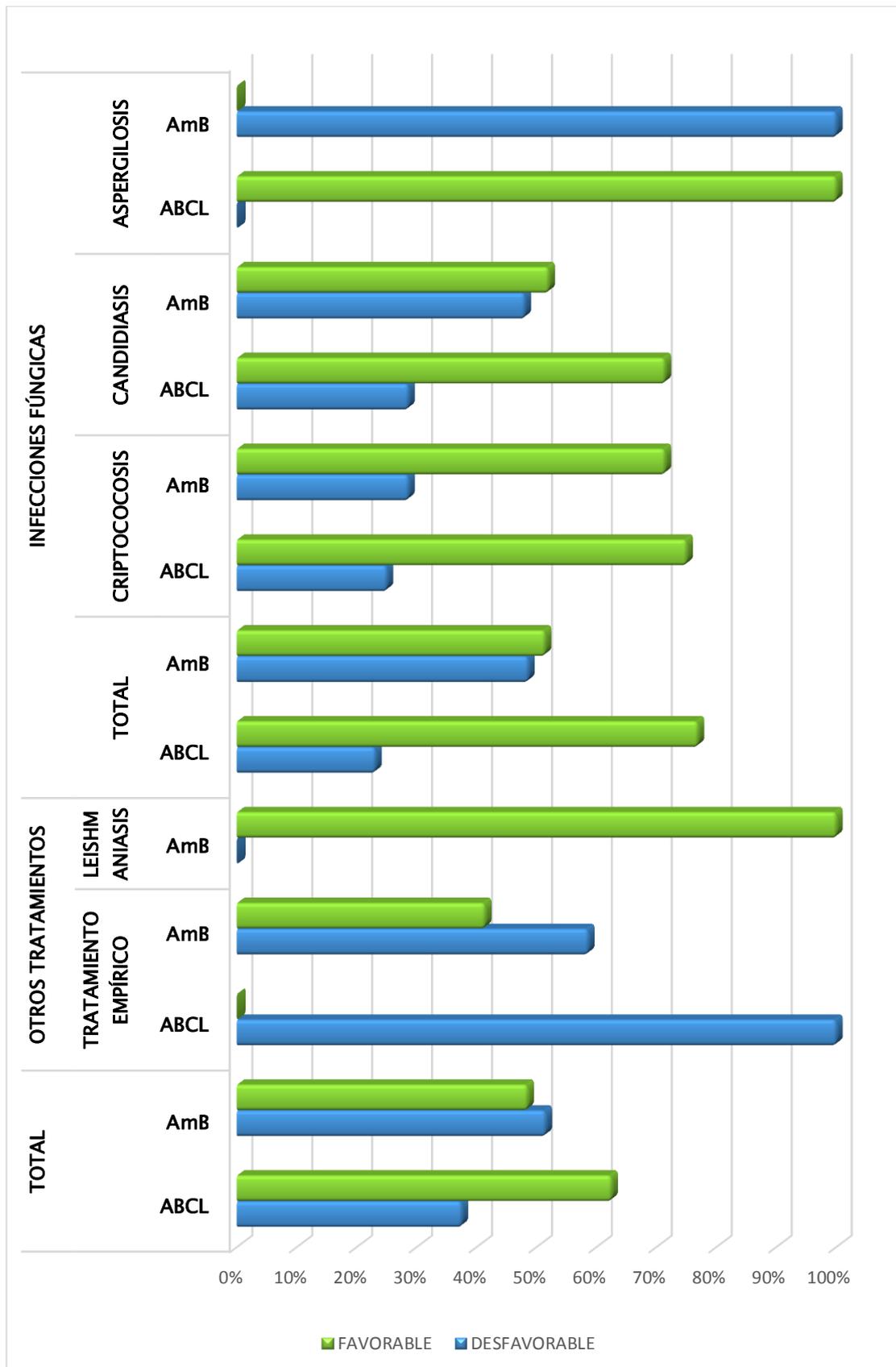


Figura 63. Evaluación de la efectividad de la Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).

Capítulo V: Discusión

La incidencia de infecciones fúngicas invasivas se ha incrementado de manera considerable en el medio hospitalario, tanto en frecuencia como en complejidad.⁵ La Anfotericina B ha sido desde su desarrollo en 1955, el Gold Standard (Patrón de comparación),¹⁰ y sigue siendo uno de los agentes más efectivos y de elección para el tratamiento de muchas de estas infecciones debido a su amplio espectro sobre hongos filamentosos y levaduras.

La respuesta clínica en el tratamiento con este polieno ha sido largamente estudiada en diferentes grupos de pacientes, en especial, pacientes VIH positivos,^{22,23} pacientes con desordenes hematológicos,¹⁷ con trasplante de órgano sólido²⁸ y pacientes en unidades críticas,^{30,43} tanto para tratamientos confirmados, como para tratamientos de sospecha. Asimismo, la tasa de respuesta para Anfotericina B deoxicolato (AmB) oscila entre un 22,7 y 78,6% para casos de aspergilosis y candidiasis respectivamente y entre un 8 y 85% para Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) en casos de aspergilosis y criptococosis respectivamente; sin embargo, como se puede ver, este porcentaje puede ser muy variable dependiendo de la enfermedad base y de las condiciones adyacentes que presenta el paciente al inicio del tratamiento.

Según la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10), las enfermedades concomitantes que se encontraron con mayor frecuencia fueron enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (48,5%), seguido de ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (44,1%) y enfermedades del sistema respiratorio (42,6%) para el grupo de pacientes con anfotericina B deoxicolato y ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (62,5%) y enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (41,7%) para el grupo de pacientes con anfotericina B complejo lipídico (Tabla 8). De la misma manera haciendo uso del sistema de clasificación anatómo, terapéutica, química, en ambos grupos de pacientes, tanto con anfotericina B deoxicolato y anfotericina B complejo lipídico, los medicamentos más utilizados fueron los correspondientes al grupo de sangre y órganos hematopoyéticos (37,6% vs 32,8% para AmB y ABCL respectivamente) seguidos del grupo de medicamentos correspondientes a antiinfecciosos en general para uso sistémico (24,6% vs 28,2% para AmB y ABCL respectivamente – Tabla 9).

En este estudio, se evaluó la eficacia, efectividad y seguridad del uso de AmB y ABCL en pacientes del Hospital Nacional “Edgardo Rebagliati Martins” durante el periodo comprendido desde el 01 de Agosto del 2011 hasta el 31 de Julio del año 2012. De un total de 208 pacientes que recibieron anfotericina B (182 para AmB y 26 para ABCL) 104 tuvieron un tratamiento mayor o igual a 3 días y sólo 76 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Estos 76 paciente recibieron un total de 92 tratamientos; en 81 de ellos (88%) se pudo evaluar la efectividad y en 59 (64,1%) se pudo evaluar la eficacia clínica.

La efectividad y eficacia fueron medidas según análisis por intención a tratar modificado (mITT) en pacientes que recibieron al menos 3 dosis y análisis por protocolo (APP) respectivamente. La tasa de efectividad clínica fue de 48,5% para AmB

y 60% para ABCL respectivamente y la tasa de eficacia clínica fue de 50,0% para AmB y 66,7% para ABCL (tabla 62); estos resultados, un poco mayores para la forma de complejo lipídico, al igual que otros estudios no fueron estadísticamente significativos (p-valor = 0.154, RAR 11,5% IC 95% [-15.5-34.8] para efectividad y p-valor = 0.348, RAR 16,7% IC 95% [-14.2-40.6] para eficacia).

Revisando la literatura tenemos que las tasas de respuesta favorable para aspergilosis se consideran dentro de las más bajas respecto a las tasa de respuesta para otros microorganismos, además de ser muy variables tanto para anfotericina B deoxicolato (AmB) como para anfotericina B complejo lipídico (ABCL), así, estudios independientes para cada medicamento revelan un rango de respuesta para AmB entre 22.7%⁴⁴ y 31.6%⁴⁵, porcentajes un poco menores a los encontrados con ABCL en cuatro estudios que encontraron que el rango de respuesta favorable oscila entre un 8% a 60%.^{3,20,25,46} No obstante, en un cohorte histórico, al compararse los datos de 151 pacientes que recibieron ABCL con 122 que recibieron AmB se encontró diferencia estadística significativa en las tasas de respuesta global a favor de la forma complejo lipídico (40% vs 23%, p = 0,002).⁴⁷

Debido a la escasa población de pacientes con aspergilosis tratados con algún tipo de anfotericina en este estudio (5 pacientes), resulta difícil poder realizar una comparación con los resultados mencionados anteriormente, además, todos los pacientes tratados con ABCL presentaron una respuesta favorable, respuesta que contrasta a la encontrada con AmB, quienes no presentaron respuesta favorable alguna (p-valor 0.10, Test exacto de Fisher - tabla 60).

Para el tratamiento de candidiasis y/o candidemia, los resultados según diversos estudios son muy similares en ambos grupos; para el caso del tratamiento con AmB, dos estudios muestran una tasa de respuesta favorable que oscila entre 61,7%⁴⁰ y 78,6%;²⁹ de igual manera, para ABCL, tres estudios evidencian un rango de respuesta favorable entre 60,4% y 77,6%.^{20,29,46} Así también, en un estudio randomizado, multicéntrico, prospectivo y aleatorizado comparando ABCL 5mg/Kg vs AmB 1mg/Kg en el tratamiento de candidiasis en pacientes neutropénicos y no neutropénicos, ABCL demostró actividad terapéutica equivalente a AmB (63% para ABCL y 68% para AmB).⁴⁸

En este estudio, la efectividad para candidiasis fue de 52% con AmB y 71,4% con ABCL y la eficacia fue de 57,1% para AmB y 83,3% para ABCL. No existió una diferencia estadística entre ambos grupos (p-valor 0.426, Test exacto de Fisher, significancia al 95% - Tabla 60).

De los 25 tratamientos con AmB para candidiasis, 3 de ellos (12%) suspendieron la administración del medicamento debido a la presencia de reacción adversa (dos por riesgo de nefrotoxicidad y uno por la presencia excesiva de náuseas y vómitos al momento de la infusión), un paciente (4%) no llegó a culminar el tratamiento. Para el caso de los tratamientos con ABCL, uno de ellos (14,3%) no llegó a culminar el tratamiento. Existieron 3 casos de recaída, todos ellos en un mismo paciente; la recaída

fue entre las 2 semanas y 3 meses de finalizado el tratamiento y correspondía a candidiasis esofágica por *Candida albicans* multirresistente a caspofungina.

Un caso contrario a los tratamientos anteriores ocurre en pacientes con criptococosis, en los cuales la tasa de respuesta favorable para AmB según dos estudios oscila entre 39.7%²³ y 47,5%⁴¹ para pacientes co-infectados con VIH y 40.7%⁴⁹ para pacientes no infectados con VIH, respuestas menores que las encontradas con ABCL, cuyos rangos de respuesta oscilan entre 63,6%²⁰ y 66,3%.¹⁹ Por otro lado, del ensayo comparativo realizado por Sharkey et. al en pacientes co-infectados con VIH, se encontró que la respuesta favorable entre el tercer grupo de ABCL (5mg/Kg) y el grupo de AmB (dosis inicial de 0.7 mg/Kg y final de 1.2mg/Kg) fue de 85% para ABCL y 65% para AmB.²²

En este estudio, la efectividad para criptococosis fue de 71,4% para AmB y 66,6% para ABCL y la eficacia fue de 50% y 100% para AmB y ABCL respectivamente (tabla 60). Todos los casos reportados fueron de infección al sistema nervioso central.

Esta diferencia radical entre efectividad y eficacia radica en que de los 7 casos tratados con AmB, 5 de ellos (71,4%) se vieron obligados a cambiar a la terapia con complejo lipídico luego de su 3° a 7° día de tratamiento debido a riesgo de nefrotoxicidad y 1 caso (33,3%) tratado con ABCL tuvo que cambiar a la terapia con deoxicolato debido a la alta incidencia de reacciones adversas debidas a infusión.

De todos los casos que usaron AmB, 3 de ellos fueron pacientes VIH negativos, uno que obtuvo la infección por ser criador de pollos y en quien el uso de AmB resultó ser exitoso, y los otros dos que la presentaron por uso de corticoides, y cuya eficacia no pudo ser evaluada debido a que tuvieron que cambiar a la forma de complejo lipídico por riesgo de nefrotoxicidad. Los otros 4 tratamientos fueron en 3 pacientes co-infectados con VIH; en 3 de los 4 tratamientos no se pudo evaluar su eficacia debido a que cambiaron a ABCL y el otro fue desfavorable. De los 3 pacientes que iniciaron con ABCL, uno de ellos fue un paciente VIH negativo que usó corticoides por largo periodo y quien tuvo respuesta favorable, los otros pacientes fueron pacientes VIH positivos cuya eficacia no pudo ser evaluada, uno debido a que cambió a la forma deoxicolato, y otro debido a que falleció antes de culminar su tratamiento.

Respecto a la recaída debido a neurocriptococosis, se presentaron 3 casos en total luego de la administración de los medicamentos, el primero, un paciente VIH negativo que recibía anticuerpos monoclonales y corticoides debido a su enfermedad concomitante (Lupus Eritematoso Sistémico), quien fue tratado anteriormente con ambas presentaciones, tanto la forma de complejo lipídico como en la forma deoxicolato por un promedio de 90 días, la recaída ocurrió luego de dos meses post-tratamiento, en esta recaída se administró ABCL, el paciente reingresó al hospital dos semanas después por una sospecha de reactivación de neurocriptococosis, sin embargo, los exámenes de laboratorio realizados fueron negativos respecto a la presencia del microorganismo en el paciente. El segundo y tercer caso corresponden a pacientes VIH-positivos, cuya recaída

fue entre 2 semanas y 3 meses post-tratamiento con anfotericina, ambos casos usaron fluconazol como terapia para la criptococosis.

Dos pacientes reportaron uso de ambos tipos de anfotericina B como tratamiento de Leishmaniasis, en ambos casos, los pacientes tuvieron que cambiar a la forma complejo lipídico por riesgos de nefrotoxicidad; el resultado fue favorable para ambos casos.

Por último, en el caso del tratamiento empírico, anfotericina B deoxicolato muestra una tasa de respuesta de 53%¹² mientras que para ABCL, las tasas de respuesta oscilan entre un 64%²⁴ hasta un 83%¹⁷, caso contrastante del tratamiento en neutropenia febril, cuyas tasas son de 43.2%⁵⁰ para AmB y 33.3%¹⁸ para ABCL. En este estudio, ABCL se utilizó solo en pacientes con neutropenia febril, la efectividad de anfotericina B deoxicolato en el tratamiento empírico fue de 41,4% y de ABCL fue de 0%; sin embargo estos resultados no son estadísticamente significativos (p valor 0.274, Test exacto de Fisher, significancia al 95%). Respecto a la eficacia clínica, la tasa de respuesta favorable para AmB fue de 50% en todos los casos de tratamiento empírico y 57,1% en casos de neutropenia febril, resultados igualmente no estadísticamente significativos (p valor 0.200, Test exacto de Fisher, significancia al 95% - tabla 61)

Respecto a los casos no evaluables para ambos tipos de anfotericina B, 9 de ellos no pudieron ser evaluados para determinar su eficacia clínica, 3 de estos casos corresponden a aquellos pacientes en los cuales el tratamiento conllevó a la presencia de lesión renal aguda dentro de los 5 primeros días de tratamiento, otros 3 en los cuales AmB tuvo que ser suspendida debido a la presencia de alguna reacción adversa (riesgo de nefrotoxicidad, náuseas/vómitos, flebitis e hipokalemia) y 3 de ellos debido a que fallecieron antes de concluir 7 días de tratamiento. De los casos evaluados de eficacia clínica, los porcentajes de pacientes que presentaron neutropenia febril grado 4 fue de 75% y 100% para AmB y ABCL respectivamente.

En general, 20 pacientes en tratamiento con AmB (30.3%) no pudieron ser evaluados de eficacia clínica; de ellos, 16 pacientes suspendieron su uso por baja seguridad (riesgo de nefrotoxicidad y reacciones adversas relacionadas a infusión) y 4 por fallecimiento del paciente antes de terminar el tratamiento, por otro lado 3 pacientes que iniciaron con ABCL (20%) tampoco fueron evaluados de eficacia: 2 por cambiar a la forma deoxicolato (uno por seguridad y otro para terminar tratamiento) y uno por fallecimiento del paciente antes de terminar el tratamiento; estas diferencias no fueron significativas (p-valor = 0.247, test Chi cuadrado de Pearson con corrección de Yates, significancia al 95%-datos no mostrados en tablas)

A pesar que la anfotericina B ha demostrado eficacia contra infecciones fúngicas invasivas tanto en pacientes neutropénicos y no neutropénicos no respondedores a la terapia antibiótica de amplio espectro, la formulación tradicional y el motivo por el cual se vio la necesidad de desarrollar las formulaciones lipídicas fue su bajo perfil de seguridad, en especial, la presencia de daño o lesión renal y nefrotoxicidad asociadas al uso del medicamento además de otro tipo de reacciones adversas que impiden al clínico

continuar con el tratamiento y buscar una alternativa terapéutica posiblemente menos eficaz que la misma anfotericina B.

Para este trabajo, la seguridad de ambos medicamentos ha sido medida según la presencia de reacciones adversas (RAM), clasificadas en grado de acuerdo al Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.03)⁵¹ y en causalidad de acuerdo al algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos por el sistema peruano de farmacovigilancia,⁵² la presencia de lesión renal aguda según los criterios de las Guías de práctica clínica para la lesión renal aguda KDIGO 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁵³ y la presencia de hepatotoxicidad según los criterios del consenso CIOMS modificado por el comité de hepatotoxicidad de la FDA.⁵⁴

De manera contraria a la evaluación de la eficacia y efectividad de ambos medicamentos, la evaluación de reacciones adversas fue sistémicas fue acorde a la presencia de los valores de laboratorio que presentaba el paciente; es decir, que se evaluó la presencia de reacciones adversas solo al grupo de pacientes que contaban con los valores de laboratorio al inicio, durante y después de la administración de anfotericina B deoxicolato o anfotericina B complejo lipídico. Así tenemos por ejemplo que para la evaluación de reacciones adversas por incremento de creatinina sérica fueron evaluados 84 pacientes a diferencia de los 63 pacientes en los cuales se evaluó reacciones adversas por incremento de bilirrubina (Tabla 7).

Como se explicó en el apartado de marco teórico las reacciones adversas se pueden clasificar como reacciones idiosincráticas, relacionadas a la perfusión y relacionadas a la dosis. De las reacciones relacionadas a la dosis, la de mayor implicancia clínica es la lesión y/o falla renal que ha sido informada en varios artículos que reportan una incidencia que va del 49% al 65%,⁵⁵ no obstante la descripción de este desorden renal, que se remonta desde 1802 por William Heberden (denominada en ese entonces “ischuria renalis”), también ha tenido múltiples definiciones diferentes, así, una encuesta reciente reveló el uso de por lo menos 35 definiciones en la literatura. Este estado de confusión ha dado lugar a una amplia variación en la incidencia y la importancia clínica de falla renal aguda. Dependiendo de la definición utilizada, la falla renal aguda ha sido informada que afecta del 1% al 25% de los pacientes de la UCI y tiene conducir a tasas de mortalidad 15-60%.⁵³

En Junio del 2010, con el objetivo de estandarizar la notificación de reacciones adversas en los ensayos clínicos, la cuarta versión de los “Criterios de terminología comunes para reacciones adversas” (CTCAE v.4.03), además de evaluar el incremento en los niveles de creatinina, inserta el término de lesión renal aguda, con grados en parte similares a los tomados por las Guías de Práctica Clínica para Lesión Renal Aguda KDIGO 2012, quienes sustentan su sistema de diagnóstico y clasificación en base a lo dispuesto por el grupo de Iniciativa para la Calidad de la Diálisis Aguda (ADQI): La escala RIFLE (del acrónimo Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage Kidney), cual abarca todo el espectro del síndrome de lesión renal desde los cambios de menor importancia en los marcadores de la función renal para la terapia de reemplazo renal

(RRT) y en donde los 3 primeros grados de severidad son definidos en base a los cambios de creatinina o la producción de orina y los otros dos, pérdida y enfermedad renal terminal, son definidos por la duración de la pérdida de la función renal.

Durante la evaluación del daño renal por anfotericina B, se ha evaluado tanto el incremento de creatinina según CTCAE v. 4.03,⁵¹ como la presencia de lesión renal aguda, según los criterios tomados por las guías KDIGO 2012 y han sido evaluados tanto de manera general, como según el número de factores nefrotóxicos utilizados de manera concomitante, el grado de hidratación promedio por día que recibió el paciente durante el tratamiento y la presencia de enfermedad renal pre-existente al inicio del tratamiento.

De las reacciones adversas en el nivel de perfil renal, se encontró diferencias estadísticas significativas en el incremento de creatinina sérica (50% para ABCL vs 79,5% para AmB, p-valor 0.009, OR 0.25, IC 95% [0.087-0.741], prueba Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95% - tabla 20) y en la probabilidad de incremento de la misma al 20% a las dos semanas de tratamiento ($P_{ABCL}=0.485$ vs $P_{AmB}=0.828$, p-valor = 0.031, análisis Kaplan Meier - test de Log-Rank – Figura 23)

Evaluando ambos grupos de manera independiente, se encontró que no existen diferencias estadísticamente significativas dentro de los sub-grupos de AmB y ABCL (p-valor 0.31 y 0.33 para AmB y p-valor 1 y 0.62 para ABCL según el grado de hidratación y número de factores nefrotóxicos respectivamente-datos no mostrados en tablas), sin embargo, evaluando de una manera conjunta, se encontró que la incidencia de estas reacciones resultó ser significativa en aquellos pacientes que recibieron cuanto menos dos o más factores nefrotóxicos de manera concomitante con anfotericina (p-valor 0.025, OR 0.42, IC 95% [0.05 – 0.71] – Tabla 22), caso contrario a aquellos pacientes en los cuales aparte del uso de anfotericina utilizaron como medicación concomitante uno o menos factores nefrotóxicos en los cuales no se evidenció diferencia estadística (p-valor 0.62, OR 0.42, IC 95% [0.06 – 2.76]). De igual manera, en la evaluación realizada según el grado de hidratación cada 24 horas que recibió el paciente, se observó que en el grupo de aquellos pacientes que recibió en promedio 2 o más litros de hidratación cada 24 horas presentó menor incidencia de RAM (p-valor 0.011, OR 0.03, IC 95% [0.002-0.50] – Tabla 24). Esto podría sugerir que en aquellos tratamientos en los cuales, por la complicación clínica del paciente es necesario utilizar 2 o más drogas nefrotóxicas de manera concomitante con ABCL sería útil una hidratación promedio por día de 2 litros, debido a que con ello es posible disminuir la probabilidad de presentar reacción adversa.

La enfermedad renal pre-existente se realizó mediante la determinación del clearance de creatinina que presentó el paciente al inicio del tratamiento, el cual se obtuvo haciendo uso de la fórmula de Cockcroft y Gault; según este valor, en 51 casos (60,7%) no existió una enfermedad renal previa. Se pudo observar que la presencia de reacciones para AmB fue mayor en el sub-grupo de pacientes que no presentaron enfermedad renal que en el sub-grupo de pacientes que tuvieron enfermedad renal pre-existente (97,6% vs 47,8%, p-valor 0,000; OR 43.63, IC 95% [5.10 – 373.24]-datos no

mostrados en tablas), además de ello, se observó también que existió una diferencia estadística significativa entre los porcentaje de reacciones adversas por AmB respecto a ABCL en pacientes que no presentaron una enfermedad renal previa (p-valor 0.001, OR 0.02, IC 95% [0.002 – 0.259]), caso contrastante a lo que ocurrió en pacientes con enfermedad renal previa, en los cuales no existió dicha diferencia estadística significativa (p-valor 1.0 – Tabla 26).

Para la evaluación de reacciones severas, 6 casos en tratamiento con AmB (9.4% - Tabla 21) presentaron reacciones adversas de grados 3 y 4, todos estos pacientes fueron pacientes sin enfermedad renal previa al inicio del tratamiento (Tabla 27) que utilizaron 2 o más factores nefrotóxicos de manera conjunta (Tabla 23) independientemente del grado de hidratación (Tabla 25). La causalidad de estas reacciones fue 16.7% condicional, 16,7% posible y 66,7% probable (Tabla 59).

La lesión renal aguda, como un síndrome, incluye a los pacientes sin daño real al riñón pero con deterioro funcional en relación con la demanda fisiológica. La inclusión de estos pacientes, es conceptualmente atractiva porque estos son precisamente los pacientes que pueden beneficiarse de la intervención temprana. Sin embargo, esto significa que incluye tanto la lesión y/o deterioro en lugar de centrarse exclusivamente en los pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que reciben diálisis o que tienen un síndrome clínico definido por la patología. La fuerte asociación de lesión renal aguda con la mortalidad hospitalaria exige que cambiemos nuestra forma de pensar en este trastorno. En un estudio realizado por Hoste et al. sólo el 14% de los pacientes que alcanzaron RIFLE "F" recibieron RRT, sin embargo, estos pacientes experimentaron una mortalidad hospitalaria de más de cinco veces superior al de la misma población UCI sin lesión renal aguda. La lesión renal aguda sostenida conduce a profundas alteraciones ácido-base en líquidos, electrolitos, y la regulación hormonal, resulta en anormalidades en el sistema nervioso central, inmunológico y de coagulación. Un estudio reciente realizado por Levy et al sugiere que los resultados para los pacientes con sepsis grave en la UCI están estrechamente relacionados con la resolución temprana de la lesión renal aguda. Si bien la resolución rápida de esta lesión puede ser simplemente un marcador de buen pronóstico, también puede indicar una ventana de oportunidad terapéutica para mejorar el resultado en estos pacientes.⁵³

A principios de 2010, más de medio millón de pacientes han sido estudiados para evaluar los criterios RIFLE como medio para clasificar a los pacientes con lesión renal aguda. La lesión renal aguda, definida por RIFLE, se asoció con una disminución significativa en la supervivencia.

Thakar et al. encontraron que el aumento de la gravedad de la lesión renal aguda se asoció con un mayor riesgo de muerte independientemente de la comorbilidad. Los pacientes con estadio 1 tenían una odds ratio de 2,2, con estadio 2 de 6.1 y con estadio 3 de 8,6 para la mortalidad hospitalaria.⁵⁶

En este estudio aunque no hubo diferencia estadística significativa en la presencia (p-valor 0.39, OR 0.62, IC 95% [0.21- 1.84] – Tabla 30) ni en la probabilidad de realizar lesión renal aguda a las 2 semanas de uso de AmB o ABCL ($P_{ABCL}=0.257$

vs PAmB= 0.720, p-valor = 0.096, análisis Kaplan Meier - test de Log-Rank – Figura 34), se observó que en contraste con los pacientes que utilizaron ABCL, un 9,4% de pacientes tratados con AmB desarrollaron lesión renal aguda estadio 3 (falla renal - RIFLE-F – Tabla 31), todos estos casos ocurrieron en pacientes sin enfermedad renal previa (Tabla 37) que recibieron de 2 a más factores nefrotóxicos (Tabla 33) independientemente del grado de hidratación (Tabla 35). Además de ello se evidenció que para los pacientes que presentaban enfermedad renal previa al inicio del tratamiento, un paciente (10%) tratado con ABCL presentó lesión aguda de estadio 1 (RIFLE-R), dicho paciente recibió una hidratación promedio de 1L y 3 factores nefrotóxicos de manera concomitante, a diferencia del grupo de pacientes tratados con AmB, en quienes un 30% (7 de 23 pacientes) presentaron lesión renal aguda entre estadios 1 (RIFLE-R) y 2 (RIFLE-I), independientemente del número de factores nefrotóxicos y del grado de hidratación (Tabla 37).

En cuanto a los desórdenes electrolíticos, según literatura citada es frecuente la presencia de hipokalemia e hipomagnesemia, porcentajes que son variables tanto para uno como para otro medicamento. Así tenemos que en el caso de hipokalemia, ABCL presenta un porcentaje que oscila entre 4,6% y 50%,^{17,18,20} y para AmB entre 10% y 90%.^{12,27,29,40,43,57}

En el presente estudio, la presencia de hipokalemia se encontró dentro rango encontrado por otros estudios y fue de 74,6% para AmB y 61,9% para ABCL (Tabla 40), de los cuales un 61,9% de las reacciones con AmB fueron de 3° y 4° grado según CTCAE v. 4.03, mayores a los de ABCL que fueron de 47,6% (Tabla 41); los porcentajes no fueron significativos estadísticamente (p-valor 0.265, Prueba Chi cuadrado de Pearson, significancia al 95%). La causalidad de estas reacciones fue de 5,1% condicional, 66,7% posible y 28,2% probable para AmB y 50% posible y 50% probable para ABCL (Tabla 59). Para el caso de hipomagnesemia, ABCL presenta un porcentaje que oscila entre 18 y 78%,^{17,20} en este estudio, al igual que el caso anterior, los valores se encontraron dentro de los parámetros encontrados por otros estudios, además, no existieron diferencias significativas entre los porcentajes de las reacciones adversas presentadas para ambos medicamentos (41,7% para ABCL y 36,7% para AmB, p-valor 1, Prueba Chi cuadrado con corrección de Yates, significancia al 95% - Tabla 44), sin embargo, un paciente que utilizó ABCL (8.3%) presentó reacción de grado 3 por hipomagnesemia (Tabla 45); la causalidad fue determinada como 100% probable (Tabla 59).

Se evaluaron también la disminución de los valores de calcio y fósforo, no encontrándose diferencias estadísticas significativas en la incidencia de reacciones adversas por disminución de sus valores séricos en ambos tratamientos; 30 pacientes en tratamiento con AmB (50.9%) y 8 pacientes en tratamiento con ABCL (61,5%) desarrollaron hipocalcemia (Tabla 46), de ellos, reacciones adversas de grados 3 y 4 se desarrollaron en un 15.3% y 15.4% de pacientes que utilizaron AmB y ABCL respectivamente (Tabla 47); la causalidad de estas reacciones adversas fue de 11,1% condicional 66.7% posible y 22.2% probable para AmB y 50% posible y 50% probable para ABCL (Tabla 59). Por otro lado, hipofosfatemia se desarrolló en el 47.1% y 27.3%

de pacientes que utilizaron AmB y ABCL respectivamente (Tabla 42), se presentaron un 19.6% de reacciones adversas de grados 3 y 4 en AmB y 18.2% en ABCL (Tabla 43). La causalidad de estas reacciones severas fue de 80% posible y 20% probable para AmB y 50% posible y 50% probable para ABCL (Tabla 59).

Se evaluaron también los valores del perfil sanguíneo de los pacientes sin enfermedad hematológica concomitante al inicio y al final del tratamiento, las reacciones a valorar incluyeron la disminución de hemoglobina (anemia) y la disminución en el recuento de neutrófilos, linfocitos y plaquetas.

La presencia de anemia reportada por el de anfotericina B es muy variable, su incidencia oscila entre 10.5%⁴⁰ y 60%⁵⁸ en AmB y entre 4%⁵⁹ y 59%¹⁸ en ABCL, además de ello, la incidencia de las reacciones grado 3 o mayor según CTCAE v.4.03 para ABCL es de 59%²⁰ y para AmB es de 43,7%⁴². Según el estudio de Walsh en 1998, la media en el nivel de hemoglobina disminuyó en 0.03g/dL (p-valor 0.75), para ABCL. En el presente estudio, la presencia de reacción adversa fue de 33,9% para AmB y 23,5% para ABCL (p-valor 0.417, OR 0.60 IC 95% [0.17-2.07] – Tabla 11), porcentajes que se encuentran dentro de los parámetros encontrados por otros estudios, de igual manera, la disminución de la media de hemoglobina fue de 0.20 g/dL y 0.14g/dL en pacientes que utilizaron AmB y ABCL respectivamente, ambos resultados no fueron estadísticamente significativos (Prueba de Xi Cuadrado para presencia de la reacción y Prueba U de Mann Whitney para evaluación de medias – datos no mostrados en tablas). La presencia de estas reacciones fue independiente de la dosis acumulada de anfotericina B durante el tratamiento (p-valor 0.9 para AmB y p-valor 0.74 para ABCL – datos no mostrados en tablas).

Por otro lado, la presencia de reacciones severas (grado 3 y 4 según CTCAE v.4.03) en el uso de ambas terapias fue de 14.3% (5 de 35 casos evaluables) y 11.1% (1 de 11 casos evaluables) para el caso de AmB y ABCL respectivamente (Tabla 12), de ellas, para el caso de AmB las reacciones adversas según el grado de causalidad se dividieron en: 80% posible y 20% probable y para el caso de ABCL fue 100% posible (Tabla 59), se debe de agregar además que el paciente que llegó a presentar anemia de grado 4 falleció durante la primera semana de tratamiento.

Para las reacciones adversas a nivel de disminución de neutrófilos y linfocitos, no se ha encontrado data suficiente de la presencia de estas reacciones causada por el medicamento, no obstante, la base de datos MICROMEDEX® 2.0 reporta la presencia de agranulocitosis en pacientes que han recibido AmB⁶⁰ pero no en pacientes que han recibido ABCL.⁵⁹ En el presente estudio, se encontraron 3 reacciones adversas por disminución de neutrófilos, el porcentaje de RAM encontrado fue de 11,1% (1 de 9 casos) en la forma de complejo lipídico y 5.7% (2 de 35 casos) para AmB, sin diferencia estadística significativa (p-valor 0.506) (Tabla 13); Sin embargo una reacción adversa e grado 4 se encontró en un paciente (2.85%) con uso de AmB (Tabla 14), la causalidad fue considerada como condicional (Tabla 59).

Para el caso de la disminución de linfocitos, los porcentajes de RAM fueron de igual manera 11,1% (1 de 9 casos) para ABCL y 28,6% (10 de 35 casos) para AmB

(Tabla 15); sin embargo al igual que el caso anterior sólo en pacientes en tratamiento con AmB se llegaron a presentar reacciones severas (grados 3 y 4 según CTCAE v.4.03) en 6 pacientes (17,2% - Tabla 16); éstas reacciones, clasificadas de acuerdo al algoritmo del sistema de farmacovigilancia peruano, tuvieron una causalidad de 50% condicional y 50% probable (Tabla 59).

Uno de los valores más evaluados en el hemograma, es el recuento de plaquetas y la presencia de trombocitopenia; la importancia de este valor radica en su asociación con un peor pronóstico y mayor severidad de la enfermedad, constituyendo un marcador rápido de riesgo sencillo de evaluar para valorar la mortalidad y el pronóstico de los pacientes durante la evolución de un proceso séptico.⁶¹ Ambos medicamentos, tanto AmB como ABCL reportan la presencia de trombocitopenia en pacientes.^{59,60} En este estudio la presencia de RAM por disminución de plaquetas pudo ser observada en 11 pacientes (31,4%) que recibieron AmB (Tabla 17), no obstante, este resultado no es significativo estadísticamente (p-valor 0.13, Xi cuadrado). Además de ello, un 5,8% (2 de 35 pacientes) presentaron reacciones severas (plaquetas $< 50,000/\text{mm}^3$ – Tabla 18) catalogadas de causalidad condicional (Tabla 59) según el algoritmo de sistema de vigilancia peruano debido a que estuvieron presentes en pacientes con shock séptico refractario. El paciente que presentó grado 4, se encontraba con escala de Glasgow 8-9 y falleció al sexto día de tratamiento con anfotericina B.

En cuanto al perfil hepático, según el meta-análisis realizado por Wang et. al un 14,1% (IC 95% [10,3 – 18,0]) de pacientes tratados con formulaciones de anfotericina B desarrollaron elevación de enzimas hepáticas que no requirieron de suspensión del tratamiento, los porcentajes de pacientes que presentaron elevación de enzimas hepáticas sin llegar a la suspensión del medicamento estuvieron entre 0% y 87,5% para AmB y entre 15,4% y 86,0% para ABCL en dosis de 3 a 5mg/Kg. Del mismo modo, el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento fue de un 0,4% (IC 95% [0.1-0.8]) para formulaciones de anfotericina B y oscilo entre un 0 y 3,6% para AmB y un 0 a 4% para ABCL.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticas significativas en la elevación de bilirrubina y enzimas hepáticas; la elevación de bilirrubina ocurrió en más del 50% de pacientes: 53.8% en AmB y 54.5% en ABCL (Tabla 48); las reacciones severas (Tabla 49) ocurrieron en seis pacientes en tratamiento con AmB (21.4%) y un paciente en tratamiento con ABCL (16.6%), la causalidad de estas reacciones fue: 100% posible en ambos grupos (Tabla 59).

No existieron diferencias estadísticas significativas en el incremento de las transaminasas entre ambos grupos, los porcentajes oscilaron entre el 38.5% y 66.7% (Tablas 50 y 52), sin embargo, reacciones adversas de grados 3 y 4 en el incremento de ALT se encontraron en mayor proporción en pacientes que utilizaron ABCL que en pacientes que utilizaron AmB (11.1% para ABCL vs 3.8% para AmB – Tabla 53) y sólo se encontró una reacción severa por elevación de AST en pacientes que utilizaron AmB (Tabla 51) de causalidad condicional (Tabla 59). La causalidad de las reacciones en la

elevación de ALT fue de 50% condicional y 50% posible para AmB y 100% condicional para ABCL (Tabla 59).

La elevación de fosfatasa alcalina ocurrió en el 63.3% de pacientes que utilizaron AmB y 66.7% de pacientes que utilizaron ABCL (Tabla 54), sin embargo un paciente con uso de AmB (2%) desarrolló reacción severa por incremento de fosfatasa alcalina (Tabla 55), la causalidad fue condicional (Tabla 59).

La hepatotoxicidad, definida según criterios CIOMS modificados en el 2005 por la FDA, fue mayor en la forma complejo lipídico (37,5% para ABCL vs 21,7% para AmB – Tabla 56), la causalidad de estas reacciones fue considerada como 10% condicional, 70% posible y 20% probable (datos no mostrados en tablas).

Finalmente, a pesar de que las preparaciones a base de lípidos disponibles actualmente presentan menor tasa de nefrotoxicidad que la anfotericina B deoxicolato, las reacciones adversas debidas a infusión continúan siendo vistas en los casos tratados con ABCL, según la literatura, la incidencia de éstas reacciones debería ser menor en pacientes con uso de formulaciones lipídicas, sin embargo, estudios por separado indican que la presencia de fiebre en los pacientes tratados con AmB oscila entre un 25% y 61,4%^{12,30,40} y entre un 36% y 57% para ABCL,^{17,20} y la tasa de escalofríos oscila entre 7,1% a 54% para AmB^{12,30} y entre 50,7% a 79,5% para ABCL; caso contrario a lo encontrado en este estudio, en el cual, la presencia de estas reacciones fueron la mayor complicación para el caso de los pacientes tratados con ABCL (tabla 57), existiendo así diferencias estadísticamente significativas en la presencia de fiebre, náuseas y escalofríos, en los cuales los pacientes tratados con AmB presentaron menor frecuencia de presentar RAM, esto puede ser debido a la que los pacientes tratados con ABCL, en su mayoría no tuvieron una pre-medicación con paracetamol como ocurrió en el caso de los pacientes tratados con AmB quienes recibieron, según sus hojas de terapia, 500 mg de paracetamol media hora antes de recibir su tratamiento con AmB. Queda resaltar que aquellos pacientes tratados con ABCL que recibieron dosis de paracetamol de 1 gr media hora antes de iniciar su infusión con ABCL y metoclopramida en combinación con dimenhidrinato de forma horaria cada 8 horas no llegaron a presentar fiebre, náuseas o vómitos como aquellos pacientes que no recibieron esta terapia o la recibieron en forma de “por real necesidad” quienes presentaron RAM asociadas a infusión.

Capítulo VI: Conclusiones

1. No se encontraron diferencias significativas en la presencia de reacciones adversas a nivel de perfil hematológico entre los pacientes que utilizaron AmB y ABCL (p-valor>0.05).
2. Se encontró diferencias estadísticas significativas a favor de ABCL en el incremento de creatinina sérica (p-valor = 0.009) y en la probabilidad de incremento de la misma al 20% a las dos semanas de tratamiento (p-valor = 0.031). No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia reacciones adversas a nivel de disminución de electrolitos (p-valor>0.05)
3. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en la presencia de lesión renal aguda (p-valor>0.05).
4. No se encontraron diferencias estadísticas significativas a nivel de presencia de reacciones adversas en perfil hepático (p-valor>0.05)
5. No se encontró diferencia estadística significativa en la presencia de hepatotoxicidad (p-valor>0.05).
6. No se encontraron diferencias significativas en la presencia de reacciones a nivel del incremento en el tiempo parcial de tromboplastina (p-valor>0.05).
7. Respecto a la evaluación de reacciones adversas debidas a infusión, se encontraron diferencias significativas a favor de anfotericina B deoxicolato a nivel de: fiebre (p-valor = 0.037), náuseas (p-valor = 0.006) y escalofríos (p-valor = 0.001), empero no se encontró diferencia estadística significativa entre la presencia de vómitos y malestar general (p-valor>0.05). Además, 6.3% y 7.8% de pacientes con tratamiento de anfotericina B deoxicolato presentaron flebitis e hipertensión respectivamente.
8. No se encontraron diferencias estadísticas significativas en la presencia de reacciones adversas de grados 3 y 4 a nivel de perfil sanguíneo, renal y hepático (p-valor>0.05).
9. Anfotericina B complejo lipídico muestra una eficacia y efectividad comparable a anfotericina B deoxicolato.

Capítulo VII: Recomendaciones

Del estudio realizado, se puede recomendar lo siguiente:

1. El Químico farmacéutico del área hospitalaria debe verificar el uso racional de anfotericina B complejo lipídico: la dosis correcta en la indicación correcta para el paciente correcto, en el momento correcto y con la pre-medicación correcta.
2. Brindarle al paciente una hidratación y pre-medicación adecuada a los pacientes que recibirán anfotericina B deoxicolato y complejo lipídico.
3. Realizar un seguimiento a las pruebas de medición de electrolitos y perfil renal cada día o cada dos días, para poder tratar eficazmente la presencia de lesión renal aguda.

Capítulo VIII: Referencias Bibliográficas

1. Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. Editors. Clinical Mycology. United States of America. Oxford University press. 2003
2. Idemyor V. Emerging Opportunistic Fungal Infections: Where are we heading?. J Natl Med Assoc. 2003; 95(12): 1211-15.
3. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B Lipid Complex in the management of invasive aspergilliosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2005; 40: S392-S400.
4. Singhal S, Ellis RW, Jones SG, Miller SJ, Fisher NC, Hastings JGM et al. Targeted Prophylaxis with Amphotericin B Lipid Complex in Liver Transplantation. Liver Transplantation. 2000; 6(5): 588-595.
5. Roma Sanchez E, Poveda Andrés JL, García Pellicer J, Salavert Lleti M, Jarque Ramos I. Estudio coste-efectividad de la estrategia empírica antifúngica en pacientes oncohematológicos. Farm Hosp. 2008; 32(1):7-17.
6. Álvarez Lerna F, Grau Cerrato S, Salavert Lleti M. Tratamiento de las Infecciones Fúngicas Sistémicas. JANO. 2008; 1703: 29:33.
7. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: Recent progress and future directions. Clin Infect Dis. 1996; 22: S133-S144
8. Leenders ACAP. Epidemiology and management of invasive fungal infections in immunocompromised host. [Doctoral Thesis]. The Netherlands. Erasmus university medical center Rotterdam. 1998
9. Barberán Lopez J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Serrano R, Menéndez R et al. Recomendaciones de tratamiento antifúngico en pacientes con bajo grado de inmunodepresión. Rev Esp Quimioter 2008; 21(2):127-42.
10. Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. Rev Iberoam Micol. 2006; 23(1):39-49.
11. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Stuart HC. Amphotericin B: Time for a new “gold standard”. Invite article. Clin Infect Dis. 2003; 37(3):415-25.
12. Quinteros AR, Fica CA, Abusada AN, Muñoz CL, Novoa MC, Gallardo AC. Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. Rev Chil Infect. 2010; 27 (1): 25-33.
13. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglicimo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. Review articles. Clin Infect Dis. 1998; 27(3):603-18.

14. Ramaswamy M, Peteherych KD, Kennedy AL, Wasan KM. Amphotericin B lipid complex or amphotericin B multiple-dose administration to rabbits with elevated plasma cholesterol levels: pharmacokinetics in plasma and blood, plasma, lipoprotein levels, distribution in tissues and renal toxicities. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(4): 1184–91.
15. Bes DF, Sberna N, Rosanova MT. Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110(1):46-51.
16. Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Revista Brasileira de Ciências Farmacéuticas.* 2006; 42(2): 167-184.
17. Clark D, Mckendrick S, Tansey PJ, Franklin IM, Chopra R. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Haematol.* 1998; 103(1): 198-204.
18. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, and the L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(5):1155-63.
19. Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: S409-S413.
20. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith LL, Silber JL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis de seguridad y eficacia en 556 cases. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(6):1383-96
21. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54 (6): 2409-19.
22. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB, Kolokathis A, et al. Amphotericin B Lipid Complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Inf Dis.* 1996; 22:315-21.

23. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979; 301(3):126–31.
24. Mehta J, Kelsey S, Chu P, Powles R, Hazel D, Riley U, et al. Amphotericin B lipid complex (ABLC) for the treatment of confirmed or presumed fungal infections in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplantation*. 1997; 20: 39-43.
25. Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA, Husni RN, Torres HA, Afif C, et al. Amphotericin B Lipid Complex Versus Liposomal Amphotericin B Monotherapy for Invasive Aspergillosis in Patients With Hematologic Malignancy. *Cancer*. 2008; 112(6): 1282-7
26. Oravcová E, Mistrík M, Sakalová A, Drgona L, Kollár T, Helpianska L, et al. Amphotericin B lipid complex to treat invasive fungal infections in cancer patients: report of efficacy and safety in 20 patients [abstract]. *Chemotherapy* 1995; 41 (6):473–6.
27. Nucci M, Loureiro M, Silveira F, Casali AR, Bouzas LF, Velasco E, et al. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a randomized trial with cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(6):1445-8.
28. Merhav H, Miele L, Foegh ML, Paul LC, Yussim A, Wood RFM. Amphotericin B Lipid Complex in the Treatment of Invasive Fungal Infections in Liver Transplant Patients. *Transplant Proc*. 1997; 29(6):2670-4. CITA.
29. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute*. *N Engl J Med* 1994; 331(20):1325–30.
30. Sorkine P, Nagar H, Weinbroum A, Setton A, Israitel E, Scarlatt A, et al. Administration of amphotericin B in lipid emulsion decreases nephrotoxicity: results of a prospective, randomized, controlled study in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1996; 24(8):1311-5.
31. Brown GD, Netea MG. Editores. *Immunology of Fungal Infections*. Países Bajos. Springer. 2007.
32. Sorrell TC, Chen SC. Recent advances in management of cryptococcal meningitis: commentary. *F1000 Med Rep*. 2010; 2:82-86.

33. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W., Herbrecht R., Kontoyiannis D.P., Marr K.A., et al. Tratamiento de la aspergilosis: guías para la práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2008; 46:T1-T36.
34. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503-35.
35. Cohen BE. Amphotericin B Membrane Action: Role for Two Types of Ion Channels in Eliciting Cell Survival and Lethal Effects. *J Membrane Biol*. 2010; 238: 1-20.
36. Proteína de choque térmico. Wikipedia. Última actualización Marzo del 2013. Disponible en:
http://es.wikipedia.org/wiki/Proteína_de_choque_térmico
37. Cuenca Estrella M. Antigünicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Rev Esp Quimioter*. 2010; 23(4): 169-176.
38. Martínez R. An update on the use of antifungal agents. *J Bras Pneumol*. 2006; 32(5):449-60.
39. Schöffski P, Freund M, Wunder R, Petersen D, Köhne CH, Hecker H, et al. Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomised study. *BMJ*. 1998; 317(7155):379-84.
40. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002; 347(25):2020-9.
41. Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(2):225-32.
42. Fica CA. Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. III parte: Anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas. *REv Chil Infect*. 2004; 21(4):317-26.

43. Hernández PG, Altermatt CF, Bernucci PF, Acuña CD, Apablaza EF, Valenzuela PF, et al. Uso de anfotericina B en mezcla lipídica: ¿previene la toxicidad de la droga en pacientes críticos?. Rev. méd. Chile. 2000; 128 (10).
44. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X, Pietrelli L, Gurwith M, et al. A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Amphotericin B Colloidal Dispersion versus Amphotericin B for Treatment of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. Clin Infect Dis. 2002; 35(4):359-66.
45. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002; 347(6):408–15.
46. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel N, Anassie EJ. Amphotericin B lipid complex in the treatment of 228 cases of invasive mycosis [abstract no M69]. In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Orlando). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:247. CITA.
47. Hiemenz JW, Lister J, Anaissie EJ, et al. Emergency-use amphotericin B lipid complex (ABLC) in the treatment of patients with aspergillosis: historical control comparison with amphotericin B. [Abstract]. Blood 1995; 86: 849. CITA
48. Anaissie EJ, White M, Uzun O, Anaissie EJ, White M, Uzun O. Amphotericin B lipid complex (ABLC) versus amphotericin B (AMB) for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective, randomized, multicenter trial [abstract LM21]. En: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington: American Society for Microbiology; 1995. CITA
49. Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, et al. A comparison of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1979; 301(3):126–31.
50. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, et al. Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Amphotericin B Colloidal Dispersion vs. Amphotericin B in the Empirical Treatment of Fever and Neutropenia. Clin Infect Dis. 1998;27(2):296-302.
51. U.S.Department of Health and Human Services. CTCAE 4.03 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). National Institutes of Health (NIH). 2010.

52. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Resolución Directoral N° 813 – 2000 – DG – DIGEMID. 2000. Ministerio de Salud. 2000.
53. Official Journal of the International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. 2012.
54. Toxicidad Hepática Causada por Drogas. Última actualización Junio del 2010. Disponible en:
<http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2010/06/toxicidad-hepatica-causada-por-drogas.html>
55. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 37-41.
56. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. Crit Care Med 2009; 37: 2552–2558. CITA.
57. Cagnoni PJ. Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. J Antimicrob Chemother. 2002; 49: 81-6.
58. Goodpasture HC, Voth DW, Romig DA, Cheng D, Wenglin BD, Liu C. Clinical correlations during amphotericin B therapy. J Kans Med Soc. 1972; 78(11):486-90. CITA
59. Product Information: ABELCET(R) IV injection, Amphotericin B Lipid Complex IV injection. Enzon Pharmaceuticals Inc, Bridgewater, NJ, 2009. CITA
60. Product Information: FUNGIZONE(R) IV injection, amphotericin B IV injection. Apothecon, Bedford, OH, 2009. CITA
61. Catalán SC, Sosa LL, Lazzeri SE. Trombocitopenia asociada a sepsis severa: valoración como factor pronóstico. Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones tecnológicas y científicas. 2005.

Capítulo IX: Anexos

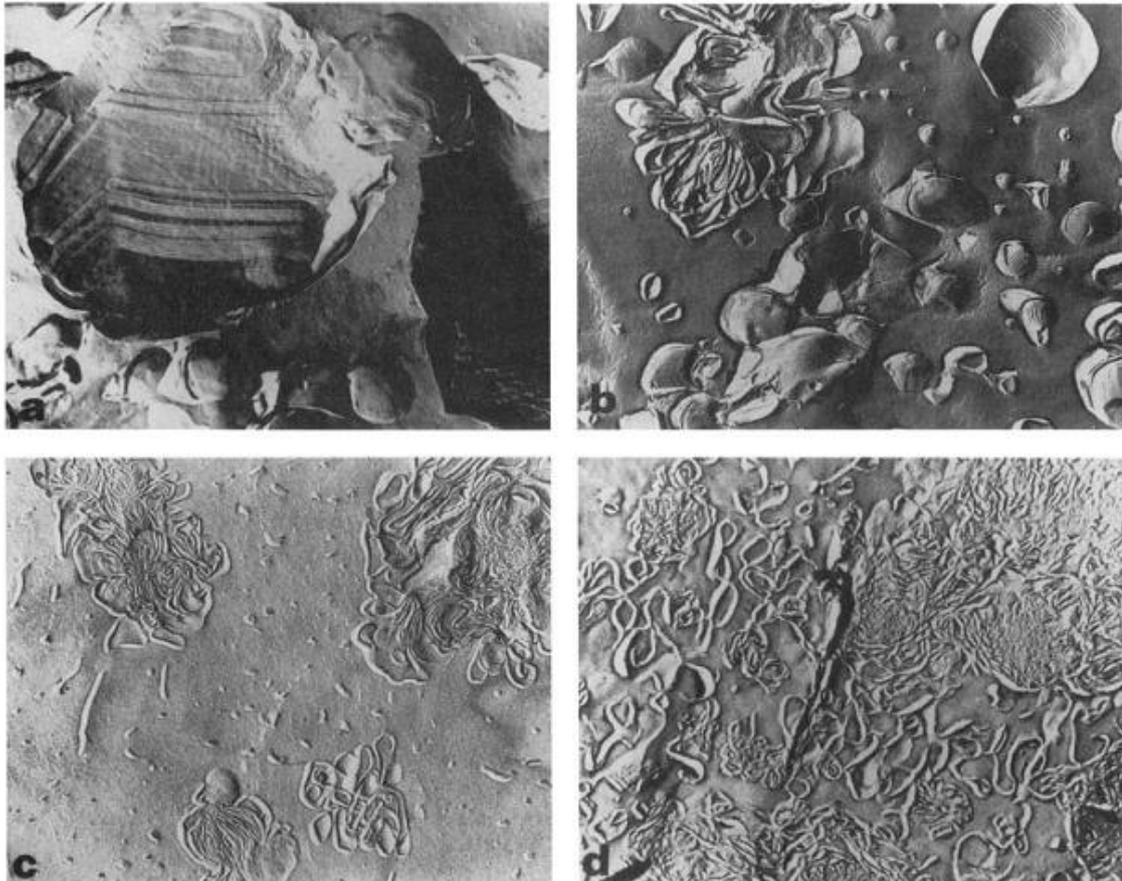
ANEXO 1**Factores que contribuyen al incremento de la incidencia de infecciones fúngicas oportunistas**

Factor Comprometente	Línea de Defensa	Consecuencia
Terapia antibacterial	Resistencia a colonización	Sobrecrecimiento de especies de Candida.
Cateterización	Superficie de la piel	Nueva puerta de entrada de microorganismos
Radioterapia	Membranas mucosas	Nueva puerta de entrada a microorganismos
Quimioterapia	Membranas mucosas	Nueva puerta de entrada a microorganismos
Quimioterapia Uso de esteroides	Neutrófilos, monocitos y macrófagos	Discapacidad de las defensas naturales frente a Mucoraceae, Aspergillus y Candida (enfermedad Invasiva)
Uso de Esteroides Terapia Inmunosupresora VIH	Inmunidad Celular	Discapacidad de las defensas naturales contra Cryptococcus, Histoplasma, Coccidioides y Candida (enfermedad local y superficial)

Tabla tomada de Leenders ACAP. Epidemiology and management of invasive fungal infections in immunocompromised host. 1998

ANEXO 2

Microfotografías de grabado por congelación de diversas dispersiones de DMPC:DMPG/anfotericina B a 20 °C



Todos los sistemas contenidos DMPC: DMPG en una relación molar de 7:3 y un porcentaje molar de anfotericina B (con respecto al lípido a granel) de 0% (a), 5% (b), 25% (c), y 50% (d) (magnificación original, x25, 000).

Recogido de Janoff y col. Amphotericin B lipid complex (ABLCTM): a molecular rationale for the attenuation of amphotericin B-related toxicities. 1993 en Hiemenz JW and Walsh TJ. Lipid Formulations of Amphotericin B: Recent Progress and Future Directions.

ANEXO 4

**RESOLUCION DIRECTORAL N° 813 - 2000-DG-DIGEMID
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS,
INSUMOS Y DROGAS**

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 27 SEP 2000

Visto el documento MINSA-COMITÉ TEC. NAC. FARMACOVIGILANCIA OF. N° 179-2000, presentado por el Presidente del Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia;

CONSIDERANDO:

Que los artículos 34° y 73° de la Ley General de Salud, establecen que los profesionales de la salud, productores y distribuidores de medicamentos están obligados a informar a la autoridad de salud las reacciones adversas a los medicamentos que se comercializan en el país;

Que el artículo 74° de la Ley General de Salud, establece que la autoridad de salud recoge y evalúa la información sobre las reacciones adversas a los medicamentos que se comercializan en el país y adopta las medidas a que hubiere lugar en resguardo de la salud de la población;

Que por R.D. N° 354-99-DG-DIGEMID, se ha aprobado el Sistema Peruano de Farmacovigilancia, propuesto por el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia, que incluye el formato para la notificación de reacciones adversas a los medicamentos por parte de los profesionales de la salud;

Que por R.D. N° 993-DG-DIGEMID, se ha aprobado el formato para el reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos por las Empresas Farmacéuticas; Que a efectos de, determinar la relación de causalidad de las reacciones adversas notificadas en el marco del Sistema Peruano de Farmacovigilancia, se hace necesario contar con un instrumento que permita unificar criterios y realizar una evaluación objetiva;

Que mediante el documento del visto, el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia ha informado a esta Dirección, la conveniencia de adoptar el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por el sistema Español de Farmacovigilancia, para la evaluación de las notificaciones de reacciones adversas presentadas en el marco del Sistema Peruano de Farmacovigilancia;

Estando a lo propuesto;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842 y el Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines, aprobado por Decreto Supremo N° 010-97-SA,

Con la opinión favorable de la Dirección General Adjunta, el Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia y la Oficina de Asesoría Legal;

SE RESUELVE:

1° Aprobar el documento adjunto "ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS, que consta de 05 folios y que forman parte integrante de la presente Resolución.

2° El mencionado Algoritmo será de aplicación por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud y los Centros de referencia Regionales de Salud a nivel nacional, integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

Regístrese y Comuníquese,

MINISTERIO DE SALUD

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

FIRMADO POR

Dr. Manuel H. Izaguirre Sotomayor

Director General

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA

ALGORITMO DE DECISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA RECCION ADVERSA A MEDICAMENTOS

Las reacciones adversa producidas por medicamentos suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, indiferenciable de la enfermedad o del síntoma "espontáneo" y en general se tiende más a incluir la posibilidad de efecto indeseable en el diagnóstico diferencial de un paciente cuando el acontecimiento clínico adverso aparece inmediatamente después de la administración de un medicamento, cuando hay manifestaciones de hipersensibilidad (Ej. un cuadro de anafilaxia) o bien cuando se afectan determinados aparatos o sistemas (Ej. cuadros dermatológicos o hematológicos).

El profesional médico tiene poca tendencia a pensar en la posibilidad de efecto indeseable cuando observa una ictericia, síntomas de insuficiencia renal, una reacción psicótica o un síndrome meníngeo. Esta inespecificidad del cuadro clínico viene a sumarse a otros factores que contribuyen a dificultar el diagnóstico de reacciones adversas: el prescriptor tiene poca tendencia a admitir que un producto que ha sido administrado para obtener una mejoría clínica haya podido producir un efecto contrario; a menudo la gravedad de la reacción no tiene relación con la dosis administrada; a veces la reacción aparece tras un largo período de tratamiento; en ocasiones transcurre un prolongado "periodo de latencia" entre la suspensión de la administración del medicamento y la aparición de los primeros síntomas clínicos de la reacción, los medicamentos tomados por el paciente pueden haber sido varios, sobre todo en países en los que abundan las combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos; los mismos excipientes pueden ser la causa de la reacción, etc.

A pesar de la dificultad de reconocer como tal una reacción adversa producida por un medicamento, no hay duda de que su diagnóstico e incluso las posibilidades de prevenirla mejoran si el prescriptor conoce bien el medicamento administrado. Por otra parte, el médico debe pensar siempre en la posible etiología farmacológica ante cualquier cuadro; éste es el único modo de mejorar el reconocimiento clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos.

El factor crítico en el análisis de casos aislados de sospechas de reacciones adversas es el establecimiento de una relación de causalidad entre el medicamento tomado (o uno de los medicamentos tomados) y la aparición del acontecimiento clínico adverso.

Esto no sólo tiene importancia para decidir si se advierte del riesgo en cuestión al resto de la comunidad científica, sino también para dar una recomendación al paciente sobre la continuación del tratamiento o sobre posibles futuros tratamientos.

Por este motivo se han propuesto diversos algoritmos o tablas de decisión, en los que incluye una serie de preguntas cerradas, que generalmente deben responderse de forma dicotómica, en <si> o <no>. La aplicación de algoritmos se ha mostrado útil para unificar criterios de diferentes evaluadores que trabajen en el mismo Centro de Farmacovigilancia y de diferentes organismos nacionales o regionales.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son: Secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores a contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias, requiriéndose para completar la evaluación, determinar gravedad de la reacción adversa presentada.

a) SECUENCIA TEMPORAL

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

1. Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción de fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. COMPATIBLE (+2)
2. Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico, Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE (+1)
3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY INFORMACIÓN (0)
4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien está es

incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej. Una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. INCOMPATIBLE (-1)

5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración. RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO (+2)

b) CONOCIMIENTO PREVIO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyler's SED y SEPAS posteriores, Ficha técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. RAM BIEN CONOCIDA (+2)
2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES (+1)
3. Relación medicamento-reacción no conocida. RAM DESCONOCIDA (0)
4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción. EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACION (-1)

c) EFECTO DEL RETIRO DEL MEDICAMENTO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. LA RAM MEJORA (+2)
2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver numeral 6). LA RAM NO MEJORA (-2)
3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA (+1)
4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA (-2)
5. En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. NO HAY INFORMACIÓN (0)
6. El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)
7. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA (+1)
8. A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO (+1)

d) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. POSITIVA: APARECE LA RAM (+3)
2. Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable. NEGATIVA: NO APARECE LA RAM (-1)
3. No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto. NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE (0)

4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)

5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. REACCION PREVIA SIMILAR (+1)

e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MAS VEROSÍMIL (-3)

2. La posible reacción causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. EXPLICACIÓN ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSÍMIL (-1)

3. No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. NO HAY INFORMACIÓN PARA ESTABLECER UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (0)

4. Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. NO HAY INFORMACIÓN SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA (+1)

f) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD

g) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.) (+1)

Para evaluar la gravedad de una RAM siempre se debe tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como el contexto general en el que se produce.

h) GRAVEDAD

1. NO SERIO: Manifestaciones clínicas poco significativas de baja intensidad, que no requieren ninguna medida terapéutica importante y/o que no ameritan suspensión de tratamiento.

2. SERIO: Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

3. GRAVE: Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

NO CLASIFICADA Falta información

IMPROBABLE < = 0

CONDICIONAL 1 – 3

POSIBLE 4 – 5

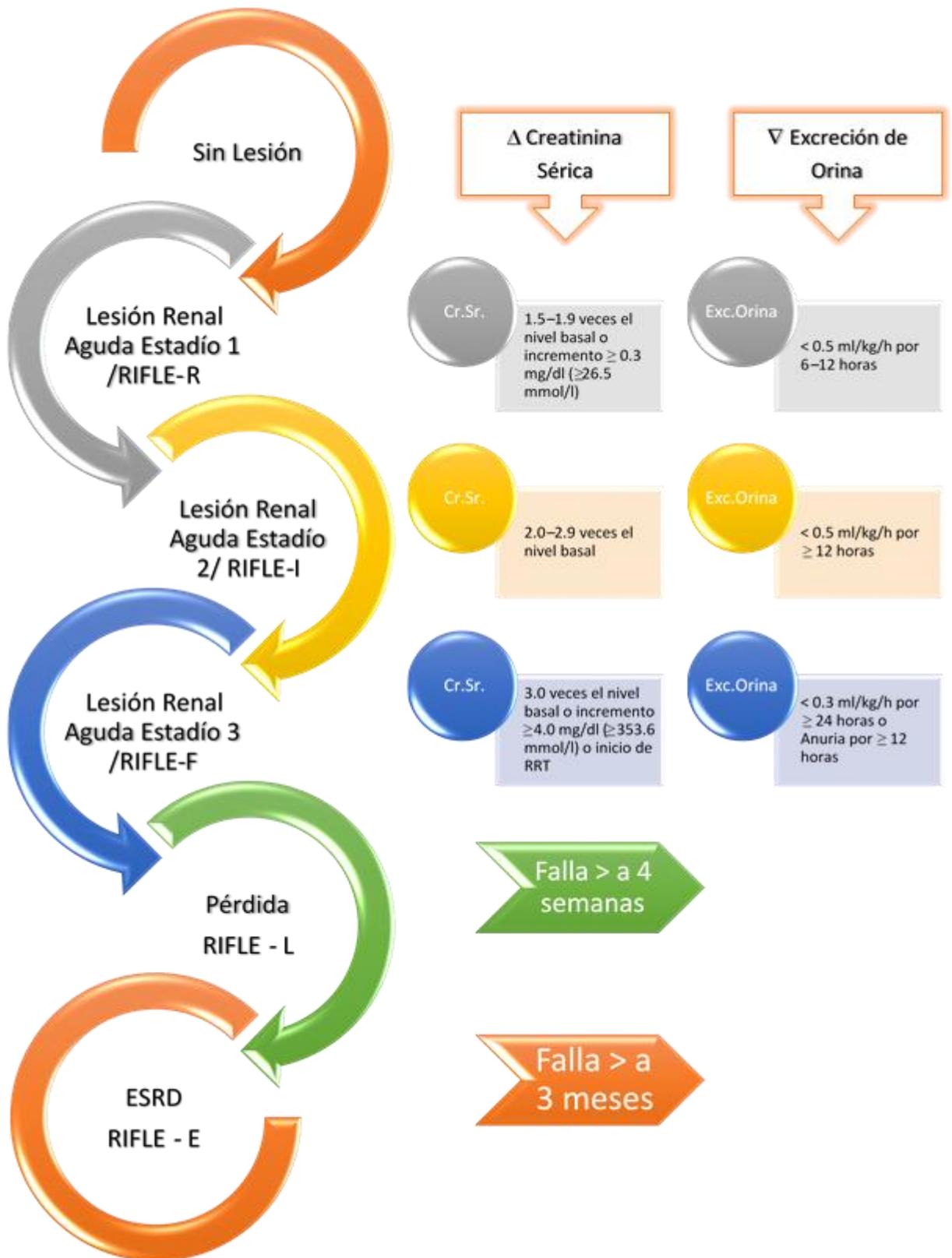
PROBABLE 6 – 7

DEFINIDA > = 8

GRAVEDAD No serio – Serio – Grave

ANEXO 5

Evolución de la Lesión Renal Aguda (LRA)/ Escala RIFLE



ANEXO 6

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

Quick Reference

The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events is a descriptive terminology which can be utilized for Adverse Event (AE) reporting.

A grading (severity) scale is provided for each AE term.

Components and Organization

SOC

System Organ Class, the highest level of the MedDRA hierarchy, is identified by anatomical or physiological system, etiology, or purpose (e.g., SOC Investigations for laboratory test results). CTCAE terms are grouped by MedDRA Primary SOCs. Within each SOC, AEs are listed and accompanied by descriptions of severity (Grade).

CTCAE Terms

An Adverse Event (AE) is any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or Disease temporally associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to the medical treatment or procedure. An AE is a term that is a unique representation of a specific event used for medical documentation and scientific analyses. Each CTCAE v4.0 term is a MedDRA LLT (Lowest Level Term).

Definitions

A brief definition is provided to clarify the meaning of each AE term.

Grades

Grade refers to the severity of the AE. The CTCAE displays Grades 1 through 5 with unique Clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.

Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.

Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.

Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.

Grade 5 Death related to AE.

A Semi-colon indicates 'or' within the description of the grade.

A single dash (-) indicates a grade is not available.

Not all Grades are appropriate for all AEs.

Therefore, some AEs are listed with fewer than five options for Grade selection.

Grade 5

Grade 5 (Death) is not appropriate for some Aes and therefore is not an option.

Activities of Daily Living (ADL)

*Instrumental ADL refer to preparing meals, shopping for groceries or clothes, using the telephone, managing money, etc.

**Self care ADL refer to bathing, dressing and undressing, feeding self, using the toilet, taking medications, and not bedridden.

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Neutrophil count decreased	<LLN - 1500/mm ³ ; <LLN - 1.5x 10e9 /L	<1500 - 1000/mm ³ ; <1.5 - 1.0x 10e9 /L	<1000 - 500/mm ³ ; <1.0 - 0.5 x10e9 /L	<500/mm ³ ; <0.5 x 10e9 /L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of neutrophils in a blood specimen.					
Lymphocyte count decreased	<LLN - 800/mm ³ ; <LLN - 0.8x 10e9 /L	<800 - 500/mm ³ ; <0.8 - 0.5 x10e9 /L	<500 - 200/mm ³ ; <0.5 - 0.2 x10e9 /L	<200/mm ³ ; <0.2 x 10e9 /L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of lymphocytes in a blood specimen.					
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm ³ ; <LLN - 75.0 x 10e9/L	<75,000 - 50,000/mm ³ ; <75.0 - 50.0 x 10e9/L	<50,000 - 25,000/mm ³ ; <50.0 - 25.0 x 10e9/L	<25,000/mm ³ ; <25.0 x 10e9/L	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of platelets in a blood specimen.					
Creatinine increased	>1 - 1.5 x baseline; >ULN -1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x baseline; >1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 baseline; >3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate increased levels of creatinine in a biological specimen.					
Hypocalcemia	Corrected serum calcium of <LLN - 8.0 mg/dL; <LLN - 2.0 mmol/L; Ionized calcium <LLN - 1.0 mmol/L	Corrected serum calcium of <8.0 - 7.0 mg/dL; <2.0 - 1.75 mmol/L; Ionized calcium <1.0 - 0.9 mmol/L; symptomatic	Corrected serum calcium of <7.0 - 6.0 mg/dL; <1.75 - 1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.9 - 0.8 mmol/L; hospitalization indicated	Corrected serum calcium of <6.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.8 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate a low concentration of calcium (corrected for albumin) in the blood.					

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Hypokalemia	<LLN - 3.0 mmol/L	<LLN - 3.0 mmol/L; symptomatic; intervention indicated	<3.0 - 2.5 mmol/L; hospitalization indicated	<2.5 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate a low concentration of potassium in the blood.					
Hypomagnesemia	<LLN - 1.2 mg/dL; <LLN - 0.5 mmol/L	<1.2 - 0.9 mg/dL; <0.5 - 0.4 mmol/L	<0.9 - 0.7 mg/dL; <0.4 - 0.3 mmol/L	<0.7 mg/dL; <0.3 mmol/L; lifethreatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate a low concentration of magnesium in the blood.					
Hypophosphatemia	<LLN - 2.5 mg/dL; <LLN - 0.8 mmol/L	<2.5 - 2.0 mg/dL; <0.8 - 0.6 mmol/L	<2.0 - 1.0 mg/dL; <0.6 - 0.3 mmol/L	<1.0 mg/dL; <0.3 mmol/L; lifethreatening consequences	Death
Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate a low concentration of phosphates in the blood.					
Blood bilirubin increased	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an abnormally high level of bilirubin in the blood. Excess bilirubin is associated with jaundice.					
Aspartate aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of aspartate aminotransferase (AST or SGOT) in a blood specimen.					
Alanine aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alanine aminotransferase (ALT or SGPT) in the blood specimen.					
Alkaline phosphatase increased	>ULN - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Definition: A finding based on laboratory test results that indicate an increase in the level of alkaline phosphatase in a blood specimen.					
Activated partial thromboplastin time prolonged	>ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 2.5 x ULN	>2.5 x ULN; hemorrhage	-	-
Definition: An abnormal laboratory test result in which the partial thromboplastin time is found to be greater than the control value. As a possible indicator of coagulopathy, a prolonged partial thromboplastin time (PTT) may occur in a variety of diseases and disorders, both primary and related to treatment.					

ANEXO 7**Formula de Crockoft Gault y determinación del estadio de Enfermedad Renal Crónica****Fórmula de Crockoff Gault:**

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{edad [años]} \times \text{peso (kg)})}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72} (\times 0,85 \text{ en mujeres})$$

Estadía de Enfermedad Renal Crónica

Estadio	Descripción	Filtración glomerular
1	Daño renal con FG normal o hiperfiltración	≥ 90
2	Daño renal con leve disminución de FG	60–89
3	Moderada disminución de FG	30–59
4	Avanzada disminución de FG	15–29
5	Fallo renal	< 15

ANEXO 8**Escala para determinar causalidad CIOMS/RUCAM**

Criterio						
Patrón Enzimático	Hepatoceular			Colestásico		
Exposición	Inicial	Subsecuente	Puntos	Inicial	Subsecuente	Puntos
Tiempo (días) desde el inicio del fármaco	5-90	1-15	+2	5-90	1-15	+2
	<5>90	>15	+1	<5>90	>15	+1
Tiempo (días) desde la suspensión del fármaco	≤ 15	≤ 15	+1	≤ 30	≤ 30	+1
Curso	Diferencia entre valor máximo de ALT y límite superior normal			Diferencia entre valor máximo de FA y límite superior normal		
Posterior a suspender el fármaco	Disminución ≥ 50% en 8 días		+3	Disminución ≥ 50% en <180 días		+2
	Disminución ≥ 50% en 30 días		+2	Disminución < 50% en <180 días		+1
	Disminución ≥ 50% en > 30 días		+0	Persistencia, incremento o no se tiene dato		
	Disminución < 50% en > 30 días		-2			
Factor de Riesgo	Consumo de etanol positivo			+1		
	Consumo de etanol negativo			+0		
Edad	> 55 años			+1		
	< 55 años			+0		
Otros fármacos	Ninguno o se desconoce			+0		
	Fármaco con contribución sugestiva			-1		
	Hepatotoxina conocida con contribución sugestiva			-2		
	Fármaco con evidencia de contribución			-3		
Otras Causas	Se descartan todos los del grupo I* y II*			+2		
	Se descartan todos los del grupo I*			+1		
	Se descartaron 4-5 del grupo I*			+0		
	Se descartaron <4 del grupo I*			-2		
	Causa no farmacológica altamente probable			-3		
Información Previa	Reacción en la etiqueta del producto			+2		
	Reacción publicada no en la etiqueta			+1		
	Reacción desconocida			+0		
Reinicio del Fármaco	Positivo			+3		
	Compatible			+1		
	Negativo			-2		
	No interpretable o no realizado			+0		

*GRUPO I. Infección aguda por virus de Hepatitis A, B, C, infección biliar, alcoholismo, hígado de choque.

**GRUPO II. Infección por estomegalovirus, Virus de Ebstein Barr, Virus de Herpes Simple.

Interpretación de la puntuación obtenida: Altamente Probable >8; Probable: 6-8; Posible: 3-5; Improbable: <3; Se excluye: <0.

Apéndices

Glosario

Análisis por Intención de tratar (*Intention-to-treat*)

Tipo de análisis en que los participantes en un ensayo clínico son analizados conforme a la intervención a la que fueron asignados, tanto si la recibieron como si no. Los análisis de intención de tratar están recomendados en la evaluación de la efectividad, puesto que reflejan la falta de cumplimiento y los cambios en el tratamiento que probablemente ocurran cuando la intervención se utilice en la práctica clínica, y a causa del riesgo de sufrir un sesgo de desgaste (*attrition bias*) si estos participantes se excluyen del análisis.

Análisis por Intención de tratar modificado (*modified intention-to-treat*)

Es un subconjunto de la población de intención a tratar (ITT) y permite la exclusión de algunos sujetos asignados al azar de forma justificada (por ejemplo, los pacientes que se consideraron admisibles después de la asignación al azar o ciertos pacientes que no iniciaron tratamiento). Sin embargo, la definición que se da a la ITT modificada (MITT) en ensayo controlado aleatorio se ha encontrado para ser irregular y arbitraria, porque hay una falta de directrices uniformes para su aplicación. El análisis MITT permite un enfoque subjetivo en los criterios de ingreso, lo que puede llevar a confusión, resultados inexactos y el sesgo. Se utiliza sobre todo en los ensayos anti-infecciosos donde múltiples poblaciones MITT se pueden definir para un único estudio de este tipo como MITT clínica y microbiológica.

Análisis por protocolo (APP)

Tipo de análisis que consiste en incluir solo a aquellos pacientes que hayan completado el estudio, de los que se disponga de todos los datos previstos y en los que no se hayan observado irregularidades o violaciones del protocolo.

CIE 10.

Acrónimo de la Clasificación internacional de enfermedades, décima versión correspondiente a la versión en español de la International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) y determina la clasificación y codificación de las enfermedades y una amplia variedad de signos, síntomas, hallazgos anormales, denuncias, circunstancias sociales y causas externas de daños y/o enfermedad.

Código ATC

También denominado Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) es un índice de

sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos instituido por la Organización Mundial de la Salud, y adoptado en Europa. El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco

Control Histórico

Es un control no concurrente en el tiempo que utiliza como grupo de comparación datos bibliográficos o no publicados de un grupo de pacientes tratados previamente a la realización del estudio actual.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Anteriormente llamado Criterios Comunes de Toxicidad (CTC), son un conjunto de criterios para la clasificación estandarizada de los efectos adversos de los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer. El sistema CTCAE es un producto del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. La mayoría de los ensayos de medicamentos de Estados Unidos y del Reino Unido codifican sus observaciones sobre la base de este sistema, que tiene una gama de grados de 1 a 5.

Efectividad

El grado en el que una intervención específica, cuando se utiliza bajo circunstancias rutinarias, consigue lo que se supone que puede hacer. Los ensayos clínicos que valoran la efectividad son denominados a veces ensayos clínicos de gestión (management trials).

Eficacia

El grado en el que una intervención produce un resultado beneficioso bajo circunstancias ideales. Los ensayos clínicos que valoran la eficacia se denominan a veces ensayos explicativos y se restringe su participación a las personas que cooperan completamente.

Empírico

Los resultados empíricos están basados en la experiencia (o la observación) más que en el exclusivo razonamiento.

Estudio de casos y controles:

Tipo de estudio observacional en el que se identifica un grupo de personas que tienen el efecto o la enfermedad de interés (casos) y se compara con otro grupo de sujetos que carecen de ella (controles). Se realiza una investigación en ambos grupos hacia

atrás en el tiempo buscando la exposición o el factor que se sospecha que pueda tener relación con el efecto de interés. Habitualmente se utilizan registros o historias clínicas como fuentes de información. Generalmente los estudios de casos o controles se utilizan para analizar las causas de un problema (etiología) y son también una alternativa a otros diseños (como ensayos clínicos para valorar efectos adversos de las intervenciones o estudios de cohortes para valorar factores de riesgo de enfermedades) cuando se quieren estudiar efectos adversos o enfermedades poco frecuentes o con largos períodos de latencia. Los estudios de casos y controles son retrospectivos, pues siempre se desarrollan mirando atrás en el tiempo.

Estudio observacional (sinónimo: estudio no experimental)

Tipo de estudio en el que se permite a la naturaleza seguir su curso. Los cambios o diferencias en una característica (p.ej. si la población recibió o no la intervención de interés) se estudian en relación a los cambios o diferencias en otra(s) (p.ej. si fallecieron o no), sin la intervención del investigador. Suponen un mayor riesgo de sesgo de selección que los estudios experimentales (ensayos clínicos controlados aleatorizados).

Estudio retrospectivo

Tipo de estudio en el que los sucesos o resultados han ocurrido a los participantes antes de que el estudio comenzara. Los estudios de casos y controles son siempre retrospectivos, mientras que los de cohortes a veces lo son y los ensayos clínicos controlados nunca.

Fórmula Cockcroft–Gault

Fórmula empleada para estimar el aclaramiento de creatinina, que a su vez estima el índice o tasa de filtrado glomerular.

Intervalo de confianza (IC)

Intervalo en el cual el valor “verdadero” (p.ej. el tamaño del efecto de una intervención) se estima que puede estar con un determinado grado de certeza (p.ej. 95% o 99%). Nota: los intervalos de confianza representan la probabilidad de cometer errores aleatorios, pero no de cometer errores sistemáticos (sesgos).

Lesión Renal Aguda(LRA) / Acute Kidney Injury (AKI)

Termino propuesto para abarcar todo el espectro del síndrome desde pequeños cambios en los marcadores de la función renal para el requerimiento de tratamiento renal sustitutivo. LRA no es necrosis tubular aguda (NTA) ni es insuficiencia renal. En

su lugar, abarca también otras afecciones menos graves. De hecho, como un síndrome, incluye a los pacientes sin daño real al riñón pero con deterioro funcional relativa a la demanda fisiológica. Incluir estos pacientes en la clasificación de LRA es conceptualmente atractivo debido a que estos son precisamente los pacientes que pueden beneficiarse de la intervención temprana. Sin embargo, significa que LRA incluye tanto lesiones y/o deterioro en lugar de centrarse exclusivamente en los pacientes con insuficiencia renal o en aquellos que reciben diálisis o en los que tienen un síndrome clínico definido por la patología, la fuerte asociación de LRA con la mortalidad hospitalaria demanda que cambiemos nuestra forma de pensar en este trastorno.

Odds

Un odds es el cociente del número de personas en un grupo con una característica dividido por el número de personas sin la característica. Así, si un grupo de 100 personas tiene una tasa de episodio (event rate) de 0.20, 20 personas tienen aquella característica y 80 no. Por tanto el odds sería 20 dividido por 80, o sea, 0.25.

Odds ratio (OR)

Es el cociente del *odds* de un episodio en el grupo experimental (grupo de intervención) y el *odds* del episodio en el grupo control. Un *odds ratio* de 1 indica que no hay diferencia entre los grupos de comparación. Para los resultados indeseables, un OR menor que 1 indica que la intervención es efectiva en la reducción del riesgo de aquel resultado. Cuando la tasa del episodio es pequeña, los *odds ratio* son muy similares a los riesgos relativos.

Significación estadística

Una estimación de la probabilidad de que un efecto tan amplio o más que el que es observado en un estudio haya ocurrido a causa del azar. Habitualmente se expresa como el valor P, por ejemplo un valor P de 0.049 para una diferencia de riesgo del 10 % significa que hay menos de una sobre 20 probabilidades (0.05) de que un efecto o una asociación tan grande o más como este haya ocurrido por azar y, por tanto podría decirse que los resultados son estadísticamente significativos al nivel de una $P = 0.05$. El punto de corte para la significación estadística se sitúa habitualmente en el 0.05, pero a veces en el 0.01 o 0.10. Estos puntos de corte son arbitrarios y no tienen importancia específica. A pesar de que a menudo se hace, no es apropiado interpretar los resultados de un estudio de manera distinta en función del valor P, si este valor P es, por ejemplo, 0.055 o 0.045 (que son valores muy similares, no opuestos).

Tabla de contingencia

Una clasificación tabular y cruzada de los datos de manera que las subcategorías de una variable se presentan horizontalmente (en filas) y las subcategorías de otra variable se presentan verticalmente (en columnas). Se pueden aplicar fácilmente tests de asociación entre las variables. La tabla de contingencia más simple es la tabla de 2x2, con cuatro casillas, utilizada en los ensayos clínicos para comparar desenlaces dicotómicos, como p.ej. la muerte, en un grupo de intervención o control o en dos grupos de intervención.

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
<i>Figura 1.</i> Historia natural del <i>C. neoformans</i>	7
<i>Figura 2.</i> Estructura de la Anfotericina B.	23
<i>Figura 3.</i> Canales formados por Anfotericina B	24
<i>Figura 4.</i> Principales mecanismos de acción de la anfotericina B.	29
<i>Figura 5.</i> Corte transversal de un liposoma de Anfotericina B Liposomal (L-AmB)	44
<i>Figura 6.</i> Supuesta estructura de la anfotericina B Dispersión Coloidal (ABCD, Amphocil)	45
<i>Figura 7.</i> Supuesta estructura de la anfotericina B complejo lipídico (ABLC).	45
<i>Figura 8.</i> Enfermedades concomitantes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) agrupadas según la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10).	61
<i>Figura 9.</i> Medicamentos concomitantes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) agrupadas según la el Sistema de Clasificación Anátomo, Terapéutica, Química (ATC).	63
<i>Figura 10.</i> Distribución de los tratamientos según el lugar de la infección que motivó al uso de anfotericina B y anfotericina B complejo lipídico	65
<i>Figura 11.</i> Distribución de los tratamientos según el agente causal motivo de uso de anfotericina B y anfotericina B complejo lipídico	65
<i>Figura 12.</i> Disminución de hemoglobina en pacientes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	66
<i>Figura 13.</i> Distribución de los pacientes según el grado de disminución de hemoglobina presentado durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	67
<i>Figura 14.</i> Disminución del recuento de neutrófilos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	68
<i>Figura 15.</i> Distribución de los pacientes según el grado de disminución del recuento de neutrófilos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	69
<i>Figura 16.</i> Disminución del recuento de linfocitos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	70
<i>Figura 17.</i> Distribución de los pacientes según el grado disminución del recuento de linfocitos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	71
<i>Figura 18.</i> Disminución del recuento de plaquetas durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	72

<i>Figura 19.</i> Distribución de los pacientes según el grado de disminución del recuento de plaquetas durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	73
<i>Figura 20.</i> Aumento en el tiempo parcial de tromboplastina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	74
<i>Figura 21.</i> Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	75
<i>Figura 22.</i> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica presentado durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	76
<i>Figura 23.</i> Análisis Kaplan-Meier mostrando la probabilidad de realizar incremento de creatinina sérica mayor igual al 20% después de empezar el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).	77
<i>Figura 24.</i> Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.	78
<i>Figura 25.</i> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.	79
<i>Figura 26.</i> Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el grado de hidratación por día que recibió el paciente.	80
<i>Figura 27.</i> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el grado de hidratación por día que recibió el paciente.	81
<i>Figura 28.</i> Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.	82
<i>Figura 29.</i> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.	83
<i>Figura 30.</i> Reacciones adversas presentadas por aumento de creatinina sérica según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	84
<i>Figura 31.</i> Distribución de los pacientes según el grado de la reacción adversa presentada por aumento de creatinina sérica y el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	85

<i>Figura 32.</i> Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	86
<i>Figura 33.</i> Distribución de los pacientes según el grado de la lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	87
<i>Figura 34.</i> Análisis Kaplan-Meier mostrando la probabilidad de realizar lesión renal aguda después de empezar el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	88
<i>Figura 35.</i> Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.	89
<i>Figura 36.</i> Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.	90
<i>Figura 37.</i> Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el grado de hidratación por día que recibió el paciente.	91
<i>Figura 38.</i> Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el grado de hidratación por día que recibió el paciente.	92
<i>Figura 39.</i> Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.	93
<i>Figura 40.</i> Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.	94
<i>Figura 41.</i> Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento.	96
<i>Figura 42.</i> Distribución de los pacientes según el grado de la lesión renal aguda y el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	97
<i>Figura 43.</i> Disminución de los niveles de potasio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	98
<i>Figura 44.</i> Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de potasio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	99
<i>Figura 45.</i> Disminución de los niveles de fósforo durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	100
<i>Figura 46.</i> Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de fósforo durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato	101

(AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	
<i>Figura 47.</i> Disminución de los niveles de magnesio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	102
<i>Figura 48.</i> Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de magnesio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	103
<i>Figura 49.</i> Disminución de los niveles de calcio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	104
<i>Figura 50.</i> Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de calcio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	105
<i>Figura 51.</i> Elevación de los niveles de bilirrubina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	106
<i>Figura 52.</i> Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de bilirrubina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	107
<i>Figura 53.</i> Elevación de los niveles de AST durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	108
<i>Figura 54.</i> Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de AST durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	109
<i>Figura 55.</i> Elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	110
<i>Figura 56.</i> Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	111
<i>Figura 57.</i> Elevación de los niveles de fosfatasa alcalina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	112
<i>Figura 58.</i> Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de fosfatasa alcalina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	113
<i>Figura 59.</i> Hepatotoxicidad durante el tratamiento con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).	115
<i>Figura 60.</i> Reacciones adversas debidas a infusión durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	117
<i>Figura 61.</i> Reacciones adversas grados 3 y 4 durante el tratamiento con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).	119
<i>Figura 62.</i> Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas grados 3 y 4 durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	121

Figura 63. Evaluación de la efectividad de la Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL). **125**

INDICE DE TABLAS

	Pág.
<u>Tabla 1.</u> Tratamiento antifúngico de meningoencefalitis criptocócica y la enfermedad diseminada.	08
<u>Tabla 2.</u> Tratamiento antifúngico de aspergilosis.	11
<u>Tabla 3.</u> Tratamiento antifúngico de candidiasis.	16
<u>Tabla 4.</u> Concentraciones de Anfotericina B requeridas para la formación de canales no acuosos y poros acuosos a través de diferentes tipos de membrana	27
<u>Tabla 5.</u> Características farmacocinéticas de los distintos tipos de Anfotericina B.	36
<u>Tabla 6.</u> Protocolo de Infusión de Anfotericina B	42
<u>Tabla 7.</u> Características generales de los pacientes tratados con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según hematológico, hepático y renal.	58
<u>Tabla 8.</u> Enfermedades concomitantes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) agrupadas según la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10).	60
<u>Tabla 9.</u> Medicamentos concomitantes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B complejo lipídico (ABCL) agrupadas según la el Sistema de Clasificación Anátomo, Terapéutica, Química (ATC).	62
<u>Tabla 10.</u> Indicaciones para la terapia motivo de uso de Anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B Complejo Lipídico	64
<u>Tabla 11.</u> Disminución de hemoglobina en pacientes durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	66
<u>Tabla 12.</u> Distribución de los pacientes según el grado de disminución de hemoglobina presentado durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	67
<u>Tabla 13.</u> Disminución del recuento de neutrófilos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	68
<u>Tabla 14.</u> Distribución de los pacientes según el grado de disminución del recuento de neutrófilos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	69
<u>Tabla 15.</u> Disminución del recuento de linfocitos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	70
<u>Tabla 16.</u> Distribución de los pacientes según el grado disminución del recuento de linfocitos durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	71
<u>Tabla 17.</u> Disminución del recuento de plaquetas durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	72
<u>Tabla 18.</u> Distribución de los pacientes según el grado de disminución del	73

recuento de plaquetas durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	
<u>Tabla 19.</u> Aumento en el tiempo parcial de tromboplastina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	74
<u>Tabla 20.</u> Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	75
<u>Tabla 21.</u> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica presentado durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	76
<u>Tabla 22.</u> Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.	78
<u>Tabla 23.</u> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.	79
<u>Tabla 24.</u> Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el grado de hidratación por día que recibió el paciente.	80
<u>Tabla 25.</u> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el grado de hidratación por día que recibió el paciente.	81
<u>Tabla 26.</u> Aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.	82
<u>Tabla 27.</u> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento.	83
<u>Tabla 28.</u> Aumento de creatinina sérica según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	84
<u>Tabla 29.</u> Distribución de los pacientes según el grado de aumento de creatinina sérica según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	85
<u>Tabla 30.</u> Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	86
<u>Tabla 31.</u> Distribución de los pacientes según el grado de la lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	87
<u>Tabla 32.</u> Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B	89

deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia.

Tabla 33. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el número de factores nefrotóxicos concomitantes utilizados durante la terapia. **90**

Tabla 34. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el grado de hidratación por día que recibió el paciente. **91**

Tabla 35. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y el grado de hidratación por día que recibió el paciente. **92**

Tabla 36. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento. **93**

Tabla 37. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) y la presencia de enfermedad renal al inicio del tratamiento. **94**

Tabla 38. Lesión renal aguda (LRA) durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL) según el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento. **95**

Tabla 39. Distribución de los pacientes según el grado de lesión renal aguda y el estadio de enfermedad renal al inicio del tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL). **97**

Tabla 40. Disminución de los niveles de potasio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL). **98**

Tabla 41. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de potasio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL). **99**

Tabla 42. Disminución de los niveles de fósforo durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL). **100**

Tabla 43. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de fósforo durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL). **101**

Tabla 44. Disminución de los niveles de magnesio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL). **102**

Tabla 45. Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de magnesio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL). **103**

Tabla 46. Disminución de los niveles de calcio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL). **104**

<u>Tabla 47.</u> Distribución de los pacientes según el grado de disminución de los niveles de calcio durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	105
<u>Tabla 48.</u> Elevación de los niveles de bilirrubina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	106
<u>Tabla 49.</u> Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de bilirrubina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	107
<u>Tabla 50.</u> Elevación de los niveles de AST durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	108
<u>Tabla 51.</u> Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de AST durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	109
<u>Tabla 52.</u> Elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	110
<u>Tabla 53.</u> Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	111
<u>Tabla 54.</u> Elevación de los niveles de fosfatasa alcalina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	112
<u>Tabla 55.</u> Distribución de los pacientes según el grado de elevación de los niveles de fosfatasa alcalina durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	113
<u>Tabla 56.</u> Hepatotoxicidad durante el tratamiento con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).	114
<u>Tabla 57.</u> Reacciones adversas debidas a infusión durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	116
<u>Tabla 58.</u> Reacciones adversas grados 3 y 4 durante el tratamiento con Anfotericina B deoxicolato (AmB) y Anfotericina B Complejo Lipídico (ABCL).	118
<u>Tabla 59.</u> Evaluación de la causalidad de las reacciones adversas grados 3 y 4 durante el tratamiento con anfotericina B deoxicolato (AmB) y anfotericina B complejo lipídico (ABCL).	120
<u>Tabla 60.</u> Evaluación de la eficacia y efectividad de la Anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B Complejo Lipídico en infecciones fúngicas.	122
<u>Tabla 61.</u> Evaluación de la eficacia y efectividad de la Anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B Complejo Lipídico como tratamiento empírico en sospecha de infecciones fúngicas.	123
<u>Tabla 62.</u> Evaluación de la eficacia y efectividad de la Anfotericina B deoxicolato y Anfotericina B Complejo Lipídico en todos los tratamientos.	124

LISTADO DE ABREVIATURAS

Acute Kidney Injury	AKI
Anfotericina B convencional – deoxicolato	AmB
Anfotericina B complejo Lipídico	ABCL
Centro Nacional de Estadística de Salud de los Estados Unidos	NCHS
Common Terminology Criteria for Adverse Events	CTCAE
Council for International Organizations of Medical Sciences	CIOMS
Dimiristoil fosfatidil colina	DMPC
Dimiristoil fosfatidil glicerol	DMPG
Food and Drug Administration	FDA
Infecciones fúngicas invasivas	IFI
Infectious Diseases Society of America	IDSA
Kidney Disease: Improving Global Outcomes	KDIGO
Líquido céfalo-raquídeo	LCR
Lesión Renal Aguda	LRA
Organización Mundial de la Salud	OMS
Ministerio de Salud	MINSA
Por real necesidad	PRN
Promastigotes de Leishmania	LPs
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	SIDA
Tetraetilamonio	TEA
Unidades de Cuidados Intensivos	UCIs
Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	TCMH