UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. Fundada en 1551
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
E.A.P. DE FARMACOLOGÍA, TOXICOLOGÍA Y BROMATOLOGÍA

Reacciones adversas a la Anfotericina B en pacientes VIH (+) con diagnóstico de micosis sistémica

TESIS Para optar el Título Profesional de: QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORES
RAÚL ARIAS ZAVALA;
EFRAÍN BARRIENTOS SALAZAR
ASESORES Dr. VÍCTOR LUIS IZAGUIRRE PASQUEL; Dr. JOSÉ ALFREDO HIDALGO VIDAL

LIMA – PERÚ 2002

. . 1

AGRADECIMIENTOS . 3

RESUMEN . 5

SUMMARY . . 7

INTRODUCCIÓN . 9

1. GENERALIDADES . 11

1.1. MICOSIS ASOCIADA A SIDA . . 11

1.1.1. Candidiasis esofágica . . 11

1.1.2. Criptococcosis Meníngea . . 12

1.1.3. Histoplasmosis . 12

1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ANFOTERICINA B . 12

1.2.1. Estructura Química . 12

1.2.2. Espectro de Acción . . 13

1.2.3. Mecanismo de Acción . . 13

1.2.4. Farmacocinética . 14

1.2.5. Reacciones Adversas . 14

1.2.6. Preparación y Administración . 16

MATERIALES Y MÉTODOS . 19

2.1. MATERIALES . 19

2.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: . . 20

2.2.4. Metodología . 20

2.2.5. Definición de Variables . . 21

2.2.6. Pruebas Estadísticas . . 21

2.3. PROCEDIMIENTOS . 21

RESULTADOS . . 23

3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS . . 23

3.2. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS A LA INFUSIÓN . . 26

3.3. REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA TERAPIA . . 28

DISCUSIÓN . 49

CONCLUSIONES . . 55

RECOMENDACIONES . 57

BIBLIOGRAFÍAS . . 59

ANEXOS . 65

ANEXO 1 . . 65

ANEXO 2 . . 67

ANEXO 3 . . 67

ANEXO 4 . . 67

A mi madre ALEJANDRINA, por su inmenso amor y cariño. Gracias madre por enseñarme que cada día es una nueva oportunidad de mejorar. A mi padre RAÚL que con su ejemplo de trabajo y dedicación, me enseñó a no desanimarme nunca. A mis hermanos JOSÉ y VICKY por la alegría compartida y sus valiosos consejos. RAÚL A mi madre FRANCISCA, por todo el amor y apoyo que sólo una madre puede brindar, sobre todo en los momentos más difíciles. A mi padre EFRAÍN, por su ejemplo de perseverancia y esfuerzo. A mis hermanos: PEPE, DIANA, ZULEMA y KATY por los hermosos años de infancia compartida. EFRAÍN

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darnos la vida, iluminarnos, protegernos y seguir dándonos nuevas oportunidades.

A nuestra Alma Máter por formamos en sus aulas y ayudarnos en nuestra formación académica.

A los asesores:

Dr. Q.F. Víctor L. Izaguirre Pasquel

Dr. José Alfredo Hidalgo Vidal

Por su invalorable orientación y oportunas recomendaciones como asesores en el desarrollo de la presente investigación.

A los distinguidos miembros del jurado:

Dra. María E. Montoya Alfaro

Mg. Víctor Crispín Pérez

Q.F. Elizabeth Carranza Alba

Q.F. Emma Acosta Malpica

Por su colaboración y sugerencias recibidas en la culminación de este trabajo.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

RESUMEN

La incidencia de infecciones micoticas sistémicas se ha incrementado considerablemente debido fundamentalmente a la creciente población de pacientes infectados con el VIH que han entrado a estadios avanzados de la enfermedad (SIDA).

El objetivo del estudio es determinar las reacciones adversas a la anfotericina B (fármaco de elección para el tratamiento de la mayoría de las micosis sistémicas) en pacientes infectados con el VIH hospitalizados en el servicio de Medicina Interna 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud-Lima.

Para detectar las reacciones adversas se uso el método de farmacovigilancia intensiva, el algoritmo de Karch y Lasagna para evaluar la causalidad de la reacción adversa y para determinar la severidad de la reacción adversa se usó los rangos establecidos por la organización mundial de la salud (OMS).

La fiebre fue la reacción adversa relacionada a la infusión más frecuente 69.3% (9/13) y la hipokalemia la más frecuente durante el tratamiento 84.62% (11/13); encontrándose un importante porcentaje de nefrotoxicidad que llegó al 30.76% (4/13). Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la función renal inicial y la nefrotoxicidad inducida por anfotericina B.

La hipokalemia es la reacción adversa que se presentan con mayor frecuencia y severidad en pacientes VIH (+).

Palabras claves: micosis sistémica, anfotericina B, reacciones adversas.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

SUMMARY

Incidence of systemic micotic infections has been increased significantly, mainly due to crescent population of HIV-infected patients, who entered into advanced stages of illness (AIDS).

The objetive of this study is to determine adverse reactions of amphotericine B (drug of election for the treatment of most of systemic micosis) in HIV-infected patients hospitalized in Internal Medicine I Service of Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud - Lima.

Method of intensive farmacovigilance was used to detect adverse reactions, Karch and Lasagna's algoritme to evaluate causality of adverse reactions and ranges stablished by World Health Organization (WHO) to determine severity of adverse reactions.

The most frequent adverse reaction related to infusion was feber 69.3% (9/13) and hypokalemia the most frequent during treatment 84.62% (11/13), an important percentage of nephrotoxicity reaching 30.76% (4/13) was present. It was found a stadisticaly significant correlation between renal function and nephrotoxicity induced by amphotericine B.

Hypokalemia is the most frequent and the most severe adverse reactions in HIV-infected patients.

Key words: systemic micosis, amphotericine B, adverse reactions.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

INTRODUCCIÓN

Se estima que a comienzos del año 2000, en el mundo, el número de personas infectadas por el VIH pasó de los 35 millones. De acuerdo con los cálculos actuales, las dos terceras partes de las infecciones mundiales se hallan en África, seguida por Asia con aproximadamente el 20% y América latina con el 4%. Más del 95% de los individuos recientemente infectados viven en países en desarrollo. Desde comienzos de la epidemia se calcula que 16 millones de personas han muerto por el SIDA dejando atrás a más de 11 millones de huérfanos con SIDA. Aproximadamente la mitad de todos los individuos que adquieren el VIH resultan infectados antes de llegar a los 25 años y muchos pueden morir antes de llegar a los 35 años [1].

La incidencia de infecciones micoticas sistémicas se ha incrementado considerablemente en relación directa con el aumento de pacientes inmunosuprimidos debido principalmente a: un mayor empleo de fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo a órganos transplantados, uso de fármacos citotóxicos para el tratamiento de enfermedades malignas, enfermedades inmunológicas y fundamentalmente a la creciente población de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que han entrado a estadios avanzados de la infección (SIDA)[4].

En las últimas tres décadas el agente de elección para iniciar el tratamiento de la mayoría de las micosis sistémicas es la anfotericina B, a pesar de los efectos tóxicos descritos en la literatura mundial, continúa teniendo un papel importante en el tratamiento de infecciones micoticas sistémicas debido a la elevada mortalidad que dichas infecciones producen[7, 8, 12, 32]; es necesario entonces, tener presente todas las

reacciones adversas que puede causar su empleo, para poder en lo posible disminuir la frecuencia ó severidad con la que se presentan tomando medidas preventivas y/o correctivas cuando sea necesario[32].

Existe abundante información en la literatura científica sobre anfotericina B y las reacciones adversas que produce; sin embargo, es necesario conocer la frecuencia de estas reacciones en poblaciones de pacientes con características particulares como es el caso de los pacientes infectados con el VIH y que probablemente haga que la respuesta al uso del medicamento no sea la misma que en los pacientes que no están infectados con el virus.

Las reacciones adversas inherentes a la anfotericina B (nefrotoxicidad, hipokalemia, anemia, etc.) así como las asociadas al proceso de su utilización (dosis administrada, días de tratamientos, tiempo de infusión, etc.) pueden comprometer el resultado obtenido en los pacientes; por esta razón, la intervención de los farmacéuticos a través de la identificación, prevención y resolución de los problemas relacionados con la anfotericina B (reacciones adversas) incrementaría la seguridad del tratamiento así como la eficiencia.

En los pacientes VIH (+) la farmacoterapia debe ser estrechamente controlada debido a la elevada frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos. La detención precoz de estas complicaciones, e incluso su prevención mejorarían la calidad de vida del paciente y evitarían la prolongación de estancias hospitalarias debido a reacciones adversas medicamentosas graves[71].

Esta realidad indica que son necesarios estudios destinados a documentar las reacciones adversas a la anfotericina B en pacientes VIH (+) durante el tratamiento de micosis sistémica y que el farmacéutico tiene un rol importante que desempeñar.[70].

OBJETIVOS:

Objetivo General:

- Determinar las reacciones adversas a la anfotericina B durante el tratamiento de micosis sistémica en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) entre los meses de marzo del 2001 y enero del 2002, hospitalizados en el servicio de Medicina Interna 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSALUD-Lima.

Objetivos Específicos:

- Establecer la frecuencia y severidad de las reacciones adversas producidas por la anfotericina B en pacientes VIH (+) en tratamiento por micosis sistémica.
- Determinar si existe relación entre la severidad de las reacciones adversas y la dosis diaria administrada, dosis acumulada, días de tratamiento y función renal inicial.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

1. GENERALIDADES

1.1. MICOSIS ASOCIADA A SIDA

En medida que la pandemia del SIDA fue creciendo, se convirtió en el factor que predispone para varias micosis tanto superficiales como profundas. Todas ellas presentan un cuadro clínico diferente del que originan en personas no infectadas por el VIH, en general son más diseminadas, su curso es más agudo y la evolución es más grave[1]. A continuación exponemos brevemente algunas características de las tres infecciones micoticas (candidiasis esofágica, criptococcosis meníngea e histoplasmosis) que se encontraron en los pacientes de este estudio.

1.1.1. Candidiasis esofágica

Las candidiasis son las infecciones fúngicas más frecuente en enfermos con SIDA. La candidiasis esofágica, es considerada una enfermedad marcadora, presenta una incidencia del 12%, en el 6.7% el diagnóstico es confirmado y en el 5.2% es presuntivo. Los linfocitos CD_4 y los macrófagos se encargan de proteger la superficie de las membranas mucosas y la piel, su déficit provoca una mayor facilidad de los hongos del género Candida para adherirse a las células epiteliales, por medio de sus tubos

germinativos, iniciando así su acción patógena. La frecuencia y gravedad de estas infecciones dependen sobre todo, del nivel de CD_4 positivos en la sangre. Las candidiasis comienzan a hacerse evidentes en enfermos con recuentos inferiores a los 400 linfocitos CD_4/mm^3 [1].

1.1.2. Criptococcosis Meníngea

Desde el advenimiento de la pandemia del SIDA la epidemiología de la criptococcosis sufrió varias modificaciones, su incidencia se incremento en 40-50 veces. La mayor incidencia de casos en países en vías de desarrollo se correlaciona con una mayor exposición a fuentes de infección donde se desarrolla el agente causal Criptococcus neoformans, esto ha sido explicado por la abundancia de excrementos de palomas y otras aves en lugares sombríos y alejados [5].

El SIDA predispone más que otras enfermedades, que producen déficit de la inmunidad mediada por células a la criptococcosis meníngea, los componentes de la cápsula de C. Neoformans: glucoróxhidomananos, galactóxidomananos y mananoproteinas, son los responsables de su virulencia al alterar los mecanismos de fagocitosis en el paciente [1,5].

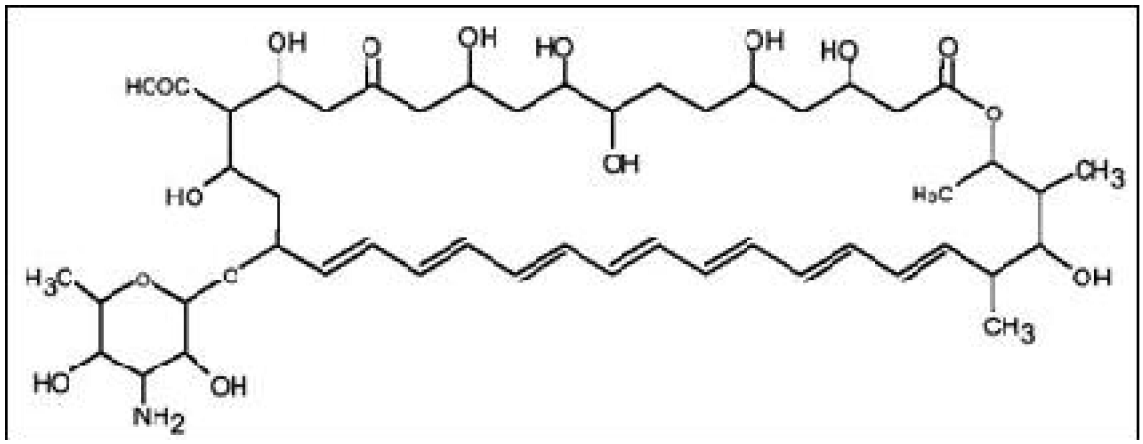
1.1.3. Histoplasmosis

Es una micosis sistémica endémica causada por un hongo dimorfo, el Histoplasma capsulatum. Representa la segunda micosis sistémica, potencialmente mortal, que se asocia al SIDA. Este hongo vive en la tierra, especialmente cuando ésta es de pH ácido, rica en restos orgánicos, particularmente heces de las aves de corral y los murciélagos, los lugares donde abunda son sombríos y húmedos. El viento es el principal agente dispersor de los esporos de este hongo, particularmente de las microconidias que actúan como elementos infectantes. La penetración se produce habitualmente por inhalación y los esporos llegan al alvéolo pulmonar. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o respiratorias benignas o autolimitadas. A las tres semanas de producido el contacto infectante la inmunidad mediada por células, a través de la cooperación entre linfocitos T, CD_4+ y los macrófagos efectores, controlan la infección; proceso que es deficiente en pacientes VIH (+) lo que explica las complicaciones que se presentan en pacientes con SIDA [2, 5, 61].

1.2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ANFOTERICINA B

1.2.1. Estructura Química

La anfotericina B es miembro de una familia de casi 200 antibióticos macrólidos poliénicos. Es un macrólido heptaénico que contiene 7 dobles enlaces conjugados en posición trans y es 3-amino-6,6-dideoximanosa (micosamina) unida al anillo principal por un enlace glucosídico. El comportamiento anfotérico del cual a tomado su nombre depende de la presencia de un grupo carboxilo en el anillo principal y otro grupo amino primario en el anillo de micosamina; uno y otro grupo le confieren hidrosolubilidad a extremos de acidez o alcalinidad[3].



ESTRUCTURA DE LA ANFOTERICINA B.

1.2.2. Espectro de Acción

La anfotericina B ha demostrado tener actividad sobre numerosas especies de hongos: Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, varias especies de Candida, Blastomyces dermatitides, Coccidiodosis immitis, Torulosis glabrata y varias especies de Sporothrix[6, 7]. En general, la mayoría de especies que causan infecciones en humanos son susceptibles a la anfotericina B; sin embargo, han sido reportados valores altos de concentración mínima inhibitoria (CMI), resistencia clínica a la anfotericina B ó ambos casos en forma conjunta en cepas de Pseudallescheria boydii, especies de Fusarium, Candida lusitaniae, especies de Trichosporon y en menor frecuencia en Candida tropicalis, C. lipolytica, C. guilliermondii, C. krusei, C. glabrata, C. albicans y algunas especies de Aspergillus[6,7,12].

1.2.3. Mecanismo de Acción

El mecanismo por el que actúa este agente antimicótico depende de su gran afinidad por la fracción esterol y principalmente por el ergosterol que se encuentra en las membranas celulares de los hongos susceptibles, que a bajas concentraciones de anfotericina B incrementa la actividad de los canales de potasio y a altas concentraciones forma poros de 40-105 nm en las membranas, esto produce pérdidas de potasio intracelular y de otras moléculas constituyentes del medio intracelular lo que trae consigo un desequilibrio electrolítico en el interior de la célula y muerte de la misma, se plantea también que la anfotericina B estimula la oxidación dependiente de macrófagos. Esta inmunomodulación

se acompaña de la acción de metabolitos oxidativos como el peróxido de hidrógeno llegando a producir oxidación celular contribuyendo a las propiedades antifúngicas. La anfotericina B puede ser fungistático o fungicida dependiendo de la concentración y de la sensibilidad del organismo y no posee actividad contra bacterias, ricketsias o virus[6,7, 8].

Existen casos de resistencia emergente a anfotericina B en pacientes que tenían cepas resistentes a fluconazol; los investigadores sugieren que las alteraciones acumuladas de esteroles en C. albicans bajo tratamiento con fluconazol puede producir resistencia cruzada para anfotericina B. Esta resistencia microbiológica es usualmente asociada a alteraciones lipídicas de la membrana celular, particularmente de los esteroles que la componen, pero también puede deberse a un aumento de la actividad de catalasas que produce una menor susceptibilidad para la oxidación celular[55, 57].

1.2.4. Farmacocinética

La anfotericina B no es bien absorbida por vía oral y para administrarse por vía endovenosa, se le ha unido en forma de complejos con el desoxicolato (una sal biliar), debido a que es insoluble en agua [3].

A pesar de la proliferación de métodos para la determinación de la concentración de anfotericina B en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo la relación entre la concentración en los tejidos y en sangre con la eficacia clínica y toxicidad todavía no esta bien definida, sin embargo existen notables propiedades farmacocinéticas que es necesario comentar.

Cuando la anfotericina B entra al torrente sanguíneo el desoxicolato se separa y más del 95% de la anfotericina B libre se une a proteínas plasmáticas, principalmente a beta-lipoproteínas, eritrocitos y colesterol. La mayor parte de la droga deja de inmediato la circulación y se distribuye a los tejidos como los pulmones, el bazo, el hígado y los riñones siguiendo un modelo tricompartimental con un volumen total de distribución de 4 L/Kg.

Alcanza niveles séricos picos de aproximadamente 1-3 ug/ml después de una infusión de 0.6 mg/Kg, estos niveles rápidamente disminuyen para alcanzar una meseta de 0.2-0.5 ug/ml. El tiempo de vida media inicial es de 24 - 48 horas seguida de una segunda fase de aproximadamente 15 días. La mayor parte de la droga es degradada in situ, y solo un pequeño porcentaje (2-5%) se excreta en forma inalterada por la orina y bilis [6, 8].

La disfunción hepática o renal tienen mínimos efectos en los niveles séricos de la anfotericina B; la hemodiálisis tampoco altera sus niveles sanguíneos excepto en pacientes con hiperlipidemia, en quienes la concentración de anfotericina B disminuye, esto aparentemente se debe a la unión del complejo anfotericina B-lipoproteína a la membrana de hemodiálisis.

Las concentraciones séricas de anfotericina B pueden detectarse hasta las 7 semanas de finalizada la terapia[8, 12].

1.2.5. Reacciones Adversas

Las reacciones adversas de la anfotericina B pueden ser clasificadas como relacionadas a la infusión y reacciones adversas durante el tratamiento:

Reacciones adversas relacionadas a la infusión:

Caracterizadas por fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, malestar general, cefalea(10,15,20). También se han reportados casos de hipertensión, hipotensión, bradicardia y tromboflebitis en el sitio de infusión; de igual forma casos de arritmias ventriculares asociadas a la administración de anfotericina B en pacientes que presentaban hipokalemia, infusión rápida, anuria y falla renal. La transfusión de leucocitos en pacientes que reciben anfotericina B esta contraindicada por el riesgo de descompensación pulmonar[8].

Reacciones adversas durante el tratamiento:

1. Renal: dentro de las reacciones adversas durante el tratamiento, la nefrotoxicidad es la más seria, los niveles séricos de creatinina se incrementan en más del 80% de los pacientes que reciben esta droga[32, 34]; la nefrotoxicidad puede ser clasificada como glomerular o tubular[12]:

Glomerular: las manifestaciones clínicas y de laboratorio de toxicidad glomerular incluye una disminución en la velocidad de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal(28,29,31), que se evidencia por un aumento en los niveles de creatinina en sangre.

Tubular: La toxicidad tubular se manifiesta con hipokalemia, hipomagnesemia y acidosis tubular renal. La toxicidad tubular es comúnmente evidenciada como hipokalemia, la que ocurre en la mayoría de pacientes que reciben anfotericina B, llegando en muchos casos a necesitar suplementos de potasio por vía oral e inclusive por vía endovenosa. La disminución de los niveles séricos de magnesio también puede ocurrir con el uso de anfotericina B pero en menor medida y llega a niveles de hipomagnesemia en pacientes que presentan nefropatía con perdida de cationes divalentes y que están siendo tratados con cisplatino[12, 27, 35].

Los efectos nefrotóxicos pueden ser exacerbados por otros agentes nefrotóxicos como el cisplatino, aminoglucósidos, ciclosporina entre otros[12, 32, 34].

Luego de suspender el tratamiento con anfotericina B la función renal retorna gradualmente a la inicial, sin embargo en algunos casos el daño permanente es posible, especialmente cuando la cantidad total de anfotericina B administrada es mayor a 5 gramos[33, 38].

2. Hematológica: Anemia normocítica normocrómica reversible es una reacción adversa frecuente que probablemente esté mediada por una supresión de la síntesis de eritrocitos y eritropoyetina. Este efecto supresor desaparece rápidamente después de discontinuada la droga[23]. La anemia es exacerbada por una disminución en la producción de eritrocitos asociada con el deterioro de la función renal. La disminución en los niveles de hemoglobina puede ser entre el 18 y 35% de los valores iniciales, y retornan a lo normal luego de varias semanas después de suspendido el tratamiento(12,23). Trombocitopenia y leucopenia también han sido reportados con el uso de anfotericina B[22].

3. Neurológica: Los efectos neurotóxicos incluyen confusión, incoherencia, delirio,

depresión, obnubilación, convulsiones, visión borrosa y leucoencefalitis difusa[8, 12].

4. Hepática: la hepatotoxicidad no es muy frecuente, pero hay algunos reportes que señalan a la anfotericina B como posible responsable de hepatotoxicidad[25,26]; en un paciente se desarrolló un incremento en los valores de los marcadores de función hepática después de recibir 18 días de terapia con anfotericina B (dosis total de 571 mg); el paciente tuvo un incremento asintomático de los niveles de fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubina, transaminasa glutámico-pirúvico (TGP) y transaminasa glutámico-oxalacético (TGO). El paciente no recibía otra medicación; la anfotericina B fue discontinuada y los valores retornaron a lo normal; el paciente volvió a recibir anfotericina B en dosis baja y los valores de función hepática volvieron a incrementarse, retornando a los valores iniciales después de suspendida la anfotericina B.

Como la toxicidad de la anfotericina B desoxicolato es el factor que limita su uso, se han desarrollado formulaciones lipídicas de anfotericina B para reducir la toxicidad y permitir la administración de dosis mayores. Las formulaciones lipídicas disponibles comercialmente incluyen: complejos lipídicos de anfotericina B (ABLC, Abelcet), complejos de sulfato de colesterol-anfotericina B (ABCD, Amphocil, Amphotec) y anfotericina B liposomal (Ambisone)[12,52,]. El efecto protector de estas nuevas formulaciones de anfotericina B se basa en la alteración de la afinidad por las membranas celulares del paciente, mientras mantiene alta la afinidad por las células micoticas; sin embargo aún son necesarios mayores estudios para evaluar la eficacia y seguridad de estas nuevas formulaciones[48]. Para mayor comodidad en adelante nos referiremos a la anfotericina B desoxicolato simplemente como anfotericina B.

1.2.6. Preparación y Administración

La anfotericina B se presenta como un polvo liofilizado amarillo (FUNGIZONE) que contiene 50 mg de anfotericina B, 41 mg de desoxicolato y buffer fosfato como amortiguador[3]. El vial se reconstituye con 10 ml de agua bídestilada obteniéndose una solución de color amarillo oscuro, la que tiene una concentración de 5 mg/ml. La concentración que se administra al paciente es de 0.1 mg/ml la cual se obtiene al diluir cada mililitro de la solución base en 50 ml de dextrosa al 5 %, el total de la dosis a administrar se calcula de acuerdo al peso del paciente con una dosis estándar de 0.7 mg/Kg/día. La dosis se administra lentamente en infusión de 4 a 6 horas. Para disminuir la nefrotoxicidad se recomienda hidratar al paciente con 500 ml de cloruro de sodio al 0.9% antes y después de la infusión[30]. También es recomendable el uso de medicamentos sintomáticos como paracetamol o metamizol para disminuir la fiebre, clorpromazina o metoclopramida para los vómitos y clorfenamina para las reacciones alérgicas. En el Servicio de Medicina Interna 1 del HNGAI se cuenta con un protocolo de administración de anfotericina B (anexo 1).

Los pacientes que presentan hipokalemia reciben suplementos de potasio, la reposición se inicia por vía oral administrándose 1 ampolla de cloruro de potasio de 10 ml al 20 % (27 mEq) después de cada comida, si el déficit de potasio es superior a 300 mEq/L se inicia la reposición por vía parenteral con una velocidad de administración no

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

mayor de 20 mEq/h y un máximo de 150 mEq[67].

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. MATERIALES

- **Historia Clínica:** con registros de: nombre, edad, sexo, fecha de hospitalización, signos vitales, diagnósticos de ingreso, diagnósticos anteriores, recuento de células CD4, terapia antiretroviral, medicamentos profilácticos, medicación administrada simultáneamente con anfotericina B, evoluciones médicas diarias y anotaciones de enfermería.
- **Ficha de registros de datos clínicos:** con registros de: temperatura, presencia de náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre y tromboflebitis; los valores séricos de creatinina, urea, potasio, hemoglobina, recuento de plaquetas, recuento leucocitario, bilirrubina, fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico-oxalacético (TGO), transaminasa glutámico-piruvico (TGP) y albúmina (anexo 4).
- **Algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna:** para discernir entre anfotericina B y otros factores como posibles causas de la reacción observada[69] (anexo 2).

2.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

2.2.1. Tipo de estudio: El presente trabajo es un estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal.

2.2.2. Ubicación temporal: Los datos fueron registrados durante los meses de Marzo del 2001 a Enero del 2002.

2.2.3. Población: Esta compuesta por pacientes VIH (+) hospitalizados en la Unidad VIH-SIDA del servicio de Medicina Interna 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen con diagnóstico clínico o microbiológico de micosis sistémica y tratados con anfotericina B.

Población objetivo: 13 de 16 pacientes de la población cumplieron los criterios que a continuación se indican:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes VIH (+) en tratamiento con anfotericina B por diagnóstico microbiológico de micosis sistémica.
- Pacientes VIH (+) con sospecha clínica alta de micosis sistémica en tratamiento con anfotericina B.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de edad.
- Pacientes que hayan recibido anfotericina B por menos de tres días.
- Pacientes que hayan recibido antimicóticos azoles dentro de los 7 días previos al tratamiento con anfotericina B.

2.2.4. Metodología

1. Para detectar las reacciones adversas se usó el método de farmacovigilancia intensiva (68), que consiste en una recopilación diaria de información clínica de los pacientes mediante protocolos estructurados y registro de todas aquellas reacciones que puedan ser interpretadas como inducidas por el medicamento estudiado y su correspondiente análisis y evaluación. Se puso mayor énfasis en los resultados de los análisis de laboratorio.

2. Para confirmar la causalidad de la reacción adversa se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna[69].

3. Para determinar la severidad de la reacción adversa se clasificaron los resultados de los análisis de laboratorio en rangos predeterminados basados en los parámetros establecidos por la OMS[41] (anexo 3).

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

2.2.5. Definición de Variables

Implicadas:

- Dosis diaria administrada.
- Dosis acumulada.
- Dosis total recibida.
- Días de tratamiento.
- Nivel de CD_4.
- Nivel inicial de creatinina sérica.
- Severidad de reacción adversa.

No implicadas:

- Edad.
- Sexo.
- Terapia antiretroviral.
- Enfermedades concurrentes.
- Medicación administrada simultáneamente.

2.2.6. Pruebas Estadísticas

1. Se creó una base de datos en el programa estadístico SPSS 10.0, se construyeron tablas descriptivas para las características clínicas de los pacientes, las reacciones adversas, las dosis empleadas, y gráficas de tendencia con los datos de laboratorio.

2. Se realizaron pruebas de Pearson para correlacionar los efectos adversos con la dosis diaria, dosis acumulada, días de tratamiento, valor inicial de creatinina, etc.

3. Se realizaron pruebas de t-student para hallar la diferencia entre las medias iniciales y las medias de máxima variación de cada parámetro.

4. Se utilizó el programa Excel 2000 para la presentación de tablas y gráficos finales.

2.3. PROCEDIMIENTOS

1. Los pacientes fueron evaluados por el personal médico del servicio para el diagnóstico de micosis sistémica. Se confirmó el diagnóstico de Criptococcosis meníngea con análisis del liquido cefalorraquídeo buscando antígeno capsular y por el método de tinción con tinta china; la histoplasmosis fue diagnosticada por biopsia hepática y la candidiasis esofágica se diagnosticó mediante endoscopia y cultivo microbiológico.

2. Para el seguimiento de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se utilizó la ficha de registros de datos clínicos donde las reacciones adversas relacionadas a la infusión se determinaron evaluando los signos vitales, presencia de náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos y tromboflebitis en forma diaria y las reacciones adversas durante el tratamiento monitorizando los exámenes de laboratorio de creatinina sérica, urea, potasio, hemoglobina, recuento de plaquetas y leucocitos, bilirrubina, fosfatasa alcalina, TGO, TGP y albúmina que se determinaron antes de la primera infusión de anfotericina B; durante todo el tiempo de duración de la terapia en días alternos y el tercer y séptimo día después de terminado el tratamiento con anfotericina B. Los valores máximos o mínimos (donde corresponda) fueron los valores picos obtenidos después de iniciado el tratamiento.

Durante la realización del trabajo no se pudo controlar de forma adecuada los niveles séricos de magnesio por continuas faltas de reactivo para su determinación que sufría el laboratorio, haciendo que la información obtenida sea incompleta en varios de los pacientes; viéndonos en la necesidad de excluir este parámetro del estudio.

3. Para cada posible reacción adversa encontrada se evaluó la causalidad considerando la relación temporal, descartando causas alternativas y la evolución al suspender ó culminar la terapia de acuerdo a los algoritmos de Karch y Lasagna (anexo 2).

4. La severidad de las reacciones adversas se clasificaron en grados de acuerdo a los rangos predeterminados para cada reacción adversa establecidos por la OMS[41] (anexo 3).

5. Posteriormente se ingresaron todos los datos en el programa estadístico SPSS versión 10.0 para Windows para el análisis estadístico final.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas, datos demográficos y el diagnóstico de los pacientes en el estudio se indican en la tabla 1y figura 1 respectivamente.

A. Enfermedades concurrentes:

Todos los pacientes presentaron algún tipo de enfermedad concurrente, siendo la más frecuente anemia con el 53.84% (7/13), seguidamente la desnutrición proteico calórica en el 46.15% (6/13), neumonía por Pneumocistis carinni 46.15% (6/13) y tuberculosis pulmonar 38.46% (5/13) (Fig. 2).

B. Medicación simultánea:

En lo que respecta a la medicación administrada simultáneamente con anfotericina B, luego de los medicamentos que se administraron según protocolo a los trece pacientes, lo más frecuente fue el uso de sulfametoxazol/trimetroprín 800/160 mg c/12 h. en el 61.53% (8/13) seguido de paracetamol 500 mg 53.84% (7/13) e isoniazida 300 mg c/día en el 46.15% (6/13). (Tabla 2).

C. Valores de laboratorio:

Los valores basales de laboratorio de todos los pacientes inmediatamente antes de

iniciar el tratamiento con anfotericina B y los valores normales de cada parámetro clínico se detallan en la tabla 3.

D. Duración del tratamiento y dosis administrada:

La duración del tratamiento con anfotericina B y la dosis diaria y total administrada se detallan en la tabla 4.

E. Mortalidad:

Durante el tratamiento con anfotericina B un paciente falleció al sexto día de tratamiento debido a la gravedad de la micosis sistémica. Siete de los pacientes fallecieron dentro de los tres meses posteriores al tratamiento por el estado avanzado de la enfermedad. La mortalidad total del estudio fue del 61.53% (8/13) dentro de los tres meses de suspendido el tratamiento.

F. Resultado del tratamiento:

En el estudio el 53.84% de pacientes (7/13) respondieron favorablemente al tratamiento y presentaron rápida mejoría clínica. Debido a que el 15.38% de pacientes (2/13) no presentaron mejoría clínica dentro de los 14 días de tratamiento establecidos, se continuó la terapia con anfotericina B hasta completar 21 días.

Sólo al 7.89% de pacientes (1/13) se le retiro la droga por reacción adversa severa (hipokalemia), y en el 15.38% de pacientes (2/13) el tratamiento fue suspendido por no confirmarse el diagnóstico clínico con los cultivos microbiológicos.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes en el estudio

Características Clínicas		
Masculino	76.92%	(n = 10)
Femenino	23.08%	(n = 3)
Edad promedio	32.4	(r = 24-46)
Peso promedio en Kg.	56.92	(r = 40-70)
CD-4 promedio	53.4	(r = 1-138)
Recibieron TARV		(n = 3)

n = número de pacientes

r = rango

TARV = Terapia antiretroviral

DIAGNÓSTICOS DE MICOSIS SISTÉMICA EN EL ESTUDIO (13 pacientes)

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

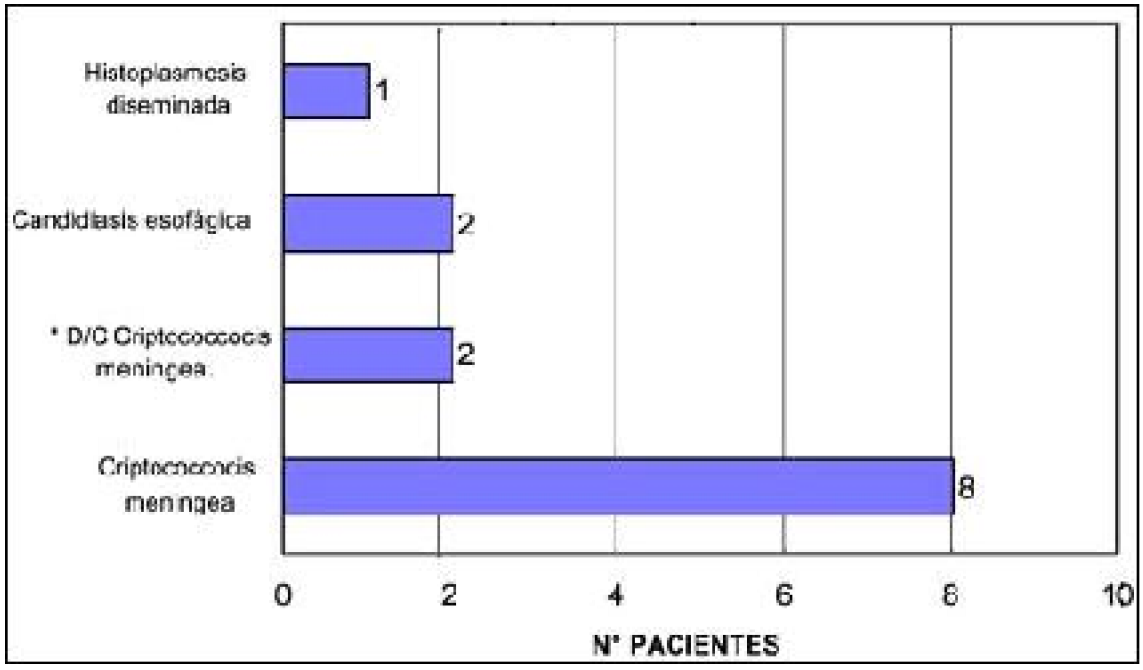


Fig. 1. Número de pacientes que presentaron algún tipo de micosis sistémica en el estudio (n = 13)

* D/C: Descartar/confirmar

ENFERMEDADES CONCURRENTES

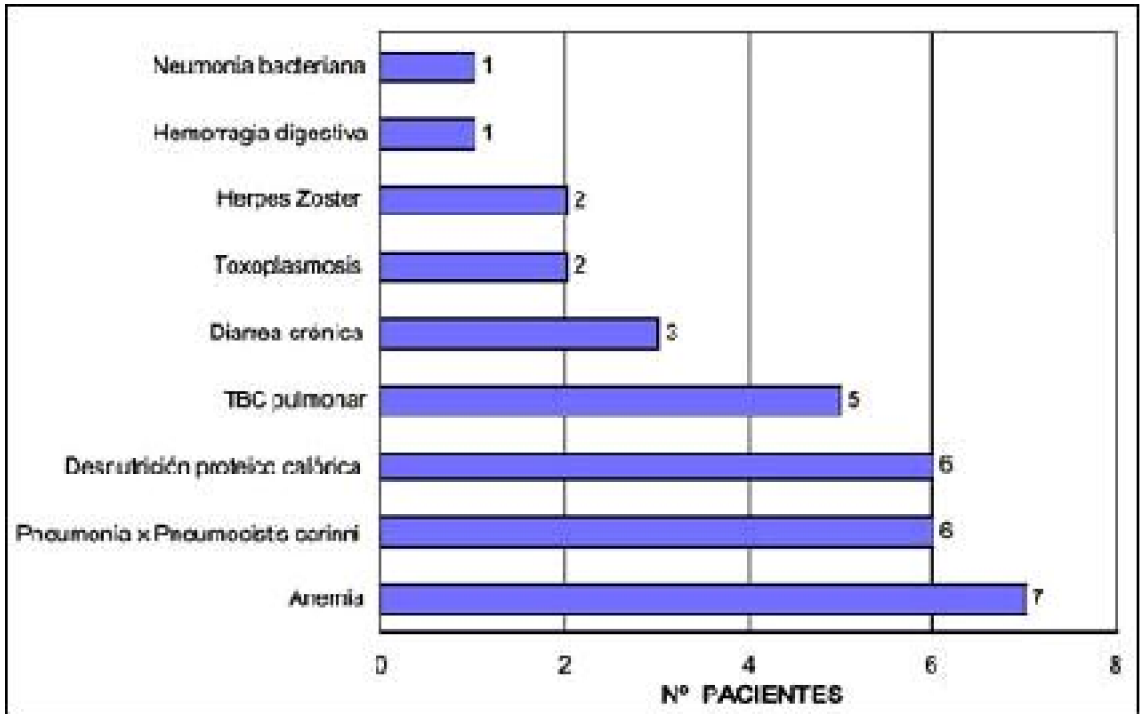


Fig. 2 Enfermedades concurrentes durante el estudio y el número de casos que se presentaron.

Tabla 2. Medicación simultánea al uso de anfotericina B.

Clasificación ATC	Medicamento	N° pacientes	%
BO5C B01	NaCl 0.9% 1 L/día	13	100
BO5C X01	Dextrosa 5% 1 L/día	13	100
BO5X A03	NaCl 20% 20 ml/día	13	100
B05 A01	KCl 20% 10 ml/día	13	100
J01E E01	TMP/SMX 800/160 c/12 h	8	61,53
NO2B E01	Paracetamol 500 mg	7	53.84
J04A C01	Isoniacida 300 mg/d	6	46,15
H02A B09	Hidrocortisona 25 mg	4	30.76
J04A B02	Rifampicina 300 mg/d	4	30.76
J04A K01	Pirazinamida 500 mg	4	30.76
J04A K02	Etambutol 400 mg	4	30.76
R06A A02	Dimenhidrinato 50 mg	3	23.07
J01F F01	Clindamicina 600 mg	2	15,38
J01M A02	Ciprofloxacina 200 mg	2	15,38
N02B B02	Metamizol 1 g	2	15.38
J05A B01	Aciclovir 400 mg	2	15,38
J01D A11	Ceftazidima 1 g	1	7,69
J01D A13	Ceftriaxona 1 g	1	7,69

Tabla 4. Duración del tratamiento y la dosis empleada de anfotericina B en cada caso.

Paciente N°	Dosis diaria (mg/día)	Días de tratamiento	Dosis Total (mg)
1	30	21	630
2	50	7	350
3	25	21	525
4	25	14	350
5	40	14	560
6	70	14	980
7	25	14	300
8	25	12	300
9	50	14	700
10	40	6	240
11	50	7	350
12	45	14	630
13	35	6	210
Media	**39.23**	**12.61**	**471.15**

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

3.2. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS A LA INFUSIÓN

El total de reacciones adversas durante la infusión se encuentran detalladas en la tabla 5 y figura 3.

1. Fiebre: fue la reacción adversa relacionada a la infusión más frecuente 69,3% (9/13), durante el estudio la fiebre se presentó generalmente entre 1-3 horas de iniciada la infusión, la máxima temperatura alcanzada por dos paciente fue de 39.5°C la que se controló con la administración de ampollas de metamizol, los demás pacientes presentaron fiebre moderada controlándose con antipiréticos por vía oral; la intensidad y la frecuencia de la fiebre fue disminuyendo gradualmente durante el tratamiento. En ningún caso se utilizaron otros medicamentos para controlar la fiebre.

2. Escalofríos: se presentaron en el 30.76% (4/13) y todos fueron de moderada intensidad; para controlar los escalofríos, en todos los casos, se utilizó 50 mg de hidrocortisona, la frecuencia de los escalofríos fue disminuyendo gradualmente durante el tratamiento y al quinto día de tratamiento ningún paciente continuaba presentando escalofríos.

3. Náuseas y Vómitos: los vómitos se presentaron en el 23.07% (3/13) y las náuseas en el 30.77% (4/13); en un paciente las náuseas y vómitos se presentaron durante todo el tratamiento, al parecer intensificado por la candidiasis esofágica que presentaba. En todos los casos se uso 50 mg de dimenhidrinato por vía parenteral para controlar las náuseas y vómitos.

4. Tromboflebitis: se tuvo una incidencia de 7.69% (1/13), fue leve y se presentó al segundo día de infusión, se procedió al cambio de vía para continuar con la infusión de anfotericina B no presentándose ninguna complicación posterior.

Tabla 5. Resumen general de las reacciones adversas relacionadas a la infusión.

Reacción adversa	PACIENTES													Casos
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
FIEBRE	X	X	X	X					X	X	X	X	X	9
ESCALOFRÍOS	X	X	X						X					4
NAUSEAS			X	X				X	X					4
VÓMITOS			X					X	X					3
TROMBOFLEBITIS													X	1
Rxs. Adv. por paciente.	2	2	4	2	0	0	0	2	4	1	1	1	2	

REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS A LA INFUSIÓN

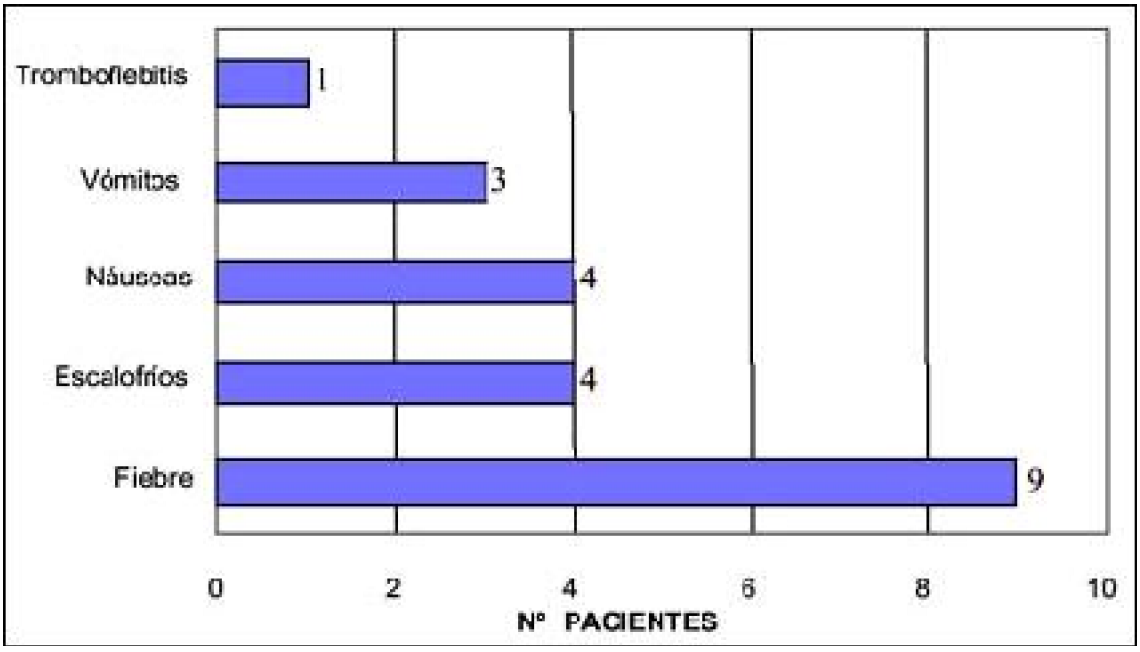


Fig. 3 Total de reacciones adversas que se presentaron durante la infusión de anfotericina B.

3.3. REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA TERAPIA

El total de reacciones adversas durante el tratamiento con anfotericina B se encuentran detalladas en la tabla 6 y figura 4 y la severidad con la que se presentaron se encuentran en la tabla 7.

1. Renal: La alteración de la función renal fue el problema más serio durante el tratamiento con anfotericina B. Estas reacciones adversas se evidenciaron con los cambios en los niveles séricos de creatinina, urea y/o potasio.

Creatinina: los niveles basales y el máximo nivel alcanzado de creatinina en cada paciente durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada con la que se presentó la máxima variación se detallan en la tabla 8.

Los niveles séricos promedio de creatinina tienden a incrementarse durante el tratamiento con anfotericina B y posteriormente a disminuir una vez suspendido el tratamiento (Fig. 5).

En el 30.76% de pacientes (4/13) los niveles séricos de creatinina llegaron hasta niveles de toxicidad de grado 1, de acuerdo a los grados establecidos por la OMS; la evolución de los niveles séricos de creatinina durante el estudio en estos cuatro pacientes se detallan en la figura 6.

Urea: los niveles basales y el máximo nivel alcanzado de urea en cada paciente durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada con la que se presentó la máxima variación se detallan en la tabla 9.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

Los niveles séricos promedio de urea durante el estudio no presentan variaciones significativas (Fig. 7).

En el 7.69% de los pacientes (1/13) los niveles séricos de urea llegaron a valores de toxicidad de grado 1; la evolución de los niveles séricos de urea durante el estudio de algunos pacientes que presentaron las mayores variaciones se detallan en la figura 8.

Potasio: los niveles basales y el mínimo nivel alcanzado de potasio en cada paciente durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada con la que se presentó el mínimo nivel se detallan en la tabla 10.

Los niveles séricos promedio de potasio durante el estudio tienden a disminuir durante el tratamiento con anfotericina B y posteriormente a elevarse una vez suspendido el tratamiento (Fig. 9).

En el 7.69% de pacientes (1/13) se presentó hipokalemia de grado 1, en el 30.76% de pacientes (4/13) hipokalemia de grado 2 y en el 46.14% de pacientes (6/13) hipokalemia de grado 3; la evolución de los niveles séricos de potasio durante el estudio en tres de los pacientes que presentaron hipokalemia se detallan en la figura 10.

REACCIONES ADVERSAS DURANTE EL TRATAMIENTO

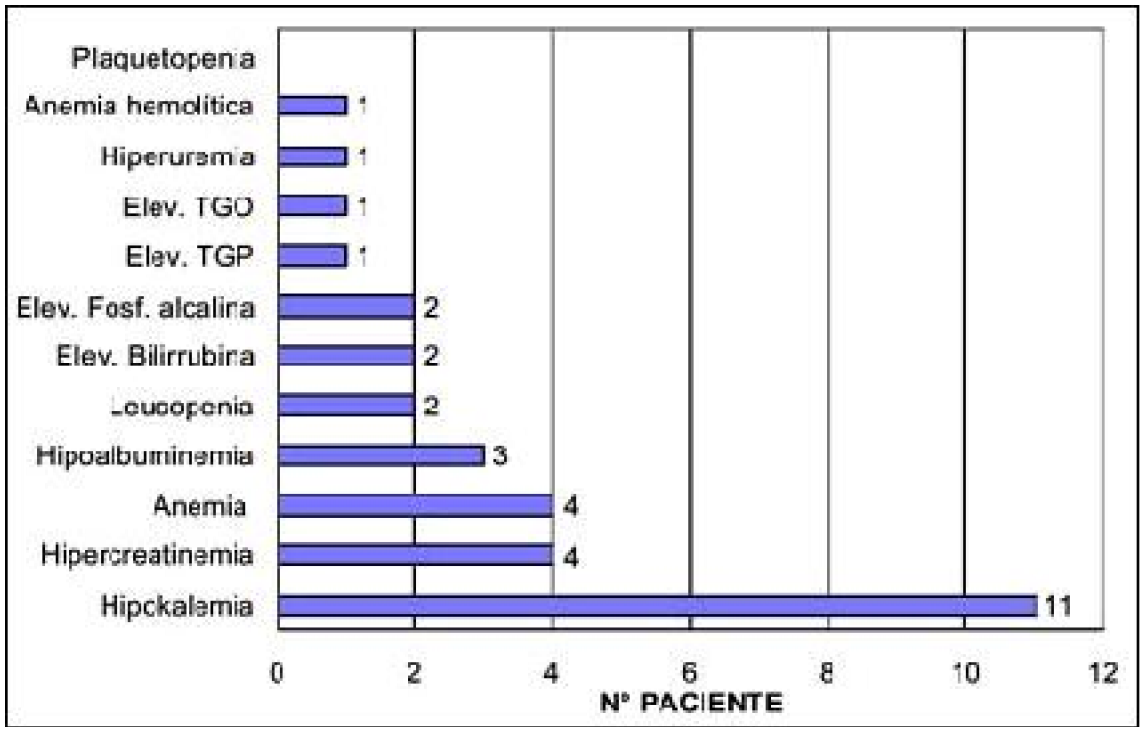


Fig. 4 Total de reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento

Tabla 7. Severidad de las reacciones adversas a la anfotericina B (de acuerdo a los rangos establecidos por la OMS).

Reacción adversa	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Elev. de creatinina sérica	4	0	0	0
Elev. de urea	1	0	0	0
Hipokalemia	1	4	6	0
Anemia	1	3	0	0
Plaquetopenia	0	0	0	0
Leucopenia	2	0	0	0
Elev. de bilirrubina	0	0	1	0
Elev. de fosfatasa alcalina	2	0	0	0
Elev. de TGO	1	0	0	0
Elev. de TGP	1	0	0	0

Tabla 8. Evolución de los valores séricos de Creatinina umol/L durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal Creatinina	Máximo Valor	Variación	Día de Variación	Dosis diaria (mg)	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	60	60	0	1	30	30	58	60
2	43	45	2	3	50	150	62	60
3	50	52	2	3	25	75	53	54
4	89	91	2	7	25	175	98	96
5	62	99	37	11	40	440	80	75
6**	110	173	63	7	70	490	145	140
7**	90	166	76	3	25	75	100	95
8	63	99	36	11	25	275	90	80
9	72	91	19	13	50	650	88	85
10	55	60	5	5	40	200	63	64
11**	81	157	76	7	50	350	*	*
12**	100	145	45	5	45	225	115	110
13	65	75	10	3	35	105	63	60
Media	**72.31**	**101**	**28.69**	**6.08**	**39.23**	**249.23**	**84.58**	**81.58**
DS	**20.23**	**44.97**	**28.88**	**3.71**	**13.67**	**185.68**	**27.3**	**25.46**

* El paciente fallece durante el tratamiento.

** Desarrollan nefrotoxicidad (grado 1) atribuida al uso de anfotericina B.

Existe diferencia significativa entre la media basal y la media de los valores máximos ($p<0.05$) con la prueba t-student para muestras pareadas.

EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATININA

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

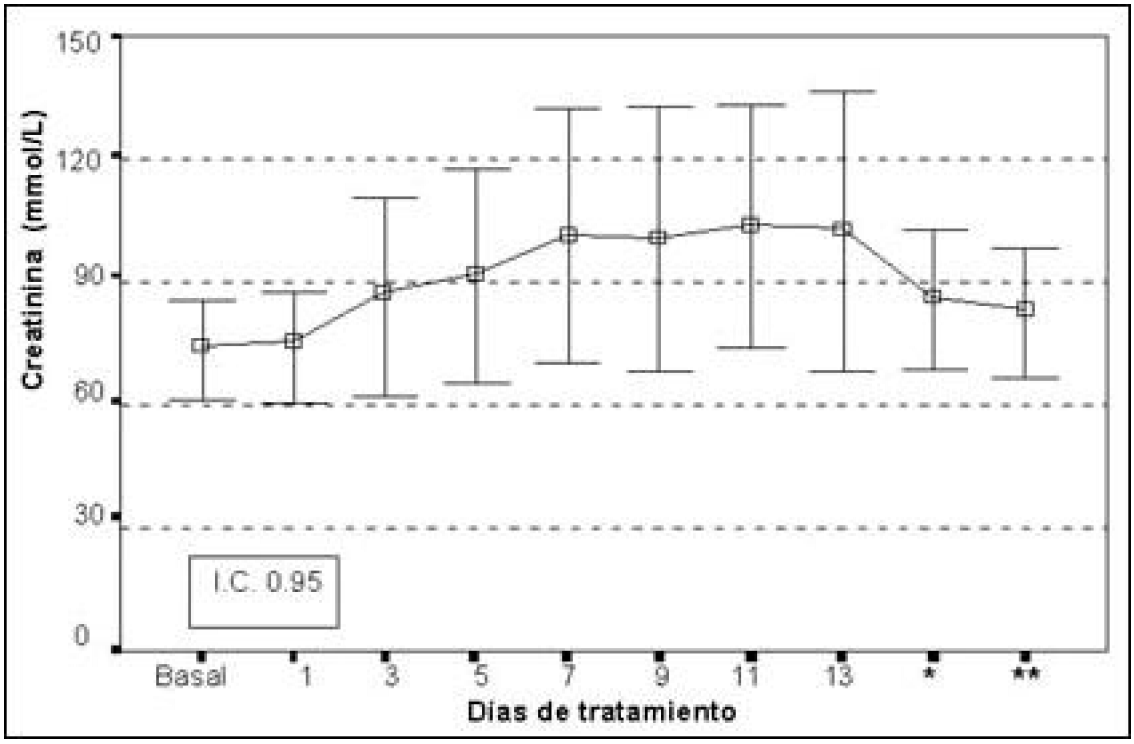


Fig. 5 Evolución de los niveles séricos promedio de creatinina de todos los pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B durante el estudio.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

NIVELES SÉRICOS DE CREATININA DURANTE EL ESTUDIO

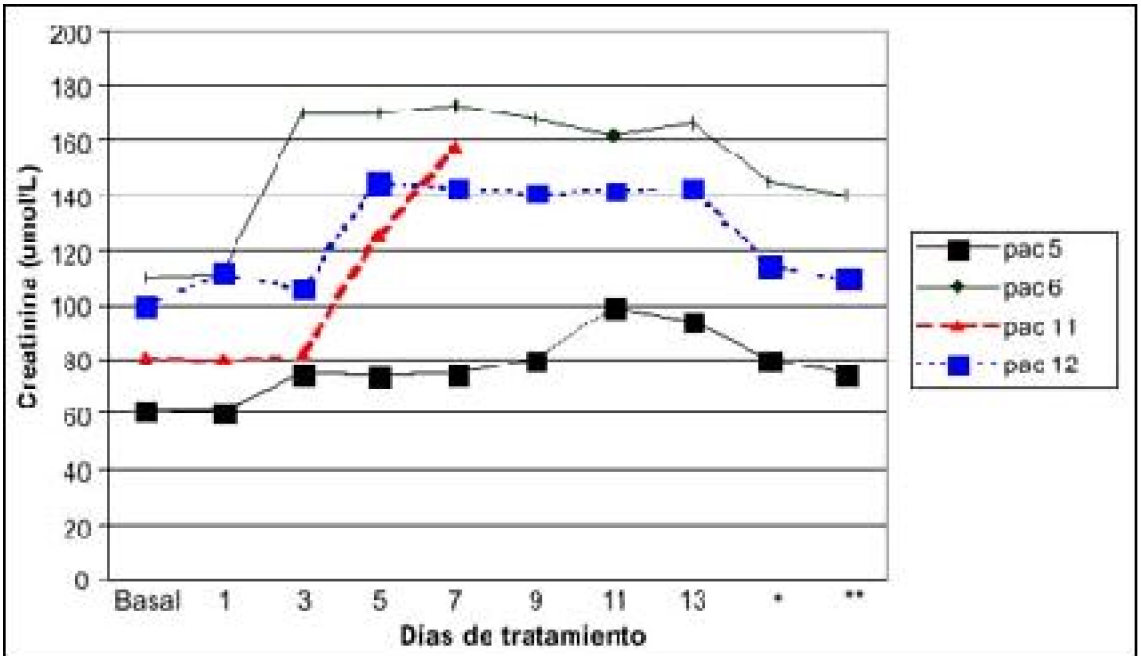


Fig. 6 Evolución de los niveles séricos de creatinina en los cuatro pacientes que presentaron nefrotoxicidad por el uso de anfotericina B.

Existe diferencia significativa entre la media basal (de los 4 pacientes) y la media del décimo tercer día de tratamiento ($p < 0.05$) con la prueba de t-student para muestras pareadas.

El paciente 11 fallece durante el tratamiento.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

Tabla 9. Evolución de los niveles séricos de Urea mmol/L durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basa Urea	Máximo Valor	Variación	Día de Variación	Dosis diaria (mg)	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	6.9	7.2	0.3	9	30	270	4.7	4.8
2	4.9	5.7	0.8	7	50	350	6	5
3	3.1	3.6	0.5	1	25	25	3.75	3.5
4	6	6.8	0.8	1	25	25	4.3	4.2
5	5	8.3	3.3	11	40	440	7	6
6**	7.5	12.9	5.4	9	70	630	9	8.5
7	5.5	8.9	3.4	3	25	75	7.3	8
8	2.8	7.1	4.3	11	25	275	6.9	7.2
9	6	5.8	-0.2	1	50	50	4.7	5
10	2	3.3	1.3	5	40	200	3.6	3.8
11	5.2	8	2.8	7	50	350	*	*
12	6	8	2	5	45	225	7.5	6
13	5.4	5.6	0.2	3	35	105	4.3	4.5
Media	**5.1**	**7.02**	**1.92**	**5.62**	**39.23**	**232.31**	**5.75**	**5.54**
DS	**1.6**	**2.46**	**1.77**	**3.69**	**13.67**	**181.08**	**1.76**	**1.63**

** El paciente llega a niveles de toxicidad de grado 1 atribuido al uso de anfotericina B.

Existe diferencia significativa entre la media basal y la media de los valores máximos ($p<0.05$) con la prueba t-student para muestras pareadas.

EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE UREA

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

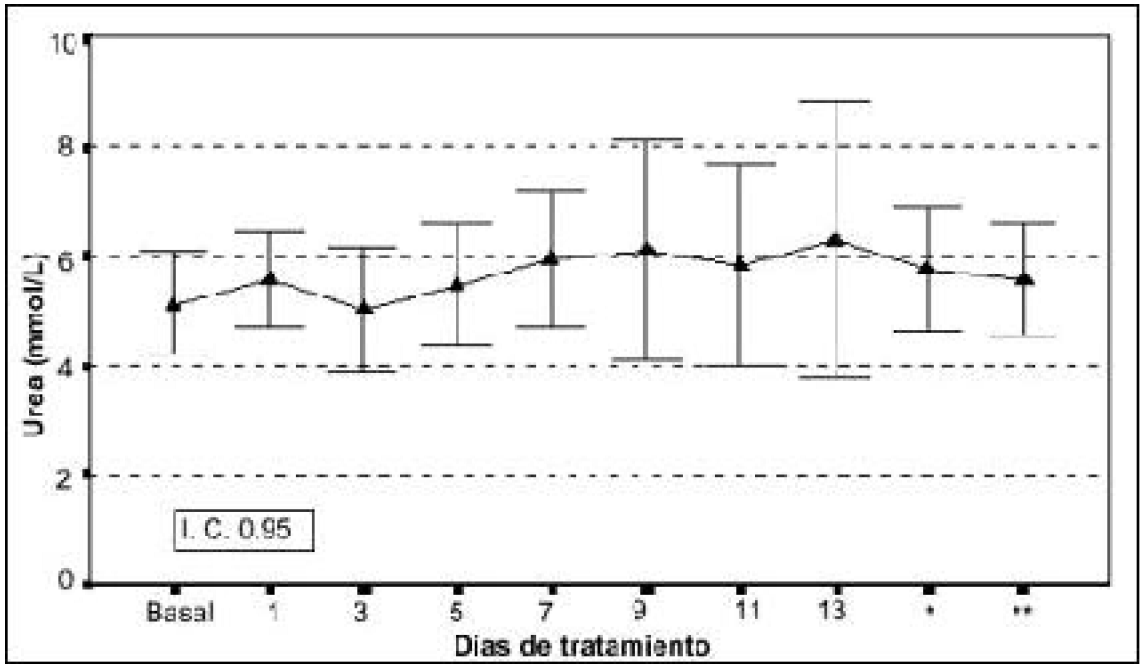


Fig. 7 Evolución de los niveles séricos promedio de urea de todos los pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B durante el estudio.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

NIVELES SÉRICOS DE UREA DURANTE EL ESTUDIO

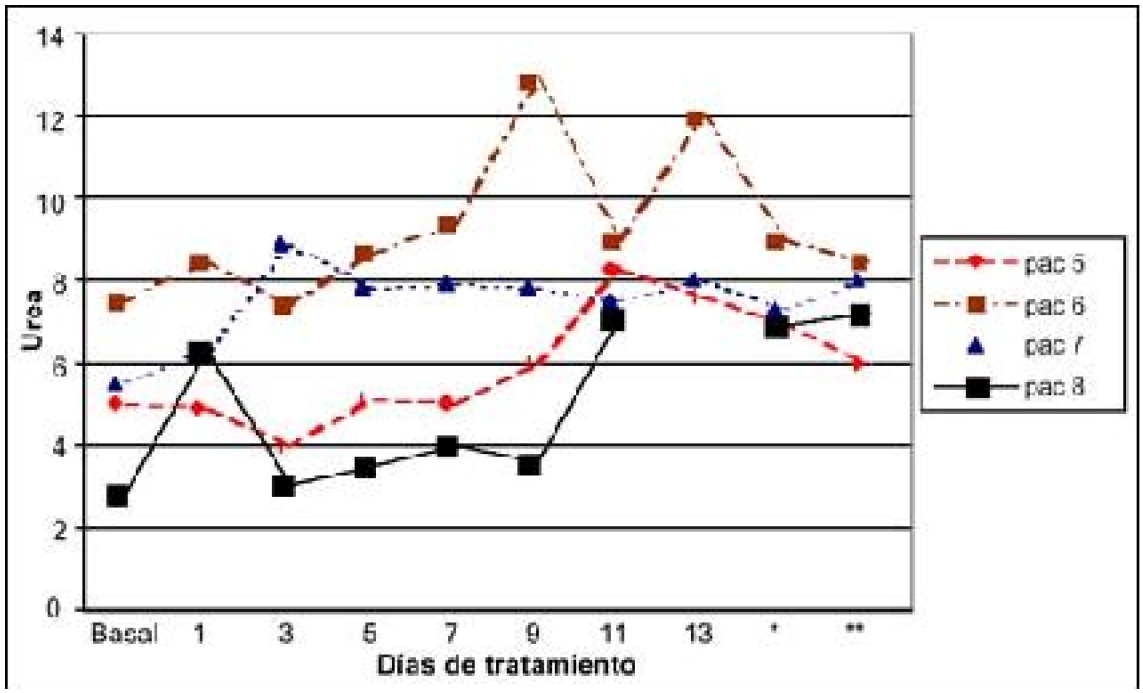


Fig. 8 Evolución de los niveles séricos de urea en los pacientes que presentaron mayores variaciones producidas por el uso de anfotericina B.

Sólo el paciente 6 llega a niveles de toxicidad de grado 1.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

Tabla 10. Evolución de los niveles séricos de Potasio mmol/L durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal Potasi	Mínimo Valor	Variación	Día de Variación	Dosis diaria (mg)	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1**	3.5	2.42	1.08	9	30	270	4.1	4
2**	3.7	2.31	1.39	7	50	350	3.9	4
3**	3	2.6	0.4	7	25	175	4.1	4.2
4**	3.6	2.28	1.32	11	25	275	3.6	3.5
5**	3.68	2.4	1.28	9	40	360	3.5	3.7
6**	4.6	3.4	1.2	3	70	210	3.5	3.8
7**	3.9	2.5	1.4	9	25	225	3.5	3.4
8**	4.9	2.4	2.5	11	25	275	3.4	3.7
9**	3.51	2.87	0.64	5	50	250	3.3	3.6
10	3.2	3.1	0.1	5	40	200	3.1	4.27
11	3.44	3.5	-0.06	1	50	50	*	*
12**	4	2.91	1.09	7	45	315	3.4	4
13**	3.5	2.24	1.26	5	35	175	3	3.5
Media	**3.73**	**2.69**	**1.05**	**6.85**	**39.23**	**240.77**	**3.53**	**3.81**
DS	**0.52**	**0.43**	**0.66**	**3**	**13.67**	**83.09**	**0.35**	**0.29**

** Desarrollan hipokalemia en diferentes grados de toxicidad atribuida al uso de anfotericina B.

Existe diferencia significativa entre la media basal y la media de los valores mínimos ($p<0.05$) con la prueba t-student para muestras pareadas.

EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE POTASIO

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

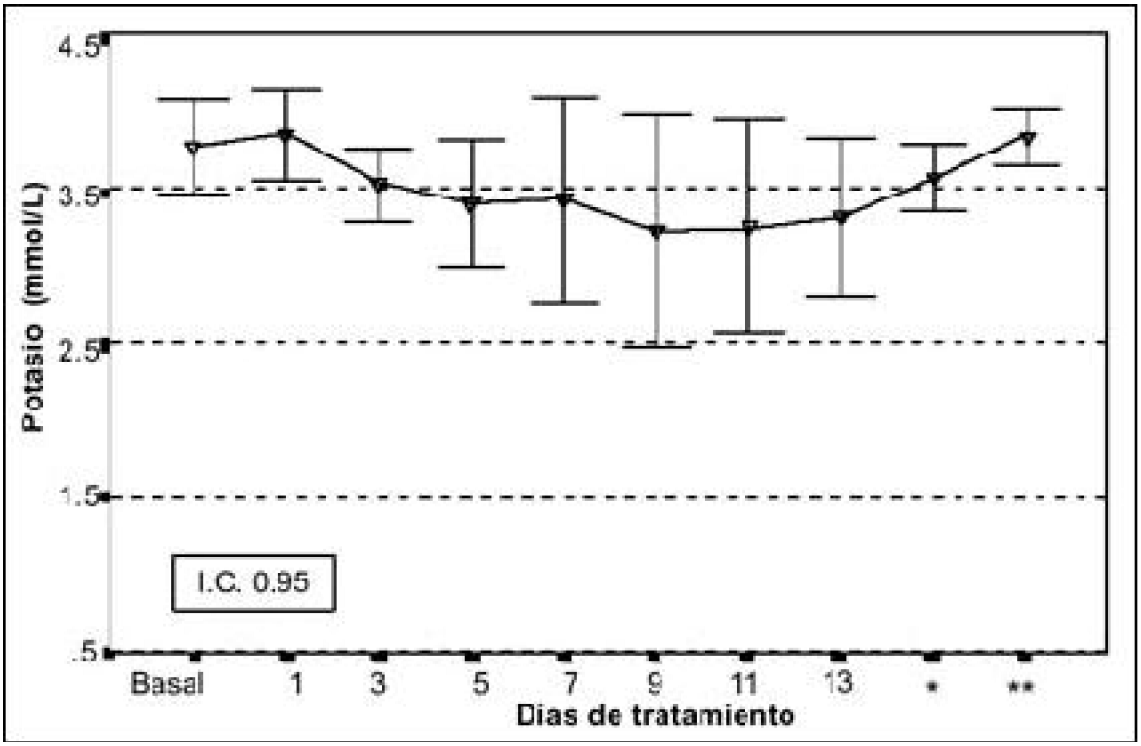


Fig. 9 Evolución de los niveles séricos promedio de potasio de todos los que recibieron tratamiento con anfotericina B durante el estudio.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

NIVELES SÉRICOS DE POTASIO DURANTE EL ESTUDIO

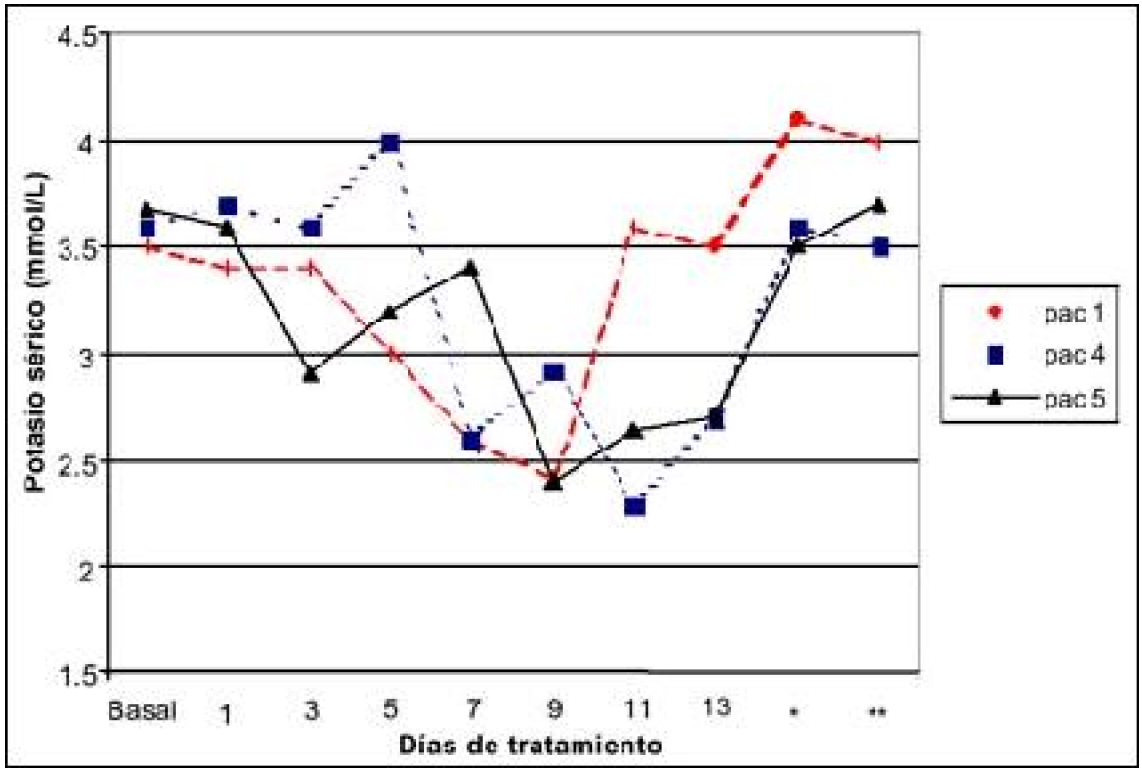


Fig. 10 Evolución de los niveles séricos de potasio en tres pacientes que presentaron hipokalemia de mayor severidad producida por el uso de anfotericina B.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

2. Hematológica: para evaluar las reacciones adversas en el sistema hematológico se controló los valores séricos de hemoglobina, recuento de plaquetas y leucocitos:

Hemoglobina: los niveles basales y el mínimo nivel alcanzado de hemoglobina en cada paciente durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada con la que se presentó el mínimo nivel se detallan en la tabla 11.

Los niveles séricos promedio de hemoglobina durante el estudio tienden a disminuir durante el tratamiento con anfotericina B y posteriormente se aprecia una tendencia a elevarse una vez suspendido el tratamiento (fig.11).

Los valores de hemoglobina disminuyeron en el 69.23% de pacientes (9/13), llegando a producirse anemia de grado 1 en el 7.69% de pacientes (1/13) y anemia de grado 2 en el 23.07% de pacientes (3/13); la evolución de los niveles de hemoglobina durante el estudio en tres de los pacientes que presentaron anemia se detallan en la figura 12.

Anemia hemolítica: un paciente del estudio (paciente 7) presentó una disminución marcada de los niveles de hemoglobina de 11.8 a 5.0 g/dl y al mismo tiempo una elevación de los niveles de bilirrubina de 7.8 a 94 umol/L, lo cuál fue catalogado como anemia hemolítica probablemente inducida por el uso de anfotericina B que se presentó desde el noveno día de tratamiento.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

Plaquetas: los niveles basales y el mínimo nivel de plaquetas alcanzado en cada paciente durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada con la que se presentó el mínimo nivel se detallan en la tabla 12.

A pesar de que los niveles de plaquetas disminuyeron en algunos pacientes, debido al uso de anfotericina B, en ninguno de ellos se alcanzaron niveles de toxicidad (< 100 mil/ml); la evolución del recuento de plaquetas en tres pacientes que presentaron las mayores variaciones producidas por el uso de anfotericina B se detallan en figura 13.

Leucocitos: los niveles basales y el mínimo nivel de leucocitos alcanzado en cada paciente durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada con la que se presentó el mínimo nivel se detallan en la tabla 13.

Se alcanzó niveles de toxicidad de grado 1 en el 15.38% de pacientes (2/13); la evolución del recuento de leucocitos durante el estudio en los dos pacientes que presentaron leucopenia se detallan en la figura 14.

Tabla 11. Evolución de los niveles séricos de Hemoglobina g/dl durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal Hemoglobin	Mínimo Valor	Variación	Dosis diari (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	8.68	5.8	2.88	30	13	390	8	8.2
2*	*	*	*	*	*	*	*	*
3	7.7	7.6	0.1	25	7	175	8.4	9
4	10.8	9.2	1.6	25	9	225	10	10.5
5**	13.6	9.6	4	40	11	440	9.5	10
6**	12.7	9.4	3.3	70	13	910	10	10.1
7	11.8	5	6.8	25	13	325	7.3	8
8	8.3	6.56	1.74	25	5	125	8.4	9
9**	12.5	8.6	3.9	50	5	250	10.5	11
10	10	9.9	0.1	40	3	120	9.9	10
11	13.6	12.2	1.4	50	5	250	*	*
12**	13	8.4	4.6	45	13	585	9	10
13	8.7	7.8	0.9	35	5	175	8.8	9.5
Media	**10.95**	**8.34**	**2.61**	**38.33**	**8.5**	**330.83**	**9.07**	**9.57**
DS	**2.2**	**1.96**	**2.01**	**13.87**	**3.92**	**228.66**	**1**	**0.93**

* El paciente presentó hemorragia digestiva alta por lo que se le excluye del parámetro.

** Desarrollan anemia atribuida al uso de anfotericina B.

Existe diferencia significativa entre la media basal y la media de los valores mínimos ($p<0.05$) con la prueba t-student para muestras pareadas.

EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES SANGUÍNEOS DE HEMOGLOBINA

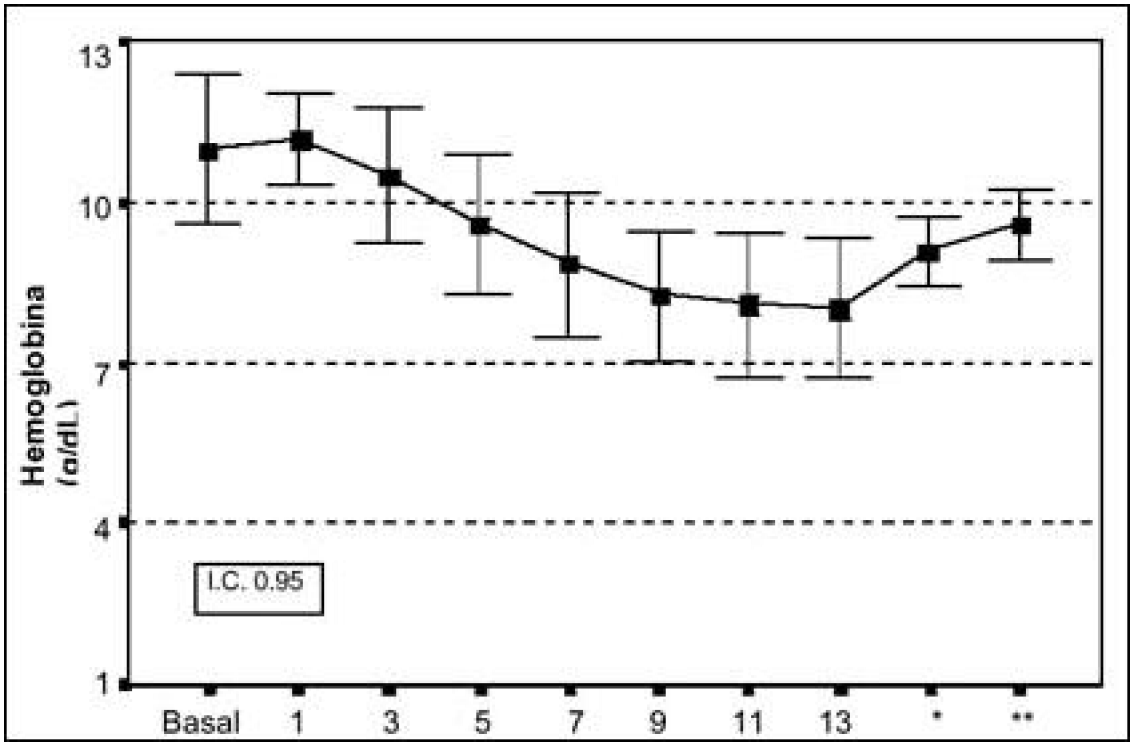


Fig. 11. Evolución de los niveles sanguíneos promedio de hemoglobina de todos los pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B durante el estudio.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

NIVELES DE HEMOGLOBINA DURANTE EL ESTUDIO

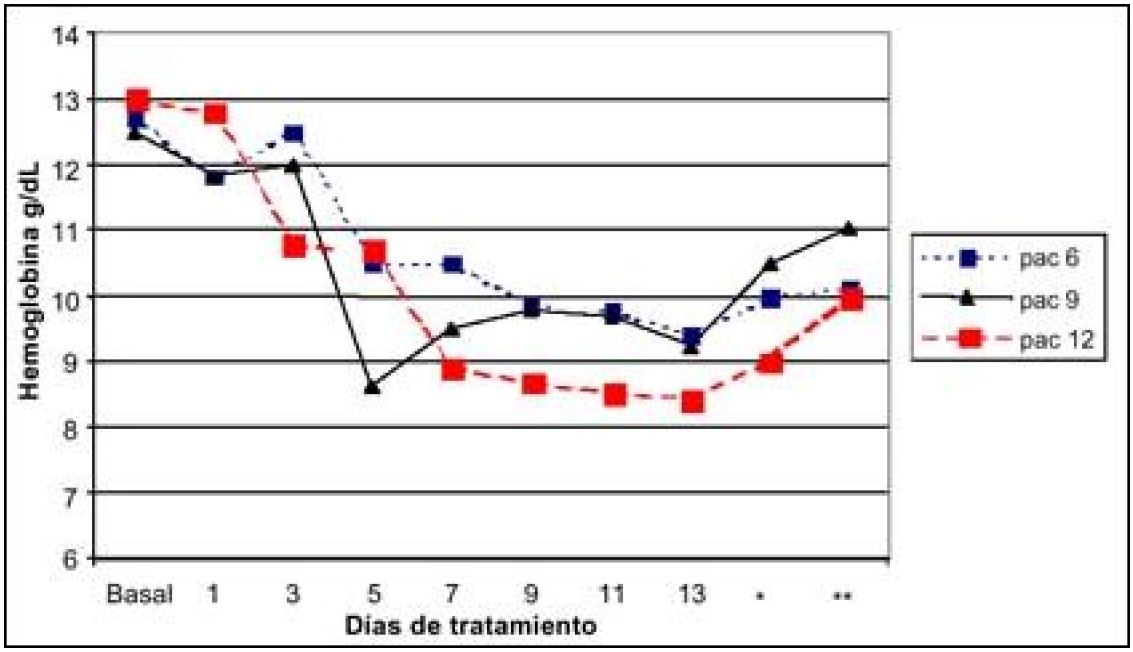


Fig. 12 Evolución de los niveles de hemoglobina en tres pacientes que presentaron anemia inducida por el uso de anfotericina B.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

Existe diferencia significativa entre la media basal (de los 3 pacientes) y la media del décimo tercer día de tratamiento ($p < 0.05$) con la prueba t-student para muestras pareadas.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

Tabla 12. Evolución de los niveles séricos de Plaquetas mil/ml durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal Plaqueta	Mínimo Valor	Variación	Dosis diaria (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	125	120	5	30	5	150	130	140
2*	*	*	*	*	*	*	*	*
3	400	390	10	25	9	225	395	400
4	214	209	5	25	11	275	215	220
5	214	210	4	40	1	40	264	270
6	240	160	80	70	7	490	280	290
7	215	210	5	25	3	75	238	240
8	301	171	130	25	11	275	193	200
9	160	157	3	50	3	150	168	180
10	196	163	33	40	5	200	165	170
11	142	130	12	50	7	350	*	*
12	249	154	95	45	5	225	195	200
13	200	170	30	35	3	105	187	200
Media	**221.33**	**187**	**34.33**	**38.33**	**5.83**	**213.33**	**220.91**	**228.18**
DS	**73.83**	**70.28**	**43.18**	**13.87**	**3.24**	**125.12**	**72.64**	**71.53**

* El paciente presento hemorragia digestiva alta por lo que se le excluye del parámetro.

Ningún paciente llega a niveles de trombocitopenia (< de 100 mil/ml).

Existe diferencia significativa entre la media basal y l a media de los valores mínimos ($p<0.01$) con la prueba t-student para muestras pareadas.

RECUENTO DE PLAQUETAS DURANTE EL ESTUDIO

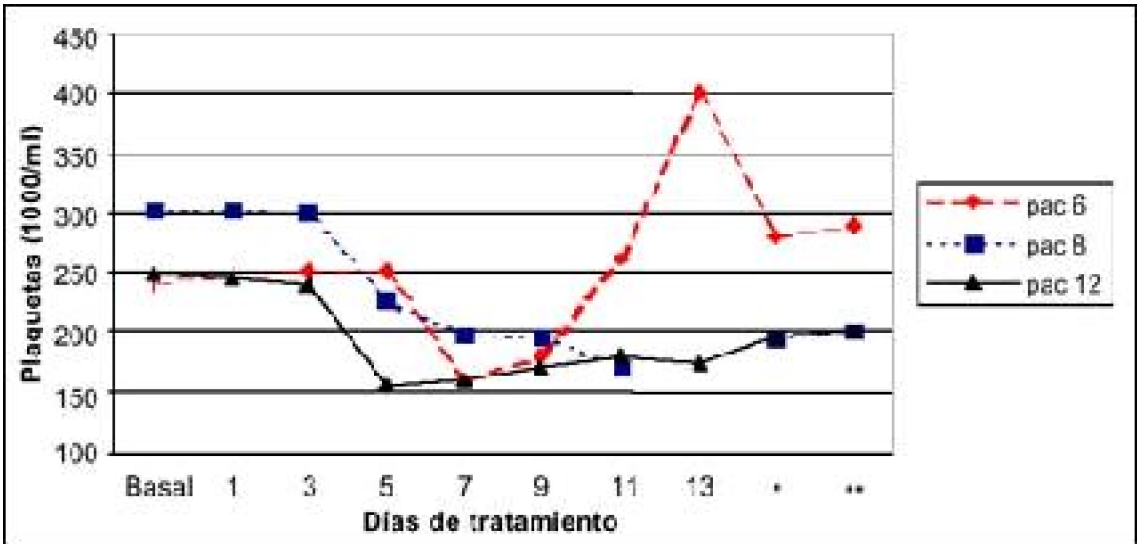


Fig. 13. Evolución del recuento plaquetario en tres pacientes que presentaron las mayores variaciones producidas por el uso de anfotericina B.

EL paciente 8 recibe tratamiento sólo hasta el día 12.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

Tabla 13. Evolución de los niveles séricos de Leucocitos mil/ml durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal Leucocito	Mínimo Valor	Variación	Dosis diaria (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	3.35	3.3	0.05	30	3	90	9	10
2	8.1	8	0.1	50	5	250	8.5	9
3	3	2.2	0.8	25	3	75	3.7	4
4	3.4	3.2	0.2	25	5	125	3.5	3.8
5	2.5	2.7	-0.2	40	3	120	3.8	4
6**	4.2	3.9	0.3	70	11	770	4.5	4.7
7	3.06	3.05	0.01	25	3	75	6.8	7
8	2.8	1.63	1.17	25	3	75	6.3	6.5
9	3.6	3.5	0.1	50	7	350	6.75	6.9
10	2.1	1.9	0.2	40	5	200	2.4	2.6
11	8.1	7.75	0.35	50	1	50	*	*
12**	5.76	2.6	3.16	45	9	405	4.2	4.3
13	12.5	7.43	5.07	35	5	175	8.8	9
Media	**4.81**	**3.94**	**0.87**	**39.23**	**4.85**	**212.31**	**5.69**	**5.98**
DS	**3.04**	**2.25**	**1.53**	**13.67**	**2.76**	**200.85**	**2.3**	**2.43**

** Desarrollan leucopenia atribuida al uso de anfotericina B.

RECUENTO DE LEUCOCITOS DURANTE EL ESTUDIO

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

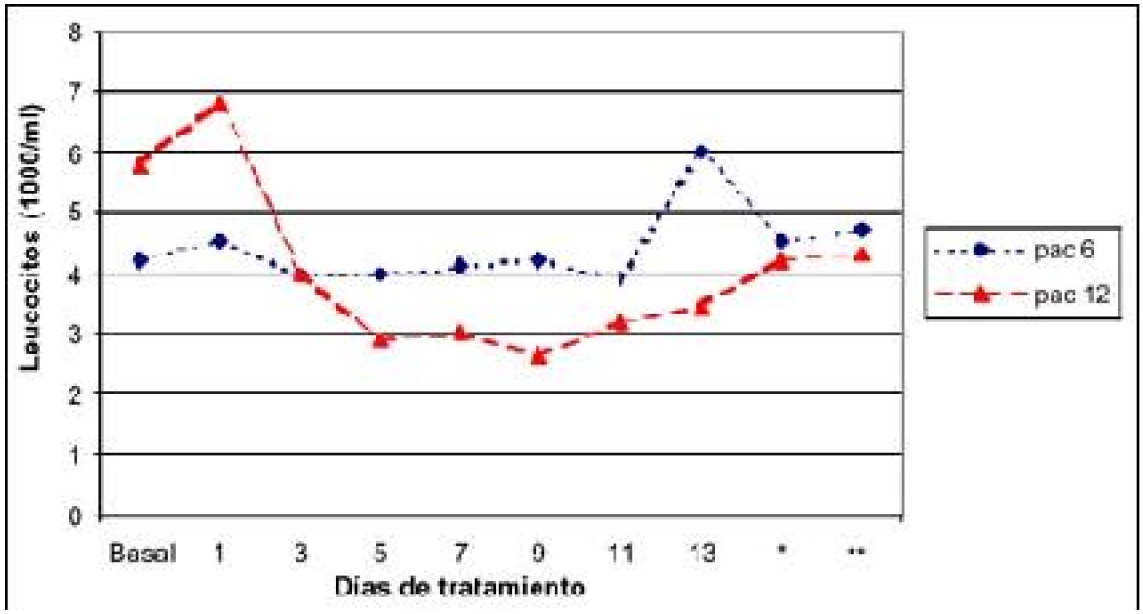


Fig. 14 Evolución del recuento de leucocitos en los dos pacientes que desarrollaron leucopenia atribuida al uso de anfotericina B.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

3. Hepática: para evaluar las reacciones de hepatotoxicidad por anfotericina B se controlaron los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina, TGO, TGP y albúmina; a continuación se presentan los resultados obtenidos para cada parámetro (tablas 14, 15, 16, 17 y 18) y la evolución durante el estudio de aquellos pacientes con los máximos valores alcanzados en cada caso (figuras 15, 16, 17, 18 y 19).

En el paciente 3, paciente varón de 29 años de edad con criptococcosis meníngea que recibió tratamiento con anfotericina B durante 21 días con una dosis diaria de 25 mg; se presentó una elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas (TGO y TGP) al décimo tercer día de tratamiento. El paciente no recibió ningún otro fármaco hepatotóxico ni tuvo otra causa que explique esta elevación. Luego de suspendido el tratamiento se observa una disminución de los valores séricos de los 3 parámetros hepáticos por lo que se cataloga como hepatotoxicidad producida por la administración de anfotericina B.

Tabla 14. Evolución de los valores séricos de Bilirrubina umol/L durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal Bilirrubina	Máximo Valor	Variación	Dosis diaria (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	8	11	3	30	21	630	9	8
2	2.73	7.5	4.77	50	5	250	6.55	6.5
3	2	5	3	25	11	275	3.7	4
4	4.7	8.6	3.9	25	7	175	7.8	8
5**	6.3	42.6	36.3	40	13	520	7.3	7.5
6	4.5	6	1.5	70	13	910	4.1	5
7***	7.8	94	86.2	25	9	225	14	10
8	5.9	9.3	3.4	25	11	275	8.6	5
9	8	9.6	1.6	50	13	650	8.5	9
10	5.2	5.8	0.6	40	1	40	6.3	5.4
11	14.1	19.6	5.5	50	5	250	*	*
12	5.4	8.7	3.3	45	13	585	8.3	8
13	4.6	5.3	0.7	35	1	35	4.5	5
Media	**6.09**	**17.92**	**11.83**	**39.23**	**9.46**	**370.77**	**7.39**	**6.78**
DS	**3.03**	**24.98**	**24.23**	**13.67**	**5.61**	**263.52**	**2.77**	**1.89**

** Se produce elevación en los niveles séricos de bilirrubina total como un indicador de hepatotoxicidad atribuido al uso de anfotericina B.

*** La elevación de los niveles séricos de bilirrubina total se debe a la anemia hemolítica atribuida al uso de anfotericina B.

NIVELES SÉRICOS DE BILIRRUBINA DURANTE EL ESTUDIO

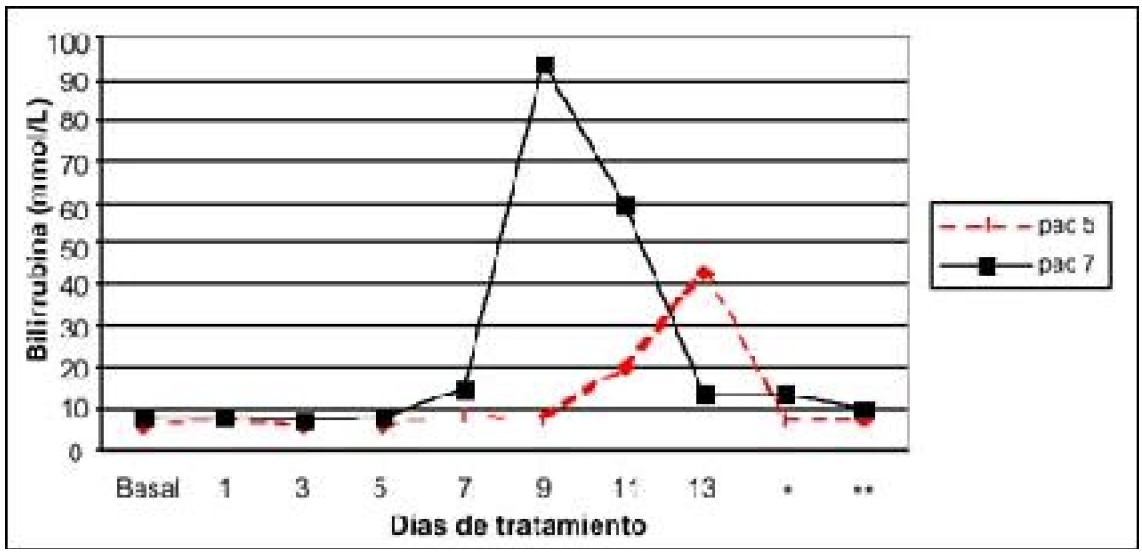


Fig. 15 La elevación de los niveles de bilirrubina en el paciente 5 es atribuido al efecto de la anfotericina B.

La elevación de los niveles de bilirrubina en el paciente 7 es producida por la anemia hemolítica inducida por acción de la anfotericina B.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

Tabla 15. Evolución de los valores séricos de Fosfatasa Alcalina U/L durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal Fosfatas A.	Máximo Valor	Variación	Dosis diaria (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	500	630	130	30	7	210	575	540
2	1490	1414	-76	50	5	250	1407	1300
3**	130	288	158	25	13	325	225	220
4	155	205	50	25	9	225	212	210
5	125	125	0	40	7	280	120	115
6	98	108	10	70	9	630	162	150
7	164	158	-6	25	11	275	128	130
8	164	1183	1019	25	7	175	1175	1180
9**	100	173	73	50	9	450	155	160
10	623	620	-3	40	3	120	571	580
11	160	159	-1	50	3	150	*	*
12	105	110	5	45	3	135	68	80
13	256	250	-6	35	3	105	190	200
Media	**313.08**	**417.15**	**104.08**	**39.23**	**6.85**	**256.15**	**415.67**	**405.42**
DS	**389.03**	**430.6**	**281.84**	**13.67**	**3.31**	**147.21**	**443.23**	**421.6**

** Se produce elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina como indicador de hepatotoxicidad atribuido al uso de anfotericina B.

NIVELES SÉRICOS DE FOSFATASA ALCALINA DURANTE EL ESTUDIO

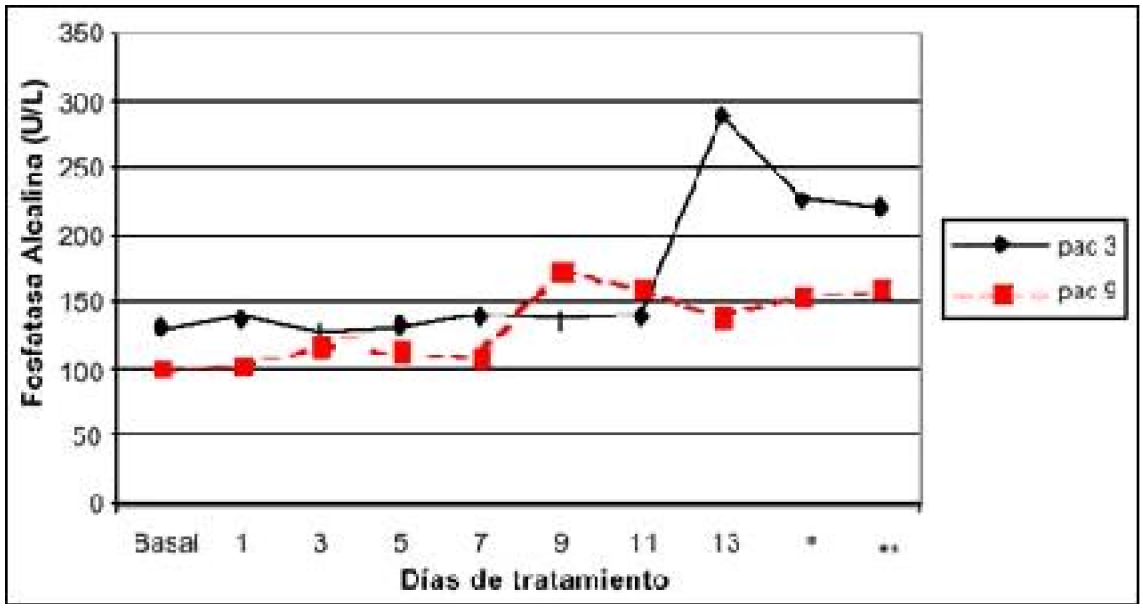


Fig. 16. Elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina como indicador de hepatotoxicidad por anfotericina B en los dos casos en que se presentó.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

Tabla 16. Evolución de los niveles séricos de TGO U/L durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal TGO	Máximo Valor	Variación	Dosis diaria (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	54	62	8	30	18	540	63	60
2	149	148	-1	50	3	150	99	110
3**	44	77	33	25	13	325	58	48
4	32	33	1	25	13	325	36	38
5	133	130	-3	40	3	120	92	80
6	22	30	8	70	5	350	39	35
7	40	37	-3	25	1	25	23	30
8	20	35	15	25	7	175	24	28
9	36	36	0	50	1	50	19	30
10	59	59	0	40	1	40	63	70
11	50	58	8	50	5	250	*	*
12	36	38	2	45	1	45	36	40
13	46	43	-3	35	1	35	28	46
Media	**55.46**	**60.46**	**5**	**39.23**	**5.54**	**186.92**	**48.33**	**51.25**
DS	**39.7400**	**37.72**	**10.06**	**13.67**	**5.67**	**160.5**	**26.79**	**24.78**

** Se produce elevación de los niveles séricos de TGO como indicador de hepatotoxicidad atribuido al uso de anfotericina B.

NIVELES SÉRICOS DE TGO DURANTE EL ESTUDIO

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"



Fig. 17. Elevación de los niveles séricos de TGO como indicador de hepatotoxicidad por anfotericina B en los dos casos en que se presentó.

El paciente 8 tuvo 12 días de tratamiento por lo que no tiene un valor en el día 13.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

Tabla 17. Evolución de los niveles séricos de TGP U/L durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basa TGP	Máximo Valor	Variación	Dosis diaria (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	73	78	5	30	21	630	73	75
2	71	360	289	50	5	250	325	320
3**	50	77	27	25	13	325	58	60
4	20	30	10	25	9	225	26	28
5	157	150	-7	40	3	120	53	54
6	20	30	10	70	9	630	39	40
7	40	44	4	25	13	325	28	35
8	10	32	22	25	1	25	21	29
9	27	32	5	50	7	350	23	30
10	63	66	3	40	5	200	58	60
11	66	77	11	50	7	350	*	*
12	34	35	1	45	3	135	30	30
13	44	40	-4	35	3	105	28	32
Media	**51.92**	**80.85**	**28.92**	**39.23**	**7.62**	**282.31**	**63.5**	**66.08**
DS	**37.77**	**90.39**	**78.7**	**13.67**	**5.5**	**185.15**	**84.07**	**81.47**

** Se produce elevación en los niveles séricos de TGP como indicador de

hepatotoxicidad atribuido al uso de anfotericina B.

NIVELES SÉRICOS DE TGP DURANTE EL ESTUDIO

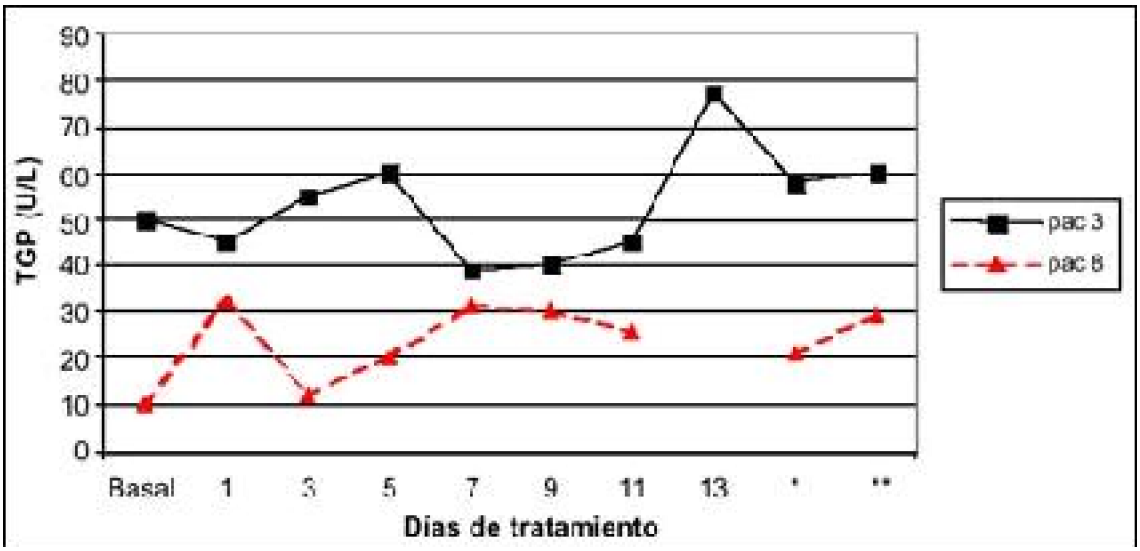


Fig. 18. Elevación de los niveles séricos de TGP como indicador de hepatotoxicidad por anfotericina B en los dos casos en que se presentó.

El paciente tuvo 12 días de tratamiento por lo que no tiene un valor en el día 13.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

Tabla 18. Evolución de los niveles séricos de Albúmina g/dl durante el estudio y su relación con la dosis diaria y la dosis acumulada.

Pacient	Basal Albúmina	Mínimo Valor	Variación	Dosis diaria (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	3.1	2.5	0.6	30	9	270	3.1	3.2
2	1.7	1.5	0.2	50	5	250	1.4	1.8
3	3.1	2.9	0.2	25	18	450	3.7	3.5
4**	3.6	3	0.6	25	9	225	3.9	3.8
5**	3.9	3.4	0.5	40	13	520	3.8	4
6	4	3.7	0.3	70	9	630	3.98	4
7	3.3	3	0.3	25	5	125	4.2	3.4
8	3.4	2.4	1	25	9	225	3.8	4
9	3.2	2.9	0.3	50	7	350	3.35	3.3
10	3.38	3.2	0.18	40	5	200	3.2	3.3
11	5.2	5	0.2	50	7	350	*	*
12**	4.06	3.2	0.86	45	7	315	4.4	5
13	3.2	2.6	0.6	35	5	175	3.5	3.6
Media	**3.47**	**3.02**	**0.45**	**39.23**	**8.31**	**314.23**	**3.53**	**3.58**
DS	**0.79**	**0.8**	**0.27**	**13.67**	**3.73**	**145.28**	**0.77**	**0.74**

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

** Disminución de los valores de albúmina como indicador de hepatotoxicidad atribuido al uso de anfotericina B.

Existe diferencia significativa entre la media basal y la media de los valores mínimos ($p<0.01$) con la prueba t-student para muestras pareadas.

NIVELES SÉRICOS DE ALBÚMINA DURANTE EL ESTUDIO

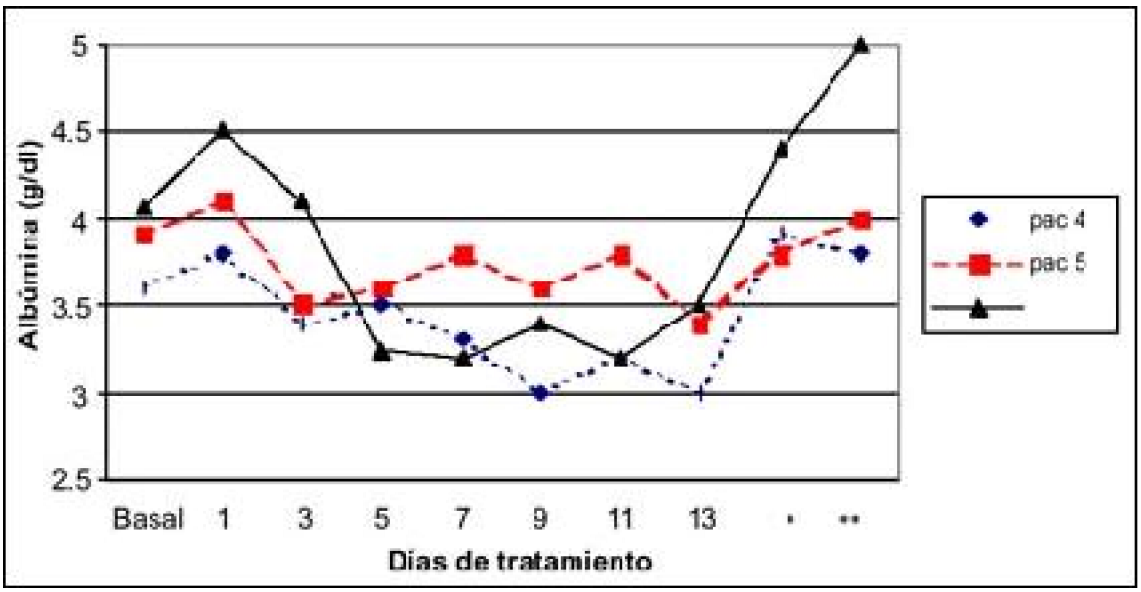


Fig. 19. Disminución de los niveles séricos de albúmina como indicador de hepatotoxicidad producida por anfotericina B en los tres casos en que se presentó.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES HEPÁTICOS EN EL PACIENTE 3

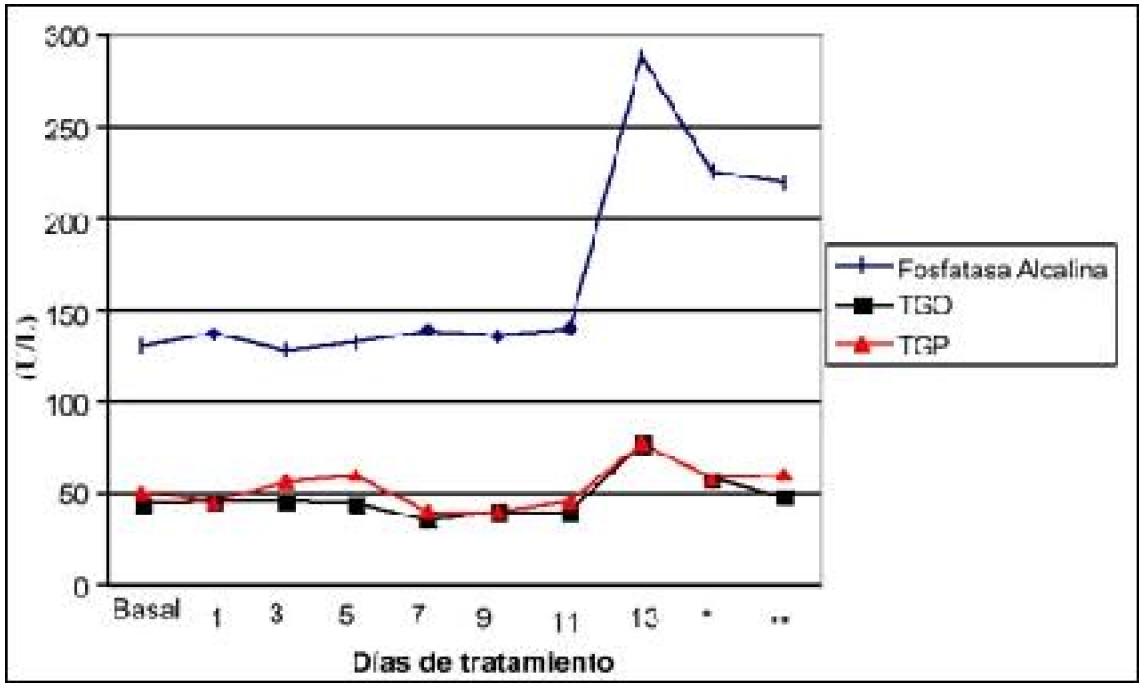


Fig. 20. Comportamiento de los indicadores hepáticos en el paciente 3, la elevación simultánea de los tres parámetros es atribuido al efecto hepatotóxico de la anfotericina B.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primer trabajo que tiene como objetivo documentar las reacciones adversas de anfotericina B durante el tratamiento de micosis sistémica en pacientes infectados con el virus del VIH que se desarrolla en los hospitales de la seguridad social.

A pesar de que el estudio tuvo un tiempo de duración de 11 meses, solo se logró incluir a 13 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión de un total de 16 pacientes en tratamiento con anfotericina B; sin embargo, este número se aproxima a la cantidad de pacientes incluidos en otros estudios similares.

Las micosis sistémicas contribuyen significativamente en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en estadio SIDA[1,4,52], lo que se pone de manifiesto también en el estudio, donde se tuvo una mortalidad de 61.54% (8/13) dentro de los tres meses posteriores al tratamiento.

Los resultados del presente estudio nos indican que el uso de anfotericina B produjo en todos los pacientes (100%) algún tipo de reacción adversa (durante la infusión y/o durante el transcurso del tratamiento) y en diversos grados de severidad; por esta razón algunos autores recomiendan el control regular de la función renal y los electrolitos séricos (por ejemplo en forma interdiaria) y el recuento celular sanguíneo completo (al inicio y semanalmente) en todos los pacientes que reciben anfotericina B[12,31].

En un estudio realizado por Heidemann y col.[30] encontró que la administración de sodio (NaCl 0.9%) fue asociado con mejoramiento de la función renal, el cual permite que

la terapia con anfotericina B sea continuada sin evidencias de daño en la función renal. Este efecto se explicaría porque el equilibrio túbulo-glomerular (feedback), que es un mecanismo intrarenal que modula el nivel de filtración glomerular, es influenciado por los niveles de sodio en los túbulos distales, una disminución de sodio aumenta y un aumento de sodio disminuye la respuesta vasoconstrictora influyendo directamente sobre el nivel de filtración glomerular[30]. Por esta razón algunos autores recomiendan la infusión de 500 ml de cloruro de sodio al 0.9 % 30 minutos antes y después de la administración de anfotericina B para disminuir la nefrotoxicidad[8].

Reacciones adversas durante la infusión:

En el estudio se registró que el 76.92% (10/13) de los pacientes presentaron algún tipo de reacción adversa relacionada a la infusión de anfotericina B, estas reacciones se evidenciaron desde las primeras dosis y fueron disminuyendo en frecuencia e intensidad mientras se seguían los días de administración; resultados que concuerdan con los obtenidos en otros estudios similares[40, 49, 56].

En estudios realizados para determinar los mecanismos responsables de las reacciones adversas relacionadas a la infusión, se reporta que la anfotericina B en concentraciones terapéuticas es un potente inductor de síntesis de Interleucina 1 y factor de necrosis tumoral [17] los cuales permiten una liberación secundaria de prostaglandina E_2 de las células mononucleares[17,18,19] que sería la causa de fiebre y escalofríos por alteración del centro termorregulador del hipotálamo[20].

En el estudio realizado por Gigliotti F, Shenep JL, Thornton D.[18] se demostró que el Ibuprofeno (10 mg/Kg), un potente inhibidor de síntesis de prostaglandinas, administrado 30 minutos antes de la infusión de anfotericina B disminuye la frecuencia e intensidad de los escalofríos y la fiebre causados por anfotericina B.

También se han realizado estudios para determinar la relación entre la velocidad de infusión de anfotericina B y la presencia de reacciones adversas relacionada a la infusión (13,15, 16,) llegando a la conclusión en todos ellos que no hay diferencias con relación a la frecuencia e intensidad de reacciones adversas al administrar infusiones lentas de 4-6 horas ó infusiones rápidas de 1-2 horas; pero sí se reporta en un estudio[16] que se presentaron significativamente más temprano con las infusiones rápidas y que deben administrarse a pacientes sin problemas renales preexistentes[15]. Son necesarios futuros estudios que comparen infusiones rápidas y lentas para definir más claramente el beneficio y los riesgos de las infusiones rápidas.

Nefrotoxicidad:

La frecuencia de nefrotoxicidad por anfotericina B reportada ha sido muy variada. Se ha comunicado que hay una disminución significativa de la función renal hasta en el 80% de los pacientes tratados con el fármaco, y es casi inevitable en los que reciben una dosis acumulada mayor de 5 gramos[33,38]. Sin embargo, en la actualidad se indican dosis totales mucho más bajas; donde la frecuencia de nefrotoxicidad disminuye notoriamente(32).

En los resultados del presente estudio encontramos que el 30.77% (4/13) de los pacientes presentaron nefrotoxicidad, evidenciada por niveles séricos de creatinina

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

superiores a 135.3 umol/L (toxicidad de grado 1), resultado que no difiere mucho del encontrado por De Lalla F. y col.[49] que reportan nefrotoxicidad en el 22.58% (7/31) de los pacientes que fueron tratados con 1 mg/Kg/día de anfotericina B durante 14 días. Sin embargo, sí encontramos diferencia con el porcentaje de nefrotoxicidad encontrados por Hsieh SM. y col.[50] y Teruya J.[41] que reportan una nefrotoxicidad de 77% (10/13) y 88.2% (15/17) respectivamente. Esta diferencia podría deberse a que la media de los días de duración de la terapia y la dosis acumulada de anfotericina B en este estudio fue mucho menor que en los dos estudios mencionados.

Relativamente pocos datos experimentales están disponibles acerca de los factores de riesgo para falla renal aguda inducida por anfotericina B[36]. En un estudio caso-control de 35 casos de falla renal aguda asociado con anfotericina B realizado por Fisher MA y col.[40] se incluyen como factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad por anfotericina B a la dosis diaria de anfotericina B, el peso del paciente, uso de diuréticos durante la terapia con anfotericina B y valores basales anormales de creatinina.

En un estudio más reciente realizado por Luber AD y col.[36] con 178 pacientes recibiendo anfotericina B se encontró que la dosis acumulada de anfotericina B y al empleo de drogas nefrotóxicas fueron factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad por anfotericina B, siendo la terapia con ciclosporina la que tuvo la más fuerte correlación con nefrotoxicidad severa.

En este estudio no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre las reacciones adversas y los días de tratamiento, dosis diaria, dosis acumulada o la dosis total administrada. Sin embargo, sí se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la función renal inicial (nivel basal de creatinina sérica) y de la Nefrotoxicidad (niveles máximos de creatinina alcanzados) ($p<0.01$).

Hipokalemia:

La hipokalemia se presento en el 84.62% (11/13) de pacientes y en el 46.15% los niveles de potasio disminuyeron por debajo de 2.49 mmol/L (toxicidad de grado 3), estos hallazgos guardan relación con los obtenidos por Hsieh SM. y col[50] que reporta hipokalemia en el 77% (10/13) de pacientes y los reportados por Teruya J.[41] que reporta un 88.24% (15/17) de hipokalemia y un 58.82% (10/13) de hipokalemia severa (menor de 2.5 mmol/L).

La frecuencia de hipokalemia en los pacientes VIH (+) es mayor cuando se les compara con estudios similares en pacientes sin la infección de VIH. [32]

Todos los pacientes que presentaron hipokalemia recibieron, por indicación médica, suplementos de potasio por vía oral y en 10 pacientes se requirió la administración de potasio por vía endovenosa (retos de potasio); sólo en un caso se tuvo que suspender el tratamiento con anfotericina B en forma permanente por la hipokalemia severa persistente que se presentó (paciente 13).

De acuerdo a los resultados reportados por Teruya J.[41] el porcentaje de pacientes que sufre de hipomagnesemia es bajo 17.65% (3/17) en comparación de los que presentan hipokalemia (15/17); y se presentó a los 11 días de tratamiento

aproximadamente con una dosis acumulada de 420+/- 124 mg.

Los mecanismos por los cuales la anfotericina B produce nefrotoxicidad no están bien determinados, pero tienen que ver por lo menos en parte con su efecto tóxico directo para incrementar la permeabilidad de la membrana celular y en consecuencia alterar la función de la células del músculo liso vascular y tubular conduciendo a isquemia y defectos en el transporte celular[31].

La anfotericina B disminuye el flujo sanguíneo renal produciendo una disminución de la filtración glomerular e isquemia recurrente [28,29,31]; otros posibles mecanismos de nefrotoxicidad por anfotericina B incluyen: espasmo de las arteriolas renales, toxicidad celular tubular o renal y vasoconstricción renal, producidas por acción directa de la anfotericina B[8,32,35].

La hipokalemia e hipomagnesemia pueden ser el resultado del incremento de la permeabilidad de la membrana celular en los túbulos renales para el potasio, también atribuible a un efecto tóxico directo. La disminución de la velocidad de filtración glomerular produce pérdida de la habilidad de concentración urinaria y poliurea [28,31]. En el estudio el volumen urinario no se controló adecuadamente por dificultades para obtener un valor confiable del registro diario de los pacientes, viéndonos en la necesidad de no considerar este parámetro como indicador de nefrotoxicidad.

En un trabajo desarrollado por Varlam D y col.[34] se plantea que la anfotericina B a dosis terapéuticas induce apoptosis celular renal, para esto realizó cultivos de tejido renal de ratas en concentraciones diversas de anfotericina B; dentro de sus hallazgos reporta fragmentación de ADN (marcador de apoptosis celular) en las células del túbulo proximal y las células intersticiales medulares y en menor grado en las células mesangiales; cuando se expuso estos tejidos a dosis supraterapéuticas se observó un incremento de lactato deshidrogenasa (LDH) libre (indicador de necrosis celular). Esto explicaría en parte porque la nefrotoxicidad de la anfotericina B es reversible cuando no se excede los 5 gramos, ya que las células apoptoticas son rápidamente reconocidas y fagocitadas sin pérdida de la función tisular, mientras que las células necróticas sufren lisis celular seguida de una liberación del contenido citoplasmático produciendo una intensa respuesta inflamatoria perdiendo el tejido su funcionalidad.

En el estudio se encontró una tendencia a restablecerse los niveles séricos de creatinina al séptimo día de suspendido el tratamiento con anfotericina B (toxicidad reversible), pero sin llegar a los niveles previos al tratamiento, esta tendencia también es observada en otros estudios[12, 32, 35]; esta nefrotoxicidad reversible podría explicarse por la apoptosis celular inducida por anfotericina B[34].

Otros efectos:

La anfotericina B causa anemia normocítica normocrómica que podría estar mediada por una toxicidad directa sobre la médula ósea, supresión de la producción de eritropoyetina o debida a efectos sobre los riñones, el órgano responsable de la mayor producción de eritropoyetina[23]. La disminución de la concentración de hemoglobina usualmente alcanza entre 18% y 35% por debajo de los niveles basales y usualmente retornan a valores basales varios meses después que la terapia es discontinuada[12].

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

Durante el tratamiento el 61.54% (8/13) de los pacientes tuvieron disminuciones en los niveles de hemoglobina (> 1 g/dl) y de estos llegaron a los niveles de anemia 30.77% (4/13) relacionada al uso de anfotericina B después de una media de 8.5 días de tratamiento. Este elevado número de casos y en relativamente corto tiempo de exposición al fármaco concuerda con los resultados obtenidos por Hsieh y col [50] que reportan anemia significante en 92% de pacientes (12/13) con una media de 9 días de tratamiento con anfotericina B (0.8-1.0 mg/Kg) y los obtenidos por Leenders A. y col[52] que reportan variaciones mayores a 2 g/dl en el 46.15% (6/13) de los pacientes en tratamiento con anfotericina B (0.7 mg/Kg).

Es necesario considerar que la anemia es la manifestación hematología más frecuente del paciente infectado por el VIH [4]. La mayoría de los pacientes ingresaron al estudio con niveles bajos de hemoglobina; esto se explica porque en los pacientes con VIH/SIDA, es frecuente que se presenten manifestaciones hematológicas producidas como resultado de la infección por el virus por mecanismos directos, enfermedades asociadas o como resultado del tratamiento de las mismas; es así que, cerca del 80 % de pacientes con SIDA presentan algún grado de anemia con niveles de hemoglobina por debajo de los normales[1].

No se encontró correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones mínimas de hemoglobina y la dosis diaria de anfotericina B, dosis acumulada, nivel basal de creatinina ó edad de los pacientes

Trombocitopenia también ha sido reportada con el uso de anfotericina B y puede deberse a una supresión de la producción de plaquetas y no por destrucción periférica de las mismas.[22]. En el estudio no se detectaron casos de trombocitopenia, pero sí se observó una disminución en el recuento plaquetario en la mayoría de pacientes.

Los reportes de daños hepáticos agudos son raros con anfotericina B, Miller[25] y Gill[26]. En el estudio un paciente con función hepática normal recibió tratamiento con anfotericina B y desarrollo elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y enzimas hepáticas: transaminasa glutámico-oxalacetico (TGO), transaminasa glutámico-piruvico (TGP), los niveles séricos disminuyeron con tendencia progresiva a retornar a los valores iniciales luego de terminar el tratamiento con anfotericina.

Los reportes de hemólisis producida por anfotericina B son muy raros, Salama[24] reporta un caso de hemolisis intravascular aguda con anfotericina B, concluye que aparece como resultado de la sensibilización a los productos de degradación de la droga, aunque esto no esta bien definido. En el estudio, en el paciente 7, al noveno día de tratamiento con anfotericina B se elevan los niveles séricos de bilirrubina más de 10 veces sus valores iniciales (7.8 a 94 umol/L) y simultáneamente disminuye los niveles séricos de hemoglobina de 11.8 a 5.0 g/dl siendo catalogado como anemia hemolítica producida por el uso de anfotericina B.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

CONCLUSIONES

1. Las reacciones adversas a la anfotericina B en pacientes VIH (+) son muy frecuentes, registrándose en el 100% de los pacientes de éste estudio (durante la infusión y/o durante el tratamiento). Sin embargo, el tratamiento es tolerado por la mayoría de los pacientes. En el estudio sólo se requirió suspender el tratamiento por reacción adversa grave (hipokalemia persistente) en un paciente (7.69%).

2. La fiebre fue la reacción adversa que se presentó con mayor frecuencia durante la infusión de anfotericina B, en 69.23% (9/13).

3. Se reportó anemia atribuida al uso de anfotericina B en 30.76% (4/13) pacientes y un caso de anemia hemolítica atribuida al uso de anfotericina B durante el estudio.

4. La hipokalemia es la reacción adversa que se presenta con mayor frecuencia y severidad en los pacientes VIH (+) en 84.61% (11/13) pacientes, con una severidad de grado 3 en 46.14% (6/13) pacientes.

5. Se encontró una relación directa entre la función renal inicial y la nefrotoxicidad (correlación estadísticamente significativa entre los niveles basales de creatinina y los niveles máximos de creatinina alcanzados). No encontrándose correlación estadísticamente significativa entre la severidad de las demás reacciones adversas y la dosis diaria administrada, dosis total, días de tratamiento.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

RECOMENDACIONES

1. Realizar el control de la función renal y hepática así como los niveles de electrolitos séricos y el recuento celular sanguíneo total antes, durante y si es posible después del tratamiento con anfotericina B; para detectar y corregir en forma temprana las posibles reacciones adversas que se puedan presentar.

2. Mantener una hidratación diaria adecuada y suministrar 500 ml de Cloruro de sodio al 0.9 % antes y después de la infusión de anfotericina B para disminuir la nefrotoxicidad.

3. Administrar suplementos de potasio por vía oral (una ampolla de 10 ml de cloruro de potasio al 20% tres veces al día) desde el inicio de la terapia con anfotericina B.

4. Debe actualizarse el “Protocolo de administración de anfotericina B” del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, tomando en consideración las recomendaciones dadas anteriormente.

5. Realizar posteriores estudios que permitan determinar los resultados que se obtienen al poner en práctica las recomendaciones planteadas.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

BIBLIOGRAFÍAS

Benutucci J, SIDA y Enfermedades asociadas. Diagnóstico, clínica y tratamiento; Segunda edición. Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente; Argentina, pg 302-313; 2001.

Schaechter M, Medoff G, Microbiología. Mecanismos de las enfermedades infecciosas; Segunda edición. Editorial Médica Panamericana; Argentina, pg 607-611; 1994.

Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Novena edición. McGraw-Hill Interamericana; México, pg. 1248-1251; 1998.

Velázquez G, Gómez R, SIDA enfoque integral; Segunda edición. Corporación para investigaciones biológicas; Colombia, pg 87-114; 1997.

Dolin R, Masur R, AIDS therapy; Churchill Livingstone. Philadelphia, pg 400-443; 1999.

Terrell Ch, Hermans P, Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. Mayo Clinic Proceedings 1987; 62: 1116-1128.

Graybill J, Craven P, Antifungal agents used in systemic mycoses activity and therapeutic use. Drug 1983; 25: 41-62.

Sarosi G, Amphotericin B still the gold standar for Antifungal therapy. Postgraduate Medicine 1990; 80 (1): 151-165.

World Health Organization, Amphotericin B. Who Drug Information 1991; 5 (3): 133-134.

Pathak A, Amphotericin B use in a community hospital, with special emphasis on side

effects. Clin Infect Dis 1998; 26: 334-338.

Powderly W, Kobayashi G, Amphotericin B-resistent yeast infection in severely immnocompromised patients. Am J Med 1988; 84: 826-832.

Patel R, Antifungal agents. Part 1. Amphotericin B preparations and flucytosine. Mayo Clinic Proceedings 1998; 73 (12): 1205-1225;

Urs E, Comparison of effects of amphotericin B deoxychotale infused over 4 or 24 hours randomized controlled trial. British Medical Journal 2001; 332: 579-565.

Ellis M, Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36 (1): 172-179.

Cruz J, Rapid intravenous infusion of amphotericin B: a pilot study. Am J Med 1992; 93: 123-130.

Oldfield E, Randomized double-blind trial of 1 versus 4 hours amphotericin B infusion duration. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34 (7): 1402-1406.

Chia J, In vitro tumor necrosis factor induction assay for analysis of febrile toxicity associated with amphotericin B preparations. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34 (5): 906-908.

Cleary JD, Effect of infusion rate on amphotericin B – associated febrile reactions. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1988; 22 (10): 769-772.

Gigliotti F, Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chills and fever produced by infusing amphotericin B. J Infect Dis 1985; 165 (5): 784-789.

Goodwin S.D., Pretreatment regimens for adverse events related to infusión of amphotericin B. Clin Infect Dis 1995; 20: 755-61.

Gotz V, Effect of filtering Amphotericin B infusions on the incidence and severity of phlebitis and selected adverse reactions. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1985; 19: 436-439.

Chan C, Tuazon C, Amphotericin B – induced thrombocytopenia. Ann Intern Med 1988; 96 (3): 332-333.

Lin A, Amphotericin B blunts erythropoietin response to anemia. J Infect Dis 1990; 161: 348-351.

Salama A, Acute immune hemolysis induced by a degradation product of amphotericin B. Blut 1989; 58 (2): 59-61.

Miller MA, Reversible hepatoxicity related to amphotericin B; Can Med Ass J 1984; 131 (10): 1245-1247.

Gill J, Hepatoxicity possibly caused by amphotericin B. Ann Pharmacother 1999; 33 (6): 683-685.

Barton C, Renal magnesium wasting associated with amphotericin B therapy. Am J Med 1984; 77: 471-474.

Patterson R, Renal tubular acidosis due to amphotericin B nephrotoxicity. Arch Intern Med 1971; 127: 241-244.

Burgess J, Nephrotoxicity of Amphotericin B, with emphasis on changes in tubular function; Am J Med 1972; 53: 77-89.

Heidemann H, Gerkens J, Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. Am J Med 1983; 75: 476-480.

Sawaya B, Amphotericin B nephrotoxicity the adverse consequences of altered membrane properties. J Am Soc of Nephrol 1995; 6 (2): 154-164.

Bates D, Su L, Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. Kidney International 2001; 60: 1452-1459.

Bates D, Su L, Mortalidad y costos de la insuficiencia renal aguda asociada al tratamiento con anfotericina B. Clin Infect Dis 2001; 32: 686-693.

Varlam D, Apoptosis contributes to amphotericin B-induced nephrotoxicity; Antimicrob Agents Chemother 2001; 45 (3): 679-685.

Sabra R, Branch R, Amphotericin B nefrotoxicity. Drug Saf 1990; 5 (2): 94-108.

Luber A, Maa L, Risk factors for amphotericin B-induced nephrotoxicity. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 267-271.

Harbath S, The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. Am J Med 2001; 111 (7): 528-534.

Fanos V, Cataldi L, Amphotericin B-induced nephrotoxicity; a review. J Chemother 2000; 12 (6): 463-470.

Wasan K, Conklin J, Enhanced amphotericin B nephrotoxicity in intensive care patients with elevated levels of low – density lipoprotein cholesterol. Clin Infect Dis 1997; 24: 78-80.

Fisher M, Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity. Am J Med 1989; 87: 547-552.

Teruya J, Evaluación de la toxicidad por anfotericina B en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana con meningitis criptococócica. Tesis de Bachiller; UPCH; 2001.

Dismukes W, Management of cryptococcosis. Clin Infect Dis 1993; 17 (suppl 2): S507-S512.

Larsen R, Treatment of cryptococcal; N Engl J Med 1997; 337 (21): 1557-1558.

Nelson M, Fisher M, The role of azoles in the treatment and prophylaxis of cryptococcal disease in HIV infection. AIDS 1994; 8: 651-654.

Dismukes W, Cryptococcal meningitis in patients with AIDS; J Infect Dis 1998; 157 (4): 624-628.

Powderly W, Therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1992; 14 (suppl 1): S54-S59.

Eng R, Bishburg E, Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome; Am J Med 1986; 81: 19-23.

Vander Horst Ch, Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1997; 337 (1): 15-21.

De Lalla F, Amphotericin B as primary therapy for cryptococcosis in patients with AIDS: Reliability of relatively high doses administered over a relatively short period. Clin Infect Dis 1995; 20: 263-266.

Hsieh SM, Hung C, Efficacy and adverse effects of higher dose amphotericin B

monotherapy for cryptococcal meningitis in patients with advance HIV infection. J Microbiol Inmunol Infect 1998; 31 (4): 233-239.

Powderly W, Saag M, A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992; 326 (12): 793-798.

Leenders A, Reiss P, Liposomal amphotericin B (ambisone) componed with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS- associated cryptococcal meningitis. AIDS 1997; 11: 1463-1471.

Saag M, Powderly W, Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS – associated cryptococcal meningitis; The New Journal of Medicine 1992; 326 (1): 83-89.

Tolins J, Amphotericin versus Fluconazole in cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1992; 326 (1): 1567-1568.

Fan-Havard P, Development of resistance in Candida isolates from patients receiving prolonged Antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35 (11): 2302-2305.

Villanueva A, Gotuzzo E, A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of Candida esophagitis. Clin Infect Dis 2001; 33: 1529-1535.

He X, Tiballi R, Azole resistance in oropharyngeal Candida albicans strains isolated from patients infected with human immunodeficiency virus. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38 (10): 2495-2497.

Wheat J, Sarosi G, Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 688-695.

Wheat J, Conolly P, Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical finding, diagnosis and treatment, and review of the literature. Medicine 1990; 68 (6): 361-695.

Johnson P, Khardori N, Progressive disseminated histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome; Am J Med 1988; 85: 152-158.

McKinsey D, Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: indicence, risk factors, and pathophysiology; Clin Infect Dis 1997; 24: 1195-1203.

Huang Ch, Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 1987; 147: 1181-1184.

McKinsey D, Histoplasmosis in patients with AIDS: Efficacy of maintenance amphotericin B therapy. Am J Med 1992; 92: 225-227.

Bonner J, Alexander J, Disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome Am J Med 1984; 144: 2178-2180.

Kurtin P, Histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome Am J Clinic of Pathology 1990; 93: 367-372.

Wheat L, Histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome; Am J Med 1987; 78: 205-210.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

Carey C, Lee H, Manual Washington de Terapéutica médica; Décimaedición. Masson, S.A; España; pg. 55-61; 1999.

Bonal J, Domínguez A, Farmacia Hospitalaria; Segunda edición. Editorial Médica Internacional S.A. España 1993; pg. 601-611.

Romero Y, Sáenz V, Incidencia de reacciones adversas a antibacterianos durante la profilaxis y tratamiento en pacientes del servicio de cirugía general HNGAI. Tesis de Bachiller; UNMSM; 2001.

Carrión C, Morales M, Susceptibilidad aumentada a reacciones adversas a medicamentos (RAMs) en pacientes VIH (+). A propósitos de 3 casos; Farmacia Hospitalaria 1998; 22: 39-40.

Salvia Ll. Mari A, Actuación farmacoterapéutica en el marco de un programa de Atención Farmacéutica; órgano internacional de expresión de la organización de farmacéuticos Iberoamericano 1999; 9(2) 40-43.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

ANEXOS

ANEXO 1

Protocolo Específico en Administración de Anfotericina B (Servicio de Medicina I del HNGAI)

INTERVENCIÓN DE ENFERMERÍA

1. Control de funciones vitales: temperatura, pulso, presión arterial, peso, control de diuresis.

2. Investigar historia sobre antecedentes de alergias, especialmente de medicamentos y si con anterioridad recibió el mismo tratamiento y que efectos lo ocasionó.

3. Evaluar estado de hidratación y resultados de laboratorio: hemoglobina, creatinina y pruebas hepáticas. Decidir con la participación del médico, la necesidad de hidratación.

4. Decidir con la intervención medica la necesidad de administrar la dosis de prueba y la aplicación de medicamentos que contribuirán a disminuir las reacciones adversas.

5. Preparación del medicamento:

5.1 Presentación en frasco de 50mg (polvo).

5.2 Reconstituir con 10ml de agua para inyección y agitar por 10 minutos.

5.3 Extraer la dosis indicada y diluirla en 500 ml del suero glucosado al 5% y agitar

5.4 No diluir en suero fisiológico.

5.5 La dosis restante protegerla de la luz y conservarlo en refrigeración

5.6 Rotular la fecha de reconstitución y fecha de vencimiento.

6. Elegir la zona de venopunción y aplicar todas las normas de bioseguridad

7. Aplicar sólo si la decisión del ITEM N.4 es positiva.

7.1 Dosis de prueba: Extraer del frasco reconstituido 1mg, diluirlo en 20 ml de suero glucosado al 5% durante 20 minutos a 1 hora. Observar reacciones.

7.2 Administrar vía oral: 1 tableta de aspirina o antipirético.

7.3 Administrar EV: 1 ampolla de antiemético diluido en 20ml de suero glucosado al 5%. 1ampolla de antihistamínico o solucortef 250mg.

8. Aplicar sólo si la decisión del ITEM N 3. es positiva: Suero glucosado al 5% 500ml + Cloruro de sodio 20% 10ml+ Cloruro de potasio 20% 5ml durante 30minutos.

9. Iniciar el tratamiento de Anfotericina B en forma lenta durante 2-4 horas o 4 a 6 horas. El tiempo se determinara por la evaluación de enfermería.

10. Control de funciones vitales durante la infusión y evaluación constante del paciente.

11. Registros de Enfermería: Funciones vitales, dosis y tratamientos, tiempos, efectos adversos, acciones realizadas.

12. Cierre de la infusión de anfotericina B.

13. Aplicar sólo si la decisión del ITEM N 3. es positiva: Suero glucosado al 5% 500ml + Cloruro de sodio 20% 10ml+ Cloruro de potasio 20% 5ml durante 30minutos.

14. Retirar el cateter utilizado al finalizar la infusión siguiendo las normas de bioseguridad.

15. Fin de evaluación y registros de enfermería.

16. Alta o recitado.

ANEXO 1 (continuación)

Precauciones Importantes en la Administración de Anfotericina B (Servicio de Medicina 1 del HNGAI)

- Antimicótico especial para tratamiento de micosis profundas.
- Duración del tratamiento de 6 a 12 semanas.
- No exceder de 1.5mg/Kg de peso
- Si se suspende la administración por más de 7 días iniciar nuevamente en forma gradual.
- Administrar sólo por profesional calificado, en forma lenta.

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"

- La administración rápida acelera las reacciones adversa
- Nunca reconstituir con suero fisiológico, siempre con agua para inyección o suero glucosado al 5%.
- No necesita ser protegido de la luz durante la administración.
- Protegerlo de la luz en el almacenamiento; refrigerarlo de 2 a 8 °C.
- Reconstitución sólo almacenarlo 7 días sino se usa eliminarlo.

ANEXO 2

Algoritmo de Karch y Lasagna

Elementos valorados en la tabla de decisión de Karch y Lasagna para evaluar la "fuerza" de la relación de casualidad ante sospechas individuales de reacciones adversas producidas por medicamentos.

Intervalo adecuado entre la toma del medicamento y la reacción	no	si	si	si	si	si	si	si	si	si
Reacción conocida	-	no	no	si	si	si	si	si	si	si
La reacción puede explicarse por el cuadro clínico o por otro fármaco	-	no	si	si	si	no	no	no	no	no
Se ha suspendido la medicación	-	-	-	-	-	no	si	si	si	si
Ha mejorado al suspender la medicación	-	-	-	-	-	-	no	si	si	si
Ha habido reexposición	-	-	-	-	-	-	-	no	si	si
Reaparición tras la reexposición	-	-	-	si	no	-	-	-	no	si
Definitiva										X
Probable				X		X		X		
Posible					X				X	
Condicional		X								
No relacionada	X		X				X			

ANEXO 3

Recomendación para la clasificación de los efectos tóxicos agudos y subagudos (OMS)

ANEXO 4

ESSALUD

HOSPITAL NACIONAL

GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN

FICHA DE REGISTRO

DE DATOS CLÍNICOS

N.N.:.....

CAMA..... FECHA.....

"Programa Cybertesis PERÚ - Derechos son del Autor"