

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

“REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS AL USO DE LA ANFOTERICINA B EN
PACIENTES CON Y SIN INFECCION POR VIH EN LOS SERVICIOS CLINICOS
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
ROOSEVELT”

Tesis

Presentado por

JACKELINE YUBELI GARCÍA OLIVA

Química Farmacéutica

Guatemala, noviembre de 2,011

INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes	5
4. Justificación	52
5. Objetivos	53
6. Hipótesis	54
7. Materiales y Métodos	55
8. Resultados	60
9. Discusión de resultados	86
10. Conclusiones	92
11. Recomendaciones	94
12. Referencias	95
13. Anexos	101

1. Resumen

Muchos hongos tienen carácter oportunista y no se suelen comportar como patógenos a menos que penetren en un huésped comprometido.

La candidiasis, la aspergilosis, la mucormicosis, la nocardiosis, la coccidiosis, la histoplasmosis y la criptococosis son infecciones oportunistas típicas. Tales pacientes pueden desarrollar lesiones pulmonares con evolución lenta. Cuando las micosis sistémicas se producen en pacientes inmunocomprometidos, exhiben con frecuencia una presentación aguda o subaguda, con neumonía rápidamente progresiva, fungemia o manifestaciones de diseminación extrapulmonar.

La anfotericina B, es el agente que se utiliza para iniciar el tratamiento de la mayoría de infecciones provocadas por un hongo, a pesar de sus efectos tóxicos, debido a que es una herramienta terapéutica, de demostrada utilidad en el manejo de diferentes infecciones fúngicas o en el tratamiento empírico de pacientes con una infección probable.

La muestra fue de 26 pacientes, siendo el 85% de sexo masculino, y el 15% de sexo femenino, con una edad promedio de 35 años. Los pacientes que participaron durante los 6 meses de estudio, fueron de los servicios clínicos de la Medicina C, Medicina D y Medicina E; los pacientes de la Medicina A y B no presentaron las características correspondientes para incluirlos en el estudio.

Entre los principales efectos adversos observados durante la infusión endovenosa de anfotericina B se pueden mencionar los escalofríos, en el 51% de los pacientes, y en un segundo lugar las fiebres con un 38%.

También se presentaron otros efectos tardíos como nefrotoxicidad (35%), hipokalemia en 65% de los pacientes.

En el 35% de los pacientes, el tratamiento con anfotericina B, no fue evaluable a causa de la suspensión del tratamiento; debido a sus efectos nefrotóxicos.

No se demostró diferencia en las reacciones adversas al comparar a los pacientes VIH positivos y VIH negativos, ambos presentaron los mismos efectos adversos con la misma intensidad y la misma aceptación; aunque la incidencia de micosis sistémica es mayor en los pacientes VIH positivo (88%) que en los pacientes VIH negativo (12%).

2. INTRODUCCION

La incidencia de infecciones micóticas 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).

La anfotericina B, es el agente que se utiliza para iniciar el tratamiento de la mayoría de infecciones provocadas por un hongo, a pesar de sus efectos tóxicos, debido a que es una herramienta terapéutica, de demostrada utilidad en el manejo de diferentes infecciones fúngicas o en el tratamiento empírico de pacientes con una infección probable, como: candidiasis sistémica, aspergilosis invasora pulmonar o extrapulmonar, histoplasmosis, criptococosis meníngea, mucormicosis y en el manejo de pacientes neutropénicos febriles sin respuesta al tratamiento antibacteriano. (Goodman & Gilman, 2009)

La infusión endovenosa se asocia a fiebre que puede elevarse hasta 40°C y escalofríos muy frecuentes en la primera semana de tratamiento y que posteriormente disminuyen. (Velasco, 2005) También se presentan otros efectos tardíos como nefrotoxicidad, hipokalemia y acidosis metabólica.

La frecuencia de estas manifestaciones supera el 20 a 30% y obliga a incorporar premedicaciones con fármacos que evitan la aparición de estos efectos como paracetamol, dexclorfeniramina y/o meperidina, administrados 30 min antes de la infusión de la anfotericina, y que en ocasiones, impiden continuar con el tratamiento. (Velasco, 2005)

La seriedad de estas reacciones adversas hacen necesario el monitoreo, especialmente en 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. (Arias, 2002)

Es importante, tener presente las reacciones adversas que puede causar la anfotericina B, para poder en lo posible disminuir la frecuencia ó severidad con la que se presentan, y así mejorar la calidad de vida del paciente, evitando reacciones adversas medicamentosas graves.

3. ANTECEDENTES

Muchos hongos que son patógenos en humanos son saprófitos en la naturaleza, pero producen infección cuando las esporas transmitidas por vía aérea llegan a los pulmones o senos paranasales o son inoculados accidentalmente en la piel o la córnea. (Isselbacher, 1994) Las micosis endémicas como balstomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis son patógenos verdaderos y pueden provocar una enfermedad en personas por lo demás sanas. (Martindale, 2010)

3.1 Micosis

Las infecciones micóticas se clasifican en 3 grupos: micosis superficiales, subcutáneas y profundas o sistémicas. (Martindale, 2010)

3.1.1 Micosis Superficiales:

Afectan únicamente a la piel, el pelo, las uñas o las membranas mucosas. (Martindale, 2010) Cuando los hongos logran atravesar las barreras de resistencia impuestas por el cuerpo y se establecen en los tejidos, originan infección. En las micosis superficiales, la infección se limita a las capas más externas de la piel y el pelo; sus manifestaciones suelen deberse a la mera presencia del hongo en la superficie cutánea.

Las principales micosis superficiales son: la pitiriasis versicolor, la tiña negra, la piedra blanca y la piedra negra. (Lepori, 1999)

Las micosis superficiales pueden subdividirse en:

a) **Dermatofitosis** o **tiñas**, producidas por diversas especies de hongos: *Epidermophyton*, *Trichophyton* y *Microsporum*.

b) **Candidiasis**, producidas por varias especies del género *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilopsis*, *C. pseudotropicalis*. La infección por *Candida* puede aparecer en cualquier localización, pero su incidencia es mayor en diversas mucosas (orofaríngea, vaginal, rectal, etc.); es

especialmente importante la candidiasis cutáneo mucosa, que afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos o debilitados.

Las micosis superficiales se tratan con antimicóticos de aplicación tópica, pero los hongos más resistentes, la afectación del pelo y las uñas o las situaciones de riesgo especial pueden exigir la administración prolongada de fármacos por vía sistémica. (Rodés, 1997; Flores, 2008)

3.1.2 Las infecciones subcutáneas: están en gran parte limitadas al tejido subcutáneo, aunque pueden extenderse a la piel y hueso circundante. (Martindale, 2010)

Estos cuadros corresponden a infecciones que afectan la dermis, el tejido celular subcutáneo, el músculo y su fascia. Suelen ser infecciones que se deben a la inoculación profunda del hongo causal a través de heridas cutáneas. La mayoría de los cuadros suelen ser crónicos e insidiosos.

La propagación superficial de la infección puede llevar a manifestaciones cutáneas supuradas o vegetantes. Los principales exponentes de esta forma de infección son la esporotricosis, la cromoblastomicosis y los micetomas. (Miniatlas Micosis)

3.1.3 Las infecciones profundas o sistémicas son infecciones en las cuales los hongos se diseminan por el organismo a partir de una puerta de entrada, generalmente pulmonar. Los hongos productores de micosis sistémicas suelen tener factores de virulencia especializados que les permiten penetrar y evadir las defensas del huésped. El foco primario de infección se encuentra principalmente a nivel pulmonar debido a que la mayoría de los hongos se expanden por el ambiente y se diseminan transportados por el aire. A partir del foco primario, la infección puede llegar a otros tejidos del cuerpo según el tropismo tisular de cada agente. (Miniatlas Micosis) Pueden afectar a órganos

como pulmón, bazo o cerebro o pueden afectar a todo el organismo, y se producen más a menudo en pacientes inmunodeprimidos. (Martindale, 2010)

Las infecciones profundas o sistémicas pueden ser producidas por diferentes hongos: *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Mucor* y *Paracoccidioides*. Estos hongos penetran en el organismo en general por vía respiratoria y se asientan en ella o en el parénquima pulmonar; posteriormente, el hongo se puede diseminar por vía sanguínea a otros órganos. En la candidiasis diseminada, el foco inicial puede encontrarse en la piel o las mucosas. Los hongos productores de cromomicosis y esporotricosis penetran en el organismo por la piel y se extienden a los tejidos próximos. (Rodés, 1997; Flores, 2008)

Las infecciones por hongos también se pueden clasificar como:

- **Locales:** cuando están limitadas a una determinada área del organismo
- **Invasivas**, cuando se extienden a los tejidos; o
- **Diseminadas**, cuando se han extendido desde el foco principal a todo el cuerpo. (Martindale, 2010)

3.2 Micosis oportunistas

Se trata de cuadros infecciosos que aparecen exclusivamente en pacientes con deficiencias inmunitarias. Las principales afecciones asociadas con la susceptibilidad a micosis oportunistas son el sida, la diabetes mellitus y el cáncer. También la favorece el uso de agentes inmunosupresores. Las principales micosis oportunistas son: la candidiasis sistémica, la aspergilosis y la cigomicosis. (Minitlas Micosis)

3.3 Micosis asociadas a SIDA:

Los pacientes con trastornos del sistema inmunitario tienen un riesgo elevado de padecer infecciones, incluso las causadas por hongos. Los hongos que afectan con mayor frecuencia a los pacientes con SIDA son *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii* y *Candida albicans*, mientras que los asociados al tratamiento inmunodepresor y cáncer son principalmente *Aspergillus* y *Candida spp.* Los pacientes inmunodeprimidos también tienen un mayor riesgo de padecer micosis endémicas, como coccidioidomicosis, histoplasmosis y *Penicillium marneffeii*. (Martindale, 2010)

En pacientes inmunodeprimidos, las infecciones por hongos con frecuencia son invasivas o diseminadas, y el tratamiento debe iniciarse lo antes posible. Debe considerarse una posible infección micótica en pacientes con neutropenia febril persistente y que no responde al tratamiento con antibacterianos de amplio espectro. Si no se ha identificado la infección micótica, debe iniciarse un tratamiento empírico. Como tratamiento empírico de elección, se ha considerado la anfotericina B intravenosa convencional y no es menos eficaz que las formulaciones lipídicas. (Martindale, 2010)

a) Aspergilosis:

Es una infección causada por hongos del género *Aspergillus*. Se conocen alrededor de 600 especies de *Aspergillus*, de las cuales sólo una decena producen infección en el hombre. *A. fumigatus* es el responsable del 90% de estas infecciones. *A. niger* se aísla con frecuencia en otomicosis y en aspergilomas. *A. flavus* se observa en formas invasivas del paciente inmunodeprimido y en sinusitis. *Aspergillus* es un hongo termófilo, capaz de crecer a temperaturas superiores a 50 °C, lo que posibilita su desarrollo en restos orgánicos (estiércol, vegetación muerta) calentados por reacciones de fermentación bacteriana. (Aguado, 1996)

Los hongos de la especie *Aspergillus* presentan distribución cosmopolita, viven en el suelo como saprófitos y producen abundante cantidad de esporas. Las lesiones pulmonares se producen en cavidades preformadas (por ejemplo, tuberculosas) donde proliferan formando un aspergiloma. La diseminación del hongo por vía hemática puede conducir a aspergilosis encefálica, cardíaca o renal. (Lepori Miniatlas)

Normalmente, la aspergilosis se adquiere por inhalación, y es la causa más común de infecciones no invasivas del aparato respiratorio. (Martindale, 2010)

Estos hongos afectan preferentemente el aparato respiratorio, donde pueden desencadenar una reacción alérgica, colonizar una cavidad preformada o invadir el parénquima pulmonar. (Aguado, 1996) También pueden afectar al ojo, como consecuencia de una lesión o una intervención quirúrgica de cataratas. Sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, puede producirse una invasión de los tejidos adyacentes al lugar de la infección y una diseminación hacia órganos alejados. En pacientes gravemente inmunodeprimidos, la aspergilosis se presenta muchas veces como una enfermedad pulmonar aguda grave rápidamente progresiva. Otros órganos afectados pueden ser: el corazón (especialmente válvulas alteradas o protésicas), los riñones, los huesos, el cerebro, el hígado y la piel. (Martindale, 2010)

De acuerdo con los mecanismos patogénicos referidos, cabe distinguir tres formas clínicas distintas de aspergilosis:

a.1) Formas alérgicas o no invasivas

La aspergilosis broncopulmonar alérgica, es una reacción de hipersensibilidad por *Aspergillus* que normalmente se produce en pacientes asmáticos, y el aspergiloma, una masa micótica que se desarrolla en el interior de la cavidad pulmonar preexistente o en los

senos paranasales. (Martindale, 2010) Esta entidad se caracteriza por la presencia de asma grave, infiltrados pulmonares recurrentes, bronquiectasias centrales, eosinofilia en sangre y esputo, reactividad cutánea (tipo I) a los antígenos de *Aspergillus* y niveles séricos elevados de IgE e IgG (precipitinas) específicas contra el hongo. (Aguado, 1996) El itraconazol oral o la anfotericina B intravenosa son los fármacos más eficaces. (Martindale, 2010) Generalmente la anfotericina B está indicada para infecciones pulmonares y diseminadas severas y no para aspergilosis broncopulmonar alérgica o de otra forma no invasiva de esta enfermedad. (AHFS Drug, 2008)

a.2) Aspergilosis invasiva

La mayoría de las formas invasivas ocurren tras la inhalación de las esporas, por lo que el pulmón y los senos paranasales suelen ser las áreas primariamente afectadas. Suele manifestarse de forma aguda con fiebre y aparición de un nuevo infiltrado pulmonar que no responde a los antibióticos. El 35% de los pacientes con aspergilosis pulmonar invasiva presentan diseminación a otros órganos, en particular el SNC y el tubo digestivo. (Aguado, 1996) La anfotericina B es considerada la droga de elección para el tratamiento de aspergilosis invasiva en pacientes adultos y pediátricos. (AHFS Drug, 2008) En algunos pacientes con aspergilosis invasiva que no responden a la terapia solo con anfotericina B convencional IV, puede usarse concomitantemente con flucytosine o rifampicina; sin embargo no está claro si el régimen de combinación ofrece algún beneficio sobre anfotericina B sola y debe considerarse la posibilidad de la interacción entre anfotericina B y flucytosina.

El uso concomitante de anfotericina B convencional y el itraconazol ha evidenciado poder estar asociado a un mejor índice de respuesta que el uso solo de anfotericina B convencional en pacientes con

inmunocompromiso. (AHFS Drug, 2008) Anfotericina B sulfato de colesterol, anfotericina B complejo lipídico, y anfotericina B liposomal también son usadas en el tratamiento para aspergilosis invasiva y tienen efectividad cuando se usa en pacientes en quienes no respondieron o no toleraron la anfotericina B convencional. (AHFS Drug, 2008)

a.3) Aspergilosis pulmonar necrosante crónica (APNC) es una infección subaguda que se observa en pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente o factores de riesgo sistémicos de inmunodepresión. (Martindale, 2010) tiende a ocurrir en varones de edad media, en general afectados de una enfermedad pulmonar (bronquitis crónica, neumoconiosis o TBC inactiva) o con cierto grado de inmunodepresión producida por una diabetes mellitus, un déficit nutricional o tratamiento con glucocorticoides. El paciente sufre deterioro progresivo del estado general, pérdida de peso, fiebre con sudación nocturna, expectoración purulenta y leucocitosis. Otras formas más raras de aspergilosis invasiva incluyen la endocarditis sobre válvula protésica, la endoftalmitis hematógena en los adictos a drogas parenterales, la bronquitis invasiva de los enfermos de SIDA o sometidos a trasplante pulmonar y la queratitis en los pacientes con lesiones corneales previas (traumatismos, herpes, queratitis sicca) o que usan glucocorticoides tópicos. (Aguado, 1996)

La anfotericina B se ha mostrado eficaz en alrededor del 50% de los pacientes y también se ha observado un efecto beneficioso clínico con la anfotericina B intracavitaria. (Martindale, 2010) El itraconazol ha demostrado una tasa de éxito del 70 al 90 %. Un algoritmo terapéutico propuesto para la APNC es el itraconazol si existe

mejoría clínica o radiológica debe continuarse con el itraconazol. De lo contrario, el tratamiento debe cambiarse a anfotericina B intravenosa y, si aún no se produce mejoría alguna, debe considerarse la anfotericina B intracavitaria o liposomal. (Martindale, 2010)

La aspergilosis ocular, como otras micosis oculares, es difícil de tratar. Las manifestaciones oculares de la enfermedad diseminada requieren tratamiento sistémico. Cuando es necesario un tratamiento sistémico intravenoso, normalmente se administra anfotericina B. En las infecciones oculares superficiales pueden aplicarse por vía tópica diversos fármacos, como la natamicina, la anfotericina B, los azoles y la sulfadiazina argéntica, tanto solos o como coadyuvantes del tratamiento sistémico. (Martindale, 2010)

El tratamiento antimicótico de elección ha sido tradicionalmente la administración de dosis elevadas de anfotericina B por vía intravenosa. Se ha observado que el porcentaje de respuesta global al tratamiento con anfotericina B convencional sólo es del 30 – 35 %, porcentaje que puede incrementarse con la administración de anfotericina B liposomal. (Martindale, 2010)

Los estudios han mostrado que el voriconazol es superior a la anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y comparable como tratamiento empírico en pacientes con fiebre y neutropenia persistentes. El voriconazol es actualmente el tratamiento recomendado. (Martindale, 2010)

b) Blastomicosis

La blastomicosis es una infección crónica causada por *Blastomyces dermatitidis*, endémica en gran parte de NorteAmérica. (Martindale, 2010) Afecta a los pulmones y la piel. Los síntomas son dolor

pleurítico, fiebre, tos productiva, disnea, mialgias y artralgias. (Lepori miniatlas)

La infección se adquiere por inhalación de esporas. A partir del pulmón, el hongo se propaga al resto del organismo, mostrando cierta predilección por la piel, el esqueleto, el tejido celular subcutáneo y el aparato genitourinario. (Martindale, Aguado, 1996) Puede afectar a cualquier persona que viva en área endémica, raramente se han descrito casos de blastomicosis en pacientes inmunodeprimidos, pero cuando se produce la infección se disemina ampliamente, con afectación del SNC y una elevada mortalidad. (Martindale, 2010)

La anfotericina B es usada para el tratamiento de blastomicosis. La anfotericina B IV y el Itraconazol oral son considerados drogas de elección (AHFS, 2008) y fluconazol oral o ketoconazol oral son considerados agentes alternativos. Se prefiere la anfotericina B para infecciones severas, especialmente en pacientes con afectación del SNC, independientemente de la gravedad. (Martindale, 2010)

La blastomicosis en pacientes inmunodeprimidos puede ser más agresiva y a menudo fatal (índice de mortalidad 30 – 40 %) que en pacientes inmunocompetentes; se recomienda el tratamiento temprano y agresivo con anfotericina B para estos pacientes. (AHFS, 2008)

Algunos clínicos consideran que la anfotericina B debe ser la droga de elección para el tratamiento inicial de blastomicosis presuntiva en los pacientes VIH. (AHFS, 2008)

La recaída es más común en los pacientes inmunodeprimidos, y especialmente en pacientes con SIDA, se recomienda el tratamiento depresor a largo plazo con itraconazol en pacientes que han respondido al tratamiento inicial con anfotericina B. Puede preferirse

el fluconazol en pacientes con enfermedad del SNC o que no toleran el itraconazol. (Martindale, 2010)

c) Candidiasis

Candida spp. es un hongo oportunista que se encuentra habitualmente en el tubo digestivo, la boca y la vagina, y que puede resultar patógeno cuando se alteran los mecanismos naturales de defensa. Estos microorganismos pueden aislarse de la boca y el tracto gastrointestinal en un 30-50 % de la población normal y del tracto genital de hasta el 20 % de las mujeres. En la mayoría de los pacientes, la infección por *Candida* es derivada de la propia flora endógena. En algunos casos la infección puede ser de adquisición externa (persona a persona). Tanto la inmunidad celular como la humoral están implicadas en la protección frente a la infección por este hongo, siendo los neutrófilos parte fundamental de los mecanismos de defensa del organismo. (Rodés, 1997) *C. albicans* es la especie asociada con mayor frecuencia a infecciones, aunque también pueden producirse infecciones por otras especies. (Martindale, 2010) Entre los factores que predisponen a la candidiasis destacan el tratamiento antibacteriano, lesiones mucocutáneas de piel o mucosa, cirugía abdominal, debilidad, diabetes mellitus, embarazo y neutropenia e inmunodeficiencia de linfocitos T; la candidiasis se produce con frecuencia en pacientes con infección por VIH. (Hoffmann, 2005) La candidiasis puede ser mucocutánea o superficial, invasiva o diseminada. La candidiasis mucocutánea incluye infecciones de la cavidad orofaríngea, órganos genitales y piel. Las candidiasis orofaríngeas y vulvovaginales se denominan comúnmente aftas. (Martindale, 2010)

c.1) Candidiasis mucocutánea o superficial:

- Muguet:

Consiste en la aparición de pseudomembranas en forma de placas blanquecinas y confluentes que asientan principalmente en la lengua, pero pueden extenderse al resto de la cavidad bucal. (Aguado, 1996) Ocurre en edades extremas de la vida, así como en pacientes HIV-positivos y leucémicos. El uso de corticoides por aerosol es también un factor de riesgo asociado. (Rodés, 1997) Están formadas por células epitelioideas descamadas, hifas y pseudohifas, leucocitos, bacterias, tejido necrótico y restos alimentarios. En las prótesis dentarias, el muguet se sitúa entre la encía superior, constituyendo la estomatitis candidiásica de la dentadura. Otras lesiones atribuidas al muguet son la candidiasis atrófica aguda de la lengua y la leucoplasia por Candida. (Aguado, 1996) Es importante distinguir esta entidad de la candidiasis hiperplásica crónica (leucoplaquia candidiásica), que puede sufrir transformación maligna (15-20 %). (Rodés, 1997)

Las candidiasis orofaríngeas pueden tratarse por vía tópica con clotrimazol, miconazol o nistatina o con fluconazol oral. Como alternativa se utilizan la anfotericina B o el itraconazol oral. La anfotericina B o la caspofungina IV suelen ser eficaces, pero están indicadas sólo en pacientes con una enfermedad refractaria. (Martindale, 2010)

c.2) Esofagitis por cándida:

Ocurre casi exclusivamente en pacientes con linfomas, leucemias o SIDA, y con menor frecuencia con otras neoplasias. (Lepori Miniatlas) La esofagitis por cándida se presenta en general con afección orofaríngea, pero en alrededor de un tercio de los casos no hay muguet oral. (AHFS, 2008) Los casos sintomáticos producen odinofagia, (se puede beber, pero no se puede deglutir

alimento sólido) disfagia parcial y, a veces, molestias retrosternales. (Hoffmann, 2005) Pero hay casos asintomáticos. (Lepori Miniatlas) La candidiasis esofágica, es considerada una enfermedad marcador; presenta una incidencia del 12%, en el 6.7% el diagnóstico es confirmado y en el 5.2% es presuntivo. Los linfocitos CD4 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 *Cándida* para adherirse a las células epiteliales, por medio de sus tubos germinativos, iniciando así su acción patógena. (Arias y Barrientos, 2002) La frecuencia y gravedad de estas infecciones dependen sobre todo, del nivel de CD4 positivos en la sangre. Las candidiasis comienzan a hacerse evidentes en enfermos con recuentos inferiores a los 400 linfocitos CD4/mm³. (Lepori Miniatlas) El fluconazol o el itraconazol por vía oral o IV son los fármacos de elección. La enfermedad grave o refractaria puede tratarse con voriconazol, por vía oral o IV, o con caspofungina o anfotericina B por vía IV. (Martindale, 2010)

c.3) Candidiasis gastrointestinal

Por extensión desde el esófago pueden verse lesiones semejantes en el estómago y, con menor frecuencia, también en el intestino delgado y en el grueso. (Aguado, 1996)

c.4 Vaginitis por cándida

Se observa, sobre todo, en pacientes diabéticas, embarazadas o tratadas con antibióticos. En la actualidad es la causa más frecuente de vaginitis, por delante de la tricomoniasis, o la bacteriana inespecífica. (Aguado, 1996)

Clínicamente el signo más llamativo es el prurito vulvar. Además, suele haber leucorrea espesa, que a veces es escasa, y está compuesta de acumulaciones de hifas, pseudohifas y células epiteliales. El examen con espéculo muestra las típicas placas blancas. La vagina y los labios menores aparecen enrojecidos, pudiendo extenderse la inflamación al resto de la vulva, la uretra y el perineo. También se ha descrito asociada a endometritis por cándida. (Aguado, 1996)

La candidiasis vaginal responde bien a tratamientos con antimicóticos tópicos en forma de crema u óvulos vaginales. (Martindale, 2010)

c.5) Candidiasis invasiva o diseminada

Los principales grupos de riesgo para infección profunda son los pacientes neutropénicos, los pacientes sometidos a cirugía (cardíaca, digestiva y de trasplantes) y quemados. La alteración de las barreras mucosas (tracto gastrointestinal) y cutáneas (catéteres) serían los principales factores de riesgo, junto con el uso de antibacterianos de amplio espectro. La candidemia asociada a catéter debe considerarse siempre una candidiasis diseminada tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos, teniendo en cuenta la alta frecuencia con que estos últimos desarrollan complicaciones tardías, como endoftalmitis u osteomielitis. La candidiasis pulmonar puede ser el resultado de la diseminación hematógena o de la inoculación endobronquial.

Alrededor del 80 % de los pacientes con candidiasis diseminada desarrollarán infección renal por diseminación hematógena con formación de abscesos. Es más frecuente en mujeres, en

diabéticos, en pacientes con alteración de la función esfinteriana y en portadores de sonda uretral.

c.6) La candidiasis diseminada crónica (candidiasis hepatosplénica) es una entidad característica del paciente leucémico. (Rodés, 1997)

La anfotericina B es usada en el tratamiento de infecciones diseminadas o invasivas causadas por *Candida*, incluyendo candidemia, endocarditis, meningitis, artritis, peritonitis y abscesos intraabdominal. (AHFS, 2008) La anfotericina B se utiliza para infecciones por especies distintas a *C. albicans*, como *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. parapsilosis*, o *C. tropicalis*. (AHFS, 2008) Aunque existen algunas pruebas indicativas del desarrollo de resistencias de *C. Krusei* y *C. glabrata*. (Martindale, 2010)

El tratamiento antimicótico empírico podría ser adecuado en pacientes neutropénicos. Los fármacos que podrían considerarse son la anfotericina B, aunque el fluconazol también podría ser eficaz. (Martindale, 2010) En pacientes no neutropénicos el tratamiento antimicótico empírico podría incluir la anfotericina B o el fluconazol. (Martindale, 2010)

La anfotericina B convencional con o sin flucytosina se usa en el tratamiento de candidiasis diseminada crónica en pacientes inmunocomprometidos. Anfotericina B sulfato de colesterol o anfotericina B liposomal son usadas efectivamente para el tratamiento de infección de candidiasis diseminada y el índice total de pacientes con candidiasis que responden a cualquiera de estas formulaciones es de 56 – 70 %. (AHFS, 2008)

d) **Coccidioidomycosis**

Es una infección profunda, granulomatosa y supurativa, adquirida por inhalación de esporas de un hongo telúrico dimórfico, *Coccidioides immitis*, (Martindale, 2010) (Rodés, 1997) que se encuentra en el suelo en zonas áridas y semidesérticas, principalmente en toda América. Esta infección recibe el nombre común de fiebre del Valle de San Joaquín, fiebre del desierto o enfermedad de Posadas. En zonas endémicas, la coccidioidomycosis es una infección oportunista común en pacientes inmunodeprimidos. (Martindale, 2010)

El 60 % de las personas infectadas no desarrollan síntomas. En individuos inmunocompetentes, la enfermedad pulmonar aguda normalmente remite de forma espontánea y se resuelve sin necesidad de quimioterapia específica. (Martindale, 2010) (Rodés, 1997) Sólo el 40 % de los individuos infectados desarrollarán enfermedad sintomática, caracterizada por un cuadro de fiebre y dolor torácico pleurítico, malestar, artralgias, cefalea, tos y dolor torácico.^(9.7, 9.10) Las infecciones diseminadas y las pulmonares graves son más probables en mujeres embarazadas, hombres, algunos grupos étnicos, diabéticos y pacientes inmunodeprimidos. (Martindale, 2010) La coccidioidomycosis diseminada, cuando se encuentra en otros sitios además del pulmón y de los ganglios linfáticos hiliares se presenta casi únicamente en los pacientes significativamente inmunocomprometidos, que tienen cuentas de células CD4 menores de 250 células/ μ l. En un análisis de 602 pacientes con coccidioidomycosis diseminada, la mortalidad después de un año fue de 63%. (Hoffmann, 2005)

La mitad de los pacientes sobre todo las mujeres jóvenes pueden presentar eritema nudoso, eritema multiforme, erupciones maculares transitorias, artralgias, artritis, conjuntivitis y episcleritis. (Rodés, 1997)(Aguado, 1996)

El hallazgo radiológico más frecuente es un infiltrado alveolar segmentario. Es habitual la aparición de eosinofilia periférica. (Rodés, 1997)

La anfotericina B convencional IV o el fluconazol oral son considerados drogas de elección para el tratamiento de coccidioidomicosis; el itraconazol oral y el ketoconazol oral son considerados agentes alternativos. La anfotericina B generalmente es preferida para el tratamiento inicial de la coccidioidomicosis severa, especialmente en pacientes inmunocomprometidos incluyendo pacientes infectados con el VIH. (AHFS, 2008)

Aunque el fluconazol también es una droga de elección para la coccidioidomicosis, la anfotericina B convencional IV es usada como una alternativa para períodos largos de terapia, en adultos infectados con el VIH, adolescentes y pacientes pediátricos quienes han documentado que se trataron adecuadamente para la coccidioidomicosis. (AHFS, 2008)

e) Criptococcosis

La criptococcosis es una micosis sistémica de distribución mundial causada por *Cryptococcus neoformans*, una levadura capsulada, que se adquiere generalmente por la inhalación del hongo. (Martindale, 2010)(Rodés, 1997)(Aguado, 1996)(Hoffmann, 2005) La criptococcosis es mucho más frecuente en los EUA y en el sudeste de Asia y es una de las enfermedades más importantes del mundo que definen al SIDA. (Isselbacher, 1994)

El hábitat natural de *C. neoformans* son las heces desecadas de palomas o la tierra contaminada por éstas, donde se encuentran sin cápsula, permaneciendo viables durante mucho tiempo. (Rodés, 1997) Es una infección rara en individuos inmunocompetentes, pero constituye

una importante amenaza para la vida en pacientes inmunodeprimidos, especialmente los afectados por SIDA, en quienes se manifiesta como meningitis criptocócica. (Martindale, 2010) La inmunidad mediada por células T es el principal mecanismo de protección frente a la infección, siendo ésta la causa de la alta prevalencia de criptococosis entre los pacientes con SIDA con cifras de CD4 inferiores a 200/ml.(Rodés, 1997) El tratamiento prolongado con corticoides es también un factor de riesgo. (Rodés, 1997) La infección pulmonar en los pacientes inmunocompetentes es habitualmente asintomática y autolimitada. En presencia sobre todo de ciertas enfermedades debilitantes puede presentarse como una infección sintomática o extenderse por vía hematógica a otras localizaciones, preferentemente el SNC. (Aguado, 1996)

La anfotericina B es usada para el tratamiento de la infección causada por *Criptococo neoformans*, y generalmente se considerada de elección especialmente para el tratamiento de criptococosis meníngea. (AHFS, 2008) El fluconazol es usado como una alternativa para estas infecciones en pacientes quienes no tienen VIH y la enfermedad es menos severa. (AHFS, 2008)

En un estudio randomizado comparando la anfotericina B convencional con fluconazol oral en pacientes VIH+ con criptococosis meníngea, los resultados indican que la terapia fue efectiva en el 40% de pacientes que recibieron anfotericina B y en el 34% de pacientes que recibieron fluconazol. (AHFS, 2008)

Los resultados de un estudio comparando la seguridad y eficacia de la anfotericina B, IV convencional con fluconazol oral, para prevenir las recaídas de la enfermedad en pacientes infectados con el VIH, quienes tienen negativos los cultivos para criptococo, después de iniciar adecuadamente la terapia con anfotericina B, indican que el régimen

con fluconazol es más efectivo y mejor tolerado que el régimen con anfotericina B, incluyendo algunos pacientes con diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica o infección VIH.

La anfotericina B liposomal, es usada para tratar las infecciones por criptococo en pacientes quienes la respuesta fracasa o no toleran la anfotericina B convencional y también es usada para iniciar la terapia en pacientes VIH+ con criptococosis meníngea. (AHFS, 2008)

f) Esporotricosis

La esporotricosis es una infección subaguda o crónica debida al hongo dimórfico dematiáceo *Sporothrix schenckii*. Se caracteriza sobre todo por la aparición de un nódulo o úlcera en el punto de la inoculación y de nódulos y abscesos que siguen las vías de drenaje de los linfáticos superficiales. (Rodés, 1997)(Aguado, 1996)

Sporothrix schenckii se encuentra en el suelo, plantas y restos vegetales. Su distribución es universal, aunque es más frecuente en áreas tropicales y subtropicales, como América y África, y puede dividirse en cutánea y extracutánea, siendo la infección cutánea la más frecuente. Probablemente penetra en el organismo a través de la piel irritada y suele presentarse como una lesión cutánea única, aunque la infección puede extenderse también por los conductos linfáticos y provocar diversas lesiones cutáneas. La esporotricosis extracutánea normalmente se presenta como una infección osteoarticular.

El hongo se implanta en el tejido subcutáneo a través de abrasiones de la piel producidas por astillas o espinas contaminadas. La incidencia de la enfermedad es mayor entre agricultores y jardineros, que se hallan más expuestos a este tipo de accidentes. A partir del punto de entrada, la infección se propaga, en el 80% de los casos, por vía linfática, hasta alcanzar los ganglios regionales, sin afectarlos. En el 20% restante permanece localizada. (Aguado, 1996)

En ocasiones se producen diseminaciones a órganos internos, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

La inhalación de esporas de *S. schenckii* puede causar una neumonía, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos pero es poco común. (Aguado, 1996)

puede causar rara vez infecciones en el SNC y los ojos. (Martindale, 2010)

Tradicionalmente se ha empleado el yoduro potásico por vía oral para las infecciones cutáneas, si bien no se ha podido demostrar su acción antimicótica in vivo. Algunos autores consideran al itraconazol como el tratamiento de elección. (Martindale, 2010) Pero otros autores consideran la anfotericina B IV y el itraconazol oral drogas de elección para tratar la esporotricosis sistémica. (AHFS, 2008) En pacientes con infecciones osteoarticulares, se recomienda administrar itraconazol oral y como alternativas fluconazol o anfotericina B. (Martindale, 2010) Los pacientes con enfermedad pulmonar o diseminada y los pacientes con SIDA se tratan con anfotericina B IV. (Martindale, 2010) Para la esporotricosis meníngea se recomienda un tratamiento inicial con anfotericina B IV, seguido de itraconazol oral de mantenimiento. (Martindale, 2010)

La anfotericina B IV, usualmente no está indicada para el tratamiento de infección cutánea, linfocutánea, o pulmonar leve o esporotricosis osteoarticular.

La anfotericina B es generalmente preferida para el tratamiento inicial de la infección severa cuando está en peligro la vida y siempre que la infección esté presente en el SNC; especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

g) Histoplasmosis

La histoplasmosis es una micosis sistémica producida por *Histoplasma capsulatum* (*Ajellomyces capsulatus* o *Emmonsella capsulata* en su estado sexual o teleomorfo), hongo dimórfico de distribución mundial, particularmente frecuente en regiones del este de EE.UU. como también lo son Centroamérica y África y países de Sudamérica, donde más del 80 % de la población adulta tiene intradermorreacción positiva a la histoplasmina. (Rodés, 1997)(Aguado, 1996) *Histoplasma capsulatum* es un hongo altamente infeccioso, que causa infección pulmonar aguda de curso benigno en personas saludables, y una enfermedad crónica y diseminada en huéspedes comprometidos como lo son, alcohólicos, diabéticos, afectados por SIDA, leucémicos y en pacientes tratados con corticoides. (Lepori Miniatlas)(Rodés, 1997)(Aguado, 1996)

En pacientes HIV+ en nuestro medio, representa la tercera micosis sistémica más frecuente luego de la neumocistis y la criptococosis. (Recomendaciones, 2008) El *Histoplasma capsulatum* es un hongo dimórfico, que 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. (Arias, 2002)(Rodés, 1997) El viento es el principal agente dispersor de los esporos de este hongo, la penetración se produce habitualmente por inhalación y los esporos llegan al alvéolo pulmonar. (Arias, 2002) A las tres semanas de producido el contacto infectante la inmunidad mediada por células, a través de la cooperación entre linfocitos T, CD4+ 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. En los pacientes con HIV que tienen una inmunidad deteriorada (el 85% tiene menos de 100 células T CD4/ μ l), la infección conduce a una enfermedad

aguda que amenaza a la vida, con tos seca, fiebre, disnea y malestar. (Hoffmann, 2005)

La histoplasmosis pulmonar crónica puede producir fibrosis pulmonar y cavitación. La infección diseminada aguda o crónica, asociada a una extensa infiltración del sistema reticuloendotelial, afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos o inmunodeficientes. (Martindale, 2010)

Anfotericina B IV y el itraconazol oral son consideradas drogas de elección para el tratamiento de histoplasmosis, el ketoconazol oral y fluconazol oral, son considerados agentes alternativos. (AHFS, 2008) Sin embargo la anfotericina B es generalmente preferida para el tratamiento inicial de la infección severa cuando está en peligro la vida; especialmente en pacientes inmunocomprometidos. (AHFS, 2008)

3.4 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ANFOTERICINA B:

Aislada en 1955 del actinomiceto *Streptomyces nodosus*, ha sido el fármaco más usado en tratamiento de las infecciones fúngicas profundas debido a su potente actividad y su amplio espectro antifúngico, in vivo e in vitro. (Velasco, 2005)

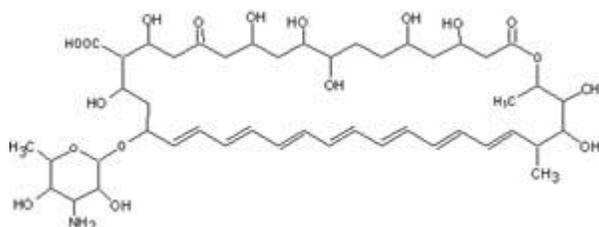
Antibiótico con propiedades fungistáticas o fungicida, lo cual depende de las concentraciones alcanzadas en los tejidos orgánicos y de la susceptibilidad de los microorganismos. (Rodríguez, 2005)

La anfotericina B es el antimicótico con el espectro de actividad más amplio y aún es el fármaco de elección para la inmensa mayoría de las infecciones micóticas sistémicas que ponen en peligro la vida. (Goodman & Gilman, 2009)

3.4.1 Estructura Química:

La anfotericina B es miembro de una familia de casi 200 antibióticos macrólidos poliénicos. (Goodman & Gilman, 2009) Es un macrólido heptaénico con una molécula de nicosamida en un extremo y siete

grupos hidroxilo en el otro. Es una molécula anfipática, con una región hidrófila y una región lipófila formada por una secuencia de siete átomos de carbono con dobles enlaces conjugados. (Velasco, 2005) El comportamiento anfotérico del cual ha 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 pH extremos. (Goodman & Gilman, 2009)



ESTRUCTURA DE LA ANFOTERICINA B.

3.4.2 Propiedades Fisicoquímicas

Polvo amarillo a naranja, inodoro o prácticamente inodoro. Contiene no menos de 750 µg/mg de $C_{47}H_{73}NO_{17}$, insoluble en agua, en alcohol absoluto, en éter, en benceno y en tolueno; soluble en dimetilformamida, en dimetil sulfóxido y en propilenglicol; poco soluble en metanol. (Martindale, 2010)

3.4.3 Formulaciones

a) Formulaciones convencionales:

Las formulaciones convencionales de anfotericina B (Fungizone) inyectables suelen ser complejos de anfotericina B con desoxicolato sódico y fosfato sódico monobásico como excipiente. (Velasco, 2005)(USP DI, 2001)

b) Formulaciones no convencionales

Fuera de anfotericina B con desoxicolato, existen 3 formulaciones liposomales que comparten su mecanismo de acción, pero que tienen una mayor solubilidad y una toxicidad menor, pues limitan la exposición de las células del hospedero al polieno. (Velasco, 2005)

b.1) Anfotericina B complejo lipídico (Abelcet®) que constituye un formulación de anfotericina B asociada a lípidos que está compuesta por L- α -dimiristofosfatidilcolina, L- α -dimiristofosfatidilglicerol y anfotericina B. (Velasco, 2005)(USP DI, 2001)

b.2) Anfotericina B liposomal (AmBisome®) se compone de fosfatidilcolina hidrogenada de soya, colesterol, distearoilfosfatidilglicerol y anfotericina B, formando liposomas unilaminares de 55-75 nm de diámetro. (Velasco, 2005)(USP DI, 2001)

b.3) La anfotericina B en dispersión coloidal es un complejo estable de anfotericina B y sulfato de colesterol (Amphocil®) en una relación 1:1. (Velasco, 2005)(USP DI, 2001)

3.4.4 Incompatibilidades:

Dada la amplia variedad de incompatibilidades descritas con el uso de preparados convencionales y lipídicas de anfotericina B, se recomienda no mezclarla con ningún otro fármaco. La mayoría de las incompatibilidades se producen por la precipitación de la anfotericina B, debido a cambios en el pH o a la alteración de la suspensión coloidal.

El polvo liofilizado no debe reconstituirse con solución salina, puede precipitar si se añade a cloruro sódico al 0.9% o a soluciones electrolíticas. (Martindale, 2010)(USP DI, 2001)

El uso de alguna otra solución que esté recomendada, como soluciones de electrólitos, soluciones ácidas, soluciones con conservantes, o la presencia de agentes bacteriostáticos (alcohol benzyl) en la solución, puede inducir la precipitación de anfotericina B. (Velasco, 2005)(USP DI, 2001)

Deben adoptarse precauciones si se utilizan soluciones irrigadoras de otra medicación, que se diluyan en cloruro sódico, para mantener la permeabilidad de los catéteres intravenosos en pacientes tratados con anfotericina B. Se aconseja irrigar los catéteres intravenosos con una solución de glucosa al 5%. (Velasco, 2005)(Martindale, 2010)(USP DI, 2001) Como alternativa se debería de administrar por una vía de línea separada. (USP DI, 2001)

3.4.5 Espectro de Acción:

La anfotericina B es un antibiótico antimicótico poliénico que parece actuar principalmente alterando la permeabilidad de la membrana celular de los hongos sensibles e interfiriendo con la unión de esteroides, sobre todo ergosterol. (Martindale, 2010)

El efecto antifúngico de la anfotericina B puede ser fungistático o fungicida dependiendo de su concentración y de la sensibilidad del microorganismo; asimismo, dicho efecto es influido in vitro por el pH (presenta máxima actividad a pH 6-7.5.) (Velasco, 2005)

La anfotericina B ha demostrado tener actividad sobre numerosas especies de hongos: *Absidia spp*, *Aspergillus spp*, *Basidiobolus spp*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Conidiobolus spp*, *Mucor spp*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Rhizopus*

spp, *Rhodotorula spp*, *Sporothrix schenckii*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioidosis immitis*, *Torulosis glabrata*. En general, la mayoría de especies que causan infecciones en humanos son susceptibles a la anfotericina B. (Arias, 2002)(Martindale, 2010)

Otros organismos que también son sensibles a la anfotericina B son las algas *Prototheca spp* y los protozoos *Leishmania* y *Naegleria spp*. Es inactiva frente a las bacterias y los virus. (Martindale, 2010)

3.4.6 Mecanismo de Acción:

El ergosterol, un esteroide de la membrana celular, se encuentra en las membranas celulares de los hongos; mientras que el esteroide predominante en bacterias y humanos es el colesterol. (Katzung, 2004) La anfotericina B tiene mayor afinidad por el ergosterol presente en los hongos, que por el colesterol, que es el principal esteroide presente en la membrana en las células de los mamíferos, lo que explica su relativa especificidad de acción. No se fija a los esteroides de la membrana de las bacterias. (Velasco, 2005)

La anfotericina B ejerce su actividad antimicótica mediante la creación de poros en la membrana plasmática del hongo que alteran su función. Se une al ergosterol presente en la membrana, y el centro hidrófilo forma un conducto transmembrana, que interfiere en la permeabilidad y función de barrera osmótica. (Velasco, 2005) El poro permite la salida de iones intracelulares y macromoléculas, lo que conlleva a la muerte celular. (Katzung, 2004)

3.4.7 Mecanismo de Resistencia:

La resistencia a la anfotericina B no es habitual y sucede si se impide su unión con el ergosterol, ya sea disminuyendo la concentración de este lípido o modificando la molécula blanco para reducir la afinidad

por el fármaco (Velasco, 2005)(Katzung, 2004) Existen casos de resistencia emergente a anfotericina B en pacientes que tenían cepas resistentes a fluconazol; los investigadores sugieren que las alteraciones acumuladas de esteroides 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 esteroides que la componen, pero también puede deberse a un aumento de la actividad de catalasas que produce una menor susceptibilidad para la oxidación celular. (Arias, 2002)

3.4.8 Farmacocinética:

La forma farmacéutica convencional (complejo anfotericina B-desoxicolato) no se absorbe por vía oral, tiene una mínima o nula absorción en el tubo digestivo, por lo que para el tratamiento de micosis sistémicas se utiliza la vía intravenosa. (Velasco, 2005)(Martindale, 2010) Las concentraciones más altas se alcanzan en el hígado, el bazo, el pulmón y los riñones. En los líquidos pleural, peritoneal y sinovial y el humor acuoso inflamados las concentraciones del fármaco son aproximadamente el 50 – 60% de las concentraciones plasmáticas mínimas. La anfotericina B se une ampliamente a las proteínas plasmáticas más del 90% (Goodman & Gilman, 2009) y se distribuye ampliamente en el organismo, pero la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es muy baja (2%) y aumenta en caso de inflamación meníngea. (Velasco, 2005)(Martindale, 2010) El paso al humor vítreo y al líquido amniótico normal es también mínima. Cruza la barrera placentaria. (Velasco, 2005)

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 tricompartmental con un volumen total de distribución de 4 L/Kg. (Arias, 2002)

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. (Arias, 2002)(Lippincott, 2005)

La semivida de eliminación plasmática es de 24 h, aunque, con administraciones a largo plazo, la semivida de eliminación terminal aumenta a 15 días. (Martindale, 2010)

Se excretan pequeñas cantidades de anfotericina B de forma inalterada por la orina y a ritmo lento. Se encuentran restos de anfotericina B en el suero y la orina hasta 7 semanas después de haber completado el tratamiento. (Velasco, 2005)(Arias, 2002)(Martindale, 2010) La eliminación es muy lenta por las vías biliares (<15%) y renal (3%). (Velasco, 2005) 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. (Velasco, 2005)

- **Anfotericina B complejo lipídico:** presenta picos séricos y áreas bajo la curva menores que la anfotericina B desoxicolato por su rápida distribución tisular. A una dosis de 5 mg/kg/día, produce una concentración plasmática máxima de unos 1.7µg/ml. (Martindale, 2010)

Se acumula en el sistema monocito-macrófago y alcanza concentraciones elevadas en pulmón, hígado y bazo. Las concentraciones son bajas en ganglios linfáticos, riñón, corazón y cerebro. (Velasco, 2005)

- **Anfotericina B liposomal:** alcanza picos séricos y áreas bajo la curva mayores que la anfotericina desoxicolato y que el complejo lipídico; a dosis clínicas de 1 a 7.5 mg/kg, produce una concentración plasmática máxima de unos 8 a 80µg/ml, unas 20 veces superior a la de las formulaciones convencionales. (Martindale, 2010) El volumen de distribución y el aclaramiento son menores debido a que los liposomas no pueden eliminarse por filtración glomerular. Las concentraciones más altas se encuentran en los órganos ricos en células del sistema reticuloendotelial, como el hígado y el bazo, y son más bajas en el riñón y el pulmón. (Velasco, 2005)

- **Dispersión coloidal de complejo de Anfotericina B y Sulfato de colesterol:** se obtienen concentraciones plasmáticas más bajas y mayores concentraciones hepáticas. (Velasco, 2005) Tras administrar dosis de 0.5 mg/kg, produce una concentración plasmáticas de unos 0.7 a 6.2µg/ml. (Martindale, 2010)

Los estudios llevados a cabo en animales han demostrado que las concentraciones renales tras la administración de una formulación no convencional son inferiores a las obtenidas después de la

administración de una formulación convencional. (Martindale, 2010)

3.4.9 Indicaciones y administración

La anfotericina B es un antibiótico antimicótico poliénico con acción fungistático y fungicida. (Martindale, 2010)

La anfotericina B sigue siendo un antifúngico de primera línea por la mayoría de las infecciones fúngicas sistémicas graves, así como en el tratamiento empírico de la neutropenia febril refractaria al tratamiento antibacteriano adecuado. (Velasco, 2005)

En comparación con la anfotericina B desoxicolato, las formulaciones lipídicas ofrecen, a costa de un elevado precio, una menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión (sobre todo la anfotericina B liposomal) y una importante disminución en la nefrotoxicidad, lo que permite dosis mucho más altas en menor tiempo.

Las formulaciones lipídicas en comparación con anfotericina B convencional, proveen un mayor porcentaje de éxitos terapéuticos en micosis invasivas graves, por lo que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso para los casos de aspergillosis invasivas refractarias a terapia convencional. (Hernández, 2000) Las formulaciones de anfotericina B convencional inyectable se preparan reconstituyéndola con agua estéril para inyectables sin conservantes, diluyéndola posteriormente en una solución inyectable de dextrosa al 5% con un pH superior a 4.2, hasta obtener la concentración final deseada. (Martindale, 2010)

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. (Goodman &

Gilman, 2009) El vial se reconstituye con 10 ml de agua estéril para inyección, libre de agentes bacteriostáticos, obteniéndose una solución de color amarillo oscuro, la que tiene una concentración de 5 mg/ml, agitar hasta que la solución esté clara. La concentración que se administra al paciente es de 0.1 mg/ml, la cual se obtiene agregando 1 mL (5 mg) de la solución a 49 mL de dextrosa al 5% con un pH superior a 4.2. La dosis se administra lentamente en infusión de 4 a 6 horas. (USP DI, 2001)(Lippincott, 2005)

Tras la dosis de prueba inicial (1 mg en perfusión durante 20 a 30 min), el tratamiento suele empezar con una dosis diaria de 250 µg/kg, que se va incrementando de forma gradual hasta un máximo de 1 mg/kg/día; en pacientes gravemente enfermos, puede ser necesario aumentar la dosis hasta 1.5 mg/kg/día o a días alternos. 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 diaria se administra por perfusión durante 2 a 4 h, a una concentración de 100 µg/mL en dextrosa al 5%. Puede requerirse una perfusión más lenta, hasta de 6 h, para reducir la incidencia de efectos tóxicos agudos. (Martindale, 2010)

- **Anfotericina B liposomal**: las inyecciones se preparan por reconstitución con 12 mL de agua estéril para inyectables sin conservantes, para un vial que contenga 50 mg de anfotericina B, proporcionando una solución que contiene una concentración de 4 mg/mL, agitar el vial vigorosamente por 30 segundos o hasta que las partículas de la materia estén completamente dispersadas. (AHFS, 2008) (USP DI, 2005) Posteriormente se retira la cantidad reconstituida necesaria y se inyecta a través de un filtro estéril de 5 µm, en el volumen deseado de glucosa al 5% proporcionando

una concentración de 1 a 2 mg/mL. (Martindale, 2010)(AHFS, 2008) (USP DI, 2005)

Tras la prueba inicial (1 mg en perfusión durante 10 min), la dosis diaria habitual es de 1 mg/kg, que se incrementa gradualmente hasta 3 mg/kg, en caso necesario. La dosis diaria se administra por perfusión durante 30 a 60 min a una concentración de 200 a 2,000 µg/mL en glucosa al 5%. (Martindale, 2010)

La infusión IV debería administrarse en un período de aproximadamente 120 minutos. El tiempo de infusión puede reducirse aproximadamente a 60 minutos en pacientes quienes el tratamiento es bien tolerado. Si el paciente presenta disconformidades durante la infusión, puede incrementarse la duración de la infusión. (USP DI, 2001)

- **Dispersión coloidal de complejo de Anfotericina B y Sulfato de colesterol:** Las inyecciones se preparan agregando de 10 a 20 mL de agua estéril para inyectables, a un vial que contenga 50 mg o 100 mg respectivamente de anfotericina B, proporcionando una solución coloidal que contiene una concentración de 5 mg/mL. (AHFS, 2008) (USP DI, 2005) La dilución de agua estéril debería agregarse rápidamente a un vial con una jeringa estéril de 20cc, agitar suavemente con la mano hasta que todos los sólidos estén disueltos. La reconstitución de la dispersión coloidal debe diluirse en una inyección de dextrosa al 5% para proporcionar una concentración final de aproximadamente 0.6 mg/mL (rango de 0.16 – 0.83 mg/mL). (AHFS, 2008)

Tras la dosis de prueba inicial (2 mg en perfusión durante 10 min), la dosis diaria habitual es de 1 mg/kg, que se aumenta

gradualmente, si es necesario, hasta una dosis diaria de 3 a 4 mg/kg; se han administrado dosis de hasta 6 mg/kg. La dosis diaria se administra a una velocidad de 1 a 2 mg/kg/h, a una concentración de 625 µg/mL en dextrosa al 5%. (Martindale, 2010)

- **Anfotericina B complejo lipídico:** agitar suavemente el vial de 5 mg/mL, hasta que el sedimento amarillo desaparezca. La dosis apropiada de anfotericina B complejo lipídico debería de sacarse en jeringas de 20cc usando agujas de calibre 18. La aguja se reemplaza por un filtro de 5 µm. Vaciar el contenido de las jeringas dentro de una bolsa de dextrosa al 5% a través de un filtro estéril, proporcionando una concentración final de 1 mg/mL . (AHFS, 2008) (USP DI, 2005) Tras la dosis de prueba inicial (1 mg en perfusión durante 15 min), la dosis diaria habitual es de 5 mg/kg. La dosis diaria se administra a una velocidad de 2.5 mg/kg/h en forma de suspensión diluida con 1 mg/mL en glucosa al 5%. (Martindale, 2010)

3.4.10 Estabilidad

La anfotericina B convencional polvo para inyección debería de almacenarse a 2 – 8 °C. La dispersión coloidal reconstituida de anfotericina B convencional, debería de protegerse de la luz y es estable por 24 horas a temperatura ambiente o estable una semana cuando se refrigera a 2 – 8 °C. (AHFS, 2008) Cuando se diluye, usar la droga rápidamente. Aunque debería de protegerse de la luz durante la administración, su potencia no es afectada si la infusión es expuesta a la luz por menos de 8 - 24 h. (AHFS, 2008) (USP DI, 2005)

El complejo de anfotericina B y sulfato de colesterol liofilizada, debería de almacenarse a 15 – 30 °C. Seguida la reconstitución con agua estéril para inyección, la dispersión coloidal debería de refrigerarse a 2 – 8 °C y usarse dentro de las 24 horas; no debe congelarse.

El complejo de anfotericina B y sulfato de colesterol diluido con dextrosa al 5%, debería de almacenarse a 2 - 8 °C y usarse dentro las 24 horas, algún uso parcial del vial de la droga debería descartarse. (AHFS, 2008)

Anfotericina B complejo lipídico suspensión por infusión IV, debería refrigerarse a 2 - 8 °C y protegerse de la luz. No congelarse. La dilución en dextrosa al 5% es estable por más de 48 horas a 2 - 8 °C y más de 6 horas a temperatura ambiente. Algunas soluciones no usadas de la droga debería descartarse. (AHFS, 2008) (Lippincott, 2005) Anfotericina B liposomal liofilizado debería refrigerarse a 2 - 8 °C.

La reconstitución con agua estéril para inyección de la solución de anfotericina B liposomal conteniendo 4 mg/mL puede estar almacenada por más de 24 horas a 2 - 8 °C y no debería congelarse. La infusión IV de anfotericina B liposomal debería iniciarse dentro de las 6 horas después de la dilución en dextrosa al 5%. Algún uso parcial de la droga debería descartarse. (AHFS, 2008) (Lippincott, 2005)

3.4.11 Reacciones Adversas

El uso de anfotericina B se ha asociado a una gran cantidad de efectos adversos que pueden ser clasificados como relacionados a la infusión y efectos adversos durante el tratamiento:

a) Reacciones adversas relacionadas a la infusión:

La fiebre y los escalofríos durante la infusión son muy frecuentes en la primera semana de tratamiento y posteriormente disminuyen. La fiebre puede elevarse hasta 40°C. Esto ha llevado al uso bastante generalizado de premedicación con fármacos que evitan la aparición de estos efectos, como paracetamol, maleato de clorfeniramina y/o meperidina, administrados 30 min antes de la infusión de anfotericina. En el caso de empezar con una dosis inicial alta, se puede usar hidrocortisona (25-50 mg) en la misma infusión de la anfotericina. (Goodman & Gilman, 2009) (Velasco, 2005) Puede producirse náuseas, vómitos, malestar general, dolor muscular y articular, anorexia, diarrea, molestias gastrointestinales, cefalea, tromboflebitis. También se han reportados casos de hipertensión, hipotensión, bradicardia y tromboflebitis en el sitio de infusión, paro cardíaco, erupciones cutáneas, rubor, reacciones anafilactoides incluyendo broncospasmo y disnea, visión borrosa, pérdida de audición, acúfenos, vértigo, neuropatía periférica y convulsiones; (Martindale, 2010) de igual forma casos de arritmias ventriculares asociadas a la administración de anfotericina B en el contexto de infusión rápida. La transfusión de leucocitos en pacientes que reciben anfotericina B está contraindicada por el riesgo de descompensación pulmonar. (Velasco, 2005)

b) Reacciones adversas durante el tratamiento:

b.1) Renal: el efecto más relevante y que constituye el principal factor limitante es la toxicidad renal. (Velasco, 2005) Los niveles séricos de creatinina se incrementan en más del 80% de los pacientes que reciben esta droga; (Velasco, 2005) la nefrotoxicidad puede ser clasificada como glomerular o tubular:

- **Glomerular:** disminución en la velocidad de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal, afectando a la reabsorción de electrolitos en los túbulos proximal y distal en aproximadamente el 80% de los pacientes, que se evidencia por un aumento en los niveles de creatinina en sangre. (Velasco, 2005)

- **Tubular:** La acidosis tubular renal ocurre en pacientes que reciben dosis de 0.5 a 1 g, y suele acompañarse de hipokalemia, hipomagnesemia que revierten cuando se interrumpe la terapia. La hipopotasemia se desarrolla en el 25 % de los pacientes y la mayoría requiere complementos de potasio a lo largo del tratamiento. (Velasco, 2005)

Los efectos nefrotóxicos pueden ser exacerbados por otros agentes nefrotóxicos como el cisplatino, aminoglucósidos, ciclosporina entre otros.

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. (Velasco, 2005)(Arias, 2002)

La toxicidad precoz es dependiente de la dosis, mientras que la toxicidad tardía está en función de la dosis acumulada. Suele

ser reversible, aunque casi todos los pacientes que reciben la terapia completa quedan con algún grado de reducción de la filtración glomerular residual. Puede desarrollarse un fracaso renal irreversible. El riesgo de toxicidad renal se reduce asegurando una adecuada hidratación del paciente. Para disminuir la nefrotoxicidad, se recomienda hidratar al paciente con 500 - 1000 ml de cloruro de sodio al 0.9%, 1 o 2 horas antes de la infusión de anfotericina. (Velasco, 2005)

b.4) Hematológica: Anemia normocítica normocrómica reversible; es una reacción adversa frecuente que probablemente esté mediada por una supresión de la síntesis de eritrocitos y eritropoyetina y también por acción directa sobre la médula ósea. (Velasco, 2005) Este efecto supresor desaparece rápidamente después de discontinuada la droga. 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. (Velasco, 2005) Es rara la asociación con Trombocitopenia y leucopenia pero también han sido reportados con el uso de anfotericina B.

b.5) Neurológica: Los efectos neurotóxicos incluyen confusión, incoherencia, delirio, depresión, obnubilación, convulsiones, visión borrosa y leucoencefalitis difusa.

b.6) Hepática: la hepatotoxicidad no es muy frecuente, pero hay algunos reportes que señalan a la anfotericina B como posible

responsable de hepatotoxicidad; 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). (Arias, 2002) 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. (Arias, 2002)

La anfotericina B está incluida en la categoría B de la clasificación por categorías de riesgo para su uso durante el embarazo de la Food and Drug Administration (FDA) puede causar insuficiencia renal transitoria en el feto. (Velasco, 2005) La aportación fundamental de las formulaciones lipídicas de anfotericina B es su mejor tolerancia y, sobre todo, su menor nefrotoxicidad comparada con la anfotericina B desoxicolato, lo que permite dosis diarias más altas y dosis totales acumuladas mucho mayores y en un tiempo mucho menor. (Velasco, 2005) La anfotericina B complejo lipídico es mejor tolerada que la anfotericina B desoxicolato y presenta una menor incidencia de efectos relacionados con la infusión, pero se recomienda el uso de premedicación. (Velasco, 2005)(Hernández, 2000) Con el uso de anfotericina B liposomal, es rara la aparición de efectos adversos durante la infusión y no se usa premedicación. (Velasco, 2005)

Puede observarse elevación de la fosfatasa alcalina y, con menor frecuencia, de bilirrubina y transaminasas. La hipopotasemia se produce hasta en el 30% de los pacientes, por lo que hay que monitorizar sus niveles. (Velasco, 2005) Se han descrito cuadros de pancreatitis, fibrilación ventricular y reacciones anafilácticas al componente lipídico. (Velasco, 2005)

2.4.12 Interacciones medicamentosas y de otro género

Cuando se administra simultáneamente, la anfotericina B puede interactuar con los siguientes medicamentos:

- Otros medicamentos nefrotóxicos: por ejemplo, cisplatino, pentamidina, aminoglucósidos y ciclosporina pueden aumentar el potencial de nefrotoxicidad. (Vademecum, 1999) Anfotericina B liposomal, podría ser una opción pero todavía debe monitorearse estrictamente la función renal. (Stockley's Drug)
- Otros azoles: se esperaba que los efectos de anfotericina B y antifúngicos azoles fueran antagónicos, y hay una cierta evidencia clínica para apoyar esta sugerencia de la eficacia reducida, e incluso efectos nocivos crecientes. Sin embargo, otros estudios sugieren que la combinación de anfotericina B y fluconazol puede ser beneficiosa. (Stockley's Drug)
- Corticosteroides y corticotropina (ACTH): puede potenciar la hipocalcemia inducida por anfotericina B. (Vademecum, 1999) Ambos anfotericina B y corticosteroides pueden causar la pérdida de potasio y retención de la sal y del agua, que puede tener efectos nocivos sobre la función cardíaca. (Stockley's Drug)
- Diuréticos: Se aumenta el riesgo de hipokalemia. Alternadamente, esto puede aumentar el riesgo de interacciones

con glicósidos digitales y las drogas que prolongan el intervalo QT. (Stockley´s Drug)

- Agentes cuyos efectos o toxicidad se pueden aumentar por la hipokalemia: por ejemplo, digitálicos, relajantes musculoesqueléticos y agentes antiarrítmicos. (Vademecum, 1999)
- Fluocitosina: puede aumentar la toxicidad de la fluocitosina posiblemente por incrementar su captación celular y/o alterar su eliminación renal.
- Dieta poco salada: la toxicidad renal de anfotericina B puede estar asociada con la depleción de sodio. Cuando el sodio es reemplazado la función renal mejora. (Stockley´s Drug)
- Transfusiones de leucocitos: se han visto reacciones pulmonares agudas en pacientes a quienes se les ha administrado anfotericina B durante o poco después de transfusiones de leucocitos, por lo que es deseable distanciar estas infusiones lo más que se pueda y vigilar la función pulmonar. (Vademecum, 1999)

3.5 Estudios realizados en diferentes países

- ✓ Roxanna Quinteros A., et al. Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. Chile. (2007).
Objetivo: Evaluar las indicaciones de anfotericina B deoxicolato en un hospital universitario, las reacciones adversas asociadas, los protocolos de administración y el desenlace de los pacientes tratados. Resultados: La duración promedio del tratamiento fue de 12 días (2-39) con una dosis acumulada promedio de 600 mg totales (100-1.950 mg). Un 63,2% de los tratados recibió infusiones de 24 horas y 35,9%, infusiones de 4 a 6 horas.

(Quinteros, 2007) Además, 36,8% fue sometido a precargas salinas. Un 40% de los tratamientos se acompañó de reacciones adversas asociadas a la infusión, predominando la fiebre (25%). Sin embargo, la nefrotoxicidad fue de baja magnitud (9,4%), sólo presente en pacientes sin falla renal previa y en ningún caso determinó el inicio de diálisis. (Quinteros, 2007) La hipokalemia se presentó en ocho tratamientos (21,6%). Más de la mitad de las indicaciones fueron empíricas (59%), ya fuese para el tratamiento presunto de hongos filamentosos (aspergilosis o mucormicosis) o levaduras (candidiasis sistémica). Conclusión: Las reacciones adversas asociadas a la infusión de anfotericina B deoxicolato son fenómenos frecuentes pero la nefrotoxicidad es ocasional y de baja magnitud. Anfotericina B se usa predominantemente sobre bases empíricas. (Quinteros, 2007)

- ✓ Chen Chien Y., et al. Resultados de tratamiento en pacientes que reciben terapia de la anfotericina B convencional: un estudio multicéntrico prospectivo en Taiwán. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional de la Universidad de Taipei, Taiwán. (2006). Objetivos: Evaluar los resultados del tratamiento y uso de los recursos de salud con la terapia de la anfotericina B convencional para las infecciones fúngicas invasivas (IFI). Bajo los criterios diagnósticos revisados de EORTC/MSG (Grupo de Estudio de Miosis del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas). En su primera versión publicada en 2002, clasificó los episodios de infección fúngica en categorías *posible*, *probable* o *demostrada*, definiendo un lenguaje homogéneo para ser usado en el diseño de estudios clínicos y la comunicación de resultados en la literatura internacional. Estos criterios de consenso fueron recientemente revisados e incorporaron el término *enfermedad fúngica invasora* (EFI) para resaltar la condición de enfermedad producida por la infección fúngica. Resultados: Un total del 24,1% de los pacientes desarrollaron nefrotoxicidad (NT). Los episodios fueron calificados como EFI posible, probable y demostrada de acuerdo a los criterios del

consenso EORTC/MSG y fue un predictor significativo del desarrollo de NT. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 38,0%. EFI posible, probable y demostrada y el desarrollo de NT, fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria. Para los pacientes vivos al alta, aquellos con NT había una tendencia de mayor estancia hospitalaria en comparación con los pacientes que no habían desarrollado NT. Conclusiones: NT se asoció con la mortalidad y la estancia hospitalaria acelerado incremento de pacientes que sobrevivieron. Uso de anfotericina B con cuidado o el uso de antifúngicos con menos posibilidades de NT podría mejorar los resultados del paciente. (Chen, 2006)

- ✓ Echevarria, J. et al. Solución de rehidratación oral para prevenir nefrotoxicidad de la anfotericina B. Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú. (2006). Objetivo: El tratamiento con el anfotericina B desoxicolato (AB) se asocia a nefrotoxicidad relativo a la dosis. Se condujo un ensayo abierto y seleccionado al azar para evaluar la eficacia de una solución oral de la rehidratación (ORS) para prevenir el nefrotoxicidad del AB, comparado con una solución salina intravenosa (SS). 25 de ORS, el 23 de los SS). Resultados: No se observó ninguna diferencia en creatinina del suero, la separación de la creatinina, la urea del suero, y valores del sodio del suero durante el tratamiento, pero los valores del potasio del suero eran más bajos en el grupo de los SS que en el grupo de ORS. El tratamiento fue continuado más temporalmente en el grupo de los SS que en el grupo de ORS. Conclusión: las ORS es comparable a la solución SS en la prevención del daño glomerular de AB, pero es más eficaz en la prevención de hipokalemia. (Echeverría, 2006)

- ✓ Sancho González, M. Anfotericina B: infusión continua frente a infusión rápida. Revista Electrónica de Medicina Intensiva Artículo nº 86. Vol 1 nº 3, marzo (2001). Objetivo: evaluar si la infusión continua de anfotericina B resulta menos tóxica que la infusión rápida durante cuatro horas. El seguimiento fue de tres meses, evaluándose la aparición de efectos secundarios relacionados con la infusión, nefrotoxicidad, mortalidad global, mortalidad secundaria a infecciones fúngicas invasivas y progreso de la funguemia durante el tratamiento. El análisis de los datos se realizó por intención de tratar. Resultados: se encontraron menos efectos secundarios y menor nefrotoxicidad en los enfermos que recibieron la pauta de infusión continua. La mortalidad fue mayor en la pauta de infusión rápida tanto durante el tratamiento como al final del seguimiento. Los autores concluyen que el uso de la anfotericina B mediante infusión continua se traduce en menos efectos secundarios y nefrotoxicidad para los enfermos, no observándose disminución en la eficacia del fármaco con esta pauta. (Sancho, 2006)
- ✓ Arias Zavala, R; Barrientos Salazar, E. Reacciones adversas a la anfotericina B en pacientes VIH (+) con diagnóstico de micosis sistémica. Perú. (2001). Objetivo: determinar las reacciones adversas a la anfotericina B en pacientes infectados con el VIH hospitalizados en el servicio de Medicina Interna 1 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud-Lima. Resultados: se observó que 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). La hipokalemia fue la reacción adversa que se presentó con mayor frecuencia y severidad en pacientes VIH (+).(Arias, 2002)

- ✓ Hernández P, G. et al. Uso de anfotericina B en mezcla lipídica: ¿previene la toxicidad de la droga en pacientes críticos? Rev. méd. Chile v.128 n.10 Santiago oct. (2000). Objetivo: comparar la seguridad y la tolerancia de la anfotericina B administradas como emulsión del lípido o disueltas en dextrosa en agua. Se estudiaron a cuarenta y cinco pacientes con candidiasis sistémica confirmada o altamente sospechosa. Se administró anfotericina B en dextrosa en agua a 17 pacientes (grupo 1), y anfotericina B lipídica fue entregada en las emulsiones del lípido a 28 pacientes (Intralipid, grupo 2). Resultados: Se determinó que ambos grupos del tratamiento eran clínico-comparables y tenían la misma supervivencia. La hipokalemia era más frecuente en el grupo 2. No había diferencias en el resultado de la función renal o de otras reacciones adversas. Conclusión: la administración de la anfotericina B como emulsiones del lípido no redujo su toxicidad en los pacientes críticos. (Hernández, 2000)

- ✓ Martínez, J., Albrecht, C. Sensibilidad al fluconazol y a la anfotericina B en cepas de *Cándida* provenientes de aislamientos clínicos. Hospital Nacional de Clínicas, Laboratorio Central, División Micología, Córdoba, Argentina. (1998). Objetivo: determinar la sensibilidad al fluconazol y a la anfotericina B en 84 aislamientos clínicos de *Cándida*, por el método de macrodilución, según propuesta del NCCLS (comité de Estandarización de Laboratorios Clínicos de EEUU). Resultados: La anfotericina B fue muy activa, particularmente en *C. tropicales* y *C. parapsilosis*. Menos del 5% de los aislamientos identificados como *C. glabrata* y/o *C. albicans*, presentaron baja sensibilidad a la anfotericina B. El fluconazol fue menos activo frente *C. glabrata* y *C. krusei*. Los perfiles de CMI del fluconazol, sugieren la importancia de la identificación a nivel de especie a los fines del tratamiento. (Martínez, 1998)

- ✓ Negroni, R; Robles, A. M; Arechavala, A; Taborda, A. Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: su evolución y tratamiento. Rev. Argent. micol; sept.-dic. (1991). 14(3):5-12. Objetivo: revisar los datos clínicos de 25 pacientes que sufrieron histoplasmosis asociada al SIDA, 22 varones y 2 mujeres con edad promedio de 30,5 años (rango 18-46). Resultados: Las manifestaciones clínicas observadas fueron: fiebre 24, lesiones cutáneas 23, pérdida de peso 24, nódulos pulmonares 19, anemia 24, hepatoplenomegalia 16, adenopatías 15, leucopenia 7 y úlceras mucosas 6. Casi la totalidad de los enfermos tuvieron otras infecciones o enfermedades malignas asociadas al SIDA. Fueron utilizados los siguientes tratamientos: itraconazol en 16 casos (68,7%de respuestas clínicas); itraconazol y anfotericina B en 4 casos (75%de respuestas) y anfotericina B sola en 3 enfermos (33%de respuestas favorables). Siete pacientes murieron con histoplasmosis activa además de otras afecciones. Se observa que la anfotericina B y el itraconazol tienen el mayor porcentaje de respuesta clínica. (Negroni, 1991)

3.6 Estudios Realizados en Guatemala

En Guatemala no existen antecedentes de monitoreo o farmacovigilancia de las reacciones adversas de la anfotericina B en pacientes con y sin infección por VIH.

3.7 FARMACOVIGILANCIA

Los primeros hechos que llevaron al surgimiento de la farmacovigilancia tuvieron lugar en la década del '60, en Alemania, cuando se tomó conocimiento de la existencia de un número elevado de niños que habían nacido con malformaciones en los miembros (focomelia). (Quinteros, 2007) Como estos casos no eran frecuentes, las autoridades científicas comenzaron a investigar el motivo de la súbita presencia de dicha enfermedad.

Luego de los análisis pertinentes, llegó a determinarse con precisión que las madres de los infantes malformados habían consumido, durante el primer trimestre de su embarazo, un medicamento llamado talidomida. Dicha droga era utilizada para controlar los vómitos, tan frecuentes en las embarazadas, pero, tal como era usual en aquella época, no se había ejercido un control sobre sus posibles efectos adversos luego de aprobarse su comercialización. (Quinteros, 2007)

Treinta años antes de estos nefastos episodios, la utilización de un antibiótico en jarabe, cuyo solvente era el dietilenglicol, había causado una serie de muertes en los EE.UU., hecho que provocó que el gobierno norteamericano agudizara los controles para la aprobación de nuevos medicamentos. A pesar de que este suceso repercutió en todo el mundo, muchos países no modificaron su legislación, y fue necesario que ocurriera la catástrofe de la talidomida para que comenzaran a regular en forma más estricta la aprobación, comercialización, prescripción y suministro de los medicamentos. La publicación y difusión de los efectos no esperados del fármaco fueron muy importantes para la toma de medidas gubernamentales. Y precisamente en esto se basa la farmacovigilancia: en la evaluación del uso y de los efectos adversos de los medicamentos que se comercializan por medio de la identificación y cuantificación de sus riesgos. Surgieron entonces, a partir de los episodios relacionados con la talidomida, los primeros sistemas de farmacovigilancia: en los EE.UU. (1962), en el Reino Unido (1964) y en Suecia (1965). (Quinteros, 2007)

Con posterioridad, otras naciones iniciaron la misma experiencia. Ello motivó que, en 1968, la Organización Mundial de la Salud (OMS) instalara un Centro Internacional de Reportes de Efectos Adversos, actualmente con base en Upsala (Suecia). (Farmacovigilancia, n.d.)

La farmacovigilancia es el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos. (Farmacovigilancia, n.d.)

La OMS define «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. (Farmacovigilancia, n.d.)

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM's) son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como cualquier respuesta nociva o indeseable a un fármaco que ocurre a la dosis usualmente usada para profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una patología. (Carrara, 2004)

3.7.1 Objetivos de la farmacovigilancia:

La Farmacovigilancia tiene como objetivo general contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, supervisando y evaluando permanentemente sus riesgos.

- Objetivos específicos

1. Detectar oportunamente las reacciones adversas, especialmente las nuevas e inesperadas y las interacciones de los medicamentos que están siendo utilizados en el país.
2. Identificar oportunamente problemas de efectividad de los medicamentos.
3. Identificar factores de riesgo para las reacciones adversas y las interacciones entre medicamentos.
4. Estimar cuantitativamente la presentación y el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos.
5. Evaluar, en lo posible comprobar, y registrar la información obtenida sobre reacciones adversas e interacciones

medicamentosas y problemas de efectividad de los medicamentos.

6. Difundir oportuna y eficazmente la información obtenida, previamente procesada. Proponer las medidas correctivas convenientes y hacer el seguimiento de su cumplimiento. (Farmacovigilancia, n.d.)
7. Mejorar la atención al paciente y su seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas;
8. Mejorar la salud y seguridad públicas en lo tocante al uso de medicamentos
9. Contribuir a la evaluación de las ventajas, la nocividad, la eficacia y los riesgos que puedan presentar los medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad)
10. Fomentar la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública. (Farmacovigilancia, n.d.)

La importancia de la Farmacovigilancia radica en controlar la eficacia y seguridad que presenta el medicamento en condiciones reales, una vez comercializado, sobre todo en grupos de población concretos, como en los niños, mujeres embarazadas y ancianos.

4. JUSTIFICACION

En pacientes inmunosuprimidos la incidencia de infecciones micóticas sistémicas se ha incrementado considerablemente, 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).

La anfotericina B, sigue siendo un antifúngico de primera línea para la mayoría de las infecciones fúngicas sistémicas graves. 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.

Es importante conocer la frecuencia de estas reacciones en poblaciones de 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 así como las asociadas al proceso de su utilización pueden comprometer el resultado obtenido en los pacientes; por esta razón, la intervención a través de la identificación, prevención y resolución de las reacciones adversas relacionadas con la anfotericina B, incrementaría la seguridad del tratamiento así como la eficiencia.

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.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

Evaluar la prevalencia de efectos adversos asociados a la administración de Anfotericina B en pacientes con y sin infección con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), hospitalizados en los servicios clínicos de la Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

5.2 Objetivos Específicos:

- 5.2.1** Determinar la frecuencia de las reacciones adversas producidas por la anfotericina B, relacionadas a la infusión y durante el tratamiento en pacientes VIH (+) y VIH (-) en tratamiento por micosis sistémica.
- 5.2.2** Establecer la incidencia de náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos y tromboflebitis en forma diaria en pacientes VIH y no VIH y determinar si la frecuencia entre ambos grupos es diferente.
- 5.2.3** Clasificar la gravedad de los efectos adversos según los grados I, II, III y IV, aprobados internacionalmente por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).

6. HIPOTESIS

Este estudio no posee hipótesis debido a que es de naturaleza descriptiva.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO

7.1.1 Universo

Pacientes VIH (+) y VIH (-) hospitalizados en las Medicinas de adultos del Hospital Roosevelt con diagnóstico clínico o microbiológico de micosis sistémica y tratados con anfotericina B.

7.1.2 Muestra

Pacientes adultos VIH (+) y VIH (-) que fueron diagnosticados con micosis sistémica y tratados con Anfotericina B, durante seis meses, en los servicios clínicos del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

7.1.2.1 Criterios de Inclusión:

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

7.1.2.2 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.

7.2 Medios

7.2.1 Recursos Humanos

Autora: Br. Jackeline Yubeli García Oliva

Asesor: Licda. Claudia Rodríguez García MsC.

Revisora: Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre MsC.

7.2.2 Recursos Institucionales

- Hospital Roosevelt
- Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt
- Departamento de Farmacia Interna, Hospital Roosevelt
- Centro de Documentación de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia –CEDOBF-, USAC.
- Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia –CEGIMED-, USAC.
- Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica –SECOTT-
- Bibliotecas virtuales de acceso vía Internet.

7.2.3 Recursos Materiales

6.2.3.1 Equipo

- Computadora personal
- Escáner
- Impresora

7.2.3.2 Materiales

Expediente con historia clínica del paciente y registros de: nombre, edad, sexo, fecha de hospitalización, signos vitales, diagnósticos de ingreso, terapia antirretroviral, medicamentos profilácticos, medicación administrada simultáneamente con anfotericina B, evoluciones médicas diarias y anotaciones de enfermería.

7.3 Métodos

7.3.1 Se detectó a todos los pacientes que se diagnosticaron con micosis sistémica en el periodo de seis meses, en los servicios clínicos del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Se revisó su expediente y se anotó los datos importantes sobre el paciente.

7.3.2 Técnica de recolección de datos.

- a) Se entrevistó a los pacientes adultos que se diagnosticaron con micosis sistémica y que recibieron tratamiento con anfotericina B, detectando reacciones adversas al medicamento, en los servicios clínicos del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

- b) Se revisó los expedientes clínicos tomando en cuenta datos clínicos como: 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.

- c) Se llenaron las fichas de recolección de datos que consiste en: (Anexos 1)
 - Datos generales: Nombre, edad, peso, género, ocupación, lugar de trabajo, municipio, departamento y número de expediente.
 - Datos clínicos, que incluyen síntomas y signos como: temperatura, presencia de náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre y tromboflebitis.
 - Datos de laboratorio: 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.
 - Diagnóstico
 - Tratamiento a seguir: Fármaco, dosis diaria, vía de administración, frecuencia
 - Clasificación de la gravedad de los efectos adversos del medicamento (anfotericina B), los cuales se categorizan en grados I, II, III y IV.

- d) Hoja de Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a un Medicamento (Anexo 2) del Programa Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, la cual incluye las siguientes categorías:
- Nombre del Paciente.
 - Género
 - Edad
 - Peso
 - Medicamentos y datos del mismo, como: Dosis y vía de administración, motivo de la prescripción, número de lote, laboratorio fabricante.
 - Tipo de evento adverso, clasificado en: Reacción adversa al medicamento, interacción medicamentosa, falta de eficacia y enfermedad medicamentosa.
 - Observaciones adicionales.
 - Notificador.

7.4 Diseño de la investigación

7.4.1 Tipo de investigación

El presente trabajo fue un estudio prospectivo, descriptivo, transversal.

7.4.2 Diseño de muestreo

a) Selección de individuos

Se realizó un muestreo por conveniencia, evaluando a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión durante un periodo de seis meses consecutivos.

7.4.3 Diseño de análisis de datos

- Se identificó el tipo de reacciones adversas, los datos generales de los medicamentos y se determinaron las medidas tomadas por el personal médico ante la aparición de los síntomas de intolerancia que mostraron los pacientes.
- Se describieron las frecuencias de efectos adversos en tablas y gráficos; se calculó el % de ocurrencia.
- Se compararon las frecuencias de efectos adversos en pacientes VIH y no VIH por medio de frecuencias porcentuales y gráficas de barras.

7.5 Interpretación de datos y aporte

Con los resultados de este trabajo se pretende aportar conocimientos puntuales que permitan ofrecer mejores opciones terapéuticas a los pacientes con tratamiento para micosis sistémica que utilizan anfotericina B.

8. RESULTADOS

Tabla No. 1

Criterios de inclusión de la muestra		
Causa de inclusión	No. Pacientes	%
VIH (+) en tratamiento con anfotericina B por diagnóstico de micosis sistémica	19	73
VIH (+) con sospecha clínica alta de micosis sistémica en tratamiento con anfotericina B.	4	15
VIH (-) en tratamiento con anfotericina B por diagnóstico de micosis sistémica.	1	4
VIH (-) en tratamiento con anfotericina B por sospecha de micosis sistémica.	2	8
Total	26	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

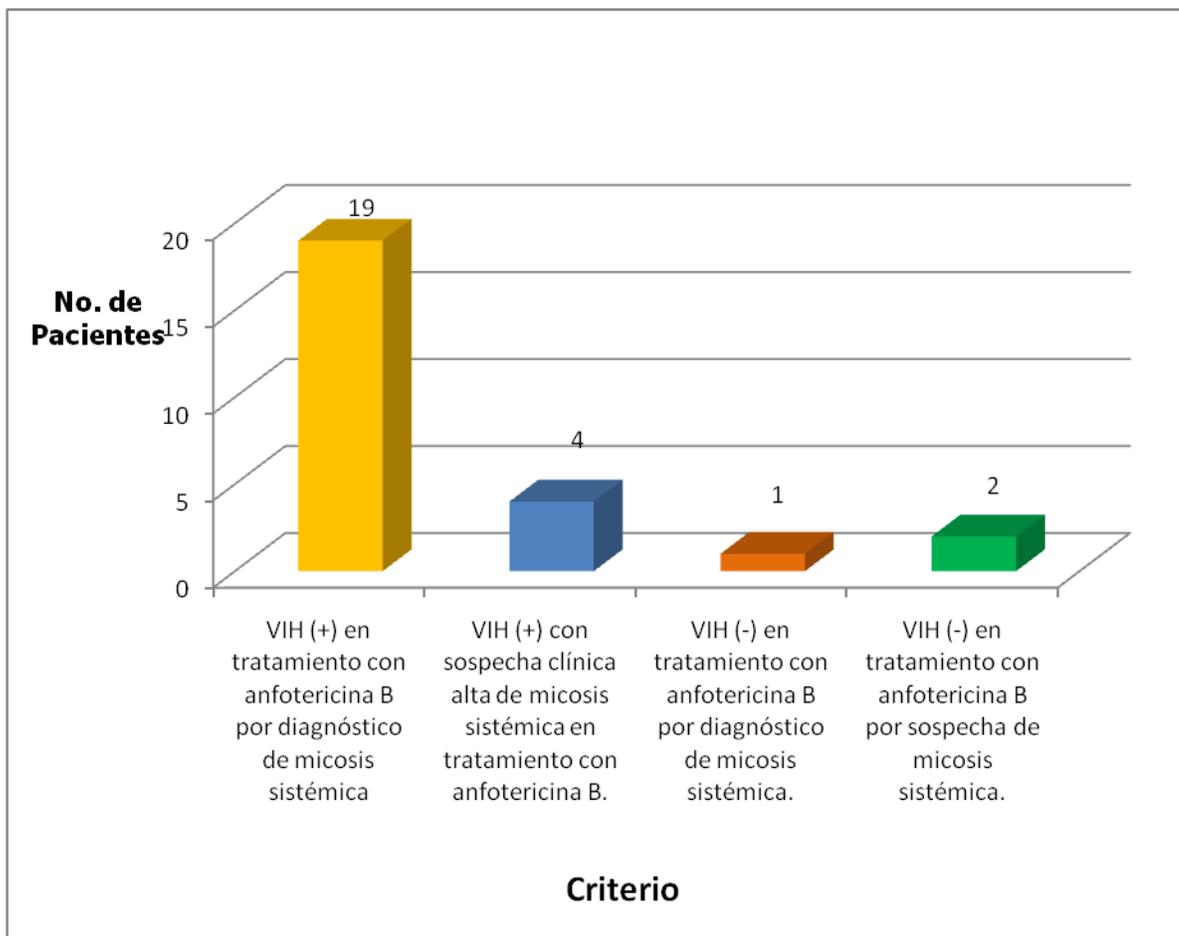
Grafica No. 1**Criterios de inclusión de la muestra**

Tabla No. 2

Criterios de exclusión de la muestra		
Causa de exclusión	No. Pacientes	%
Pacientes menores de edad	0	0
Pacientes que hayan recibido anfotericina B por menos de tres días	2	67
Pacientes que hayan recibido antimicóticos azoles dentro de los 7 días previos al tratamiento con anfotericina B	1	33
Total	3	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfica No. 2

Criterios de exclusión de la muestra

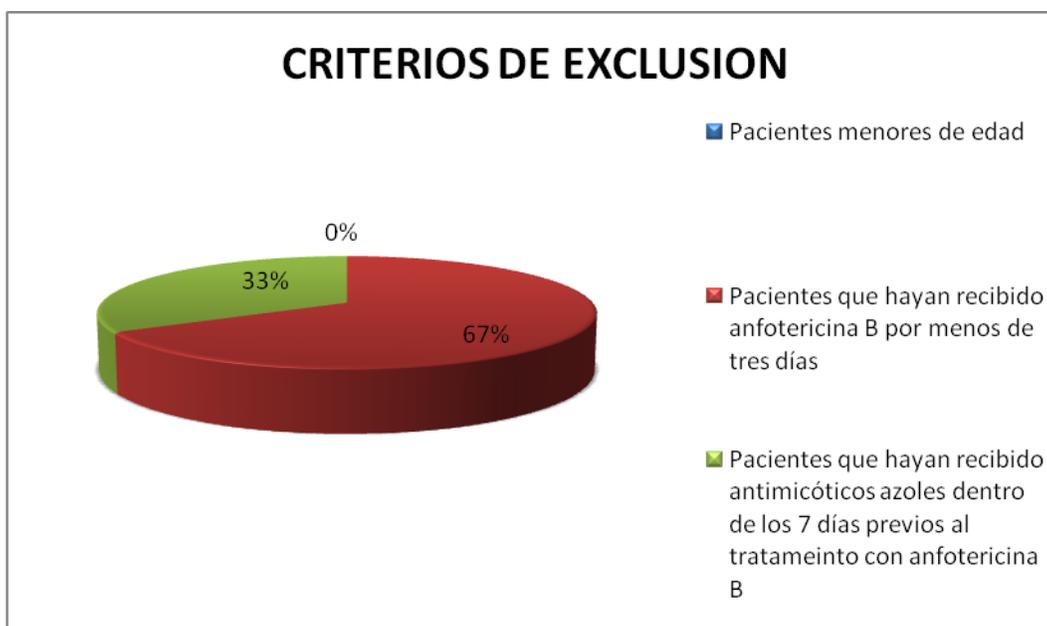


Tabla No. 3

Distribución de los pacientes hospitalizados en los servicios clínicos del Depto. de Medicina Interna del HR									
Servicio	Sexo	Procedencia						No. Pacientes	%
		Guatemala	Petén	Jutiapa	Quiche	Santa Rosa	Escuintla		
Medicina A	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Medicina B	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Medicina C	M	7	4	1	3	2	5	22	85
Medicina D	F	1	1	0	0	0	1	3	12
Medicina E	F	0	0	0	1	0	0	1	4
Total		8 (31%)	5(19%)	1(4%)	4 (15%)	2 (8%)	6 (23%)	26	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfica No. 3

Distribución de los pacientes hospitalizados en los servicios clínicos del Depto. de Medicina Interna del HR

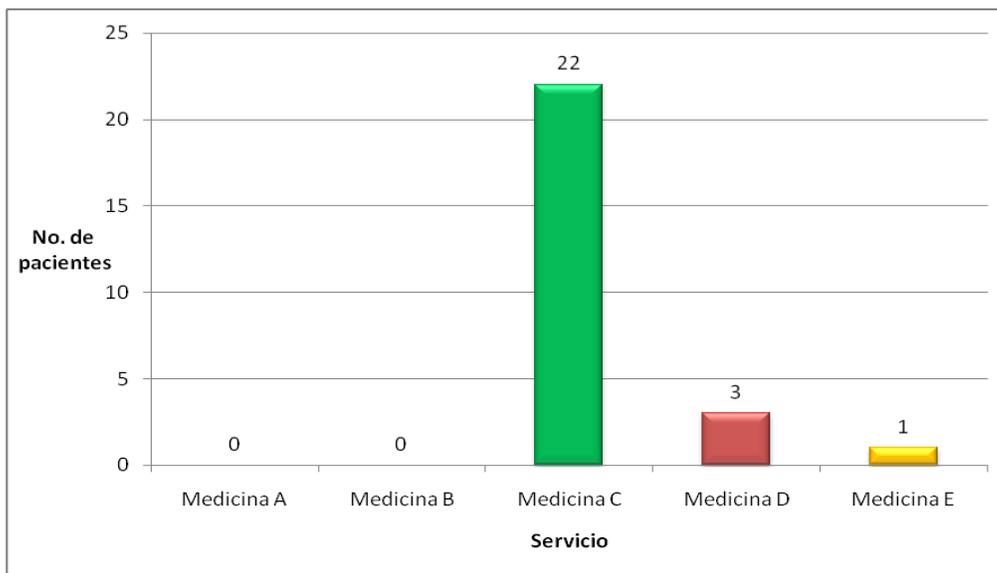


Tabla No. 4

Edad de los pacientes en los Servicios Clínicos del Depto. de Medicina Interna del HR		
Rango de Edades	No. Pacientes	%
18 – 30 años	10	38
31 – 50 años	13	50
50 – 60 años	3	12
Total	26	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfica No. 4

Edad de los pacientes en los Servicios Clínicos del Depto. de Medicina Interna del HR

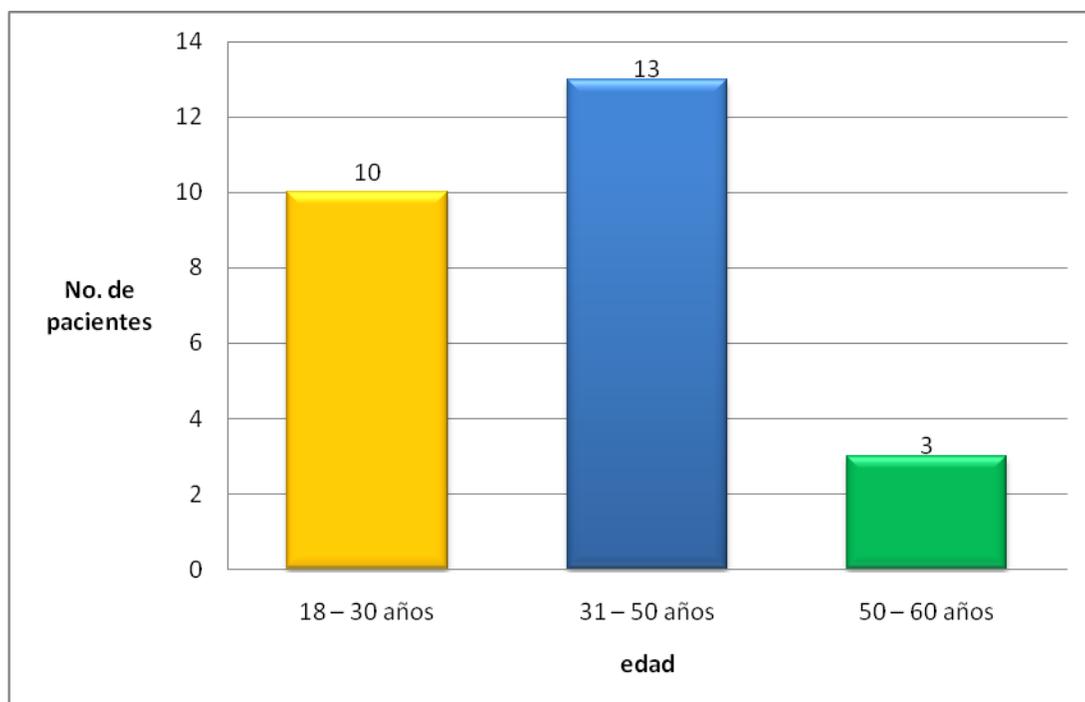


Tabla No. 5

Clasificación y porcentaje de las patologías más frecuentes observadas en los pacientes que reciben Anfotericina B en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del Hospital Roosevelt			
Código	Clasificación de la enfermedad	No. de pacientes	%
B38.4	Coccidiomicosis meningítica	1	4
B38.7	Coccidiomicosis diseminada	2	7
B39.1	Histoplasmosis pulmonar crónica debido a Histoplasma capsulatum	3	11
B39.3	Histoplasmosis diseminada debido a Histoplasma capsulatum	4	14
B45.0	Criptococosis pulmonar	1	4
B45.1	Criptococosis cerebral	8	29
B45.7	Criptococosis diseminada	4	14
B47.1	Actinomicetoma	1	4
B49	Micosis sin especificar	4	14
Total		28	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

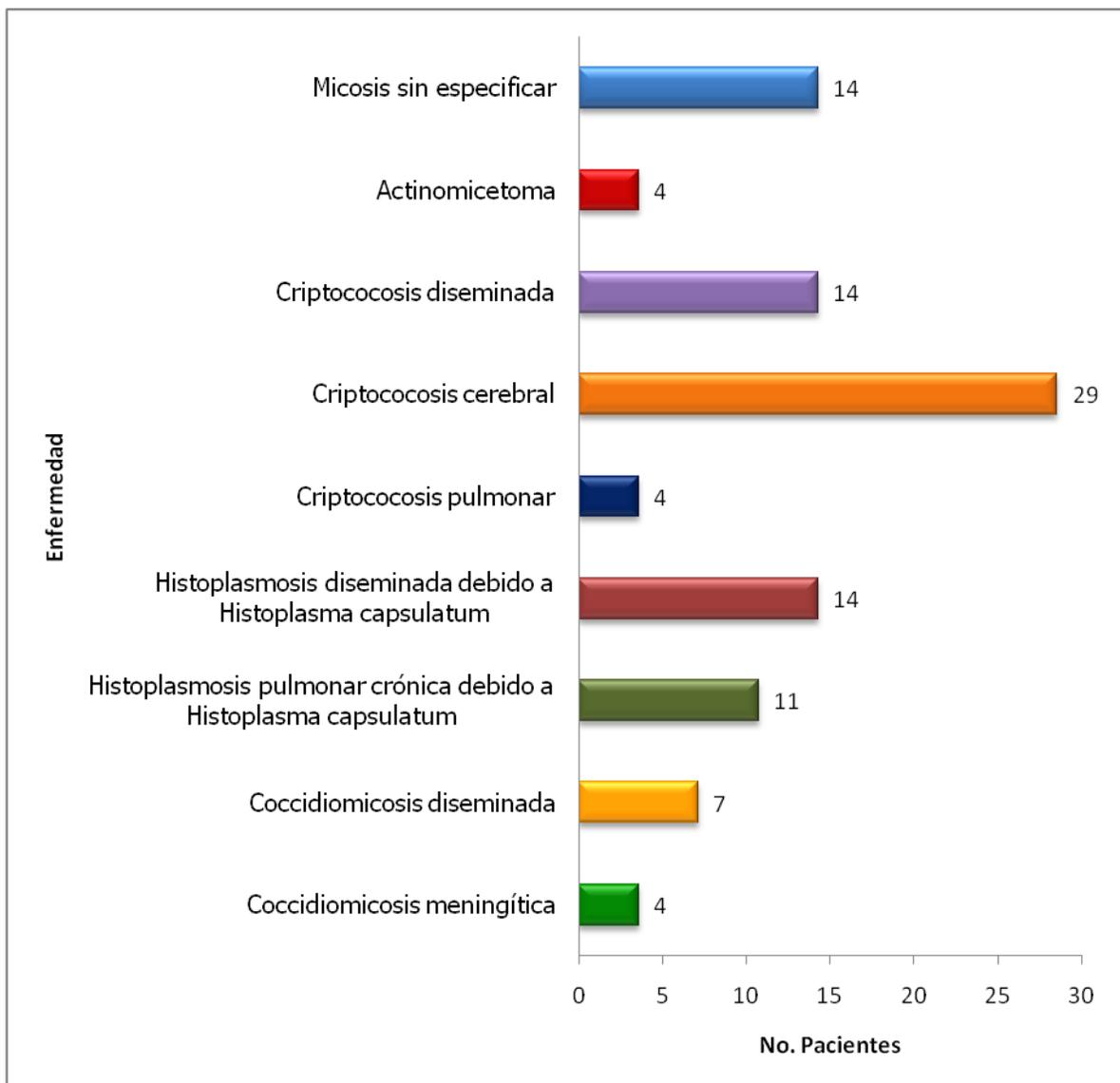
Gráfica No. 5**Clasificación y porcentaje de las patologías más frecuentes observadas en los pacientes que reciben Anfotericina B en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del Hospital Roosevelt**

Tabla No. 6

Duración del tratamiento con Anfotericina B			
Rango días	Total dosis administrada	No. pacientes	%
4 - 7	200 mg	4	15
8 - 11	353 mg	1	4
12 - 14	510 mg	21	81
Total		26	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

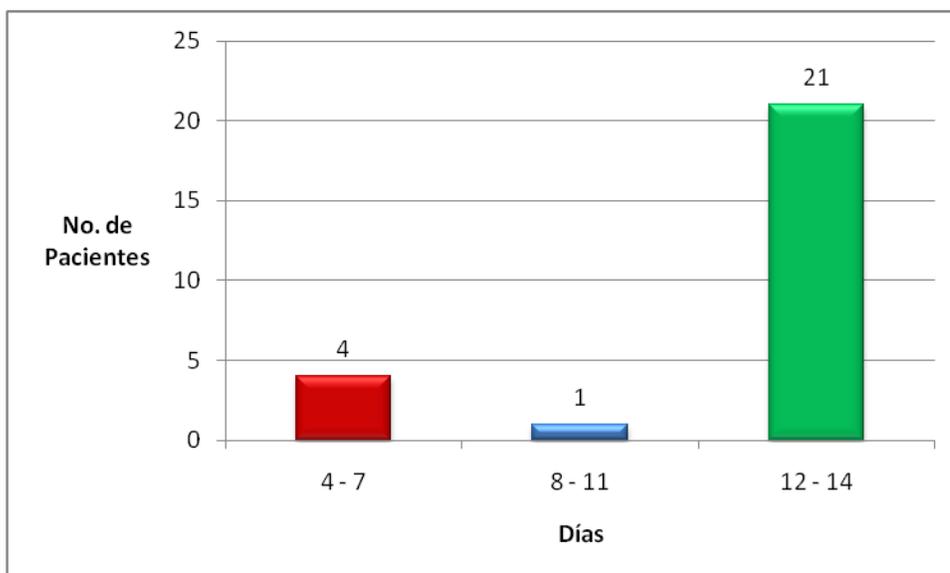
Gráfica No. 6**Duración del tratamiento con Anfotericina B**

Tabla No. 7

Características del tratamiento con Anfotericina B		
Característica	No. pacientes	%
Otro antifúngico antes del tratamiento	4	15
Otro antifúngico durante el tratamiento	8	31
Otro antifúngico después del tratamiento	26	100
Otros fármacos nefrotóxicos	18	69
Infusión de 4 horas	26	100
Previa medicación a la infusión	26	100
Total	98	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

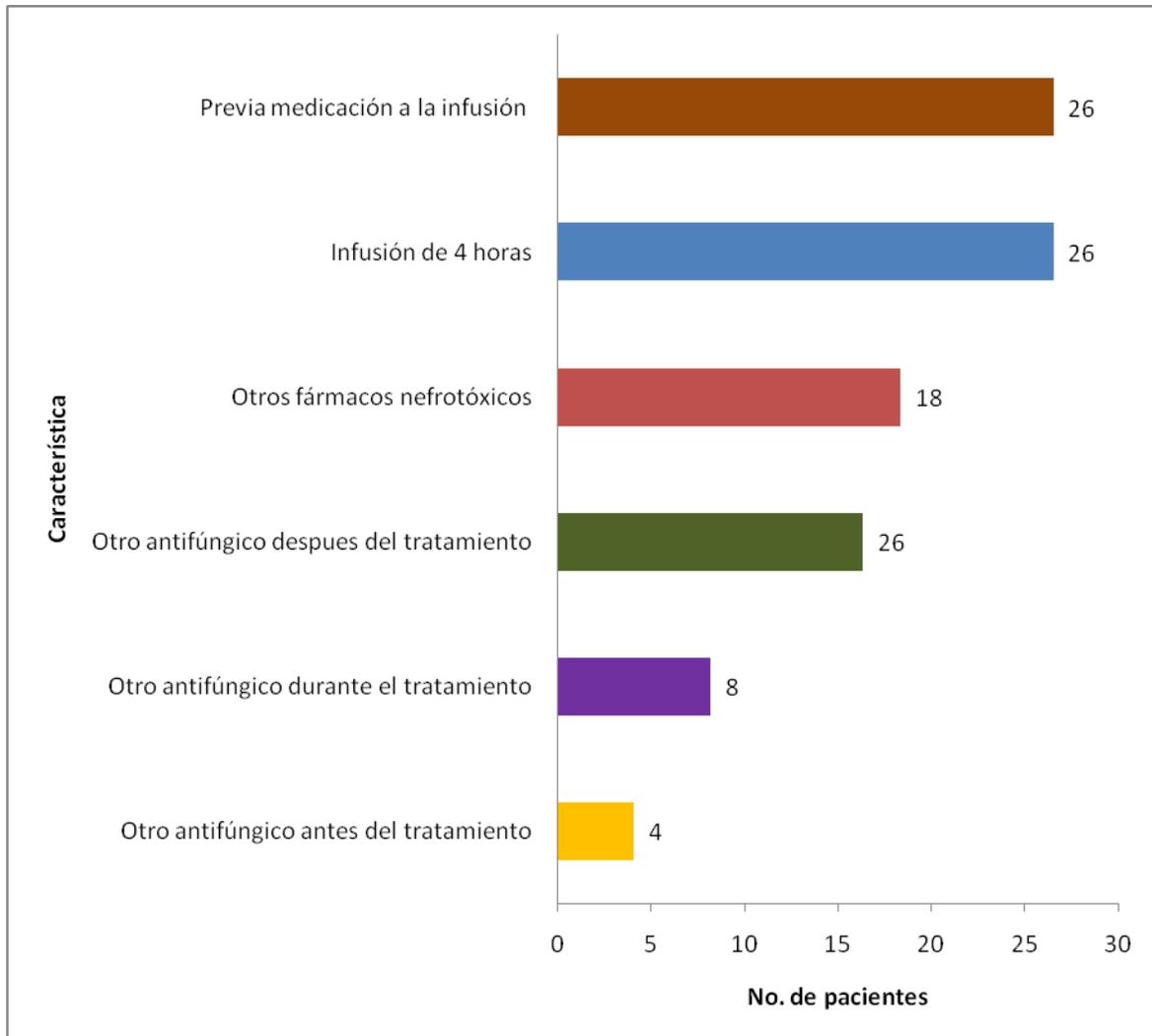
Gráfica No. 7**Características del tratamiento con Anfotericina B**

Tabla No. 8

Reacciones adversas relacionadas a la infusión durante el tratamiento con Anfotericina B			
	Grado de gravedad	Frecuencia	%
Fiebre	II	18	38
Escalofríos	III	24	51
Vómitos y/o náuseas	II	3	6
Flebitis	I	4	9
Total		49	104

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

Gráfica No. 8

Reacciones adversas relacionadas a la infusión durante el tratamiento con Anfotericina B

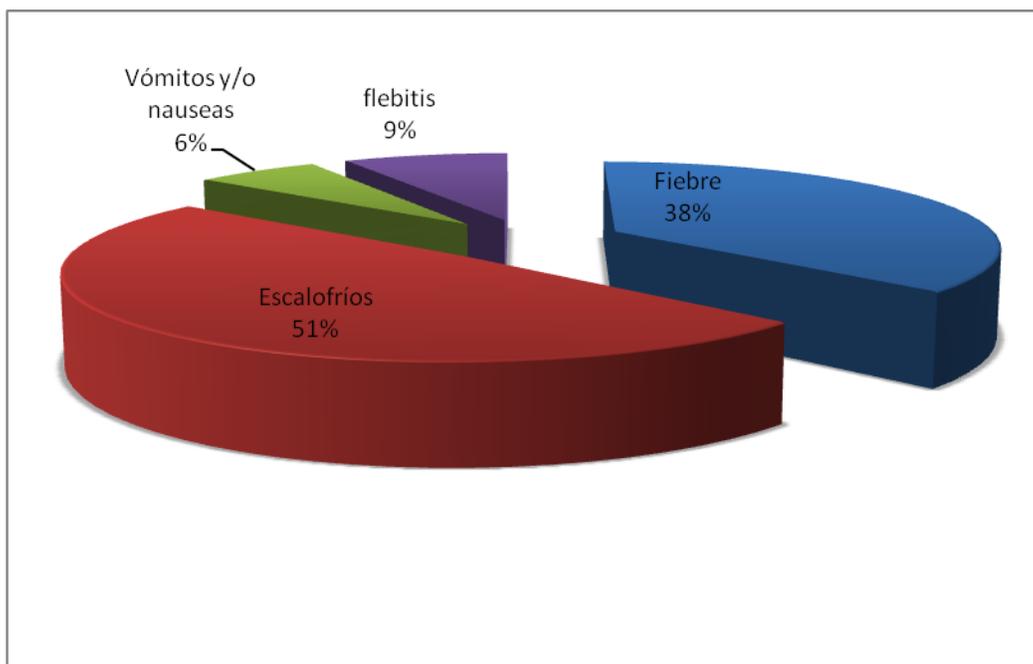


Tabla No. 9

Nefrotoxicidad y/o hipokalemia durante el período del tratamiento con Anfotericina B		
Gravedad de Nefrotoxicidad	Frecuencia	%
Pacientes con función renal previa normal	4	20
Pacientes con función renal previa anormal	3	15
Total nefrotoxicidad	7	35
Hipokalemia	13	65

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

Gráfica No. 9

Nefrotoxicidad y/o hipokalemia durante el período del tratamiento con Anfotericina B

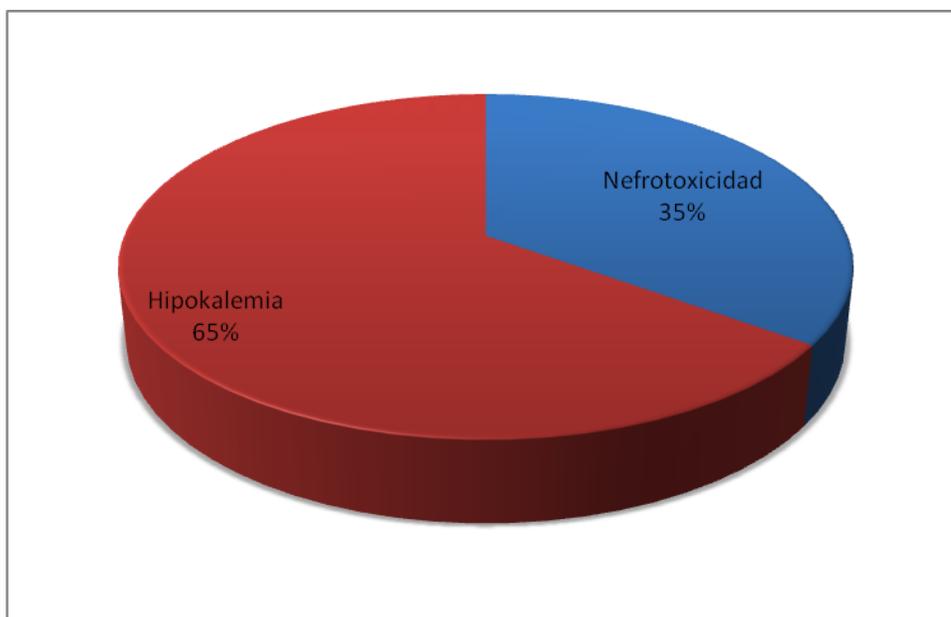


Tabla No. 10

Respuesta al tratamiento con Anfotericina B		
Respuesta al tratamiento	Frecuencia	%
Favorable	17	65
No favorable	0	0
No evaluable	9	35
Total	26	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

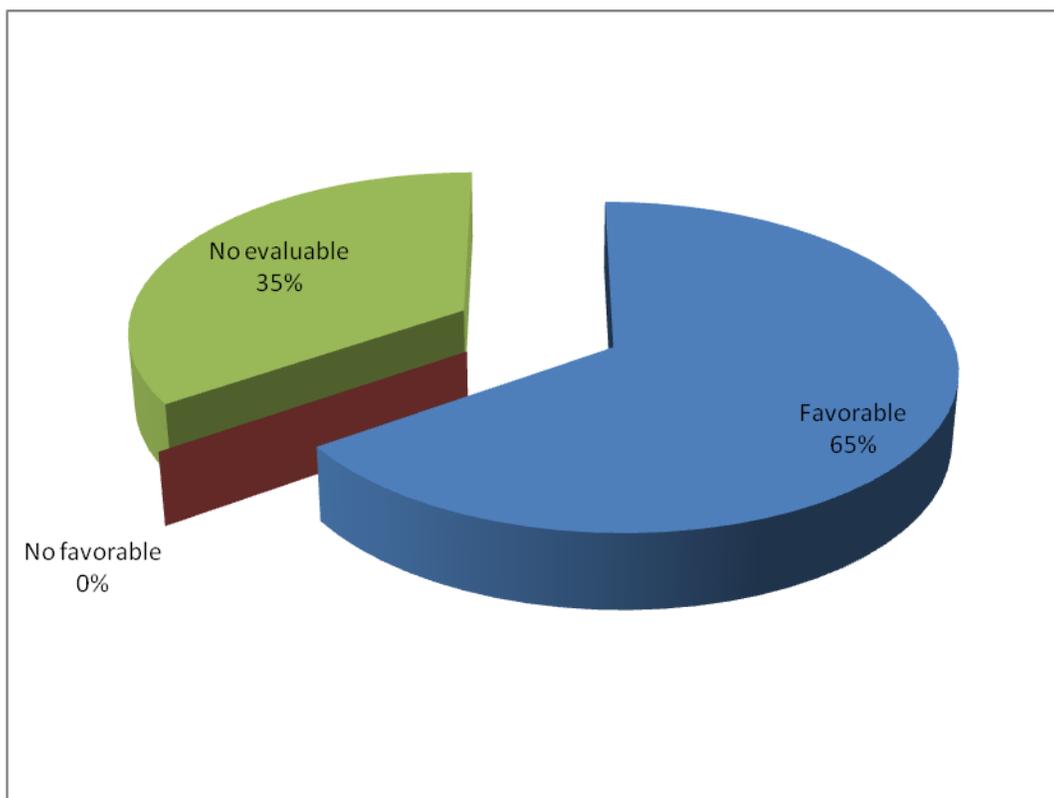
Gráfica No. 10**Respuesta al tratamiento con Anfotericina B**

Tabla No. 11

Número de medicamentos administrados concomitantemente con Anfotericina B por paciente		
Rango medicamentos	No. de pacientes	%
1 - 7	6	23
8 - 14	15	58
15 - 20	5	19
Total	26	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfica No. 11

Número de medicamentos administrados por paciente que recibieron Anfotericina B

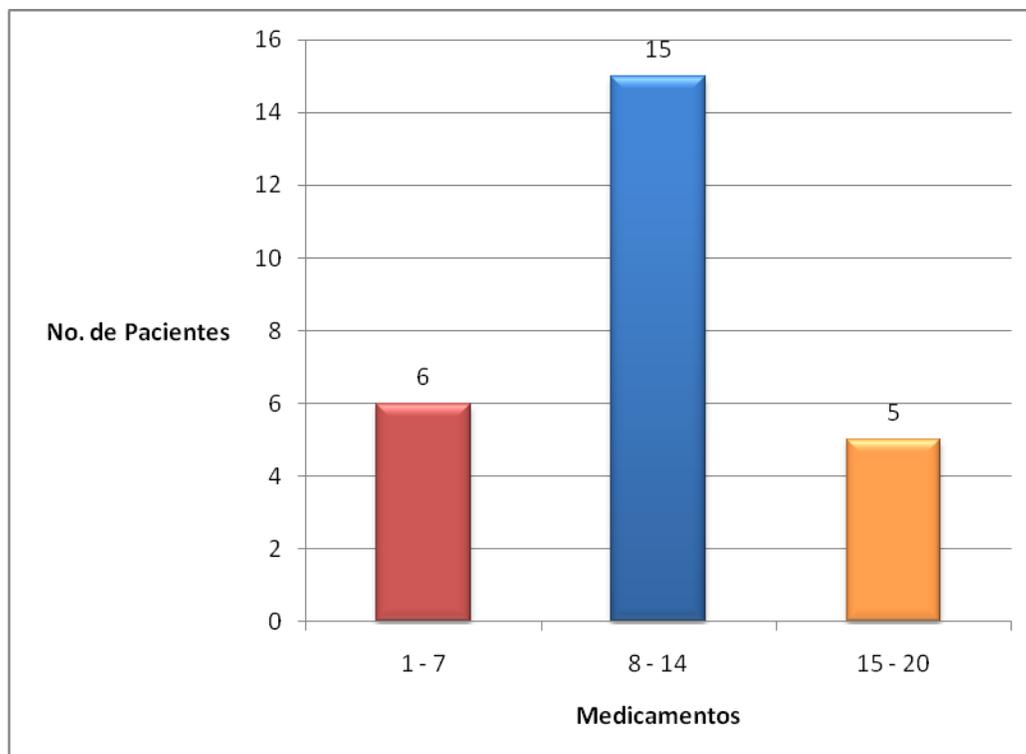


Tabla No. 12

Conocimiento y cumplimiento de medicación en los pacientes de los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del Hospital Roosevelt			
	Conoce	Cumple	%
Poco	19	5	73
Regular	5	8	19
Bastante	2	13	8
Total	26	26	100

Fuente: Ficha de recolección de datos

Gráfica No. 12

Conocimiento de medicación en los pacientes de los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del Hospital Roosevelt

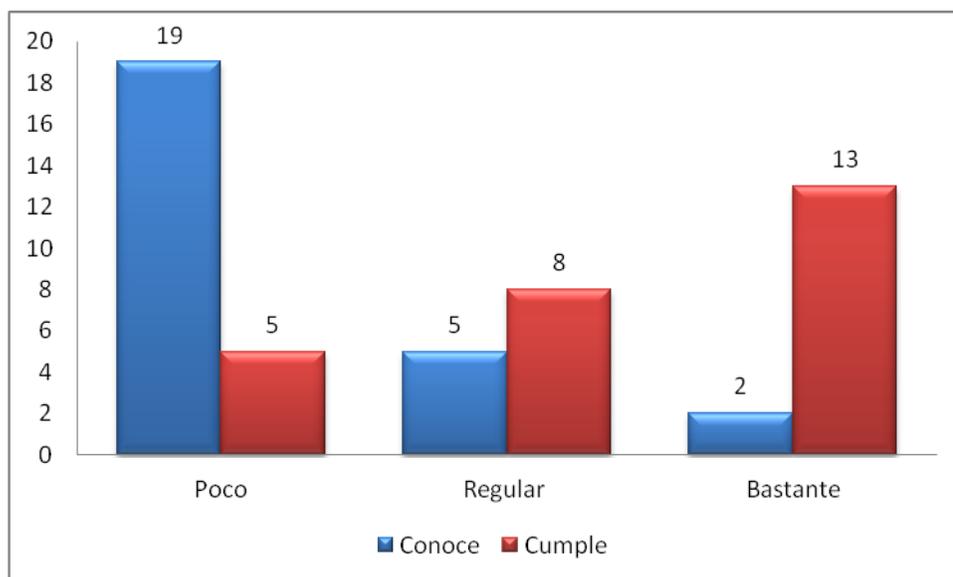


Tabla No. 13

Patologías asociadas a los RNM´s presentados en los pacientes observados en tratamiento con Anfotericina B de los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR			
Código	Clasificación de la enfermedad	No. de pacientes	%
D61.1	Anemia aplásica inducida por droga	6	20
F33.0	Trastorno depresivo recurrente episodio leve presente	8	27
N17	Insuficiencia renal aguda	1	3
K72.0	Insuficiencia hepática aguda o subaguda	5	17
K92.8	Otras enfermedades especificadas del sistema digestivo	4	13
L27.0	Erupción cutánea generalizada debido a drogas y medicamentos	6	20
Total		30	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

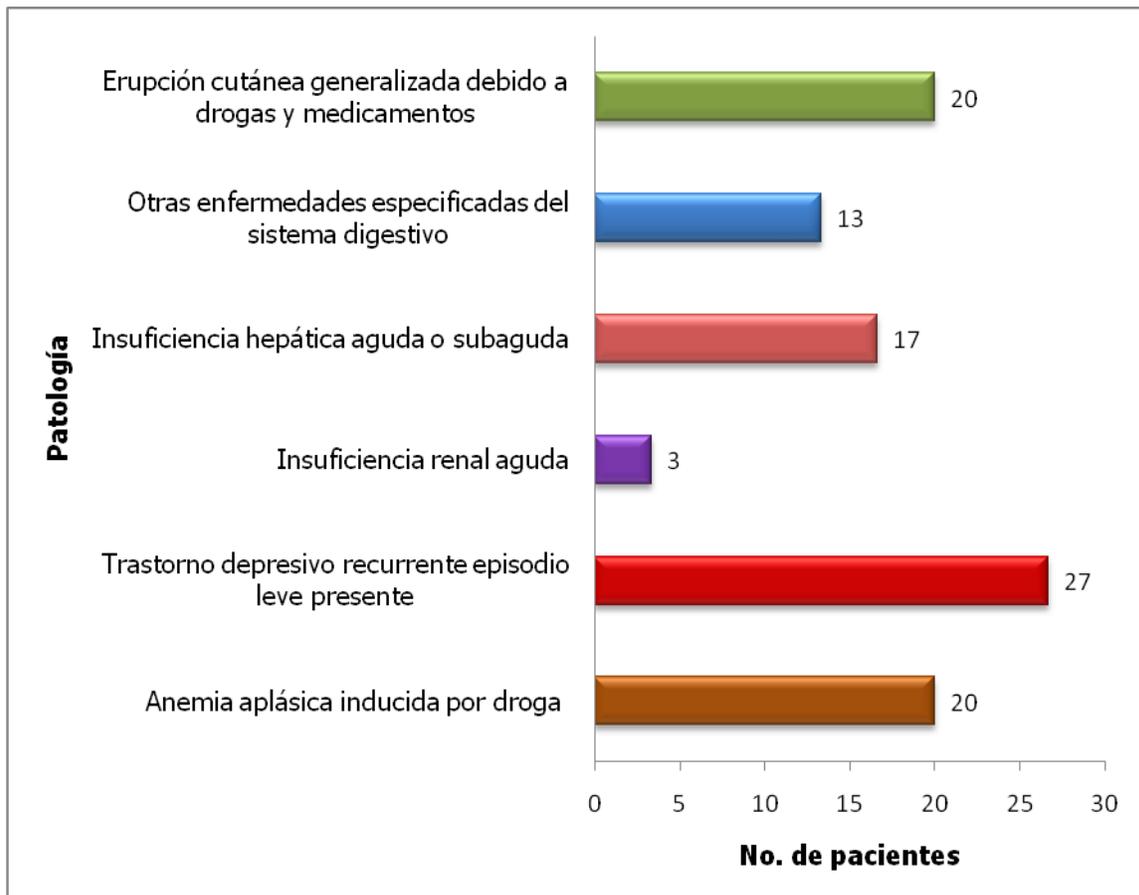
Gráfica No. 13**Patologías asociadas a los RNM's presentados en los pacientes observados en tratamiento con Anfotericina B de los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR**

Tabla No. 14

Resultados negativos asociados a la medicación (RNM) observados en los pacientes que recibieron Anfotericina B, de los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del Hospital Roosevelt			
RNM	Tipo	Cantidad de RNM`s	% de RNM`s
NECESIDAD	Problema de salud no tratado	1	6
	Efecto de medicamento innecesario	3	19
EFFECTIVIDAD	Inefectividad no cuantitativa	1	6
	Inefectividad cuantitativa	4	25
SEGURIDAD	Inseguridad no cuantitativa	5	31
	Inseguridad cuantitativa	2	13
Total		16	100
Total de pacientes	26 (62%)		

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

Gráfica No. 14

Resultados negativos asociados a la medicación (RNM) observados en los pacientes de los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del Hospital Roosevelt

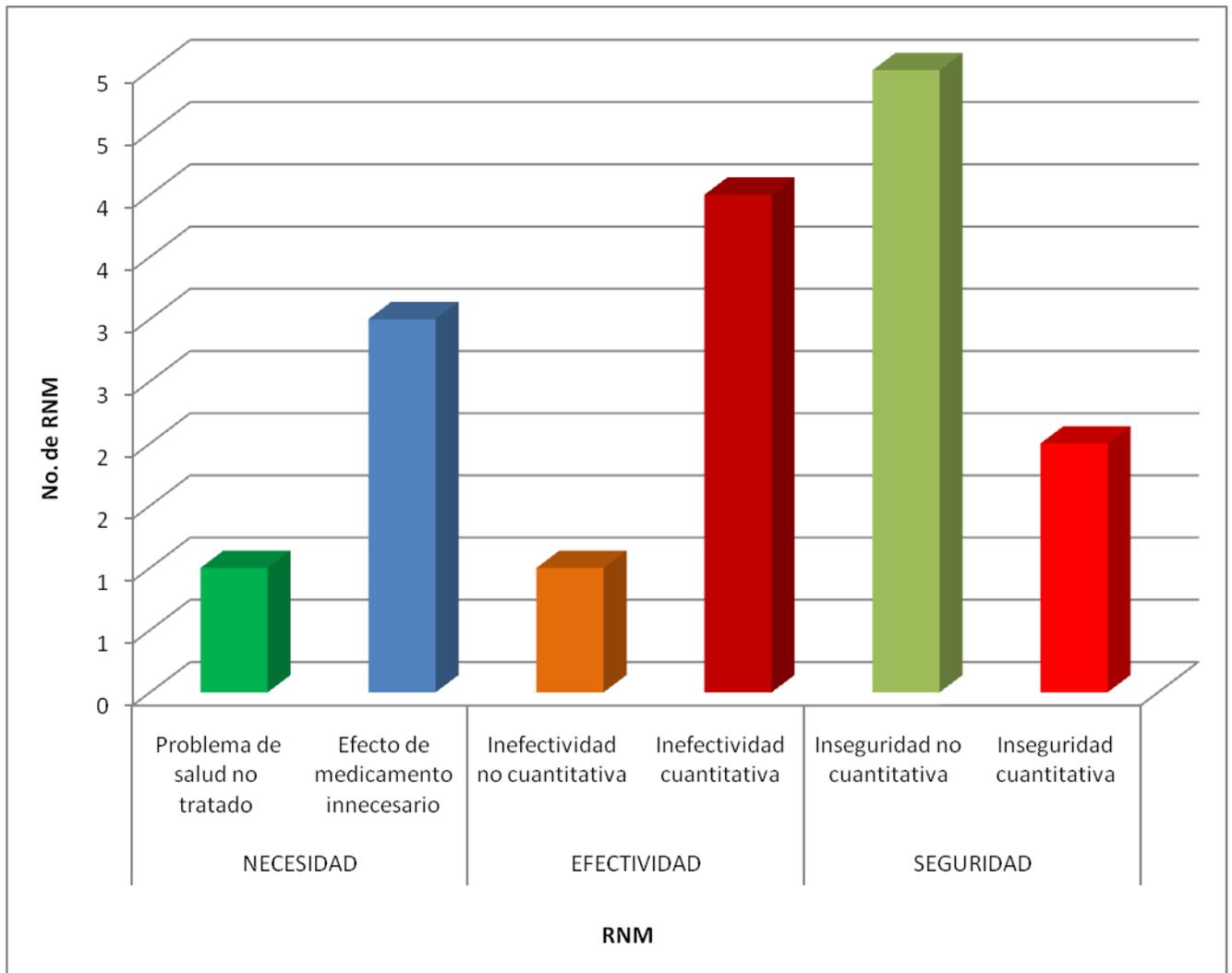


Tabla No. 15

PRM'S causantes de los RNM'S		
PRM	Cantidad de PRM`s	Porcentaje
Interacción	2	13
Dosis elevada	4	25
RAM	7	44
Incumplimiento	0	0
Otras (uso profiláctico, uso empírico, tiempo inadecuado)	3	19
Total	16	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

Gráfica No. 15

PRM'S causantes de los RNM'S

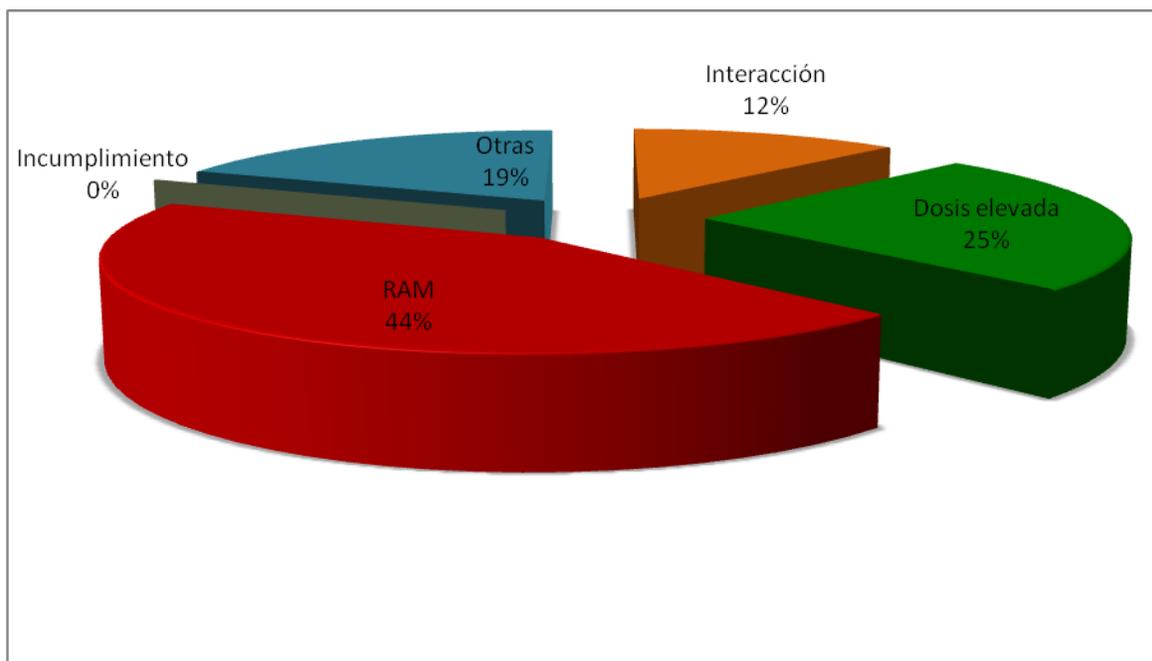


Tabla No. 16

Intervenciones realizadas en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR		
Tipo de intervenciones	No. de intervención	% de intervención
Escrita farmacéutico-médico	1	5
Escrita farmacéutico-enfermería	0	0
Verbal farmacéutico-médico	5	15
Verbal farmacéutico-paciente	4	20
Verbal farmacéutico-enfermería	10	50
Total	20	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

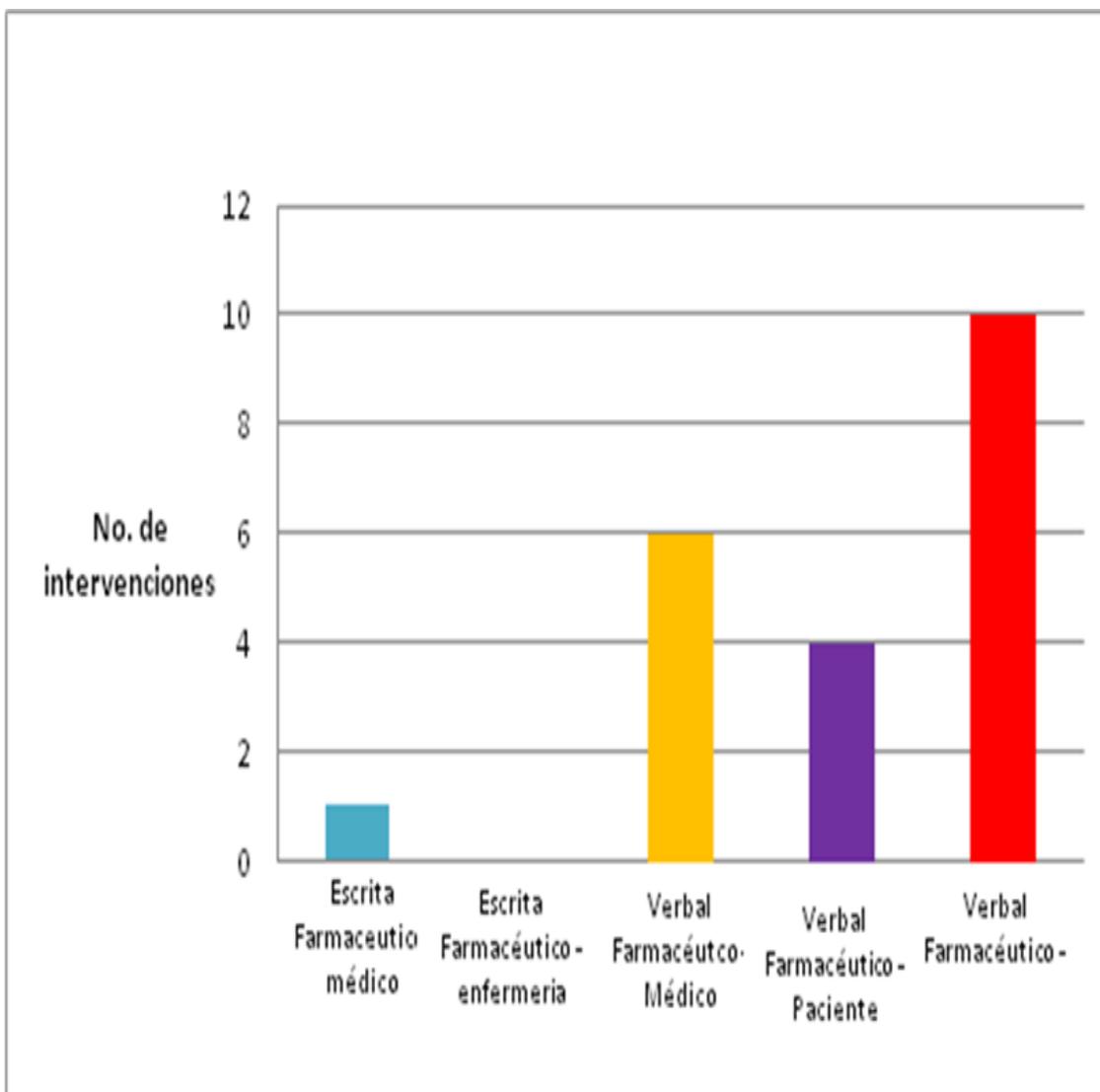
Gráfica No. 16**Intervenciones realizadas en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR**

Tabla No. 17

Resultados de intervenciones realizadas en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR		
Resultados	No. de intervención	% de intervención
Intervención aceptada/ problema de salud resuelto	15	65
Intervención aceptada/problema no resuelto	1	23
Intervención no aceptada/problema resuelto	3	12
Intervención no aceptada/problema no resuelto	1	4
TOTAL	20	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

Gráfica No. 17

Resultados de intervenciones realizadas en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR

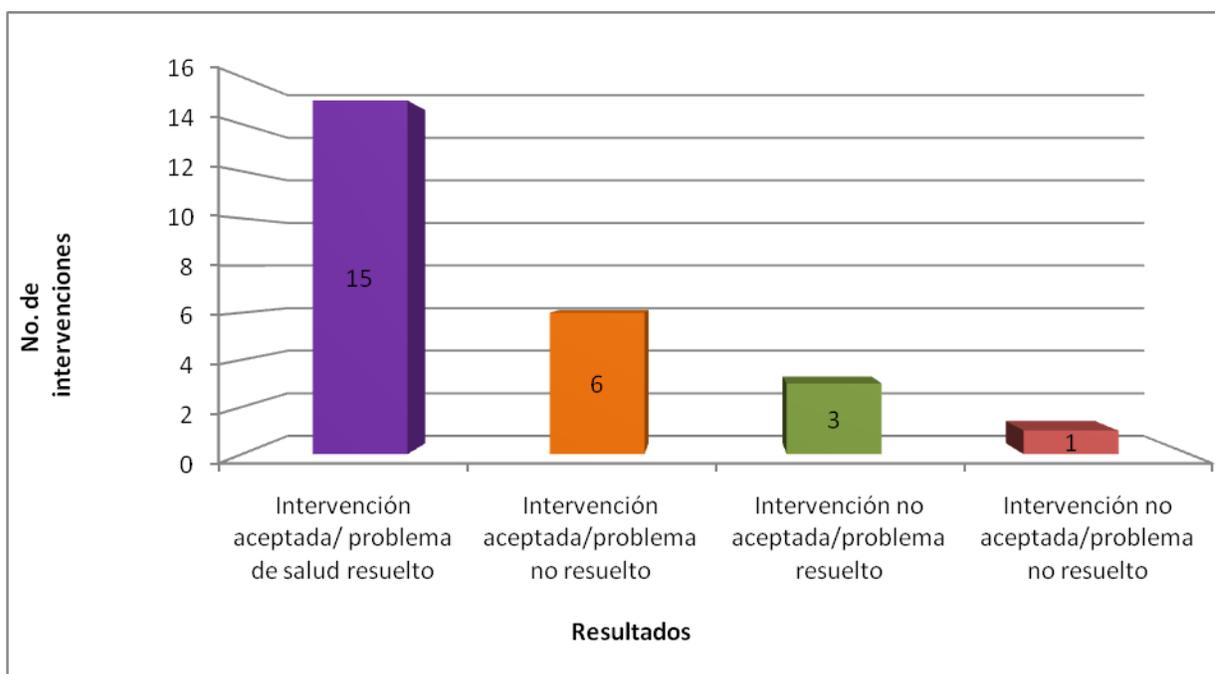


Tabla No. 18

Motivo de egreso de los pacientes en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR		
Motivo	No. de pacientes	% de pacientes
Egreso indicado	18	69
Egreso contraindicado	1	4
Fallecidos	6	23
Fugados	1	4
TOTAL	26	100

Fuente: Ficha de recolección de datos y Perfil farmacoterapéutico

Gráfica No. 18

Motivo de egreso de los pacientes en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR

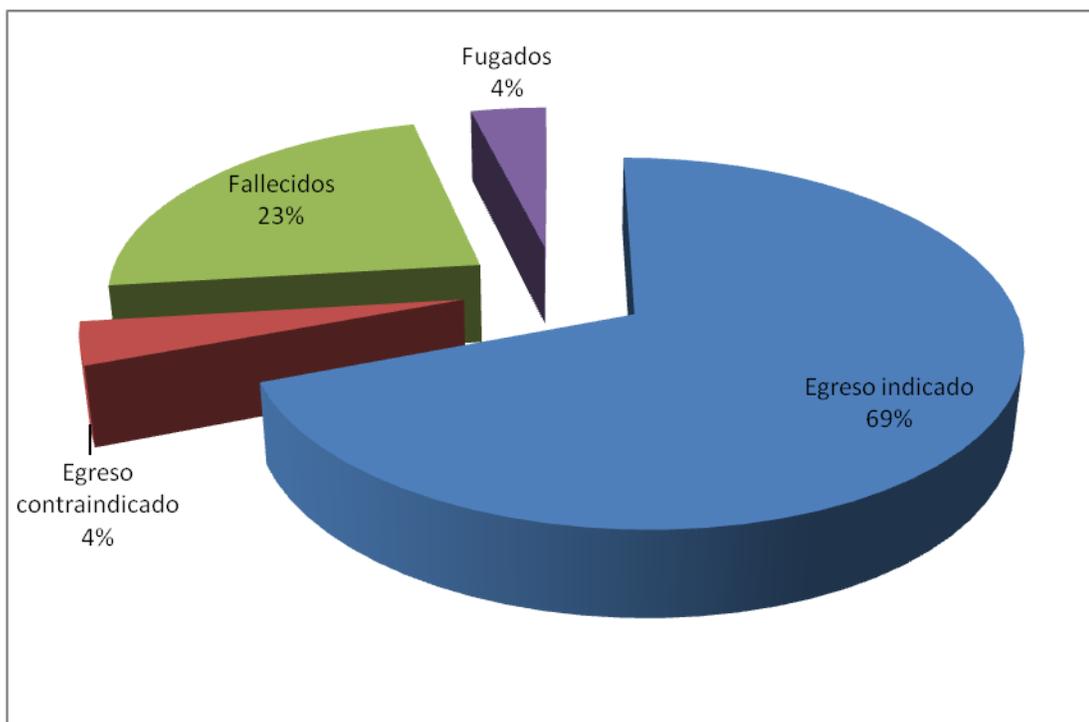


Tabla No. 19

Interacciones causantes de RNM's			
Medicamento	Efecto	No. de pacientes	%
Anfotericina B - furosemida	Hipokalemia inducida por anfotericina B, puede reducir las concentraciones plasmáticas de potasio.	1	1
Anfotericina B - Prednisona	Incremento de los efectos hipokalémicos de la terapia corticosteroide	3	3
Anfotericina B - Vancomicina	El uso concomitante de la vancomicina parenteral con otros fármacos nefrotóxicos puede ocasionar una nefrotoxicidad aditiva.	1	1
Furosemida - Prednisona	Incremento de los efectos hipokalémicos de la terapia corticosteroide	1	1
Vancomicina - Rifampicina	Presentan un antagonismo y reducen sus actividades bactericidas	1	1
Amikacina - Vancomicina	aumento de nefrotoxicidad	1	1
Rifampicina- Trimetoprim/Sulfametoxazol	Potenciación de la acción y toxicidad	9	8
Rifampicina- Isoniazida	Potenciación de la toxicidad	9	8
Rifampicina-Pirazinamida	Inhibición del efecto	7	6
Furosemida-Ranitidina	Riesgo de intoxicación	1	1
amikacina - furosemida	aumento de toxicidad	1	1

Itraconazol- ranitidina	Inhibición del efecto	3	3
Trimetoprim/ Sulfametoxazol-Acido fólico	Perdida de actividad terapeutica	1	1
Rifampicina-Dexametasona	Inhibición del efecto	2	2
Leche de Magnesia-Sulfato ferroso	Inhibición del efecto	1	1
Leche de Magnesia- Prednisona	Inhibición del efecto	1	1
Acetaminofen - isoniacida	efectos hepatotóxicos	8	7
Acetaminofen - rifampina	efectos hepatotóxicos	8	7
acetaminofen - efavirenz	efectos hepatotóxicos	10	9
Acetaminofen - nevirapina	efectos hepatotóxicos	5	4
Bemiparina - dexketoprofeno	aumento del riesgo hemorrágico	1	1
enalapril - dexketoprofeno	aumentan el deterioro de la función renal	1	1
Truvada - amikacina	aumento de toxicidad renal	1	1
Truvada - anfotericina B	aumento de toxicidad renal	20	17
Ganciclovir - Anfotericina B	aumento de la depresión de la médula ósea	1	1
Aciclovir - Anfotericina B	aumento de la depresión de la médula ósea	7	6
Bimalar - Anfotericina B	aumento de la depresión de la médula ósea	3	3
Rifampicina - efavirenz	disminuye las concentraciones plasmáticas del Efavirenz	8	7
TOTAL		116	100

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este trabajo tuvo como objetivo aportar más información sobre las indicaciones, formas de uso, reacciones adversas asociadas al uso de Anfotericina B y el desenlace de los pacientes tratados. Para ello se diseñó un estudio descriptivo que permitiera obtener un panorama representativo del escenario de uso de este compuesto y sus complicaciones.

Un total de 29 pacientes fueron identificados en los 6 meses del periodo bajo análisis del año 2011, de la cual se incluyeron a 26 pacientes en el estudio, excluyendo a 3 de ellos, ya que no cumplían con los criterios de inclusión. La edad promedio de los pacientes fue de 35 años (rango de 18 a 60 años) con predominio del sexo masculino (n = 22; 85%). Entre los pacientes destacó el antecedente de VIH/SIDA (88%). (Tabla 1) El mayor porcentaje de los pacientes provenía del departamento de Guatemala con un 31% y en un segundo lugar el departamento de Escuintla con un 23% de los pacientes. (Tabla 3)

La anfotericina B fue utilizada por diferentes tipos de micosis, siendo más frecuente la Criptococosis Cerebral (29%) que es una micosis de distribución mundial causada por una levadura encapsulada llamada *Cryptococcus neoformans*, documentada por Latex para Criptococo; el tratamiento para Criptococo diseminada (14%) y de Histoplasmosis diseminada (14%), completan las otras indicaciones iniciadas por hongos filamentosos, las que en conjunto engloban poco más de las mitad de los tratamientos (Tabla 5).

En 4 casos se utilizó anfotericina B para cubrir simultáneamente la sospecha de micosis sin especificar. (Tabla 5).

Ya que la tolerancia es muy variable para cada paciente, la dosificación de Anfotericina B debe ser individualizada y ajustada a las necesidades específicas de cada paciente. La duración promedio del tratamiento en los pacientes del estudio, fue de 13 días (rango de 4 a 14 días) esto indica que la mayor parte de los pacientes recibió el tratamiento completo. La dosis promedio utilizada en los pacientes del estudio fue de 40 mg/día (rango 30 - 45 mg). La dosis total diaria puede variar hasta 1.0 mg/kg/día, o hasta 1.5 mg/Kg en días alternos para las infecciones graves causadas por patógenos menos sensibles. La dosis total de anfotericina B administrada fue en promedio 510 mg. No se dispone de suficientes datos procedentes de ensayos clínicos adecuados para definir la dosis total y la duración del tratamiento necesaria para la erradicación de micosis específicas. Se desconoce la dosis óptima. (Agencia Española, n.d.)

Para disminuir los efectos adversos, se administró, acetaminofen y maleato de clorfeniramina media hora antes de la infusión del medicamento. Este es un procedimiento que se realiza en el Hospital Roosevelt, con todos los pacientes que reciben el tratamiento con anfotericina B, desde la primera dosis de prueba hasta el día 14 con la última dosis. En el caso de los pacientes que presentaron vómitos (6%) se administró dimenhidrinato media hora antes de la infusión de la anfotericina B, para disminuir o evitar náuseas y vómitos. Esta fue una nueva alternativa que se presentó para disminuir los efectos adversos; pero sólo se aplicó en los pacientes que presentaron náuseas y vómitos. El 9% de los pacientes presentó flebitis, de los cuales se presentó la alternativa de rotar los sitios I.V. durante el tratamiento con anfotericina B. (Tabla 8)

En 15% de los pacientes utilizó otro antifúngico antes de iniciar el tratamiento con anfotericina B (fluconazol), esto por Cándida esofágica; el 100% recibió otro antifúngico (Itraconazol/fluconazol), después del

tratamiento con anfotericina B, para consolidar el tratamiento de la patología que se estaba tratando, hasta ver la mejoría en la clínica del paciente y el aumento de sus CD4. El 31%, de los pacientes recibió otro antifúngico local durante el tratamiento por moniliasis oral. (ovulos de clotrimazol). (Tabla 7). El clotrimazol no se administra sistémicamente, y después de la aplicación tópica sobre la piel o vaginalmente las concentraciones plasmáticas son mínimas. Por vía vaginal, se absorbe entre el 5 y 10% de la dosis, pero las concentraciones plasmáticas son muy pequeñas. Debido a que el clotrimazol se fija a las mucosas oral y vaginal, se detectan concentraciones significativas del fármaco hasta 3 días después de su aplicación. (Vademecum, 2009)

Las pequeñas cantidades que se absorben son metabolizadas en el hígado y excretadas en la bilis. (Vademecum, 2009)

Durante la infusión del fármaco se presentaron reacciones adversas en los pacientes, siendo los escalofríos los más frecuentes (51%) y clasificado como Grado III de gravedad según la FDA y el CDC, ya que limita significativamente la capacidad para las actividades cotidianas a pesar de la terapia pues se caracteriza por episodio de temblores acompañados de palidez y sensación de frío; en segundo lugar se presentaron las fiebres con un 38%, los vómitos y las náuseas solamente se presentaron en el 3% de los pacientes. Estas reacciones adversas se clasificaron como grado II, ya que interfieren con la realización de ciertas actividades cotidianas, pero responde a la terapia sintomática o reposo. (Tabla 8). Estos efectos adversos se presentaron aún con la administración de la premedicación (acetaminofen + maleato de clorfeniramina) media hora antes, a todos los pacientes que recibían el tratamiento, para disminuir los efectos adversos causados por la anfotericina B.

Se desarrolló nefrotoxicidad en 7 de 26 tratamientos (35%) clasificándose como Grado II ya que interfiere con la realización de ciertas actividades cotidianas; en los cuales se contó con información de seguimiento de la función renal. La nefrotoxicidad fue observada en 4 pacientes con función renal previa normal (20%) y en tres pacientes con función renal previa anormal (15%). Se recomendó utilizar anfotericina B liposomal (siempre y cuando el hospital contara con este tratamiento), ya que las formulaciones lipídicas ofrecen, una menor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión y una importante disminución en la nefrotoxicidad. Otra opción fue disminuir la velocidad de infusión, para así disminuir también los efectos adversos.

La hipokalemia (potasemia $< 3,5$ mEq/dL) se presentó en 13 pacientes (65%) clasificada como Grado I ya que no interfiere con las actividades normales (Tabla 9). La mayoría de los pacientes VIH positivo incluyen en su esquema antirretroviral Truvada (Tenofovir + Emtricitabina), por lo tanto favorece al desarrollo de nefrotoxicidad. (Tabla 19) Se recomendó cambiar el esquema antirretroviral por otro esquema que no presentara efectos adversos nefrotóxicos, como Zidovudina + Lamivudina, según la situación del paciente y por conveniencia.

El 65% de los casos presentó una respuesta favorable al tratamiento, y el 35% de los pacientes presentó una respuesta no evaluable al tratamiento, ya que el paciente mostró un deterioro en su condición clínica y no se logró completar el tratamiento para observar la eficiencia del medicamento. Los 9 pacientes con una respuesta no evaluable recibieron otro antifúngico, luego de la anfotericina B. (Tabla 10)

En la tabla 14, se presentan los Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), en los pacientes que recibieron anfotericina B, y se

observa que el RNM que se presentó con más frecuencia fue el de Inseguridad no cuantitativa, pues el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento ya que se necesita un medicamento más seguro (por Ej. anfotericina B liposomal) para disminuir los factores de riesgo. Otro motivo fue la inseguridad de tomar al mismo tiempo medicamentos que interaccionan como la anfotericina B y el tenofovir que causan nefrotoxicidad.

En la tabla No. 12 se observan los resultados en cuanto al conocimiento y cumplimiento sobre medicamentos que tienen los pacientes de los Servicios Clínicos de la medicina Interna del Hospital Roosevelt y se observa que solamente el 8% de los pacientes conocen sobre su medicación, en el cumplimiento de medicación, solamente el 50% de los pacientes cumple con su medicación; esto se debe a la falta de interés, falta de información que existe muchas veces sobre las diferentes patologías así como el VIH. Otros factores que afectan en este tipo de pacientes son: la barrera lingüística, religión, cultura, etc.

El 44% de los pacientes manifestaron reacciones negativas a los medicamentos causadas principalmente por las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) como: náuseas, vómitos, escalofríos, flebitis, depresión, hipokalemia, etc. (Tabla 15)

El uso adecuado de la anfotericina B se observó en el 92% de los pacientes del estudio, hospitalizados en los Servicios Clínicos de la Medicina Interna del HR. Las dosis fueron correctas según el peso del paciente, así como el tiempo de infusión (4 horas anfotericina B convencional), y se administró la premedicación para disminuir los efectos adversos media hora antes de la infusión (acetaminofen y maleato de clorfeniramina).

Se realizaron 10 intervenciones Verbales, Farmacéutico – enfermería, debido al incumplimiento con la medicación de los pacientes; así como 6 intervenciones verbales, Farmacéutico – Médico; debido a las dosis incorrectas, interacciones, incumplimiento, tiempo inadecuado de la medicación. Una de las intervenciones que no fue aceptada, no se resolvió el problema, debido al poco interés que se tomó de parte del personal de enfermería al momento de la intervención.

La interacción que se presentó con más frecuencia fue entre Truvada, y Anfotericina B (17%), causando aumento de toxicidad renal, esto debido a que los pacientes VIH+ entre su esquema inicial de tratamiento incluyen Truvada, pero se pueden tomar otras opciones como se mencionó anteriormente, cambiar el esquema antirretroviral por otro que no cause estos efectos adversos, siempre y cuando sea para mejorar la calidad de vida del paciente.

No se demostró diferencia en las reacciones adversas al comparar a los pacientes VIH positivos y VIH negativos, ambos presentaron los mismos efectos adversos con la misma intensidad y la misma aceptación; aunque la incidencia de micosis sistémica es mayor en los pacientes VIH positivo.

10. CONCLUSIONES

- 10.1** Las Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) como las náuseas, vómitos, prurito; son el PRM que se presentó con más frecuencia (44%) en los pacientes.
- 10.2** La nefrotoxicidad fue observada en un 20% de los pacientes con función renal previa normal y en un 15% de los pacientes con función renal previa anormal.
- 10.3** Durante la infusión se presentaron los escalofríos en un 51% de los pacientes.
- 10.4** Entre los pacientes en estudio destacó el antecedente de VIH/SIDA (88%) y la Criptococosis cerebral con (29%).
- 10.5** El mayor porcentaje de los pacientes provenía del departamento de Guatemala con un 31%.
- 10.6** El 65% de los pacientes presentó hipokalemia, clasificada como Grado I según gravedad durante el tratamiento con anfotericina B.
- 10.7** El 73% de los pacientes en el estudio conoce poco de su medicación.
- 10.8** El 58% de los pacientes en el estudio recibe entre 8 y 14 medicamentos al mismo tiempo.
- 10.9** El 100% de los pacientes del estudio recibieron la premedicación (acetaminofen + maleato de clorfeniramina) media hora antes de la infusión para disminuir los efectos adversos causados por la anfotericina B.
- 10.10** En el 44% de los pacientes se manifestaron las Reacciones Negativas a la Medicación (RNM`s).

10.11 La respuesta al tratamiento con anfotericina B fue favorable para el 65% de los pacientes del estudio.

10.12 No se demostró diferencia en las reacciones adversas al comparar a los pacientes VIH positivos y VIH negativos, ambos presentaron los mismos efectos adversos con la misma intensidad y la misma aceptación del medicamento.

11. Recomendaciones

- 11.1** La adición de 1.200 a 1.600 unidades de heparina a la solución puede reducir el riesgo de tromboflebitis. (Lippincott, 2005)
- 11.2** Rotar regularmente los sitios I.V. para evitar una tromboflebitis.
- 11.3** Supervise los signos vitales cada 30 minutos por 4 horas durante la terapia inicial. La fiebre puede aparecer 1 a 2 horas después de que comenzó la infusión.
- 11.4** Observar la reacción aguda de la infusión de la primera-dosis que incluyen fiebre, escalofríos, hipotensión, náusea, vómitos, dolor de cabeza, disnea, y taquicardia; la reacción puede ocurrir en 1 a 3 horas.
- 11.5** Antieméticos, antihistamínicos, anti-piréticos y los corticoesteroides se pueden utilizar antes de la infusión para reducir el riesgo de reacciones adversas. (Lippincott, 2005)
- 11.6** No utilice ningún diluyente que contenga a un elemento bacteriostático, que puede hacer que la droga precipitarse.
- 11.7** Supervise en la toma y salida de la orina, reporte cambios en la apariencia o el volumen de la orina. Si la terapia se detiene con el primer signo de disfunción renal, en un año es usualmente reversible.
- 11.8** Obtenga los estudios de la función de hígado y de riñón dos a tres veces semanalmente. Si el nivel del BUN excede de 40 o la creatinina excede de 3, la droga se puede detener hasta que la función renal mejore, la droga también pueda detenerse si se elevan los niveles de la fosfatasa alcalina o los niveles de la bilirrubina. (Lippincott, 2005)

9. REFERENCIAS

- 9.1 Aguado García, J. (1996). *Forreras Rozman Medicina Interna*. Edición en CD-ROM. 13 edición. México: Editorial de Mosby-Doyma Libros, S.A.
- 9.2 Anfotericina B. Consultada en febrero de 2011. Disponible en: http://www.aidsinfo.nih.gov/drugsnew/DrugDetailSP.aspx?int_id=6&ClassID=6&TypeID=1
- 9.3 *AHFS Drug Information*. 2008.
- 9.4 Arias Zavala, R. y Barrientos Salazar, E. (2002). *Reacciones adversas a la anfotericina B en pacientes VIH (+) con diagnóstico de micosis sistémica*. Lima – Peru.
- 9.5 Boletín de farmacovigilancia. *Asociación Mexicana de Farmacovigilancia*. A.C. Edición 1. 2010. Consultada en marzo de 2011. Disponible en: www.farmacovigilancia.org.mx
- 9.6 Carrara, C. et al. 2004. *Reacciones Adversas a los Medicamentos en los Servicios de Emergencia Hospitalarios de la Ciudad de Corrientes*. Argentina.
- 9.7 Chen Chien Y., et al. (2006). *Resultados de tratamiento en pacientes que reciben terapia de la anfotericina B convencional*. Taiwán. Consultada en marzo de 2011. Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/content/57/6/1181.full>
- 9.8 Echevarría, J. et al. (2006). *Solución de rehidratación oral para prevenir nefrotoxicidad de la anfotericina B*. Lima, Perú. Consultada en enero de 2011. Disponible en: <http://www.ajtmh.org/cgi/reprint/75/6/1108>

- 9.9 Estebanez, P. (2005). *Medicina Humanitaria*. España: Ediciones Díaz de Santos.
- 9.10 FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS. (2005). Consultada en septiembre de 2010.
Disponible en:
http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T70.pdf
- 9.11 Farmacovigilancia. Consultada en marzo de 2011. Disponible en:
<http://mvz.unipaz.edu.co/textos/asspa/farmacovigilancia/farmacovigilancia.pdf>
- 9.12 Farmacovigilancia. Consultada en marzo de 2011. Disponible en:
<http://www.ub.edu/legmh/erefarma.htm>
- 9.13 Farmacovigilancia. Consultada en marzo de 2011. Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
- 9.14 Farmacovigilancia. Consultada en marzo de 2011. Disponible en:
http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/cenafim/unid_farma.htm
- 9.15 Flores, J. (2008). *Farmacología Humana*. 5ta edición. España: McGraw-Hill. Interamericana.
- 9.16 Goodman & Gilman. (2009). *Manual de Farmacología y Terapéutica*. México: McGraw-Hill. Interamericana.

- 9.17 Hernández P, G. et al. (2000). *Uso de anfotericina B en mezcla lipídica: ¿previene la toxicidad de la droga en pacientes críticos?* Rev. méd. Chile v.128 n.10 Santiago.
- 9.18 Histoplasmosis diseminada progresiva en pacientes con SIDA. Rev Cubana Med Trop v.48 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. (1996). Consultada en febrero de 2011. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S037507601996000300005&script=sci_arttext
- 9.19 Hoffmann, C., et al. (2005). *Medicina VIH*. Traductor Reyes-Terán, G. México
- 9.20 Isselbacher, K. et.al. (1994). *HARRISON. Principios de Medicina Interna*. 13ª. Edición. España. Mc-Graw Hill Interamericana. Volumen I.
- 9.21 Interacciones de drogas. Consultada en julio 2011. Disponible en: www.drug-interactions.com
- 9.22 Consensos de Granada. Consultada en julio del 2011. Disponible en: www.crf-rj.org.br
- 9.23 Interacciones medicamentosas. Consultada en julio 2011. Disponible en: www.smu.org.uy
- 9.24 Interacciones medicamentosas. Consultada en julio 2011. Disponible en: www.aidsinfo.nih.gov

- 9.25 Interacciones medicamentosas. Consultada en julio 2011. Disponible en: www.nlm.nih.gov
- 9.26 Kaplan, J., et al. (2003). Pautas para la prevención de infecciones oportunistas en personas con VIH o SIDA en América Latina y el Caribe.
- 9.27 Katzung, B. (2004). *Farmacología básica y clínica*. McGraw – Hill Companies, Inc. 9ª edición. Manual Moderno S.A. México.
- 9.28 Lepori. Miniatlas de Infectología
- 9.29 Lippincott, W. & W. (2005). *Nursing I.V. Drug Handbook*. 9th edition. Editorial Wolters Kluwer Health.
- 9.30 Manual Merck Edición del Centenario. 10 edición.
- 9.31 Martindale - Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 2ª Edición en español. Barcelona (2010).
- 9.32 Martínez, J., Albrecht, C. (1998). Sensibilidad al fluconazol y a la anfotericina B en cepas de *Cándida* provenientes de aislamientos clínicos. Hospital Nacional de Clínicas, Laboratorio Central, División Micología, Córdoba, Argentina.
- 9.33 Miniatlas Micosis Cutáneas.
- 9.34 Monografías Farmacéuticas. (1998). Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante.

- 9.35 Negroni, R; Robles, A. M; Arechavala, A; Taborda, A. (1991). *Histoplasmosis diseminada en pacientes con SIDA: su evolución y tratamiento*. Rev. Argent. micol; sept.-dic.
- 9.36 Pachón, J. et al. (2003). *La infección por el VIH: guía práctica*. 2da edición. España: Gráficas Monterreina S.A.
- 9.37 Quinteros, R. et al. (2007). Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile.
- 9.38 Recomendaciones para el tratamiento y profilaxis de las infecciones oportunistas y otras enfermedades relacionadas en pacientes HIV+. Comisión de SIDA-SADI (2008).
- 9.39 Rodés, J. Guardia, J. (1997) *Medicina Interna*. Español. PDF Interactivo. Masson Multimedia. Editado por: ELSEVIER-MASSON. 1era Edición.
- 9.40 Rodríguez Carranza, R. (2005). *Vam Vademecum académico de medicamentos*. 4ta edición. México. Editorial McGraw-Hill.
- 9.41 Sancho González, M. (2001). Anfotericina B: infusión continua frente a infusión rápida. Revista Electrónica de Medicina Intensiva Artículo nº 86. Vol 1 nº 3. Consultada en enero de 2011. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2001/03/REMI0086.htm>
- 9.42 *Stockley's Drug Interactions*. 8va edición.

- 9.43 Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. III parte: Anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas. Rev. chil. infectol. v.21 n.4 Santiago dic. (2004).
- 9.44 USP DI. (2001). *Drug Information for the Health Care Professional*. Thomson Micromedex. Vol 1
- 9.45 Vademecum Farmacéutico. (1999). 8va edición. Rezza editores S.A.
- 9.46 Velasco, A. et al. (2005). *Farmacología Básica y Clínica*. 17 Edición. España: Editorial Médica Panamericana.
- 9.47 Vidal 2002. *Le Dictionnaire*. Editorial Vidal. 78 edición.