

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



**FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES ADULTOS QUE RECIBEN
ANFOTERICINA B, EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL ROOSEVELT.**

Gabriela Jasmira Rodas de León

Química Farmacéutica

Guatemala, Noviembre de 2014.

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a saint, likely St. Charles, seated and holding a book. Above him is a golden mitre. To the left is a golden castle tower, and to the right is a golden lion rampant. Below the central figure is a knight on a white horse, holding a lance. The background is a landscape with green hills and a blue sky. The seal is surrounded by a grey border containing the Latin motto: "CETERAS QUAE BIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER".

**FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES ADULTOS QUE RECIBEN
ANFOTERICINA B, EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL ROOSEVELT.**

Informe de Tesis

Presentado por:

Gabriela Jasmira Rodas de León

Para optar al título de
Química Farmacéutica

Guatemala, Noviembre de 2014.

JUNTA DIRECTIVA

Óscar Manuel Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal III
Br. Lourdes Virginia Nuñez Portales	Vocal IV
Br. Julio Alberto Ramos Paz	Vocal V

DEDICATORIAS

A Dios: Por la fortaleza, sabiduría e infinito amor hacia mí, por demostrarme que a pesar de las adversidades jamás estuve sola.

A mi madre: Por ser mi ejemplo de superación y esfuerzo, por haberme educado y dado lo mejor, este triunfo es de usted también.

A mis abuelos: (QEPD) que desde el cielo se que celebran mi logro.

A sobrina: Por alegrar mi existencia con su inteligencia e inocencia.

A toda mi familia: Hermana, tías, tíos, primos y primas por ser parte importante de mi crecimiento personal.

A mi novio: Por su amor, apoyo y motivación para obtener éste logro.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por permitirme alcanzar este logro y bendecirme cada día.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala: Por permitirme ser parte de tan prestigiosa casa de estudios y formarme profesionalmente.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia: Por brindarme los conocimientos científicos que me permitirán desarrollar mi carrera moral y éticamente.

A mis docentes: Por haber contribuido con su amplia experiencia a enriquecer mis conocimientos.

A mis asesores y coasesora: Licda. Ericka Borror, Dr. Carlos Mejía, Lic. Julio Chinchilla y Licda. Raquel Pérez, por su guía, tiempo, accesibilidad y apoyo incondicional hacia la realización de esta investigación.

A mi revisora: Licda. Eleonora Gaitán por los conocimientos compartidos, accesibilidad y motivación hacia la culminación de este logro.

Al Hospital Roosevelt: Por haberme permitido realizar la presente investigación.

A la Clínica de Enfermedades Infecciosas: Por haberme dado el privilegio de realizar el Ejercicio Profesional Supervisado (EPS), por haberme hecho sentir parte importante de tan distinguida institución, por los conocimientos adquiridos para hacer de mi una persona más humana y profesional a tan noble labor.

A mis amigas y amigos: Por su amistad sincera, por celebrar los triunfos y sufrir los fracasos a mi lado.

INDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	4
3.1. Farmacovigilancia.	4
3.1.1. Definición.	4
3.1.2. Antecedentes históricos.	5
3.1.3. Objetivos de la farmacovigilancia.	5
3.1.4. Importancia de la farmacovigilancia.	7
3.1.4.1. Desarrollo de nuevos fármacos.	7
3.1.5. Notificación espontánea.	8
3.1.6. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM).	9
3.1.6.1. Clasificación de reacciones adversas propuesta por Rawlins y Thompson.	10
3.1.6.2. RAM de tipo A (dependientes de la dosis).	10
3.1.6.3. RAM tipo B (independientes de la dosis).	11
3.1.7. Clasificación de las reacciones adversas de acuerdo a la gravedad. ...	13
3.1.7.1. Leves (grado I).	13
3.1.7.2. Moderadas (grado II).	13
3.1.7.3. Graves (grado III).	13
3.1.7.4. Letales (grado IV).	13
3.1.8. Causalidad de las reacciones adversas.	14
3.1.8.1. Definida.	14
3.1.8.2. Probable.	14

3.1.8.3. Posible.	14
3.1.8.4. Dudosa.	14
3.2. Situaciones clínicas de inmunocompromiso.	15
3.3. Micosis.	15
3.3.1. Micosis sistémicas.	15
3.3.2. Criptococosis.	17
3.3.3. Aspergilosis.	21
3.3.4. Histoplasmosis.	23
3.3.5. Candidiasis sistémica.	26
3.3.6. Coccidioidomicosis.	28
3.4. Características generales de la anfotericina B.	33
3.4.1. Estructura química.	33
3.4.2. Espectro de acción.	34
3.4.3. Mecanismo de acción.	35
3.4.4. Farmacocinética.	36
3.4.5. Estabilidad de la anfotericina B.	38
3.4.6. Reacciones adversas asociadas a anfotericina B.	39
3.4.7. Medicina profiláctica.	41
3.4.8. Reconstitución, dilución y tiempo de infusión.	41
3.4.9. Interacciones farmacológicas.	42
3.4.10. Trabajos realizados en Guatemala acerca de Farmacovigilancia.	43
4. JUSTIFICACIÓN	45
5. OBJETIVOS	46
6. HIPÓTESIS	47
7. MATERIALES Y MÉTODOS	48

8. RESULTADOS	56
9. DISCUSIÓN	63
10. CONCLUSIONES.....	69
11. RECOMENDACIONES	71
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
13. ANEXOS	76
Anexo 1. Cuestionario pre-capacitación dirigido a médicos.....	76
Anexo 2. Cuestionario pre-capacitación dirigido a enfermería.....	77
Anexo 3. Cuestionario post-capacitación dirigido a médicos.	78
Anexo 4. Cuestionario post-capacitación dirigido a enfermería.	79
Anexo 5. Ficha de registro de datos.	80
Anexo 6. Tamaño de muestra (Auxiliares de Enfermería).	81
Anexo 7. Tablas de muestreo (personal de salud).	81
Anexo 8. Nivel de conocimientos del personal de salud.	82
Anexo 9. Prueba estadística de T a personal de salud.....	84
Anexo 10. Tabla de registro de RAM´s por anfotericina B.....	86
Anexo 11. Prueba estadística de T a pacientes.....	87
Anexo 12. Trifoliar de anfotericina B.....	88
Anexo 13. Boleta de Notificación Espontánea.....	90
Anexo 14. Consentimiento informado del estudio.....	91

1. RESUMEN

El objetivo principal de la investigación fue comprobar a través de la capacitación y educación al personal de salud como parte de la farmacovigilancia, la disminución de los efectos adversos en los pacientes con tratamiento de anfotericina B, en los servicios de Medicina Interna (Medicina A, B, C, D y E) del Hospital Roosevelt.

En la capacitación relacionada al uso, dosis, efectos adversos de anfotericina B participaron 15 Médicos Residentes, 15 Estudiantes Internos, 10 Enfermeras Profesionales y 41 Auxiliares de Enfermería. La información para determinar la severidad de las reacciones adversas asociadas al medicamento (RAM's) en estudio, se recolectó a través de resultados de pruebas de laboratorio en la ficha de registro de dos grupos de pacientes con tratamiento de anfotericina B, el grupo A conformado por 20 pacientes previos a la capacitación y el grupo B por 20 pacientes posteriores a la capacitación. Se determinó que la severidad de RAM's asociados al uso de anfotericina B para el grupo A, 40% se ubicó en nivel grave, 35% en moderado, 15% en potencialmente riesgoso y 10% en leve; situación que para el grupo B posicionó al 5% en nivel potencialmente riesgoso, 10% en grave, 25% en leve y 60% en moderado, lo que demostró mejoría en la respuesta terapéutica del paciente y evolución positiva en la actitud del personal de salud involucrado. De acuerdo a la evaluación realizada al personal médico, se observó que no mejoró significativamente, ya que la mayoría mantuvo el nivel de conocimientos por arriba de lo aceptable y algunos otros mejoraron. Por el contrario el personal de enfermería reflejó deficiencia de conocimientos, no evidenciando mejoría a pesar de la capacitación, demostrándose que es el personal menos capacitado actualmente dentro del hospital. En relación a los hallazgos clínicos encontrados antes y después de la capacitación se determinó: Aumento de BUN y creatinina grave, hiponatremia e hipokalemia moderada, anemia grave y trombocitopenia moderada para el grupo A, así mismo aumento de BUN moderado, hipokalemia leve y anemia moderada en el grupo B, dándose seguimiento y monitoreo hasta el egreso del paciente.

Descriptivamente se concluyó que, si el personal de salud posee conocimientos sobre la correcta administración de anfotericina B, se reflejará con la disminución de efectos adversos, ya que el grupo B a cargo del personal que recibió capacitación y adiestramiento, presentó menos severidad de reacciones adversas en comparación con el grupo A que no tuvo capacitación.

2. INTRODUCCIÓN

El uso de anfotericina B, se ha incrementado actualmente, ya que las infecciones micóticas sistémicas han aumentado de igual forma, debido a que la población de pacientes inmunocomprometidos e inmunosuprimidos son los más vulnerables a padecerlas por factores como: Uso de medicamentos inmunosupresores para contrarrestar el rechazo de órganos trasplantados, así mismo por la utilización de medicamentos citotóxicos en enfermedades de tipo cancerígenas y enfermedades inmunológicas como el VIH/Sida.

La anfotericina B, se ha convertido en el Hospital Roosevelt, como el fármaco de elección para el tratamiento de micosis invasivas mortales como: Histoplasmosis, criptococosis, coccidioidomicosis, aspergilosis, mucormicosis, blastomicosis y candidiasis sistémica; sin embargo debe considerarse que la administración de este medicamento trae consigo una serie de reacciones adversas, que hace necesario la implementación del seguimiento terapéutico a través de la farmacovigilancia, por medio de la actualización de conocimientos sobre el uso correcto de la anfotericina B.

Las principales reacciones adversas crónicas derivadas del uso de anfotericina B, son nefrotoxicidad, mielotoxicidad y desequilibrios hidroelectrolíticos, así mismo las agudas son aquellas dependientes de la dosis, frecuencia y tiempo de infusión del fármaco; factores importantes que pueden comprometer o agravar la condición clínica del paciente, razón por la cual se requiere la intervención y vigilancia del Químico Farmacéutico, con la identificación, prevención (capacitación) y resolución de problemas relacionados con el uso de la anfotericina B, a través de la farmacovigilancia, lo que se traduce en el incremento de la seguridad del tratamiento, así como la eficacia y disminución de efectos adversos del mismo, ya que la detección oportuna de complicaciones a través de la prevención mejoran la calidad de vida del paciente.

Debe considerarse que el empleo de anfotericina B, trae consigo alteraciones hematológicas, renales, cardíacas, entre otras, algunas de ellas causadas por uso inadecuado del medicamento hace necesario el monitoreo y evaluación de los pacientes a lo largo del tratamiento. A través de análisis prospectivo, se identificaron efectos adversos por el tratamiento en estudio, en base a estadísticas obtenidas de los pacientes (fichas de registro), así mismo al personal médico y de enfermería (cuestionarios de conocimientos) responsables de la prescripción y administración de medicamentos, brindando capacitación sobre el uso adecuado de anfotericina B, identificación, prevención y notificación de reacciones adversas medicamentosas (RAM's), proporcionando material de apoyo (trifoliales e información vía correo electrónico).

3. ANTECEDENTES

3.1. Farmacovigilancia.

3.1.1. Definición.

Es una disciplina de reciente consolidación, con una interesante variación de los conceptos y definiciones, derivada de la experiencia acumulada, la evolución e intensificación de la investigación clínica y sin duda de los intereses de los actores involucrados. La Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia editada por el centro colaborador de la OMS en 2001, establece que la farmacovigilancia se ocupa de la "detección, la evaluación y la prevención de los riesgos asociados a los medicamentos una vez comercializados". La definición fue ampliada en el año 2002, considerando la farmacovigilancia como "La ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos" (MSPAS. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2002).

Farmacovigilancia se define como el conjunto de actividades, procedimientos y métodos orientados a la detección, notificación, registro y evaluación de las reacciones adversas los medicamentos (RAM's) que se dispensan con o sin prescripción médica, para determinar su frecuencia, su intensidad, su relación de causalidad, con el objetivo último de su prevención (Amariles, P. et al., 2011). De otra manera, se puede definir también como "el conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamentos en la etapa de su comercialización y se encarga de la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos, de las reacciones adversas o cualquier problema relacionado con los

medicamentos, como también de promover el uso seguro y adecuado de los medicamentos” (WHO. World Health Organization.).

3.1.2. Antecedentes históricos.

La historia internacional de la farmacovigilancia comenzó hace más de treinta años, cuando la vigésima Asamblea Mundial de la Salud acordó una resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las reacciones adversas de los medicamentos. Esta resolución fue la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS. En este momento, más de cincuenta países participan en este programa (MSPAS. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2002). Los cambios del mundo de hoy reclaman nuestra atención, requieren una reacción adecuada y surgen nuevas preguntas sobre el seguimiento de la eficacia y seguridad de los medicamentos. En 1,998 se crea en Guatemala el Programa Nacional de Farmacovigilancia el cual tiene respaldo legal por medio del Acuerdo Gubernativo Número 712-99 en año de 1,999 (MSPAS. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 1999).

Coordinado por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social del país, encargado de integrar las actividades de los servicios públicos y privados de salud para recabar y elaborar información sobre eficacia y efectividad clínica, reacciones adversas, conveniencia y seguridad de los medicamentos, programa en el cual están obligados a colaborar médicos, odontólogos, veterinarios, farmacéuticos y enfermeras (MSPAS. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2002).

3.1.3. Objetivos de la farmacovigilancia.

Se tiene como objetivo principal en la farmacovigilancia al uso seguro y racional de los medicamentos, supervisando y evaluando permanentemente

sus riesgos; se ocupa de la detección, evaluación y prevención de riesgos asociados a medicamentos una vez comercializados (Amariles, P. et al., 2011).

Teniendo como objetivos específicos los siguientes:

- Detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas en el momento.
- Detección de aumento en la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- Identificaciones de factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.
- Estimación de los aspectos cuantitativos de la relación riesgo/beneficio y difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de los medicamentos.

Los objetivos finales de la farmacovigilancia son:

- Uso racional y seguro de los medicamentos.
- Evaluación y comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados.
- Educación a los profesionales de la salud y a los pacientes.
- La información confiable y válida para los pacientes (Amariles, P. et al., 2011).

3.1.4. Importancia de la farmacovigilancia.

La farmacovigilancia, designa los procesos necesarios para evaluar y controlar las reacciones adversas a los medicamentos, como elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, práctica clínica y los programas de salud pública sean eficaces y eficientes a pesar de las limitaciones que se tiene en el área de salud (Tellez & López, 2011).

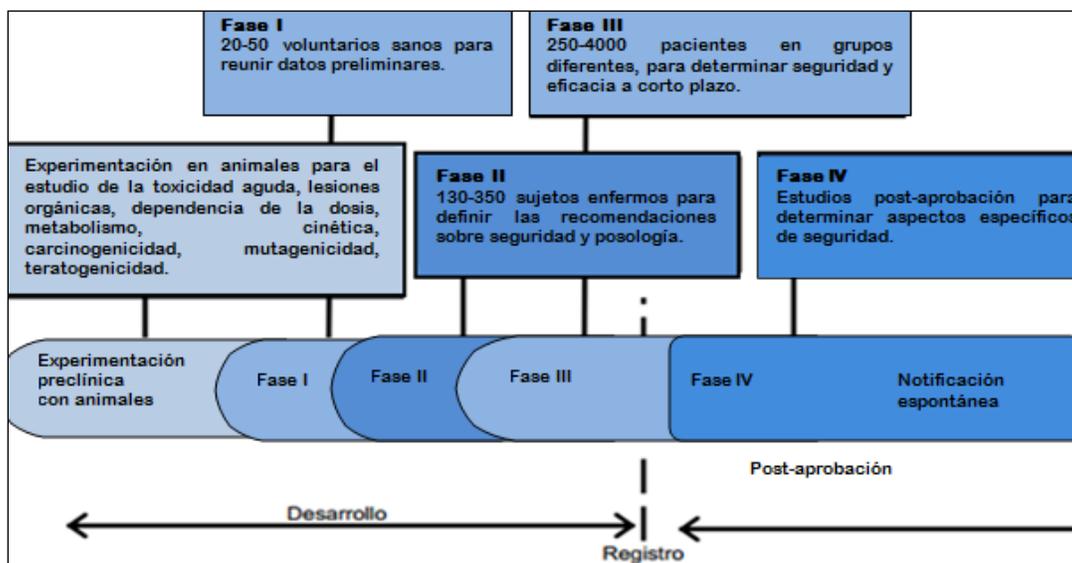
3.1.4.1. Desarrollo de nuevos fármacos.

Las etapas que requiere el desarrollo clínico de un medicamento, es una serie de pasos trascendentales y definitivos para comercializar un fármaco (ver figura 1). Toda vez un medicamento se comercialice, se convierte legalmente en un producto de consumo humano (Figueras, Díaz, & Navarro, 2011).

Es común que al momento de comercializar el producto, solo se haya demostrado parcialmente o a corto plazo la eficacia y seguridad del medicamento, ya que el número de personas en los que se ha estudiado es relativamente pequeño para el impacto que tendrá su uso al público en general (Amariles, P. et al., 2011).

Razón por la cual es imprescindible controlar dicha seguridad y eficacia desde una perspectiva real en las personas que empiecen a utilizar estos medicamentos. Como se sabe existen ciertas poblaciones vulnerables ante la utilización de medicamentos (niños, ancianos y mujeres embarazadas) en quienes se ha probado poco clínicamente o no existe evidencia de seguridad en su uso, además que se conoce poco acerca de interacciones con otros medicamentos o alimentos, factores y situaciones que no se exponen hasta años después de comercializarse el producto.

Figura 1. Desarrollo clínico de nuevos medicamentos.



Fuente: Experiencia y entrenamiento en la autorización de ensayos clínicos (Orta, 2010).

3.1.5. Notificación espontánea.

Para prevenir o reducir los efectos nocivos en el paciente por la administración de medicamentos, es fundamental la utilización de mecanismos que permitan evaluar y dar seguimiento en farmacovigilancia sobre las reacciones derivadas del uso de fármacos, basado en la comunicación continua del equipo de salud y recopilación de datos a través de la notificación espontánea de sospechas o reacciones adversas confirmadas, debido al uso de medicamentos. La notificación espontánea representa el sistema más conocido internacionalmente en cuanto a la detección, cuantificación, tipificación y evaluación de dichos eventos a través del seguimiento que el equipo de farmacovigilancia realiza en los diferentes centros hospitalarios (Figueras, Díaz, & Navarro, 2011).

Las reacciones adversas medicamentosas producen frecuentemente signos y síntomas, en algunos casos difíciles de diferenciar de la patología base que padece el paciente, por lo que, aunque se realice una notificación de sospecha no debe descartarse la posibilidad de que dicha manifestación

clínica sea causada por la enfermedad y no por algún medicamento en particular que se le esté administrando. La notificación espontánea es una herramienta sencilla y de carácter universal, de información estadística con relación al número de casos notificados por el uso de medicamentos de todo tipo. Aporta valiosa información relacionada a factores de riesgo asociado a interacciones medicamentosas, por lo que es a partir de diversas notificaciones espontáneas, se genera la necesidad de estudios más específicos y definitivos (Figueras, Díaz, & Navarro, 2011). La boleta amarilla, para notificación espontánea de sospecha de reacción adversa y problemas relacionado con medicamentos (hoja amarilla), es un instrumento internacional (ver anexos) fácil de llenar permite al profesional de la salud notificar reacciones adversas a los medicamentos. La notificación debe contener cierta información para ser aprobada, todos los datos son de carácter confidencial, se requiere datos del paciente, información sobre los medicamentos y datos del notificador.

3.1.6. Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM).

Una reacción adversa es todo efecto indeseado o nocivo, que aparece a dosis normales, para medicamentos utilizados con fine diagnósticos o terapéuticos, o debido a la modificación de una función fisiológica. Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) es una respuesta a un producto médico, que es nociva y no intencionada. (WHO. World Health Organization.). Se define como reacción adversa producida por un medicamento a «cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad» (Amariles, P. et al., 2011).

Se considera que los términos «reacción adversa», «efecto indeseable» y «enfermedad iatrogénica» son equivalentes y responden a la definición anterior. Sin embargo, se emplean muchos términos que no son totalmente

equivalentes y hay confusión en las publicaciones en todos los idiomas. Así, se habla a veces de «side effects», «secondary effects», «adverse reactions», «untoward reactions», «unwanted reactions», «drug-induced diseases», «iatrogenic diseases», etc. Esta multitud de términos, a menudo mal utilizados en el idioma inglés da lugar casi siempre a una mala utilización e interpretación también en el español (Pittman, 2010).

3.1.6.1. Clasificación de reacciones adversas propuesta por Rawlins y Thompson.

Como todas, esta clasificación tiene sus inconvenientes, a pesar de que es útil para describir los principales mecanismos productores, no tiene mucha aplicabilidad clínica y epidemiológica; además algunos efectos de importancia clínica y sanitaria, como por ejemplo los efectos teratógenos, son difíciles de ubicar en ella (Pittman, 2010). Por eso en general en la actualidad se acepta la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson, como la más adecuada. Según estos autores, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de tipo A) y las que son efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B) (Thompson & Rawlins, 2009).

3.1.6.2. RAM de tipo A (dependientes de la dosis).

Las reacciones de tipo A son las desencadenadas por los efectos aumentados o exagerados de un fármaco administrado. Son consecuencia de la propia acción farmacológica de un medicamento y por tanto, dependen de la dosis y son predecibles (Pittman, 2010). Comprenden alrededor del 80% de todas las RAM's. Generalmente no revisten gravedad y habitualmente son de baja mortalidad. Dentro de este grupo se encuentran:

- *RAM por sobredosis o toxicidad:* Se relacionan directamente con la acción terapéutica primaria. Por ejemplo, la hemorragia que se puede desencadenar con los anticoagulantes, o la bradicardia que producen los β bloqueantes, etc.
- *RAM por efecto colateral:* Se relaciona con la acción terapéutica primaria, pero en un sitio diferente al blanco primario de acción, cuya aparición resulta indeseable en el curso de la aplicación. Por ejemplo, la hemorragia digestiva que se puede desencadenar en el curso del tratamiento con ASA (aspirina).
- *RAM por efecto secundario:* Es una consecuencia de la acción terapéutica del fármaco pero no forma parte inherente de ella, por ejemplo la hipopotasemia que aparece durante el tratamiento con determinados diuréticos, etc. (Thompson & Rawlins, 2009).

3.1.6.3. RAM tipo B (independientes de la dosis).

Las reacciones tipo B se caracterizan por no estar relacionadas con la acción farmacológica y ser imprevisibles, solo aparecen de forma anómala y rara. Son independientes de la dosis del medicamento, incluso pueden aparecer con dosis subterapéuticas. Tienen una baja incidencia aunque suelen ser más graves que las anteriores, representando el 10-20% de las RAM (Kane, Ouslander, & Abrass, 2010). Pueden deberse a variantes inmunoalérgicas o farmacogenéticas del paciente. En este grupo se encuentran:

- *Reacción idiosincrásica:* Son respuestas anormales sin relación con la dosis, cualitativamente diferente a los efectos farmacológicos sin que medie algún mecanismo inmunológico y en general obedecen a un condicionamiento genético. Este condicionante puede producir

alteraciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, base de las reacciones adversas idiosincrásicas (Thompson & Rawlins, 2009).

- *Alteraciones farmacocinéticas:* Este condicionante genético determina un polimorfismo en algunos procesos de metabolización, que puede determinar una mayor incidencia de reacciones adversas (Pittman, 2010). Los casos más típicos se deben a modificaciones farmacocinéticas.
- *Alteraciones farmacodinámicas:* En otras ocasiones estas no se deben a una modificación del metabolismo, sino a otros aspectos que también alteran la respuesta a fármacos (Pittman, 2010). Diversas características peculiares de los órganos diana producen respuestas.
- *Reacciones de intolerancia o hipersensibilidad:* Se produce una reacción anormal en intensidad con una dosis mínima del medicamento, en ocasiones puede estar condicionada por una enfermedad intercurrente (Thompson & Rawlins, 2009).

Tabla 1: Clasificación de las reacciones adversas según Rawlins y Thompson

ASPECTO	A	B
Predecible	Si	No
Mecanismo	Conocido	Desconocido
Relacionado a la dosis	Si	No
Incidencia	Elevada	Baja
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Omitir el fármaco

Fuente: Mecanismo de las reacciones adversas. (Thompson & Rawlins, 2009).

3.1.7. Clasificación de las reacciones adversas de acuerdo a la gravedad.

3.1.7.1. Leves (grado I).

Aquellas que no alteran el régimen terapéutico, autolimitadas y de resolución espontánea en lapso de horas o días (Kane, Ouslander, & Abrass, 2010).

3.1.7.2. Moderadas (grado II).

Aquellas que sin amenazar la vida del paciente (por ej. Convulsión, hepatitis, o distonía), provocan hospitalización, atención en servicios de urgencia o baja laboral, alteran el régimen terapéutico provocando modificaciones en la dosis o intervalos con intervenciones de control sintomático, suspensión temporal o definitiva del fármaco (Kane, Ouslander, & Abrass, 2010).

3.1.7.3. Graves (grado III).

Amenazan directamente la vida del paciente (por ej., tromboembolia pulmonar, agranulocitosis, shock anafiláctico o insuficiencia renal aguda). Demandan suspender el medicamento causante, tratamiento específico para su control, hospitalización o prolongación de la misma. Son de comunicación y notificación obligatoria (Kane, Ouslander, & Abrass, 2010).

3.1.7.4. Letales (grado IV).

Contribuyen directamente o indirectamente a la muerte del paciente. Son de comunicación y notificación obligatoria (Kane, Ouslander, & Abrass, 2010).

3.1.8. Causalidad de las reacciones adversas.

3.1.8.1. Definida.

El evento clínico adverso que incluye alteraciones de resultados de laboratorio sigue una secuencia temporal, reaparece al repetir la exposición o puede ser explicable farmacológicamente y desaparece al suspender el medicamento, no hay relación alternativa causal, no puede ser explicado por la enfermedad, otros medicamentos o productos químicos (Laporte, 2011).

3.1.8.2. Probable.

El evento clínico adverso que incluye alteraciones de resultados de laboratorio sigue una secuencia temporal razonable mejora al suspender el medicamento, no hay relación alternativa causal de esa reacción o es improbable que sea atribuida a la enfermedad, otros medicamentos o químicos (Laporte, 2011).

3.1.8.3. Posible.

El evento clínico adverso que incluye alteraciones de resultados de laboratorio sigue una secuencia temporal razonable, sigue un patrón de respuesta conocida, que improbablemente podría haber sido producida por el estado clínico del paciente o por otros modos de terapia administrados al paciente (Laporte, 2011).

3.1.8.4. Dudosa.

El evento clínico adverso que incluye alteraciones de resultados de laboratorio, sigue una secuencia temporal razonable que podría haber sido producida por el estado clínico del paciente o por otros modos de terapia administrados al paciente (Laporte, 2011).

3.2. Situaciones clínicas de inmunocompromiso.

El déficit inmunitario se clasifica en primario (congénito) o secundario (adquirido). Las inmunodeficiencias primarias se deben mayoritariamente a la presencia de genes defectuosos que afectan negativamente al desarrollo del sistema inmune (Longo, D. et al., 2012). Las secundarias en individuos inmunológicamente normales que como consecuencia de un determinado incidente ya sea por exposición a agentes inmunosupresores, físicos, químicos o biológicos, padecen la inhibición de mecanismos secundarios inmunitarios, siendo una respuesta más rápida e intensa y de larga duración de forma reversible o irreversible (Rozman, 2014).

3.3. Micosis.

Son llamadas micosis a patologías producidas por la invasión de hongos en el cuerpo (Merck & Co. Inc., 2010). En general las micosis se dividen en cutáneas o superficiales y de tipo sistémica o profunda, siendo ésta última clasificación la de mayor importancia en la clínica hospitalaria debido a que se requiere tratamiento farmacológico de tipo intrahospitalario (Martindale., 2012).

3.3.1. Micosis sistémicas.

Las infecciones micóticas sistémicas o profundas, son infecciones por hongos cuya puerta de entrada al cuerpo es habitualmente un sitio profundo como mucosas o un órgano interno como el pulmón, tracto gastrointestinal o los senos paranasales, cuyo mecanismo de diseminación es por vía linfohemática, con afección uni o multi parenquimatosa (Rozman, 2014). Las infecciones sistémicas se clasifican (ver tabla 2) de acuerdo a la capacidad infectiva del hongo en dos grupos:

- Micosis sistémicas por hongos verdaderos (patógenos primarios).

- Micosis sistémicas oportunistas.

Tabla 2. Clasificación de las micosis sistémicas

<ul style="list-style-type: none"> • Micosis sistémicas por hongos patógenos verdaderos. <ul style="list-style-type: none"> ○ Paracoccidioidomicosis ○ Histoplasmosis ○ Coccidioidomicosis ○ Blastomicosis norteamericana • Micosis sistémicas oportunistas <ul style="list-style-type: none"> ○ Por hongos levaduriformes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Candidiasis ▪ Criptococosis ▪ Geotricosis ▪ Neumocistosis ○ Por hongos mohos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aspergilosis ▪ Zigomicosis ▪ Feohifomicosis ▪ Hialohifomicosis
--

Fuente: Infecciones por hongos: Un reto diagnóstico y terapéutico. (Gómez, 2011).

Las micosis sistémicas por patógenos verdaderos son en general producidas por hongos dimorfos, lo que significa que el microorganismo puede tener dos formas: mohos (con hifas septadas y conidias) y otra forma habitualmente de levadura (en tejidos vivos), y producen infección en huéspedes con situación inmunológica normal. El contacto inicial suele producirse por inhalación del hongo y ocasiona síntomas respiratorios. Las manifestaciones clínicas iniciales pueden variar según el estado subyacente del huésped y muchas se desarrollan en presencia de un estado de inmunodeficiencia. La mayor parte de las infecciones se resuelven y deja en los pacientes una intensa inmunidad específica. Las micosis sistémicas producidas por hongos verdaderos son: Coccidioidomicosis, histoplasmosis y blastomicosis (Gómez, 2010).

Las micosis sistémicas oportunistas afectan a pacientes que padecen enfermedades graves como VIH/Sida, así mismo aquellos que presentan neutropenia asociada con una enfermedad maligna o que son sometidos a trasplante de órganos o cirugía extensa (García, C. y Carratalá, J., 2012). Las micosis oportunistas más importantes observadas en los seres humanos son la candidiasis profunda, aspergilosis diseminada y criptococosis. Las manifestaciones clínicas de las micosis sistémicas oportunistas también son variables dependiendo del sitio de entrada del microorganismo, de la enfermedad subyacente y del sistema inmunológico.

3.3.2. Criptococosis.

El género *Cryptococcus* comprende 19 especies de hongos levaduriformes encapsulados. Hay dos agentes patógenos: *Cryptococcus neoformans* y *C. gattii* que se consideran causantes de micosis oportunistas, se puede presentar en forma aguda, subaguda o crónica. Las manifestaciones clínicas son polimórficas dependiendo en muchos casos del grado de inmunosupresión del paciente. En la mayoría de los casos la infección es pulmonar primaria y se disemina principalmente hacia el sistema nervioso central, huesos y piel. En pocos casos se describen infecciones cutáneas primarias. Las infecciones producidas por otras especies del género, son extremadamente raras (Bonifaz, 2012).

- **Agente Causal:** En la naturaleza, el *C. neoformans* ha sido aislado a partir de áreas habitadas por aves, las cuales no se ven infectadas. Sustratos ricos en guano de aves son el medio apropiado para el desarrollo de este organismo. *C. gattii* por otro lado, ha sido aislado de áreas con bosques de eucaliptos. En ambientes con climas tropicales y subtropicales aumenta la frecuencia de esta variedad (Bonifaz, 2012).

- **Vía de infección:** La infección se produce por vía inhalatoria, siendo subclínica y transitoria. Si el número de microorganismos inhalados es considerable puede iniciarse una infección pulmonar crónica y transmitir el hongo a otros sitios anatómicos involucrando fundamentalmente áreas cutáneas, mucosas y meníngea. Además la criptococosis puede ocurrir como una complicación de otras enfermedades en pacientes debilitados y transformarse rápidamente en sistémica. Esto está especialmente documentado en pacientes con VIH/Sida, cáncer, tratamientos prolongados con corticoides, etc. (Spicer, 2012).

- **Formas clínicas:** Las manifestaciones más severas de la micosis y su frecuencia están asociadas a una seria deficiencia inmunitaria local o sistémica del paciente. Por consiguiente la criptococosis es más frecuente en personas con enfermedades como VIH/Sida, Linfoma hodgkin, leucemia, linfoma, diabetes mellitus y en pacientes con terapias prolongadas con esteroides (Murray & Rosenthal, 2010)

- **Criptococosis pulmonar**

Generalmente, las lesiones pulmonares se encapsulan y sanan. La criptococosis pulmonar crónica ha sido reportada ocasionalmente. Las manifestaciones clínicas no son específicas, los principales signos y síntomas son: Tos y escaso esputo mucoso con o sin hemoptisis, febrícula, malestar general y pérdida de peso. Un estado inmunológico deficiente puede determinar el que las levaduras se diseminen “silenciosamente” a través del torrente sanguíneo a otros órganos, principalmente hacia sistema nervioso central (Gómez, 2010).

- **Criptococosis meníngea.**

Las manifestaciones corresponden a una meningitis (el cuadro más frecuente en inmunodeprimidos), meningoencefalitis o lesiones focales con cefalea intermitente. El paciente puede desarrollar súbitamente vértigo, cefalea frontal severa, temporal o postorbital y vómito. El curso agudo y severo puede indicar la presencia de lesiones cerebrales de rápida diseminación. Los datos clínicos corresponden a los de una lesión intracraneal extensa o meningitis cerebroespinal con fiebre elevada, rigidez moderada de nuca. Los signos y síntomas solo son aparentes en un 30% de los sujetos. El paciente puede estar irritable o apático, incoherente o comatoso. Los reflejos de rótula y talón pueden estar disminuidos pero algunos pacientes muestran hiperreflexia. Se puede presentar papiledema importante que requiere de frecuentes drenajes espinales para prevenir un daño óptico irreversible, signos como: Ambliopía, diplopía, estrabismo, nistagmo, fotofobia, neuroretinitis, hemorragia retinal y atrofia del nervio óptico pueden mostrarse. La duración de la criptococosis del sistema nervioso central varía de algunos meses a 15-20 años, aunque el curso usual es rápido y marcado por un deterioro progresivo. En la mayoría de los casos crónicos, hay períodos de remisión y eventualmente se presenta la recurrencia a la enfermedad progresiva. Dan lugar a datos como fiebre, cefalea, convulsiones, hemiparesia y alteración del estado de conciencia (Murray & Rosenthal, 2010).

- **Criptococosis cutánea.**

Cursa generalmente de forma simultánea con una infección sistémica y precedida por una infección respiratoria, pero existen casos que han sido diagnosticados sin una lesión pulmonar preexistente. Las lesiones cutáneas consisten en infiltraciones dérmicas que crecen lentamente con contornos a menudo fijos, ocasionalmente fluctuantes semejantes al eritema nodoso. Los

nódulos cutáneos ulcerativos de color rojo-azulado que aparecen posteriormente pueden presentar configuraciones muy variadas y tener aspecto acneiforme, como pápulas y pústulas o abscesos subcutáneos con superficies irregulares y granulomatosas con ulceración, presentando a menudo infiltración e induración. Las úlceras pueden ser solitarias o múltiples, en ocasiones con apariencia de carcinoma o goma. Las lesiones en las mucosas no están consideradas como sitios primarios de inoculación a menos que exista linfadenopatía regional, pero es factible la diseminación hematógena o extensión de una lesión cutánea. Las lesiones en mucosas oronasales son nodulares, granulomatosas o úlceras superficiales (Longo, D. et al., 2012).

- **Criptococosis ósea.**

Las lesiones ocurren en alrededor del 10% de los casos reportados. Se diseminan lentamente sin proliferación al periostio, pero frecuentemente hay osteólisis con diseminación a piel por extensión o seguida de una exploración quirúrgica, con multiplicación del hongo que contribuye a la secreción de pus (Longo, D. et al., 2012).

- **Criptococosis visceral.**

Cualquier órgano o tejido del cuerpo es susceptible de invasión. Las lesiones granulomatosas son habitualmente sintomáticas con parecido histológico a cáncer maligno (Longo, D. et al., 2012).

- **Diagnóstico:** Flujo lateral para criptococosis a través de la detección del antígeno, látex para criptococosis, cultivos positivos para *C. neoformans* en líquido cefalorraquídeo, microscopía (histología o citología) (Murray & Rosenthal, 2010).

- **Tratamiento:** El tratamiento intravenoso con anfotericina B es el tratamiento de elección, aunque actualmente también se están utilizando fluconazol e itraconazol a dosis altas como alternativas por ser tan efectivos como la anfotericina B, pero con menos efectos adversos (Galbis, 2012).

3.3.3. Aspergilosis.

Se define a la aspergilosis como a un conjunto de enfermedades producidas por hongos del género *Aspergillus*, las que se agrupan en dos categorías: Alérgicas y patogénicas (por colonización e invasivas), diferenciándolas de las micotoxicosis producidas por los metabolitos secundarios característicos del género. Al género *Aspergillus* pertenecen aproximadamente 900 especies, cuyos conidios son inhalados en forma permanente por el hombre (Gómez, 2010).

- **Agente Causal:** *Aspergillus* es un hongo saprófito muy abundante en la naturaleza en cualquier sustrato que contenga materia orgánica y humedad, como por ejemplo: El suelo y vegetales en descomposición. Las especies de *Aspergillus* que con mayor frecuencia afectan a humanos son: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* y *A. niger* (Longo, D. et al., 2012).
- **Vía de infección:** Los aspergilos están ampliamente distribuidos en la naturaleza se reproducen con facilidad a temperaturas altas y se encuentran con frecuencia en cereales, algodón, aves como palomas y abundan en materiales orgánicos en descomposición (Spicer, 2012). Las esporas se diseminan por aire (conidios) y son inhaladas, lo cual explica el sitio de crecimiento en el aparato respiratorio (senos paranasales y pulmones) a partir del cual ocurre la diseminación a otros órganos. Produce invasión vascular con el consecuente infarto y necrosis de los tejidos infectados (Bonifaz, 2012).

➤ **Formas clínicas.**

- **Alérgicas:** Se presenta por exposiciones repetidas a los antígenos o a los conidios pero en ausencia de invasión de micelio en el tejido pulmonar, pudiendo aislarse formas fúngicas y cuyos síntomas disminuyen con la administración de corticoides (Pittman, 2010).
- **Aspergiloma:** Es una patología que involucra cavidades preformadas ya sea por tuberculosis o por sarcoidosis, donde se alojan masas proteicas que incluyen desarrollo saprofítico de formas fúngicas, lo que le da el aspecto de bola, pero sin invadir paredes u otros tejidos (Torales & Martínez, 2010). Otras localizaciones extrapulmonares de estas “bolas fúngicas” son los senos paranasales y la vejiga.
- **Aspergilosis invasiva:** La aspergilosis penetrante o invasiva es una entidad clínica que ha tomado importancia en años recientes. En las neumonías nosocomiales en trasplantados de médula ósea, el 36% son producidas por las distintas especies de aspergilos y sólo en casos esporádicos se ha podido diagnosticar en pacientes sanos, los que seguramente fueron sometidos a antibióticoterapias prolongadas padeciendo algún daño tisular u otras complicaciones (Torales & Martínez, 2010). El hecho de contraer esta enfermedad depende de la susceptibilidad del huésped, principalmente en aquellos que poseen una marcada neutropenia o neutrófilos con funcionalidad deficiente, por lo tanto los individuos más susceptibles son los pacientes con enfermedades neoplásicas, granulocitopenia y sometidos a terapia con corticoides.
- **Aspergilosis pulmonar necrosante crónica:** Es una infección subaguda que se observa en pacientes con una enfermedad pulmonar existente o factores de riesgo sistémicos de inmunodepresión. Se observa deterioro

progresivo del estado general, pérdida de peso, fiebre con sudación nocturna, expectoración purulenta y leucocitosis. Otras formas más raras de aspergilosis invasiva incluyen endocarditis, endoftalmitis, aspergilosis ótica y genital siendo muy raras (Torales & Martínez, 2010).

- **Diagnóstico:** A través de lavado bronquioalveolar, biopsia pulmonar o renal, cultivos de muestras respiratorias, fundamentalmente esputo, raspados oftálmicos, secreciones óticas (Bonifaz, 2012).
- **Tratamiento:** El objetivo del tratamiento es evitar que esta enfermedad progrese, buscando controlar la respuesta inmunológica que esté condicionando el daño pulmonar, a su vez se busca erradicar el hongo para eliminar el estímulo antigénico causal (Mensa, F. et al., 2011). La asociación de anfotericina B e itraconazol ha demostrado éxito y no presenta antagonismo farmacológico.

3.3.4. Histoplasmosis.

La histoplasmosis es una infección micótica granulomatosa sistémica, causada por un hongo dimorfo denominado *Histoplasma capsulatum*, que afecta al hombre y los animales, se adquiere por inhalación de las microconidias que se encuentran en el suelo, inicia regularmente a nivel pulmonar y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos, pudiendo presentarse clínicamente como una infección asintomática, infección pulmonar primaria e infección cutánea aguda o crónica y además de formas secundarias diseminadas (Sánchez, 2010).

- **Agente Causal:** Existen dos variedades patógenas de *Histoplasma* para el ser humano, *Histoplasma capsulatum var capsulatum* que produce la forma clásica de histoplasmosis e *Histoplasma capsulatum var. duboisii* que solo se presenta en África (Sánchez, 2010). El *Histoplasma*

capsulatum tiene su hábitat en el suelo sobre todo con alto contenido de nitrógeno y vegetales, se ha aislado especialmente del guano proveniente de aves domésticas (gallinas, pavos, gansos), aves migratorias y murciélagos.

El desarrollo del *Histoplasma capsulatum* está favorecido por condiciones climáticas con temperatura media de 22-29°C, precipitación anual aproximada de 1000 a 1200 mm. y humedad relativa entre 70-80 % (Bonifaz, 2012). La época de mayor reproducción del hongo, es en el verano cuando la temperatura y humedad son altas; sin embargo en la temporada seca es cuando se adquieren la mayor parte de primo infecciones, debido a que las esporas se transportan por aire a través del polvo (Bonifaz, 2012).

- **Vía de infección:** La histoplasmosis se produce por inhalación de microconidias a través de la vía respiratoria, con menor frecuencia por inoculación cutánea directa del hongo, de esta manera alcanza el alveolo pulmonar siendo ingeridos por los macrófagos tisulares donde se transforman en levaduras (fase invasiva) y se multiplican en el interior de los macrófagos lisándolos, progresando hasta los pulmones. Durante esta fase se produce una respuesta inflamatoria no característica.

En individuos inmunocompetentes la infección queda controlada, pero si hay excesiva cantidad del agente infectante e inmunodeficiencia, el hongo se disemina vía hemática o a través del sistema retículoendotelial hacia los ganglios regionales. La diseminación sanguínea es habitualmente asintomática (Murray & Rosenthal, 2010).

➤ **Formas clínicas.**

- **Histoplasmosis pulmonar crónica:** Se caracteriza por un comienzo gradual (semanas o meses) de tos productiva cada vez más abundante, pérdida de peso y en ocasiones sudores nocturnos (Sánchez, 2010).
 - **Histoplasmosis aguda diseminada:** Puede confundirse con la tuberculosis miliar. Los hallazgos frecuentes son fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, ictericia, anemia, leucopenia y trombocitopenia (Sánchez, 2010).
- **Diagnóstico:** El diagnóstico clínico de esta enfermedad se basa en los antecedentes epidemiológicos y profesionales, el cuidadoso estudio semiológico, los exámenes radiológicos del tórax, endoscopías de laringe y bronquios, descripción minuciosa de las lesiones mucosas, etc. Siempre la sospecha clínica debe ser ratificada por los estudios de laboratorios como: Biopsia, esputo, lavado bronquio alveolar, punción de médula ósea, hepática o esplénica, antígeno para histoplasma en orina, líquido cefalorraquídeo. La radiografía de tórax revela infiltrados apicales fibroso nodulares unilaterales o bilaterales en lóbulos pulmonares (Bonifaz, 2012).
- **Tratamiento:** Las personas con histoplasmosis aguda rara vez necesitan tratamiento farmacológico, sin embargo, la histoplasmosis que presenta la forma progresiva diseminada, así mismo en la forma crónica cavitada suele responder bien al tratamiento con anfotericina B administrada de forma intravenosa o con itraconazol por vía oral, aunque la destrucción causada por la infección deja tejido cicatricial. Los problemas respiratorios, similares a los causados por una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, suelen continuar en consecuencia, el tratamiento debe comenzar lo antes posible para limitar el daño pulmonar (Bouza, E. et al., 2011).

3.3.5. Candidiasis sistémica.

Es la cuarta causa de bacteriemia nosocomial en hospitales de Estados Unidos y la que tiene mayor mortalidad asociada. Característicamente se desarrolla en pacientes de edad avanzada hospitalizados en situación crítica con múltiples tratamientos, especialmente antibióticos de amplio espectro y sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos.

La frecuencia de la candidiasis invasiva, ha aumentado dramáticamente en los últimos años. Estas infecciones están asociadas con una alta mortalidad, porque el diagnóstico temprano y específico es vital; la decisión de tratar esta infección está basada en la información clínica y micológica (Longo, D. et al., 2012).

Las infecciones locales invasivas más frecuentes son: Osteomielitis, endoftalmítis y abscesos intraabdominales, requieren tratamiento intravenoso inicial intrahospitalario seguido de tratamiento prolongado oral.

- **Causa:** causada por hongos del género, *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parasilopsis*, *C. Krusei*, *T. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondi*.
- **Vía de infección:** La principales rutas de invasión de las levaduras, son vía catéteres endovenosos (involucra especies que colonizan la piel de enfermos y/o las que se colonizan principalmente en manos del personal hospitalario), así mismo por penetración a través de la mucosa intestinal (involucra especies que colonizan previamente el tracto gastrointestinal) (Bonifaz, 2012).
- **Formas clínicas.**
 - **Candidiasis Profunda Localizada:** La infección invasora focal se produce en muchos casos por vía hematogena. El compromiso visceral

afecta a un único órgano citándose como los más frecuentes: Pulmones, riñones, sistema nervioso, ojos y endocardio (Murray & Rosenthal, 2010), en todos estos casos es necesario demostrar la presencia del hongo en los tejidos comprometidos a través de estudios histopatológicos.

- **Candidiasis diseminada:** Infección con múltiple localización visceral, demostrable por biopsia o autopsia o localización visceral de un único órgano asociado con candidiasis persistente (Bonifaz, 2012). Está habitualmente acompañado por la respuesta inmunológica del huésped (inmunocompetente), asociada a un factor predisponente.
- **Candidiasis diseminada aguda:** Presenta fiebre persistente que no responde a la antibióticoterapia. Otros síntomas son: Mialgias, disfunción renal y lesiones nodulares cutáneas. La candidiasis también puede aparecer como endoftalmitis, meningitis, absceso cerebral, miositis, miocarditis, endocarditis, neumonía y más tardíamente, osteomielitis y artritis séptica (Murray & Rosenthal, 2010).
- **Candidiasis diseminada crónica:** Casi exclusivamente observada en pacientes neutropénicos y probablemente siga a un proceso agudo. Se manifiesta frecuentemente luego de la recuperación de un trasplante de médula ósea, cuando el paciente presenta fiebre persistente que no responde a los antibióticos. A pesar de que la condición ha sido llamada también candidiasis hepatoesplénica, se pueden encontrar lesiones con localización en riñones y pulmones, además de hígado y bazo (Murray & Rosenthal, 2010).
- **Diagnóstico:** Se realiza por la apariencia y sintomatología que el paciente presente, sin embargo, es difícil de diagnosticar específicamente. Hemocultivos positivos, por *Candida* puede provenir de una infección local como de la boca, genitales, así como de una infección de los órganos internos, posee la peculiaridad de poder permanecer solo por corto tiempo

en sangre cuando un órgano interno está infectado, así es que los análisis de sangre no son siempre confiables. Puede utilizarse también microscopía (histología o citología) (Murray & Rosenthal, 2010).

- **Tratamiento:** Cuando se produce candidiasis oral o vaginal, es posible aplicar fármacos antimicóticos directamente sobre el área o bien se puede administrar fluconazol por vía oral. La candidiasis que se ha extendido por todo el cuerpo es una enfermedad grave, progresiva y potencialmente mortal que suele ser tratada con anfotericina B intravenosa por elección, a pesar de que el fluconazol resulta eficaz en algunas personas. Ciertas enfermedades, como la diabetes pueden empeorar la candidiasis, debido a las hiperglucemias que comúnmente se presentan en estos pacientes, deben ser controladas para ayudar a erradicar la infección (Lorenzo, P. et al, 2011).

3.3.6. Coccidioidomicosis.

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica producida por hongos dimórficos pertenecientes al género *Coccidioides*. Después de la inhalación, este organismo tiende a causar una infección de vías superiores, asintomática o moderadamente grave en individuos inmunocompetentes, pero puede causar también una infección pulmonar progresiva o una infección más generalizada (García, C. y Carratalá, J., 2012).

- **Agente causal:** Al igual que otros hongos de importancia médica que causan enfermedad sistémica, los coccidioides presenta diferentes morfologías en sus fases saprofitica y parasitaria, pero se distingue de otros patógenos fúngicos por las características morfológicas únicas de su crecimiento en el tejido del hospedero (Longo, D. et al., 2012).

- **Vía de infección:** La fase micelial o saprofítica de coccidioides presenta hifas tabicadas que con el tiempo se transforman en enteroartroconidios de paredes gruesas, alternando con células vacías de paredes delgadas (disyuntores). Los artroconidios se liberan y presentan forma de barril. Retienen porciones de las paredes de las células disyuntoras a manera de ornamentos en las paredes de los extremos. Esas características les permiten ser arrastrados fácilmente por el viento (Longo, D. et al., 2012). Cuando los artroconidios son inhalados por el hombre o inoculados en un animal, se hinchan y se transforman en esférulas multinucleadas. Cuando esas esférulas maduran el protoplasma se divide por clivaje de la pared formando masas multinucleadas. Clivajes secundarios y terciarios subdividen los segmentos protoplásmicos en endosporas uninucleadas. Cuando se completa la formación de endosporas la pared de la esférula se rompe y las esporas son liberadas en el tejido. Las endosporas se hinchan y se transforman en esférulas repitiendo el ciclo reproductivo de la fase parasitaria (Gómez, 2010).

 - **Formas clínicas:** La infección inicial es seguida por la producción de dos enfermedades clínicas muy diferentes. La primera es una enfermedad asintomática o moderadamente grave, que se resuelve completamente y establece una fuerte inmunidad a la reinfección. En la segunda, mucho más rara, la infección va seguida de enfermedad progresiva crónica o aguda rápidamente mortal (Calderón, Cihlar, 2002).
- **Coccidioidomicosis primaria.**
- A. Pulmonar.**
- **Asintomática:** Estos pacientes son los que se convierten en reactivos a inyecciones intradérmicas de coccidioidina, en ausencia de enfermedad demostrable (Spicer, 2012).

- **Sintomática:** Después de la exposición y del período de incubación (10 a 16 días), se presentan síntomas de resfrío o una enfermedad respiratoria grave. Los pacientes presentan en grado variable, uno o más de los siguientes síntomas y signos: Fiebre, dificultad respiratoria, tos y anorexia. Los hallazgos radiográficos en la enfermedad sintomática varían, desde radiografía de tórax normal, hasta infiltración pulmonar extensa, linfadenopatía o derrame pleural masivo (Spicer, 2012).

Las lesiones mejor caracterizadas son los nódulos bien circunscriptos encontrados en el parénquima pulmonar (Murray & Rosenthal, 2010). El eritema tóxico, nudoso y multiforme, son síntomas cutáneos alérgicos de la coccidioidomycosis primaria temprana.

B. Cutánea: Raramente se presenta (Murray & Rosenthal, 2010).

- **Coccidioidomycosis secundaria.**

Los síntomas de la coccidioidomycosis pulmonar primaria en general disminuyen al final de la segunda o tercera semana, desde que la enfermedad se manifiesta clínicamente (Longo, D. et al., 2012). En los pacientes en que persisten los síntomas clínicos o que manifiestan anomalías radiológicas después de la sexta a octava semana, se desarrollarán algunas manifestaciones de coccidioidomycosis secundaria o persistente. Se presentan dos categorías principales:

A. Pulmonar.

- **Benigna crónica:** La formación de nódulos es una secuela común de neumonía coccidioidea. Entre el 2% y el 8% de las infecciones sintomáticas presentan cavitación crónica residual. Se considera benigna porque la diseminación es una característica de la infección primaria y

rara vez se desarrolla la enfermedad cavitaria crónica. Otra forma de la enfermedad residual crónica es el coccidioidoma, que se puede comparar con el histoplasmosis o el tuberculoma. Es muy frecuente que sean únicos pero se pueden observar lesiones múltiples. Entre las complicaciones menos comunes de la enfermedad primaria se incluyen: Fibrosis pulmonar, empiema, bronquiectasia, neumotórax y pericarditis crónica (Longo, D. et al., 2012).

- **Progresiva:** Los factores que predisponen a la reactivación y progresión de la coccidioidomicosis persistente son: Debilitamiento moderado, desnutrición, edad avanzada y enfermedad pulmonar crónica. Esta enfermedad progresiva puede tomar varias formas. Puede presentarse como una lesión simple que se extiende en forma local. Otras incluyen: Neumonía progresiva y persistente, enfermedad miliar, agrandamiento y multiplicación de cavidades y nódulos, infiltrados que se extienden y nódulos que forman abscesos (Gómez, 2010).

Esta activación y progresión se acompaña del aumento de síntomas hasta la enfermedad torácica grave. Suele haber diseminación extrapulmonar o sigue un curso pulmonar lento que termina en la muerte. Más o menos en el 84% de los casos de coccidioidomicosis pulmonar progresiva es mortal, los pacientes padecían inmunodepresión y en el 50% los pacientes murieron de enfermedad pulmonar sin manifestaciones de diseminación a otros órganos (Longo, D. et al., 2012).

B. Diseminación simple o multisistémica.

Puede ser meníngea, cutánea crónica o generalizada. La diseminación de la coccidioidomicosis depende de varios factores. La exposición excesiva al hongo puede ocasionar diseminación casi inmediata y enfermedad grave rápidamente mortal. Se produce meningitis aguda, afección de muchos

sistemas orgánicos y en forma frecuente abscesos cutáneos y subcutáneos. Otros pacientes presentan en fase tardía la diseminación en el curso de la enfermedad, el curso puede ser insidioso como en el caso de las meningitis crónicas. En pacientes que reciben tratamiento con esteroides, se pueden reactivar las lesiones inactivas de coccidioomicosis y presentar diseminación. En estos casos, el microorganismo es considerado como oportunista, esta situación también puede presentarse en algunos pacientes con leucemia, linfoma u otras neoplasias y incluyendo el VIH/Sida. La meningitis se ha encontrado en la tercera parte de los casos de coccidioomicosis secundaria. En la enfermedad cutánea crónica las lesiones aparecen primero en los pliegues nasolabiales, cara, cuero cabelludo o cuello. Al comienzo las lesiones son engrosamientos de la epidermis, que con el tiempo se hacen más grandes y en forma de verruga que más tarde se presentan como úlceras indolentes. En la enfermedad generalizada es común que estén afectados ganglios, bazo y huesos. Los casos en que la coccidioomicosis se presenta como infección de un solo órgano son abundantes, por ejemplo: Enfermedad urogenital, abscesos del parénquima renal, enfermedad de placenta y feto, infección de laringe (García, C. y Carratalá, J., 2012).

- **Diagnóstico:** Se realiza a través de radiografía de tórax con infiltración pulmonar extensa, linfadenopatía o derrame pleural masivo. Esputos, lavado bronquioalveolar, material purulento, líquido cefalorraquídeo, biopsias, exudado de lesiones en mucosas y piel (Bonifaz, 2012).

- **Tratamiento:** La forma aguda de coccidioomicosis suele desaparecer sin tratamiento y la recuperación generalmente es completa. Sin embargo, los afectados de la forma progresiva se tratan con anfotericina B o fluconazol oral (López & Moreno, 2010). Otra posibilidad farmacológica es administrar itraconazol o ketoconazol. A pesar de que el tratamiento con fármacos puede ser eficaz en ciertas infecciones localizadas, en piel,

huesos o articulaciones, una vez que se suspende el tratamiento suelen producirse recaídas. Las variedades más importantes de coccidioidomicosis progresiva diseminada suelen ser mortales, especialmente la meningitis. Si un enfermo tiene meningitis severa, es posible inyectar anfotericina B en el líquido de la médula espinal (Cuenca, 2010). El tratamiento de mantenimiento es con fluconazol y debe mantenerse durante años, a menudo durante el resto de la vida. La meningitis que no recibe tratamiento es siempre mortal.

3.4. Características generales de la anfotericina B.

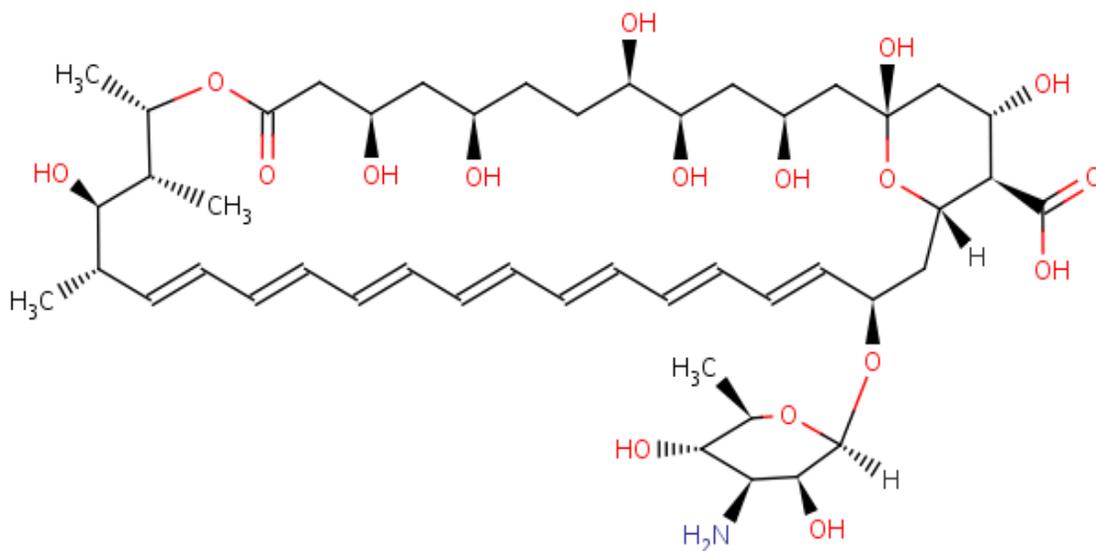
La anfotericina B es un antibiótico que pertenece al grupo de los macrólidos poliénicos y se obtiene de la fermentación del hongo “*Streptomyces nodosus*”, un grupo de actinomicetos. Se aisló por primera vez en 1953 y empezó a comercializarse a finales de los años 50 (InfoSIDA). En la actualidad se considera el antibiótico de elección para el tratamiento de micosis sistémicas por su elevada potencia fungicida y fungistática, a pesar de la introducción en el mercado de nuevos agentes, como los azoles (Katzung, B. et al., 2010).

3.4.1. Estructura química.

La estructura química de la anfotericina B (ver figura 2), está constituida por una parte hidrófoba que contiene siete dobles enlaces conjugados, un éster interno y grupos metilos, además de otra parte hidrofílica caracterizada por sus grupos hidroxilo, un grupo carboxilo y un azúcar en forma de glucósido unido a la cadena cíclica poliénica, llamada micosamina, con un grupo amino primario. Debido a esta estructura, la anfotericina B se comporta de forma anfotérica y puede formar sales soluble en medio básico y ácido, el comportamiento anfotérico del cual ha tomado su nombre depende de la presencia de un grupo carboxilo de la estructura química (Katzung, B. et al.,

2010). Por las características mencionadas puede comportarse como fungistático o fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo y de la concentración alcanzada en el lugar de la infección. En la formulación convencional (anfotericina B desoxicolato) se utiliza desoxicolato sódico y fosfato sódico como excipiente. La anfotericina B complejo lipídico, es una formulación de anfotericina B asociada a lípidos (L- α -dimiristofosfatidilcolina; L- α -dimiristofosfatidilglicerol y anfotericina B) y la anfotericina B liposomal, es un compuesto de fosfatidilcolina hidrogenada de soya, colesterol, diestearoilfosfatidilglicerol y anfotericina B (Cuenca, 2010).

Figura 2. Estructura química de la anfotericina B.



Fuente: InfoSIDA, base de datos de medicamentos. Hoja de Información de anfotericina B (15/01/2014)
<http://infosida.nih.gov/drugs/6/amphotericin-b/0/patient>

3.4.2. Espectro de acción.

La anfotericina B ha demostrado tener actividad sobre numerosas especies de hongos: *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, varias especies de *Candida*, *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioidosis immitis*, *Torulosis glabrata* y varias especies de *Sporothrix*. En general la mayoría de especies que causan infecciones en humanos son susceptibles a la

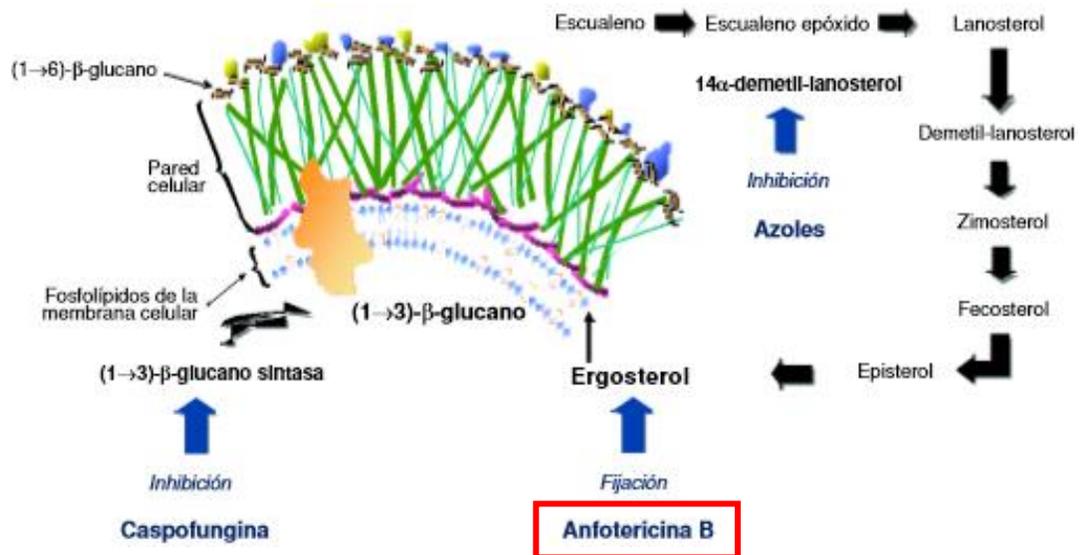
anfotericina B, sin embargo, han sido reportados valores altos de concentración mínima inhibitoria (CIM), lo que se traduce en resistencia clínica a la anfotericina B o ambos casos en forma conjunta en cepas de *Pseudallescheria boydii*, especies de *Fusarium*, *Candida lusitanae*, especies de *Trichosporon* y en menos frecuencia en *Candida tropicalis*, *C. lipolytica*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. albicans* y algunas especies de *Aspergillus*. La anfotericina B puede ser fungistático o fungicida dependiendo de la concentración y de la sensibilidad del hongo, no posee actividad contra bacterias, rickettsias o virus (Mensa, F. et al., 2011).

3.4.3. Mecanismo de acción.

Uno de los mecanismos de acción de la anfotericina B es la fungicida, por la inhibición del ergosterol, interrumpiendo el paso de lanosterol a ergosterol; esto produce una alteración en la permeabilidad de la membrana celular permitiendo una mayor filtración de moléculas intracelulares pequeñas, sobre todo de cationes monovalente (Na^+ , K^+ e H^+) necesarios para la supervivencia de la célula fúngica, lo que se traduce en un desequilibrio electrolítico y homeostático y por consiguiente, la inhibición del crecimiento en el interior celular, llegando finalmente a la muerte (Cuenca, 2010).

Existe otra teoría, un mecanismo de acción secundario sobre los hongos, con efecto quimioterapéutico, por el cual la anfotericina B induce a la estimulación de los macrófagos mediante procesos de oxidación e inmunomodulación, con la presencia de peróxido de hidrogeno y radicales libres, se incrementa la autoxidación y la formación de radicales libres (lipoperoxidación), lo que contribuye a aumentar la permeabilidad de la membrana celular potenciando las propiedades antifúngicas del fármaco (Cuenca, 2010).

Figura 3. Mecanismo de acción de algunos antifúngicos.



Fuente: Antifúngicos. Criterios de Uso Racional y Guía Práctica Terapéutica. (Bouza, 2011).

Existen algunos casos de resistencia emergente a anfotericina B, en pacientes con cepas resistentes a fluconazol; investigadores sugieren que las alteraciones acumuladas de esteroides, por ejemplo 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 menos susceptibilidad para la oxidación celular (Cuenca, 2010).

3.4.4. Farmacocinética.

Estudia el curso temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo y construye modelos para interpretar estos datos y por tanto para valorar y predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco, incluye la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco (Martindale., 2012).

- **Absorción.**

La anfotericina B es un fármaco mal absorbido por vía oral. Respecto a la administración intramuscular es sumamente irritante, por lo que no debe administrarse por esta vía. Para el tratamiento de infecciones de tipo sistémica, se administra por vía intravenosa diluida en dextrosa al 5%, teniendo un 100% de biodisponibilidad (López & Moreno, 2010).

- **Distribución.**

- **Anfotericina B convencional (desoxicolato):** Se distribuye ampliamente en diferentes tejidos, solo un 10% de la dosis se conserva en el plasma sanguíneo. El volumen de distribución es amplia en tejidos aproximadamente de 4 L/kg. Se acumula principalmente en hígado, riñón, pulmón, corazón, musculo y glándulas adrenales. Se une en un 90% a 95% a proteínas principalmente a la β -lipoproteínas, eritrocitos y colesterol en plasma. La anfotericina casi no atraviesa la barrera hematoencefálica ni otros fluidos biológicos, por lo que las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son bajas (Lorenzo, P. et. al, 2011).
- **Anfotericina B complejo lipídico:** Por su gran tamaño en captada fácilmente por el sistema retículo endotelial, se distribuye de forma rápida y extensa en los tejidos, presentando el mayor volumen de distribución de todas las formulaciones, aproximadamente de 150 L/kg. Concentraciones tisulares de anfotericina B en órganos humanos demuestran que se acumula en bazo, pulmón, hígado y riñones, similar a la anfotericina B convencional (Lorenzo, P. et. al, 2011).
- **Anfotericina B liposomal:** Por su tamaño (<100 nm) no es posible captarla de la misma forma por el sistema retículo endotelial como las otras formulaciones, de manera que presenta un volumen de distribución muy

pequeño si se compara con las anteriores, sin embargo, la concentración máxima y el área bajo la curva (ABC) son más mayores que el resto. Estudios en humanos revelan que se acumula en bazo y en menor proporción riñón y pulmón (López & Moreno, 2010).

- **Anfotericina B dispersión coloidal:** Existen pocos estudios farmacocinéticos con éste tipo de formulación, sin embargo estudios revelan que se distribuye ampliamente en tejidos, con un volumen de distribución aparente de 4-5 L/kg similar a la convencional (Mensa, F. et al., 2011).

- **Excreción.**

La anfotericina B, se excreta a través de eliminación bifásica, la semivida inicial es de 24 a 48 horas, seguida de una fase de eliminación terminal β mas larga, con una vida media de hasta 15 días después del tratamiento prolongado, esto puede deberse probablemente a la elevada fijación del fármaco a los tejidos periféricos (Katzung, B. et al., 2010). Se han detectado niveles de anfotericina B en suero 12 días después de finalizado el tratamiento y en orina hasta 6 semanas después de haber suspendido la medicación. Se han detectado en tejidos de hígado y riñón, hasta 1 año después de finalizada la terapia. La excreción renal de anfotericina B sin metabolizar, varía del 2% al 5% y en bilis de 1% al 12% de la dosis administrada diariamente, no siendo necesario modificar la dosis en pacientes con fallo renal o hepático. La tasa de filtración glomerular varía entre 17 a 35 ml/min. Por ser una molécula de alto peso molecular la anfotericina B no se elimina por diálisis (Katzung, B. et al., 2010).

3.4.5. Estabilidad de la anfotericina B.

La reconstitución de anfotericina B, se realiza con agua destilada y luego es diluida en dextrosa al 5%. Debe ser almacenada en el empaque original

idealmente protegido de la luz en refrigeración (entre 2°C y 8°C). Una vez reconstituido o diluido tiene una estabilidad de de 24 horas a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y una semana en refrigeración (entre 2°C y 8°C) para conservar las propiedades farmacológicas (López & Moreno, 2010).

3.4.6. Reacciones adversas asociadas a anfotericina B.

Las reacciones adversas de la anfotericina B, se pueden agrupar en dos grupos, las inmediatas relacionadas a la infusión (agudas) y que se presentan a mediano y largo plazo relacionadas a la dosis y días de tratamiento (crónicas), siendo de 14 a 21 días según la condiciones clínica del paciente o 1.5 gramos de anfotericina B acumulada (Menéndez, 2010).

- Reacciones adversas asociadas a la infusión (agudas).

La administración intravenosa del fármaco en infusión rápida (< 1 hora), puede desencadenar arritmias cardíacas, hipotensión, hasta llegar a un paro cardiaco. Además de producir fiebre, escalofríos, cefalea, eritema, enrojecimiento, náuseas, vómitos, parestesias y alteraciones visuales. Además se ha observado arritmias ventriculares asociadas hipokalemia, anuria y falla renal por una infusión rápida (Menéndez, 2010),

- Reacciones adversas asociadas a los días de tratamiento (crónicas).

➤ Renal e hidroelectrolítica.

La nefrotoxicidad es reacción adversa más significativa causada por la anfotericina B, debido a que los niveles séricos de creatinina y nitrógeno de urea se incrementan en más del 75% de pacientes bajo tratamiento farmacológico de este fármaco; la nefrotoxicidad puede presentarse a nivel

glomerular o tubular. La de tipo glomerular, se evidencia a través de manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio lo que incluye disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) y del flujo sanguíneo renal, por aumento del nivel de creatinina en sangre. La toxicidad tubular se manifiesta con hipokalemia (disminución de potasio), hipomagnesemia (disminución de magnesio) y acidosis tubular renal. La toxicidad tubular es comúnmente evidenciada como hipokalemia, la que ocurre en la mayoría de pacientes que reciben anfotericina B, llegando en algunos casos a requerir suplementos de potasio por vía oral e intravenosa (Vargas & Terleira, 2011).

La disminución de los niveles séricos de magnesio también puede ocurrir por el uso de anfotericina B, pero es menos frecuente y llega a presentarse como tal en pacientes con nefropatía y tratados simultáneamente con otros medicamentos nefrotóxicos (Katzung, B. et al., 2010). Luego de suspender la administración de anfotericina B, el organismo recupera la función renal normal en la mayoría de los pacientes, sin embargo, puede persistir cierto riesgo de daño renal, especialmente cuando no se tomaron en cuenta situaciones de reajuste de dosis de acuerdo al peso del paciente, hidratación inadecuada y desconocimiento el máximo de dosis recomendada diaria, en el caso de anfotericina B desoxicolato (50 miligramos) (García, 2011).

➤ **Hematológico.**

Anemia normocítica normocrómica reversible es una reacción adversa frecuente que probablemente esté mediada por una supresión de eritropoyetina, necesaria para la síntesis de glóbulos rojos, efecto que se normaliza al suspender la administración del fármaco (Oscanoa, 2011), dicha reacción adversa está asociada a la disminución de la función renal. Leucopenia, trombocitopenia y neutropenia también se ha reportado concomitantes al uso de anfotericina B.

➤ **Neurológico.**

Confusión, delirio, depresión, convulsiones, visión borrosa y leucoencefalítis difusa (García, 2011).

➤ **Hepática.**

Hepatotoxicidad no es común, sin embargo se ha reportado con el uso de anfotericina B, valores elevados en la fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (LDH), bilirrubina, transaminasa glutámico-pirúvico (TGP) y glutámico-oxalacético (TGO) (García, 2011).

3.4.7. Medicina profiláctica.

El uso de medicamentos previos a la administración de anfotericina B, se debe a la necesidad de evitar la presencia de efectos no deseados como hipertermia, irritación en el lugar de infusión, reacción alérgica, náuseas vómitos y cefalea. Debe tomarse en cuenta la administración previa de un medicamento antihistamínico como maleato de clorfeniramina y un analgésico como acetaminofén u otros medicamentos según se disponga (Oscanoa, 2011).

3.4.8. Reconstitución, dilución y tiempo de infusión.

La presentación de anfotericina B es en polvo liofilizado amarillo, con un contenido de 50 mg. por frasco. La reconstitución debe realizarse con 10 ml. de agua destilada, con agitación suave y continua hasta obtener una solución amarillenta translúcida a una concentración de 5 mg/ml. La dilución de anfotericina B es exclusivamente en dextrosa al 5%, para conservar las propiedades farmacológicas del fabricante. El primer día de tratamiento se inicia con 1 mg de anfotericina B (dosis de prueba), diluido en 250 ml. de

dextrosa al 5%, en un tiempo de infusión de 30 a 45 minutos, debe observarse y monitorearse cualquier reacción que presente el paciente, hipersensibilidad, intolerancia, etc. (Galbis, 2012). De no existir alguna reacción grave con la dosis de inicio, se procede a administrar la profilaxis, seguidamente se inicia el tratamiento a 0.4 mg/kg. de peso/día, diluido en 500 ml. de dextrosa al 5% a pasar en un tiempo de infusión de 4-6 horas.

A partir del segundo día se calculará a 0.7 mg./kg de peso/día sin embargo, en casos especiales puede ser necesario extender los días de tratamiento según indicación médica, por lo que deberán monitorearse diariamente los miligramos administrados, verificando no sobrepasar 1.5 gramos acumulados de anfotericina B. Se requiere mantener actualizado el peso del paciente (preferentemente peso real), para que la administración de la dosis sea la correcta, pudiendo variar en casos donde el paciente gane peso sea necesario amentar la dosis, de igual forma si el paciente pierde peso es necesario reajustar la dosis (Lorenzo, P. et. al, 2011). Para contrarrestar la nefrotoxicidad provocada por la anfotericina B, se requiere mantener controles séricos de sodio (Na^+), potasio (K^+) y magnesio (Mg^{2+}) posterior a la administración de la dosis diaria, ya que puede presentarse desequilibrios hidroelectrolíticos por la predisposición de nefrotoxicidad que se tiene con este fármaco (Mensa, F. et al., 2011). Debe considerarse que el manejo adecuado con hidratación pre y post infusión, incluso con la adición de K^+ y Mg^{2+} , disminuye la severidad de efectos adversos causados por anfotericina B.

3.4.9. Interacciones farmacológicas.

- **Nefrotoxicidad:** La administración concomitante de anfotericina B con fármacos potencialmente nefrotóxicos como: Aminoglucósidos, ciclosporina, AINES, foscarnet, cidofovir, pentamidina y cisplatino, pueden incrementar la nefrotoxicidad, por lo que deben utilizarse con extrema precaución, con monitorizando estrecha de la función renal (López & Moreno, 2010).

- **Hipokalemia:** El uso simultáneo de anfotericina B, corticoesteroides y corticotropina (ACTH) pueden potenciar la hipokalemia.
- **Hipopotasemia:** Inducida por la anfotericina B, puede aumentar la toxicidad de fármacos como: Digitálicos, relajantes musculares y antiarrítmicos.
- **Mielotoxicidad:** La combinación de zidovudina, lamivudina y abacavir, con anfotericina B, puede potenciar la mielotoxicidad y nefrotoxicidad (López & Moreno, 2010).
- **Resistencia:** La terapia farmacológica combinada con azoles puede inducir resistencia a anfotericina B por antagonismo de sus funciones, por ejemplo: Fluconazol, itraconazol, voriconazol, etc.

3.4.10. Trabajos realizados en Guatemala acerca de Farmacovigilancia.

- **Reacciones adversas asociadas al uso de la Anfotericina B en pacientes con o sin infección por VIH en los servicios del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico 2011. Autora: Jackeline Yubeli García Oliva.**

Este trabajo concluyó que las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) con respecto a Problemas Relacionados con la Medicación (PRM) que se presentó en el 44% de los pacientes, fue náuseas, vómito y prurito, así mismo el 65% de los pacientes presentó hipokalemia, clasificada como Grado I según clasificación de gravedad durante el tratamiento farmacológico con Anfotericina B.

- **Programa de Capacitación acerca de Farmacovigilancia para el Personal de Salud del Hospital General de Accidentes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (HGA-IGSS). Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis de Graduación Químico Farmacéutico 2011. Autora: Claudia Lucrecia García Álvarez.**

El resultado principal de esta tesis, fue que más del 75% del personal capacitado logró reconocer que la Farmacovigilancia es necesaria debido a que permite detectar de forma oportuna una reacción adversa de medicamentos así mismo que la mayor parte del personal de salud (96.83%) capacitado está consciente de que es responsabilidad de todos hacer notificaciones espontáneas, y que no es sólo competencia del médico.

- **Diseño e implementación de un programa de Farmacovigilancia en el Servicio Especializado de Atención a pacientes con VIH-SIDA, de los servicios de Salud de Hidalgo. Universidad Autónoma del Estado Hidalgo, México. Instituto de Ciencias de la Salud. Tesis de Graduación Licenciado en Farmacia 2007. Autor: Raúl Cerón Gutiérrez.**

Se concluyó que, el impacto que puede tener el Servicio de Farmacovigilancia se centra en las funciones que el Químico Farmacéutico desarrolle, ya que tiene la capacidad de sospechar una posible aparición de Reacción Adversa Medicamentosa (RAM), disposición para la búsqueda de documentación, suministro de información, evaluación del diagnóstico y el tratamiento de cada paciente, así como la responsabilidad de monitorizar, el progreso y los resultados de cada RAM.

4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente en el Hospital Roosevelt para el tratamiento de micosis invasivas, se utiliza anfotericina B como antifúngico potente; sin embargo por las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de este medicamento, exige la hospitalización del paciente y la estrecha supervisión por parte del equipo de salud durante el tratamiento. Debe considerarse que con la administración de dicho fármaco, se presentarán diversas reacciones adversas inmediatas (agudas) y reacciones adversas relacionadas a la dosis y días de tratamiento (crónicas), causando malestar general, náusea, fiebre, eritema, nefrotoxicidad, mielotoxicidad y desordenes hidroelectrolíticos en el paciente. Situación que motiva a la búsqueda de alternativas de vigilancia que contribuyan a la identificación, prevención y resolución de problemas relacionados con el uso de anfotericina B.

Con el presente trabajo se dio seguimiento al programa de farmacovigilancia, que busca prevenir todo aquello que pueda sobrevenir en forma contraproducente por la prescripción, distribución o administración inadecuada de un fármaco, con el fin de implementar en la rutina diaria, una herramienta de trabajo sencilla, validada y útil para el seguimiento de pacientes adultos con tratamiento farmacológico. Es importante dar seguimiento a la detección de reacciones adversas medicamentosas (RAM's) en los servicios de Medicina Interna, principalmente enfocado a los pacientes con anfotericina B, por medio de la divulgación de información sobre el uso correcto del fármaco y mediante la notificación respectiva de los efectos adversos que puedan presentarse.

Por lo que se consideró importante abordar el problema con la participación continua del Químico Farmacéutico, contribuyendo a la identificación de reacciones adversas, prevención y resolución de problemas relacionados al uso de este medicamento, a través del programa de farmacovigilancia, por medio de capacitación y actualización de conocimientos sobre el uso correcto de anfotericina B al personal médico y de enfermería.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- 5.1.1. Comprobar que a través de la capacitación y educación al personal de salud como parte de la farmacovigilancia, disminuyen los efectos adversos en los pacientes adultos con tratamiento de anfotericina B, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

5.2. Objetivos específicos

- 5.2.1. Evaluar los efectos adversos y dar seguimiento clínico a los pacientes con tratamiento de anfotericina B, por medio de exámenes de laboratorio (química sanguínea y hematología) durante los días de tratamiento farmacológico previo a la capacitación (grupo A) y previo al egreso hospitalario.
- 5.2.2. Comprobar los conocimientos que el personal médico y de enfermería tiene previo a la capacitación.
- 5.2.3. Capacitar y evaluar al personal médico y de enfermería sobre el uso correcto de anfotericina B.
- 5.2.4. Evaluar y dar seguimiento clínico a los pacientes con tratamiento de anfotericina B, por medio de exámenes de laboratorio (química sanguínea y hematología) durante los días de tratamiento farmacológico posterior a la capacitación (grupo B) y previo al egreso hospitalario.
- 5.2.5. Comparar los hallazgos en la función renal y hematológica del paciente antes y después de la capacitación sobre el uso correcto de anfotericina B.

6. HIPÓTESIS

La correcta administración de la anfotericina B, disminuye los efectos adversos en los pacientes.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1. Universo de trabajo.

6.1.1. Pacientes bajo tratamiento de anfotericina B, de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt (Medicinas A, B, C, D, y E).

6.1.2. Personal médico y de enfermería de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt (Medicinas A, B, C, D, y E).

6.2. Muestra.

6.2.1. Pacientes: 40 individuos con tratamiento de anfotericina B.

6.2.2. Personal de salud: 15 Médicos Residentes, 15 Estudiantes Internos, 10 Enfermeras Profesionales y 41 Auxiliares de Enfermería.

6.2.3. *Criterios de inclusión.*

- Pacientes adultos hombres y mujeres hospitalizados, en las edades comprendidas de 18 a 70 años.
- Pacientes de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, con diagnóstico o sospecha clínica de micosis sistémica.
- Pacientes conscientes y orientados en tiempo, espacio y persona.

6.2.4. *Criterios de exclusión.*

- Pacientes adultos hombres y mujeres hospitalizados con tratamiento de anfotericina B, con más de cinco días de haber iniciado el tratamiento de anfotericina B.
- Pacientes con antecedente de patología renal aguda o crónica.
- Pacientes con antecedentes de patología cardíaca.

6.3. **Materiales.**

7.3.1. *Recurso humano.*

- Investigadora: Gabriela Jasmira Rodas de León.
- Asesora: Licenciada Ericka Marisol Boror Moctezuma.
- Asesor: Doctor Carlos Rodolfo Mejía Villatoro.
- Coasesora: Licenciada Raquel Pérez Obregón.
- Revisora: Licenciada Eleonora Gaitán Izaguirre.
- Asesoría estadística: Licenciado Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi.

7.3.2. *Recursos materiales.*

- Fichas de registro.

- Computadora con acceso a internet.
- Cañonera/puntero.
- Impresora/cartuchos de tinta.
- Trifoliales / hojas amarillas (boletas de notificación espontánea).
- Papelería y útiles de escritorio.
- Bibliografía de referencia.

7.4. Métodos.

7.4.1. Diseño de investigación.

- El diseño del estudio es de tipo prospectivo, descriptivo y transversal.

7.4.2. Técnica de muestreo.

➤ Revisión de expedientes.

- A través de revisión de expedientes en los servicios de Medicina Interna, se identificó según indicación médica a los pacientes con tratamiento de anfotericina B en los servicios incluidos en el estudio.
- Se informó a los pacientes sobre el estudio y con el respaldo respectivo del consentimiento informado sobre la participación en el mismo (ver anexos).

- Se registró información clínica de pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes (química sanguínea y hematología) en dos ocasiones durante el tratamiento y una previa a su egreso hospitalario (3 registros en total). Se tomaron únicamente en tres ocasiones los resultados de laboratorio de todos los pacientes, debido a que los recursos con los que cuenta el hospital son limitados y en ocasiones se agotan los reactivos de pruebas de laboratorio.
- Se registraron las reacciones asociadas a la infusión del medicamento, reportadas en el expediente clínico y manifestadas por los pacientes.

➤ Capacitación.

- Se realizó revisión bibliográfica relacionada al tema, para la elaboración de presentaciones en formato power point y trifoliales.
- Se invitó al personal médico y de enfermería de los servicios del Departamento de Medicina Interna, a participar en la capacitación según muestreo (ver anexos).
- Se evaluó previo a la capacitación a través de cuestionarios, el conocimiento inicial sobre anfotericina B, del personal médico y de enfermería (ver anexos).
- Se capacitó al personal médico sobre el uso correcto de anfotericina B, mecanismo de acción de toxicidad de la anfotericina B, interacciones farmacológicas, reacciones adversas agudas y crónicas, así mismo sobre conceptos básicos de farmacovigilancia y del procedimiento de notificación espontánea de reacciones adversas vigente en el hospital.

- Se capacitó en los servicios al personal de enfermería, sobre el uso correcto de anfotericina B, mecanismo de acción de toxicidad, interacciones farmacológicas, conceptos básicos de farmacovigilancia y del procedimiento de notificación espontánea de reacciones adversas vigente en el hospital.
- Se evaluó posterior a la capacitación a través de cuestionarios, los conocimientos adquiridos sobre anfotericina B, al personal médico y de enfermería (ver anexos).
- Se dio seguimiento y monitoreo a los pacientes bajo tratamiento de anfotericina B, a través de la ficha de registro (ver anexos), con exámenes de laboratorio (química sanguínea y hematología) en dos ocasiones durante el tratamiento y uno previo el egreso hospitalario.
- Se identificaron y monitorearon los hallazgos clínicos asociados al uso de anfotericina B, por los pacientes de ambos grupos (A y B) antes y después de la capacitación.
- Se analizó estadísticamente los resultados obtenidos, de la capacitación al personal de salud y evaluación de severidad de reacciones adversas (RAM's) por anfotericina B. Se tabularon y graficaron los datos con la ayuda del programa Excel 2010.

7.4.3. Muestra y diseño de muestreo.

7.4.3.1. Pacientes.

Se tomó 20 individuos bajo tratamiento de anfotericina B previos a la capacitación del personal de salud (grupo A) y 20 individuos posteriores a la capacitación (grupo B), con el respaldo del respectivo consentimiento informado de cada paciente.

7.4.3.2. *Personal médico y de enfermería.*

Personal médico y de enfermería: Se seleccionó al 50% de Médicos Residentes, Estudiantes Internos, Enfermeras Profesionales y Auxiliares de Enfermería de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Respecto a personal de auxiliares se calculó una muestra de 41 sujetos (ver anexos). La selección se realizó por conveniencia, con el personal disponible durante la capacitación.

7.5. **Análisis estadístico.**

7.5.1. Se realizó evaluación pre y post capacitación al personal médico y de enfermería sobre conocimientos del uso correcto de anfotericina B (diseño pareado). Se asignó puntuación total que se dividió proporcionalmente en relación al total de ítems del cuestionario según el valor asignado (ver anexos). Por medio del cuestionario se clasificó el nivel de conocimiento sobre de anfotericina B de la siguiente manera:

Puntuación	Nivel de conocimiento
≤ 20	Bajo
21-50	Deficiente
51-70	Medio
71-89	Aceptable
≥ 90	Excelente

Se compararon resultados clínicos a nivel de química sanguínea (Na^+ , K^+ , BUN y creatinina), hematología (hemoglobina, plaquetas, glóbulos blancos, linfocitos y neutrófilos) (ver anexos), los que se tomaron en dos ocasiones a lo largo del tratamiento y uno previo al egreso hospitalario del paciente.

Los parámetros a evaluar se eligieron de acuerdo a un estudio realizado previamente sobre la escala de clasificación de toxicidad en adultos y jóvenes voluntarios en un ensayo clínico en EE.UU. Siendo las siguientes manifestaciones clínicas a evaluar, a nivel química sanguínea: Hiponatremia, hipernatremia, hipokalemia, Hiperkalemia, aumento de nitrógeno de urea y creatinina; en hematología: Disminución de hemoglobina (hombres y mujeres), disminución de plaquetas (trombocitopenia), descenso y ascenso de glóbulos blancos, descenso de linfocitos (descenso) y descenso de neutrófilos (neutropenia). Así mismo las reacciones asociadas a la infusión del medicamento en estudio, náuseas, vómitos, fiebre, eritema y enrojecimiento en la vía de administración del fármaco. (FDA, 2005).

El análisis inferencial se realizó a través de prueba T de student, con un alfa de 0.05 de nivel de significancia, a un nivel de confianza del 95%, con lo que se determinó si existe diferencia estadísticamente diferente de cero, entre pre y post capacitación y la severidad de las reacciones entre el grupo A y B de los pacientes. Los hallazgos recolectados de las diferentes variables, tanto de las calificaciones obtenidas como de los laboratorios de cada paciente se tabularon en una base de datos de Excel, resumidos en tablas y gráficas para la interpretación respectiva (Levin, 2012).

Hipótesis:

Ho: $\mu d = 0$

Ha: $\mu d > 0$

μ = letra griega mu.

d = punteo después de la capacitación – punteo antes de la capacitación.

d = punteo último registro de severidad – punteo primer registro de severidad.

Se realizó el análisis cuantitativo respecto a los parámetros a nivel de química sanguínea, hematología y reacciones asociadas a la infusión, reportados en el expediente clínico de los pacientes bajo tratamiento de

anfotericina B, la puntuación por casilla de los efectos adversos se categorizó de la siguiente manera:

Severidad	Puntuación de por casilla
Grado 1	1 punto c/u
Grado 2	3 puntos c/u
Grado 3	5 puntos c/u
Grado 4	10 puntos c/u

Para evaluar el nivel de severidad de los efectos adversos relacionados a anfotericina B en la que se ubicó el paciente durante el tratamiento y posterior a este, se aplicó la escala de puntuación siguiente al total obtenido en ficha de registro de la siguiente manera:

Puntuación	Nivel de severidad de efectos adversos
≤12	Leve
13-36	Moderado
37-60	Grave
>60	Potencialmente riesgoso para la vida

Puntuación mínima para que el paciente no esté en riesgo: 12 puntos.

Puntuación máxima para que el paciente no esté en riesgo: 36 puntos.

Puntuación a partir de la cual el paciente será considerado en riesgo grave y riesgoso para la salud del paciente: >36 puntos.

8. RESULTADOS

En relación al tamaño de la muestra, se asignaron 20 pacientes en el grupo A (pre-capacitación) y 20 pacientes en el grupo B, (post-capacitación). La recolección de datos del grupo A, se llevó a cabo de enero a abril, seguidamente de la capacitación al personal de salud (Médicos y Enfermeras) se impartió de mayo a julio, finalmente los datos del grupo B se recolectaron de julio a septiembre del presente año.

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas del grupo A (pre-capacitación) y B (post-capacitación) en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

Característica	Grupo "A"	Grupo "B"
	Frecuencia	Frecuencia
Sexo (n=40)		
• Masculino	13	16
• Femenino	7	4
Rango de edad (n=40)		
• 18-35	14	11
• 36-50	4	5
• 51-75	2	4
Servicio de hospitalización (n=40)		
• Medicina C	12	16
• Medicina D	5	2
• Medicina E	1	1
• Medicina A	1	1
• Medicina B	1	0
Diagnóstico (n=40)		
• VIH (+)	14	17
• VIH (-)	6	3

Fuente: Datos experimentales del estudio. n= tamaño de la muestra total.

Tabla 2. Diagnósticos de indicación para el uso de anfotericina B del grupo A y B en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

Diagnóstico	Grupo "A"		Grupo "B"	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Histoplasmosis	12	60 %	14	70 %
Criptococosis	5	25 %	4	20 %
Coccidioidomicosis	1	5 %	1	5 %
Candidiasis sistémica	1	5 %	1	5 %
Otros	1	5 %	0	0 %
Subtotal	20	100 %	20	100 %
Total	40			

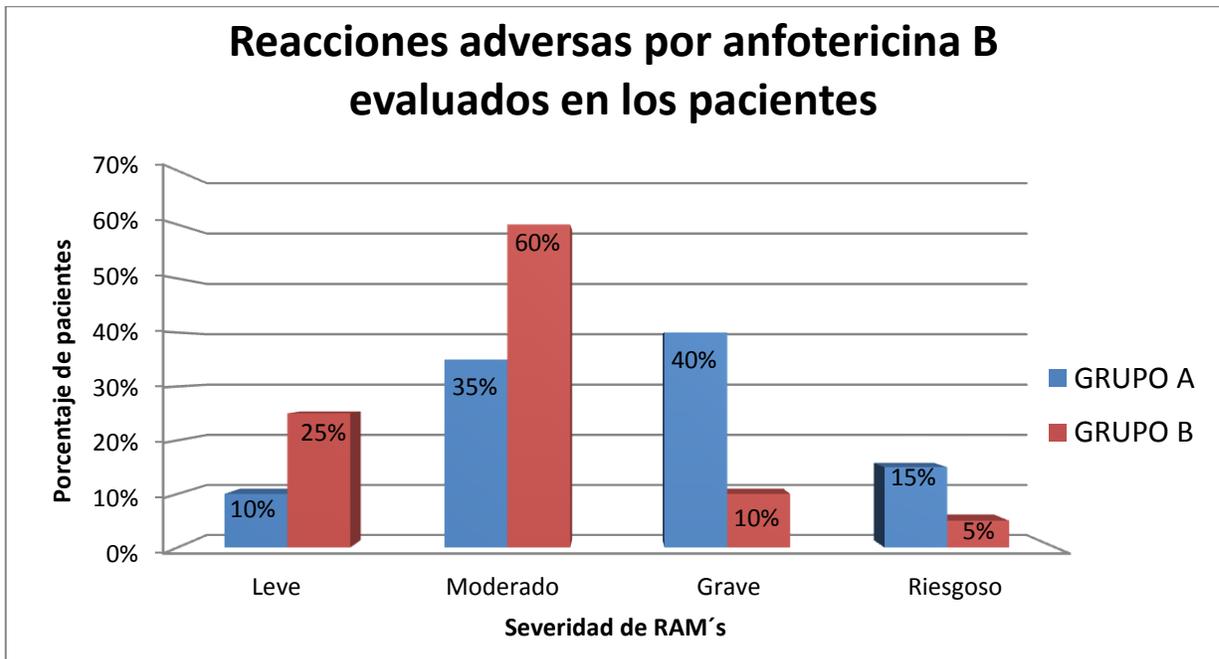
Fuente: Datos experimentales del estudio. n= tamaño de la muestra total.

Tabla 3. Severidad de reacciones adversas relacionadas a la medicación (RAM's) por anfotericina B identificadas en el grupo A y B, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

Nivel de severidad	Grupo "A"		Grupo "B"	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Leve	2	10 %	5	25 %
Moderado	7	35 %	12	60 %
Grave	8	40 %	2	10 %
Potencialmente riesgoso para la vida	3	15 %	1	5 %
subtotal	20	100 %	20	100 %
Total	40			

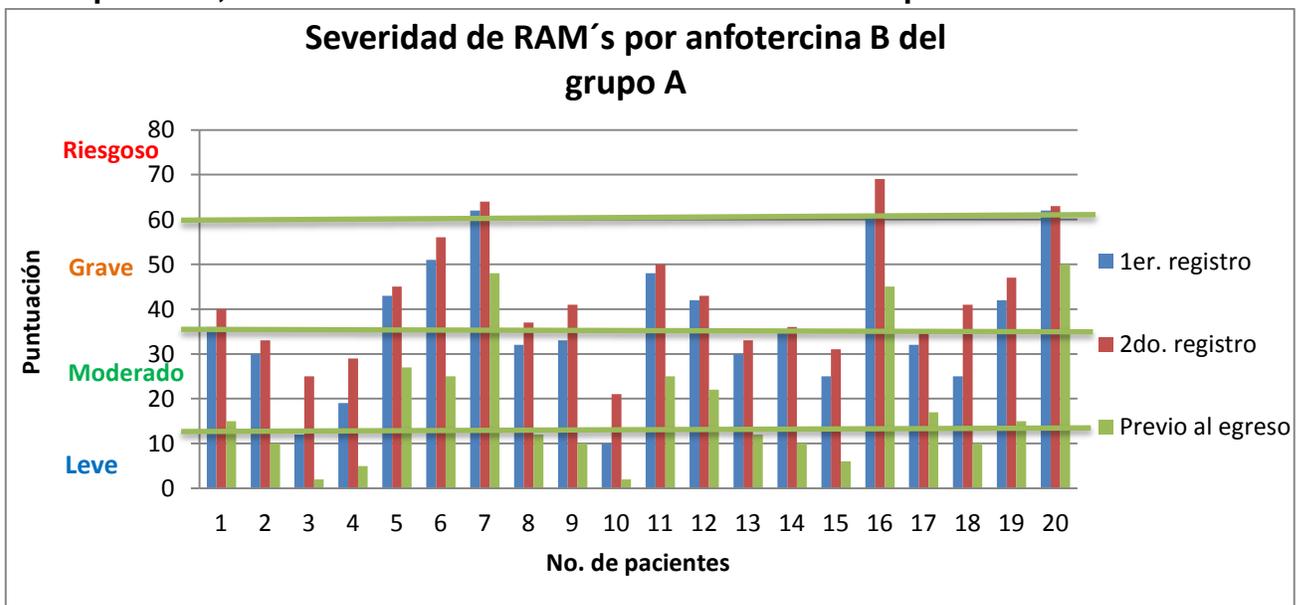
Fuente: Datos experimentales del estudio. n= tamaño de la muestra total.

Gráfica 1. Comparación grupal (A y B) de severidad de reacciones relacionadas a la medicación (RAM's) por anfotericina B, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.



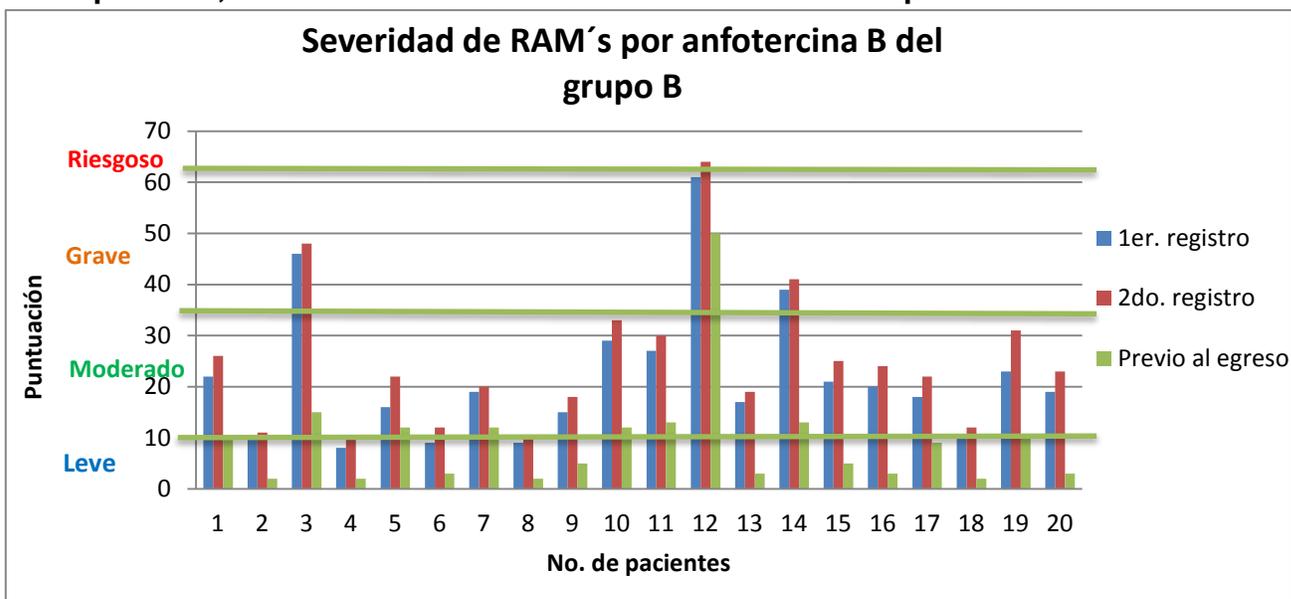
Fuente: Datos experimentales del estudio.

Gráfica 2. Evolución de la severidad de reacciones adversas (RAM's) por anfotericina B del grupo A, a lo largo del tratamiento hasta el egreso hospitalario, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.



Fuente: Datos experimentales del estudio.

Gráfica 3. Evolución de la severidad de reacciones adversas (RAM's) por anfotericina B del grupo B, a lo largo del tratamiento hasta el egreso hospitalario, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.



Fuente: Datos experimentales del estudio.

Tabla 4. Hallazgos clínicos más comunes encontrados en la evaluación de severidad de RAM's por anfotericina B del grupo A y B, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	Grupo A				Grupo B			
	Severidad							
	Leve	Moderado	Grave	Riesgoso	Leve	Moderado	Grave	Riesgoso
	No. de pacientes				No. de pacientes			
QUÍMICA SANQUINEA								
Hiponatremia	2	11	1	6	6	2	0	1
Hipokalemia	2	14	0	3	12	5	1	1
Aumento de BUN	6	2	13	1	3	11	0	2
Aumento de creatinina	4	2	12	0	6	8	1	0
HEMATOLOGIA								
Anemia	1	1	12	0	1	14	2	0
Trombocitopenia	13	1	1	3	7	2	0	0

Fuente: Datos experimentales del estudio.

Tabla 5. Nivel de conocimientos sobre anfotericina B en el personal de Médicos Residentes de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Resultados pre y post capacitación.

Pre-capacitación			Post-capacitación		
Nivel de conocimientos	Frecuencia	Porcentaje	Nivel de conocimientos	Frecuencia	Porcentaje
<i>Bajo</i>	0	0%	<i>Bajo</i>	0	0%
<i>Deficiente</i>	0	0%	<i>Deficiente</i>	0	0%
<i>Medio</i>	7	47%	<i>Medio</i>	1	7%
<i>Aceptable</i>	8	53%	<i>Aceptable</i>	5	33%
<i>Excelente</i>	0	0%	<i>Excelente</i>	9	60%
Total	15		Total	15	

Fuente: Datos experimentales del estudio.

Tabla 6. Nivel de conocimientos sobre anfotericina B en el personal de Estudiantes Internos de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Resultados pre y post capacitación.

Pre-capacitación			Post-capacitación		
Nivel de conocimientos	Frecuencia	Porcentaje	Nivel de conocimientos	Frecuencia	Porcentaje
<i>Bajo</i>	0	0%	<i>Bajo</i>	0	0%
<i>Deficiente</i>	4	27%	<i>Deficiente</i>	0	0%
<i>Medio</i>	11	73%	<i>Medio</i>	6	40%
<i>Aceptable</i>	0	0%	<i>Aceptable</i>	9	60%
<i>Excelente</i>	0	0%	<i>Excelente</i>	0	0%
Total	15		Total	15	

Fuente: Datos experimentales del estudio.

Tabla 7. Nivel de conocimientos sobre anfotericina B en el personal de Enfermeras Profesionales de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Resultados pre y post capacitación.

Pre-capacitación			Post-capacitación		
Nivel de conocimientos	Frecuencia	Porcentaje	Nivel de conocimientos	Frecuencia	Porcentaje
<i>Bajo</i>	4	40%	<i>Bajo</i>	0	0%
<i>Deficiente</i>	6	60%	<i>Deficiente</i>	3	30%
<i>Medio</i>	0	0%	<i>Medio</i>	5	50%
<i>Aceptable</i>	0	0%	<i>Aceptable</i>	2	20%
<i>Excelente</i>	0	0%	<i>Excelente</i>	0	0%
Total	10		Total	10	

Fuente: Datos experimentales del estudio.

Tabla 8. Nivel de conocimientos sobre anfotericina B en el personal de Enfermeras Auxiliares de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Resultados pre y post capacitación.

Pre-capacitación			Post-capacitación		
Nivel de conocimientos	Frecuencia	Porcentaje	Nivel de conocimientos	Frecuencia	Porcentaje
<i>Bajo</i>	21	51%	<i>Bajo</i>	0	0%
<i>Deficiente</i>	20	49%	<i>Deficiente</i>	27	66%
<i>Medio</i>	0	0%	<i>Medio</i>	14	34%
<i>Aceptable</i>	0	0%	<i>Aceptable</i>	0	0%
<i>Excelente</i>	0	0%	<i>Excelente</i>	0	0%
Total	41		Total	41	

Fuente: Datos experimentales del estudio

Tabla 9. Prueba T para medias de dos muestras emparejadas (dos colas). Datos de pre y post-capacitación en el personal de salud de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

Categoría	Número de individuos	Valor práctico de T	Valor teórico de T
Médicos	15	7.15569E-07	2.1447
Residentes			
Estudiantes	15	4.0145E-10	2.1447
Internos			
Enfermeras	10	3.94612E-05	2.2621
Profesionales			
Enfermeras	41	2.14741E-20	2.0210
Auxiliares			
Total	81		

Fuente: Datos experimentales del estudio. Ampliación de datos en anexos.

Tabla 10. Prueba T para medias de dos muestras emparejadas (dos colas). Datos de los pacientes con anfotericina B, del grupo A (pre-capacitación) y grupo B (post-capacitación) de los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

Categoría	Número de pacientes	Valor práctico de T	Valor teórico de T
Grupo A	20	2.68E-04	2.09302405
Grupo B	20	1.23467E-07	2.09302405
Total	40		

Fuente: Datos experimentales del estudio. Ampliación de datos en anexos.

9. DISCUSIÓN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo principal comprobar que, a través de la capacitación y educación al personal de salud como parte de la farmacovigilancia, disminuyen los efectos adversos en los pacientes adultos con tratamiento de anfotericina B, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. En el grupo A se asignaron los pacientes tratados con anfotericina B previa capacitación del personal médico y de enfermería (pre-capacitación), registrando resultados de laboratorios (química sanguínea y hematología) en ficha de registro durante el tiempo de tratamiento (14 días) y previo al egreso hospitalario; en el grupo B los pacientes con el tratamiento en estudio posterior a la capacitación al personal de salud (post-capacitación), llevándose los mismos registros que los pacientes del grupo A.

Referente a la tabla No. 1 se observaron diversas características clínicas y epidemiológicas analizadas en los pacientes, determinándose que la mayoría de pacientes incluidos en el estudio fueron de sexo masculino con 13 para el grupo A y 16 pacientes en el grupo B, mientras que las pacientes de sexo femeninas conformaron el menor número del estudio. El rango de edad mayoritario fue de 18 a 35 años quienes conforman la población económicamente activa del país, ubicándose 14 pacientes en el grupo A y 11 pacientes en el grupo B. El servicio de hospitalización con mayor número de pacientes con anfotericina B, fue el servicio de Medicina C, servicio al que se ingresa el mayor número de pacientes de sexo masculino, por la amplia complejidad de los diagnósticos clínicos y el especial manejo que requieren por parte del equipo multidisciplinario (Médicos, Químico Farmacéutico, Enfermería, Psicólogo(a), Trabajador(a) Social, Nutricionista, etc.). Se determinó que la mayor cantidad de pacientes fueron de serología positiva para VIH, 14 pacientes del grupo A y 17 pacientes del grupo B, condición que los hace altamente vulnerables en cuanto a reacciones adversas relacionadas a los medicamentos, además del daño fisiológico que el Virus de Inmunodeficiencia Humana causa en los pacientes portadores de éste virus.

En la tabla 2 se detallan las patologías de indicación médica para anfotericina B en ambos grupos, siendo los dos diagnósticos principales: Histoplasmosis (60% en el grupo A y 70% en el grupo B) y criptococosis (25% en el grupo A y 20% en el grupo B), siendo de las micosis invasivas más frecuentemente presentadas en pacientes con el sistema inmune debilitado.

De acuerdo a la severidad de reacciones adversas relacionadas a anfotericina B (RAM's), en la tabla 3, de forma descendente se observó en el grupo A, 40% en nivel grave (8 pacientes), 35% moderado (7 pacientes), 15% potencialmente riesgoso para la vida (3 pacientes) y 10% leve (2 pacientes); situación que para el grupo B (post-capacitación), se ubicaron de la forma siguiente: 60% moderado (12 pacientes), 25% leve (5 pacientes), 10% grave (2 pacientes) y 5% nivel potencialmente riesgoso para la vida (1 paciente), lo que demostró mejoría en la respuesta terapéutica del paciente.

Desde el punto de vista descriptivo (Amariles, P. et al., 2011) se llevó a cabo la comparación grupal (ver gráfica 1) entre ambos grupos de pacientes (A y B), observándose disminución de efectos adversos a través de la capacitación al personal médico y de enfermería sobre la correcta administración de anfotericina B, sumado a la evaluación y monitoreo frecuente efectuado a los pacientes durante el tratamiento, no pudiendo determinarse el porcentaje de disminución de RAM's por anfotericina B entre el grupo A y B, ya que según la estadística inferencial no es posible comparar a grupos de sujetos diferentes únicamente en sujetos del mismo grupo.

Comparando la evolución clínica en cuanto a severidad de reacciones adversas (RAM's) por anfotericina B, en el grupo A, a lo largo del tratamiento y previo al egreso hospitalario (ver gráfica 2), entre el primer y segundo registro hubo incremento en la severidad de RAM's, sin embargo, en el registro previo al egreso hospitalario disminuyó. De igual forma para el grupo B (ver gráfica 3) los registros demuestran el mismo comportamiento que el grupo A, situación que se atribuye

principalmente a que la mayoría de las reacciones adversas asociadas a anfotericina B, disminuyen o desaparecen al omitir el tratamiento, por lo que es necesario mencionar que el grupo B, presentó menor número de pacientes con reacciones severas graves y riesgosas para la vida, ya que la capacitación al personal de salud, monitoreo y evaluación constante contribuyó a mantener mayor control en el grupo B.

Desde la perspectiva de farmacovigilancia a través de la capacitación al personal de salud relacionado directa o indirectamente con la medicación del paciente, el Químico Farmacéutico por medio de ésta herramienta promueve la comprensión, educación y entrenamiento clínico de personal, como parte del seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes a su cargo, principalmente a través de la evaluación y monitorio de reacciones asociadas a anfotericina B.

En la tabla 4 se detallan los hallazgos clínicos más comunes encontrados según datos de pruebas de laboratorio, para el grupo A en química sanguínea se reportó, 65% con aumento del nitrógeno de urea (13 pacientes) y 60% con aumento de creatinina (12 pacientes) en grado grave, 55% con hiponatremia (11 pacientes) y 70% con hipokalemia (14 pacientes) moderada; a nivel de hematología se encontró 60% con anemia (12 pacientes) grave, 65% con trombocitopenia (13 pacientes) moderada. Respecto al grupo B, 55% evidenció aumento de BUN moderado (11 pacientes), 60% hipokalemia leve (12 pacientes) y a nivel de hematología, 70% con anemia moderada (14 pacientes), manifestaciones clínicas a las que se dio seguimiento y monitoreo hasta el egreso de los pacientes.

En la tabla 5, se muestran los datos recopilados de las pruebas realizadas al personal de Médicos Residentes pre y post-capacitación sobre anfotericina B, según datos del cuestionario previo a la capacitación se obtuvo calificaciones del 47% (7 médicos) en nivel medio y 53% (8 médicos) en nivel aceptable, situación que mejoró posterior a la capacitación impartida, ya que el 33% (5 médicos) obtuvo notas aceptables y el 60% (9 médicos) notas excelentes.

Se aplicó el cuestionario de conocimientos pre y post-capacitación y capacitó de igual forma al personal de Estudiantes Internos, según resultados de la tabla 6, 27% (4 estudiantes) obtuvieron calificaciones de nivel deficiente, mientras que el 73% (11 estudiantes) de nivel medio. Posterior a la capacitación, se obtuvieron calificaciones del 40% (6 estudiantes) en nivel medio y 60% (9 estudiantes) en nivel aceptable. Es necesario aclarar que el grupo de Estudiantes Internos no posee la misma preparación académica, ya que son estudiantes del último año de la carrera, ni experiencia que el personal de Médicos Residentes ya graduado, sin embargo, se consideró importante incluirlos en el estudio, debido a que el personal de Estudiantes Internos colabora bajo supervisión del personal médico, en la transcripción de órdenes médicas en el expediente clínico en lo relacionado a la medicación del paciente.

Respecto a la tabla 7, se demuestran las calificaciones obtenidas previo a la capacitación por el personal de Enfermeras Profesionales, 40% (4 enfermeras) en el nivel bajo y 60% (6 enfermeras) en deficiente, pudiendo notarse en cuanto a las calificaciones post-capacitación que, el 30% (3 enfermeras) se posicionó en nivel deficiente, 50% (5 enfermeras) en nivel medio y 20% (2 enfermeras) en nivel aceptable.

De igual forma la evaluación pre-capacitación se realizó al personal de Auxiliares de Enfermería (grupo mayoritario) se detalla en la tabla 8, 51% (21 enfermeras) obtuvo calificaciones bajas y 49% (20 enfermeras) deficientes, así mismo posterior a la capacitación, 66% (27 enfermeras) obtuvo calificaciones deficientes y 34% (14 enfermeras) en el nivel medio. Es necesario hacer mención que el personal de Enfermeras Profesionales es el responsable de preparar y administrar medicamentos en los servicios, ya que posee conocimientos académicos más completos (más de 3 años) comparado con el personal de Auxiliares de Enfermería (1 año de estudio), sin embargo debido al déficit de personal en los servicios de hospitalización, en ocasiones el/la Auxiliar de Enfermería es quien adopta la responsabilidad de administrar medicamentos. El personal de

Enfermeras Profesionales y Auxiliares de Enfermería, difiere en nivel educativo, viéndose reflejado en la capacidad y facilidad de captar información a través de las clases impartidas, por lo se considera que necesario continuar promoviendo la capacitación al personal de salud como herramienta de la farmacovigilancia, especialmente al gremio de enfermería quienes no cuentan con un programa de educación y capacitación semanal de tipo obligatorio, como lo tiene el personal médico. Resultados que se interrelacionan con la severidad de RAM's de los pacientes (ver tabla 3), ya que posterior a la capacitación del personal médico y de enfermería, monitoreo y seguimiento, se prescribió y administró de forma más acertada y eficiente la anfotericina B.

Comparando los cuatro grupos de individuos que conformaron el personal de salud evaluado, se observó que el personal de Médicos Residentes (post-capacitación) disminuyó las notas de nivel medio y aceptable, pero obtuvo notas excelentes del 60% que no se tuvieron al inicio. Los Estudiantes Internos post-capacitación eliminó el 27% de notas del nivel deficiente (pre-capacitación), así mismo el 60% obtuvo notas aceptables que no se tuvieron inicialmente. El personal de Enfermeras Profesionales demostró que el porcentaje de nivel deficiente disminuyó de un 60% pre-capacitación a un 30% post-capacitación, así mismo post-capacitación se obtuvo 50% de notas en nivel medio y 20% aceptables, que no se tuvieron antes de brindar la capacitación. El personal de Auxiliares de Enfermería posterior a la capacitación eliminó el 51% de calificaciones bajas (pre-capacitación) y el 34% obtuvo notas de nivel medio que no se tuvieron en un principio, reflejando a pesar de la capacitación deficiencia de conocimientos, lo que refleja que el efecto del médico sobre el paciente, no es el mismo efecto de la enfermera sobre el paciente, siendo el gremio de enfermería el que menos capacitado se encuentra actualmente, ya que si el personal de salud mejora sus conocimientos en la administración correcta de anfotericina B, debe reflejarse en la respuesta clínica del paciente con la disminución de efectos adversos.

Según estadística inferencial los datos de la prueba T calculada para el personal de salud sometido a evaluación se muestran en la tabla 9, para el grupo A y B según tabla 10 obteniéndose en ambos casos valores negativos, lo que significa que no es posible tener datos grupales estadísticamente significativos al momento de culminar el presente estudio, por lo que se requiere dar mayor capacitación, seguimiento y monitoreo en aspectos relacionados al uso correcto de anfotericina B, para lograr obtener datos estadísticamente significativos a largo plazo.

Descriptivamente se acepta la hipótesis de investigación, ya que los efectos adversos en los pacientes disminuyeron con la correcta administración de anfotericina B por el personal de salud capacitado, según datos obtenidos.

Respecto al tema de notificación espontánea, datos consultados al Servicio de Consulta Terapéutica y Toxicológica (SECOTT), se constató que durante el tiempo del estudio se realizó únicamente una notificación, con lo que se demuestra la poca cultura que el personal de salud tiene respecto a la importancia de notificar reacciones adversas de los medicamentos, por lo que durante las capacitaciones brindadas se reforzó conocimientos relacionados al tema, haciendo énfasis en la importancia de notificar reacciones relacionadas al uso anfotericina B.

Debido a los datos recabados a lo largo del estudio pudo determinarse que la mayor parte del personal de salud trabaja instintivamente, especialmente el personal de enfermería, por lo que se debe insistir en crear una cultura de seguridad en cuanto al uso seguro de medicamentos, especialmente con la correcta administración de anfotericina B.

10. CONCLUSIONES

- De acuerdo a la severidad de reacciones adversas medicamentosas (RAM's) por anfotericina B, en el grupo de pacientes previo a la capacitación (grupo A) 40% se posicionó en nivel grave, mientras que en el grupo posterior a la capacitación (grupo B) 60% en nivel moderado.
- Las reacciones adversas mayormente identificadas en resultados de química sanguíneas fueron, hiponatremia, hipokalemia, aumento del nitrógeno de urea y de la creatina, así mismo en hematología, anemia y trombocitopenia, a las que se les dio seguimiento y monitoreo hasta el egreso del paciente.
- El nivel de conocimientos obtenido por el personal de Médicos Residentes posterior a la capacitación disminuyó las notas de nivel medio (47%) y aceptable (53%), sin embargo posterior a la capacitación obtuvo notas excelentes del 60% que no se tuvieron al inicio.
- En conocimientos sobre anfotericina B, posterior a la capacitación del personal de Estudiantes Internos, se eliminó el 27% de notas deficientes, y se obtuvo 60% con notas aceptables que no se tenían al inicio.
- En el personal de Enfermeras Profesionales se demostró que el porcentaje de nivel deficiente disminuyó de un 60% (pre-capacitación) a un 30% (post-capacitación), así mismo posterior a la capacitación se obtuvo 50% de notas en nivel medio y 20% aceptables que no se tuvieron antes de brindar la capacitación.
- El personal de Auxiliares de Enfermería posterior a la capacitación eliminó el 51% de calificaciones bajas (pre-capacitación) y el 34% obtuvo notas de nivel medio que no se tuvieron en un principio, sin embargo se requiere continuar con el seguimiento y capacitación haciendo a este grupo.

- Cuantitativamente no fue posible obtener datos grupales estadísticamente significativos para pacientes y personal de salud, por lo que se requiere dar mayor capacitación, seguimiento y monitoreo en aspectos relacionados al uso correcto de anfotericina B, para lograr obtener datos estadísticamente significativos a largo plazo.
- Datos recabados a lo largo del estudio evidenciaron incremento en el nivel de conocimientos del personal de salud posterior a la capacitación, ya que si el personal mejora los conocimientos en la administración correcta de anfotericina B, debe reflejarse en la respuesta clínica del paciente con la disminución de efectos adversos.

11. RECOMENDACIONES

- Continuar con la educación teórica y práctica de forma periódica al personal de salud involucrado en la administración de anfotericina B, especialmente al personal de enfermería, para el desarrollo de habilidades y destrezas que garanticen la correcta administración de este medicamento, requiriendo el apoyo para brindar capacitaciones al EPS y estudiantes de EDC de la carrera de Química Farmacéutica que rotan por los servicios del Departamento de Medicina Interna a fin de brindar el mayor número de capacitaciones anuales, pudiendo evaluar a largo plazo la actualización de conocimientos del personal de salud.
- Realizar e implementar un protocolo para la correcta prescripción y administración de anfotericina B aplicable en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.
- Proponer una plaza permanente de Químico Farmacéutico que tenga a su cargo el seguimiento, monitoreo y evaluación constante de los pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, para determinar las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM's), no solo derivadas de la anfotericina B, sino de otros medicamentos altamente tóxicos que requieren vigilancia y seguimiento continuo.
- Recomendar al Subprograma de Farmacia Hospitalaria que tiene a cargo impartir el curso de farmacología al personal de Auxiliares de Enfermería, en el tema de uso racional y seguro de los medicamentos, se incluya información relacionada al uso correcto de anfotericina B

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amariles, P. et al. (2011). *Farmacoseguridad: Farmacovigilancia y seguimiento farmacoterapéutico*. Medellín, Colombia: Litocromía Ltda.
- Bonifaz, A. (2012). *Micología Médica Básica* (4a. ed.). España: McGraw-Hill.
- Bouza, E. et al. (2011). *Antifúngicos. Criterios de Uso Racional y Guía Práctica Terapéutica*. España: Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".
- Cuenca, M. (2010). Antifúngicos en el tratamiento de las infecciones sistémicas: Importancia del mecanismo de acción, espectro de actividad y resistencias. *Revista Esp. Quimioter.*, 169-176.
- FDA. (2005). *NIH comentarios sobre Proyecto Guía en la Industria de FDA: Escala de Clasificación de Toxicidad en Adultos y Adolescentes Voluntarios Incritos en Ensayo Clínico de Vacuna Preventiva*. EE.UU.
- Figueras, C., Díaz, C., & Navarro, M. y. (2011). *Protocolos Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Infectología Pediátrica*. (3a. ed.). España: ERGON.
- Galbis, J. (2012). *Panorama Actual de la Química Farmacéutica* (4a. ed.). Sevilla, España: Pedro Cid, S.A.
- García, C. y Carratalá, J. (2012). Formación Médica Continuada: Infección Fúngica Invasora. Patogénia de la Infección Fúngica Invasora. *Revista Red de la Investigación de Enfermedades Infecciosas*, 151-158.
- García, J. (2011). *Reacciones Adversas Asociadas al Uso de la Anfotericina B en Pacientes con o sin infección por VIH en los Servicios del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Gómez, A. (2010). Infecciones por hongos: Un reto diagnóstico y terapéutico. *Revista EII. Enfermedades Asociadas*, 9(2), 130-139.

- InfoSIDA*. (s.f.). Recuperado el 15 de enero de 2014, de <http://infosida.nih.gov/drugs/6/amphotericin-b/0/patient>
- Kane, R., Ouslander, J., & Abrass, I. (2010). *Farmacoterapia* (7a. ed.). México: McGraw-Hill.
- Katzung, B. et al. (2010). *Farmacología Básica y Clínica* (12a. ed.). México: McGraw-Hill.
- Laporte, J. (2011). *Evaluación de Efectos de los Medicamentos. Principios Básicos de Investigación Clínica*. (1a. ed.). Madrid, España: ERGON.
- Levin, J. (2012). *Fundamentos de Estadística en la Investigación Social*. (2a. ed.). México, D.F.: Grupo Alfaomega.
- Longo, D. et al. (2012). *Harrison, Principios de Medicina Interna* (18a. ed., Vol. II). México: McGraw-Hill.
- López, A., & Moreno, L. y. (2010). *Manual de Farmacología. Guía Para El Uso Racional Del Medicamento*. Barcelona, España: Elsevier.
- Lorenzo, P. et. al. (2011). *Farmacología Básica y Clínica* (19a. ed.). Madrid, España: Médica Panamericana.
- Martindale. (2012). *Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica*. (3a. ed.). Barcelona, España.
- Menéndez, C. (2010). *Problemas de Salud Relacionados con los Medicamentos (PRM) con Motivo de Ingreso Hospitalario*. Madrid, España.: Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología.
- Mensa, F. et al. (2011). *Guía Terapéutica Antimicrobiana*. (5a. ed.). México.
- Merck & Co. Inc. (2010). *Manual Merck. Signos y Sintomas del Paciente*. Madrid, España: Médica Panamerica.

- MSPAS. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (1999). *Acuerdo Gubernativo 712-99. "Reglamento para el control sanitario de los medicamentos y productos afines"*. Guatemala: Gobierno de Guatemala.
- MSPAS. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2002). *Boletín informativo: "Programa Nacional de Farmacovigilancia"*. Guatemala: Gobierno de Guatemala.
- Murray, P., & Rosenthal, K. y. (2010). *Microbiología Médica*. España: Elsevier Mosby.
- Orta, S. (05 de marzo de 2010). Autoridad reguladora de medicamentos cubana. Experiencia y entrenamiento en la autorización de ensayos clínicos. *Revista Cubana de Salud Pública*, 37(1), 74-105.
- Oscanoa, T. (2011). Diagnóstico de Problemas Relacionados con Medicamentos en Adultos Mayores al Momento de ser Hospitalizados. *Revista Perú Exp. Salud Pública*, 28(2), 256-263.
- Pittman, A. &. (2010). *Manual Washington de Terapéutica Médica. Alergia e Inmunología*. (30a. ed.). Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rozman, C. (2014). *Compendio de Medicina Interna* (5a. ed.). Barcelona, España: Elsevier.
- Sánchez, M. (2010). Histoplasmosis, la micosis del viajero. *Revista de Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 29(3), 111-116.
- Spicer, J. (2012). *Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas*. España: Elsevier.
- Tellez, A., & López, M. y. (2011). Importancia de Establecer Programas de Farmacovigilancia en Hospitales Mexicanos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 2(36), 41-48.

- Thompson & Rawlins. (2009). *Libro de Texto de Reacciones Adversas. Mecanismos de las Reacciones Adversas*. Estados Unidos: Oxford University Press.
- Tomás, S. et al. (2010). EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Revista Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)*, 415-428.
- Torales, M., & Martínez, F. y. (2010). Aspergiloma Pulmonar Bilateral. *Prensa Médica Latinoamericana*, 53-56.
- Vargas, E., & Terleira, A. y. (2011). *Reacciones Adversas a los Medicamentos*. Madrid, España: Médica Panamericana.
- WHO. World Health Organization. (s.f.). *A practical handbook of the pharmacovigilance of medicines*. Recuperado el 11 de mayo de 2014, de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16882e/s16882e.pdf>

13. ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario pre-capacitación dirigido a médicos.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE QUIMICA FARMACEUTICA

Proyecto de Tesis

Farmacovigilancia en pacientes adultos que reciben anfotericina B, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt

Instrucciones: marcando con una X la o las respuestas que considere correctas.

CUESTIONARIO PRE-CAPACITACIÓN

- Marque los 2 aspectos más importantes a evaluar en el paciente previo a iniciar anfotericina B.

<input type="checkbox"/> Función renal	<input type="checkbox"/> Función hepática
<input type="checkbox"/> Índice de masa corporal	<input type="checkbox"/> Función Medular
- ¿Cuál es el periodo de tiempo mínimo y máximo para administrar la anfotericina B?

<input type="checkbox"/> 1-2 horas	<input type="checkbox"/> 7-8 horas
<input type="checkbox"/> 9-10 horas	<input type="checkbox"/> 2-6 horas
- ¿Cuál es la dosis de prueba, previo a iniciar el tratamiento de anfotericina B?

<input type="checkbox"/> 0.1 mg de anfotericina B, en 250 ml. de dextrosa al 5% a pasar en 30-45 minutos.
<input type="checkbox"/> 1 mg de anfotericina B, en 250 ml. de dextrosa al 5% a pasar en 30-45 minutos.
<input type="checkbox"/> 1 g. de anfotericina B, en 250 ml. de dextrosa al 5% a pasar en 30-45 minutos
- Se requiere premedicar al paciente antes de iniciar anfotericina B con:

<input type="checkbox"/> Dimenhdrinato 50 mg.	<input type="checkbox"/> Acetaminofén 1 g.
<input type="checkbox"/> Prednisona 40 mg.	<input type="checkbox"/> Maleato de clorfeniramina 8 mg.
- Efectos adversos inmediatos asociados a la infusión de anfotericina B (velocidad y tiempo de administración)

<input type="checkbox"/> Eritema local	<input type="checkbox"/> Cefalea y fiebre
<input type="checkbox"/> Nefrotoxicidad	<input type="checkbox"/> Tromboflebitis y prurito
<input type="checkbox"/> Anemia	<input type="checkbox"/> Taquicardia
- ¿Cuál es la dosis máxima diaria que debe administrarse a un paciente?

<input type="checkbox"/> 100 mg.	<input type="checkbox"/> 75 mg.
<input type="checkbox"/> 50 mg.	<input type="checkbox"/> Depende del peso del paciente.

Anexo 2. Cuestionario pre-capacitación dirigido a enfermería.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE QUIMICA FARMACEUTICA

Proyecto de Tesis

Farmacovigilancia en pacientes adultos que reciben anfotericina B, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt

Instrucciones: marcando con una X la o las respuestas que considere correctas.

CUESTIONARIO PRE-CAPACITACIÓN

1. ¿Qué aspectos considera importantes en el paciente previo a iniciar anfotericina B?

<input type="checkbox"/> Función renal	<input type="checkbox"/> Función cardiovascular
<input type="checkbox"/> Función hepática	<input type="checkbox"/> Anemia y/o trombocitopenia

2. ¿Qué signos vitales DEBE tomar antes de administrar anfotericina B?

<input type="checkbox"/> Frecuencia cardiaca	<input type="checkbox"/> Temperatura
<input type="checkbox"/> Presión arterial	<input type="checkbox"/> Frecuencia respiratoria

3. Si el médico ordena 5 g. en 250 ml de solución salina anfotericina B a pasar en 30 minutos, ud. hace la observación siguiente con respecto a la dosis de prueba :

<input type="checkbox"/> 0.1 mg de anfotericina B, en 250 ml. de dextrosa al 5% a pasar en 30-45 minutos.
<input type="checkbox"/> 1 mg de anfotericina B, en 250 ml. de dextrosa al 5% a pasar en 30-45 minutos.
<input type="checkbox"/> 1 g. de anfotericina B, en 250 ml. de dextrosa al 5% a pasar en 30-45 minutos

4. ¿Cuáles son los medicamentos que deben estar ordenados en el expediente clínico del paciente, antes de administrar anfotericina B?

<input type="checkbox"/> Dimenhidrinato 50 mg.	<input type="checkbox"/> Acetaminofén 1 g.
<input type="checkbox"/> Prednisona 40 mg.	<input type="checkbox"/> Maleato de clorfeniramina 8 mg.

5. Los efectos adversos inmediatos que deben observarse continuamente durante la infusión de anfotericina B son:

<input type="checkbox"/> Rash en el área de la vía	<input type="checkbox"/> Tromboflebitis y prurito
<input type="checkbox"/> Cefalea y fiebre	<input type="checkbox"/> Taquicardia
<input type="checkbox"/> Nefrotoxicidad	<input type="checkbox"/> Anemia

6. ¿Cuál es la dosis máxima diaria de anfotericina B, que debe administrarse a un paciente?

<input type="checkbox"/> 100 mg.	<input type="checkbox"/> 75 mg.
<input type="checkbox"/> 50 mg.	<input type="checkbox"/> Depende del peso del paciente.

Anexo 4. Cuestionario post-capacitación dirigido a enfermería.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
ESCUELA DE QUIMICA FARMACEUTICA

Proyecto de Tesis

Farmacovigilancia en pacientes adultos que reciben anfotericina B, en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt

Instrucciones: marcando con una X la o las respuestas que considere correctas.

CUESTIONARIO POST-CAPACITACIÓN

1. ¿Cuáles son las reacciones adversas causadas por la administración diaria de anfotericina B?

<input type="checkbox"/> Hipokalemia	<input type="checkbox"/> Alteraciones en SNC	<input type="checkbox"/> Falla renal
<input type="checkbox"/> Anemia	<input type="checkbox"/> Falla Hepática	<input type="checkbox"/> Hipomagnesemia

2. Los efectos adversos inmediatos que deben observarse continuamente durante la infusión de anfotericina B son:

<input type="checkbox"/> Rash o eritema local	<input type="checkbox"/> Tromboflebitis y prurito
<input type="checkbox"/> Cefalea y fiebre	<input type="checkbox"/> Taquicardia
<input type="checkbox"/> Nefrotoxicidad	<input type="checkbox"/> Anemia

3. Tipo de solución en que debe diluirse estrictamente la anfotericina B (compatibilidad).

<input type="checkbox"/> Salino al 0.9%	<input type="checkbox"/> Dextrosa al 5%
<input type="checkbox"/> Dextrosa al 50%	<input type="checkbox"/> Solución inyectable

4. Si el médico no ha ordenado en el expediente clínico la premedicación de anfotericina B ud.:
 - Administra la anfotericina B y avisa al médico que olvido ordenar la premedicación
 - Administra la anfotericina b, sino esta ordenado, no es su problema.
 - Avisa al médico responsable del servicio para que ordene la premedicación.

5. ¿Cuál es la dosis máxima diaria de anfotericina B, que debe administrarse a un paciente?

<input type="checkbox"/> 75 mg.	<input type="checkbox"/> 50 mg.	<input type="checkbox"/> Depende del peso del paciente.
---------------------------------	---------------------------------	---

6. Si ud. observa alguna reacción anormal en el paciente luego de administrar anfotericina B
 - Avisa al jefe de servicio y lo anota en el expediente clínico.
 - Suspende inmediatamente el medicamento y avisa al médico responsable.
 - Espera a que termine la infusión del medicamento para notificarlo

Anexo 5. Ficha de registro de datos.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
 FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA
 ESCUELA DE QUIMICA FARMACÉUTICA

PROYECTO DE TESIS: "FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES
 ADULTOS QUE RECIBEN ANFOTERICINA B, EN LOS SERVICIOS
 DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT"

"FICHA DE REGISTO"

No. de registro: Edad:
 Servicio: Peso:
 Diagnóstico:
 Fecha inicio Tx:
 Fecha Finaliza Tx:
 Fecha de laboratorio:
 Día de tratamiento:
 Dosis de anfotericina B:

F	M
---	---

Número	Manifestación clínica	SEVERIDAD DE EFECTOS ADVERSOS			
		Leve GRADO 1 (1 punto c/u)	Moderado GRADO 2 (3 puntos c/u)	Grave GRADO 3 (5 puntos c/u)	Potencialmente riesgoso para la vida GRADO 4 (10 puntos c/u)
QUÍMICA SANGUÍNEA					
1	Na ⁺ (Hiponatremia) mEq/L	133-136	129-132	125-128	<125
	Na ⁺ (Hipernatremia) mEq/L	142-144	145-147	148-150	>150
2	K ⁺ (Hipokalemia) mEq/L	3.5-3.7	3.0-3.4	2.9-3.1	<2.9
	K ⁺ (Hiperkalemia) mEq/L	5.0-5.2	5.3-5.4	5.5-5.6	>5.6
3	BUN (Nitrógeno de urea) mg/dL	21-25	26-30	31-32	>32 requiere diálisis
4	Creatinina mg/dL	1.1-1.5	1.6-2.0	2.1-2.5	>2.5 requiere diálisis
HEMATOLOGÍA					
5	Hemoglobina (<i>femenino</i>) g/gL	12.0-13.0	10.0-11.9	8.0-9.9	<8.0
	Hemoglobina (<i>masculino</i>) g/gL	12.5-14.5	10.5-12.4	8.5-10.4	<8.5
6	Plaquetas cel./mm ³	125,000 - 150,000	100,000 – 124,000	25,000 – 99,000	< 25,000
7	WBC incremento cel./mm ³	10,000-15,000	15,001-20,000	20,001-25,000	>25,000
	WBC descenso cel./mm ³	2,500-4,500	1,500-2,499	1,000-1,499	<1,000
8	Linfocitos descenso cel./mm ³	750-1,200	500-749	240-499	<240
9	Neutrófilos descenso cel./mm ³	1,500-2,000	1,000-1,499	500-999	<500
REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN					
10	Náuseas / vómitos	1-2 episodios	> 2 episodios	> 8 episodios, hidratación IV.	Hipotensión o shock asociado a vómitos
11	Fiebre	37.7 – 38.6°C	38.7 – 39.3°C	39.4 – 40.5°C	> 40.5°C
12	Eritema / Enrojecimiento en la vía de administración	2.5-5.0 cm	5.1-10 cm.	>10 cm	Necrosis o descamación
SUBTOTALES					
TOTAL					

Proyecto de Guía: Escala de Clasificación de Toxicidad para adultos y adolescentes voluntarios en ensayos clínicos
 (FDA, 2005).

Anexo 6. Tamaño de muestra (Auxiliares de Enfermería).

- Precisión para estimación de una media poblacional.

Tamaño poblacional:	119
Desviación estándar esperada:	40.000
Nivel de confianza:	95.0%
Efecto de diseño:	1.0

Precisión (%)	Tamaño de muestra*
-----	-----
10.000	41 Auxiliares de Enfermería

*Tamaño de muestra: cantidad de sujetos

Anexo 7. Tablas de muestreo (personal de salud).

Tabla No. 1. Muestreo personal médico.

Servicio	Residentes	Internos
<i>Medicina A</i>	3	3
<i>Medicina B</i>	3	3
<i>Medicina C</i>	3	3
<i>Medicina D</i>	3	3
<i>Medicina E</i>	3	3
Total	15	15

Tabla No. 2. Muestreo personal de enfermería.

Servicio	Profesionales	Auxiliares
<i>Medicina A</i>	2	7
<i>Medicina B</i>	2	7
<i>Medicina C</i>	2	9
<i>Medicina D</i>	2	9
<i>Medicina E</i>	2	9
Total	10	41

Anexo 8. Nivel de conocimientos del personal de salud.

No.	PRE-TEST	CONOCIMIENTOS	POST-TEST	CONOCIMIENTOS	DIFERENCIA	MÉDICOS RESIDENTES
1	70	Medio	90	Excelente	20	
2	65	Medio	73	Aceptable	8	
3	72	Aceptable	91	Excelente	19	
4	75	Aceptable	90	Excelente	15	
5	71	Aceptable	90	Excelente	19	
6	68	Medio	72	Aceptable	4	
7	65	Medio	70	Medio	5	
8	63	Medio	75	Aceptable	12	
9	76	Aceptable	95	Excelente	19	
10	79	Aceptable	97	Excelente	18	
11	80	Aceptable	91	Excelente	11	
12	70	Medio	80	Aceptable	10	
13	72	Aceptable	79	Aceptable	7	
14	65	Medio	90	Excelente	25	
15	71	Aceptable	92	Excelente	21	
No.	PRE-TEST	CONOCIMIENTOS	POST-TEST	CONOCIMIENTOS	DIFERENCIA	ESTUDIANTES INTERNOS
1	58	Medio	70	Medio	12	
2	65	Medio	79	Aceptable	14	
3	61	Medio	80	Aceptable	19	
4	65	Medio	81	Aceptable	16	
5	62	Medio	78	Aceptable	16	
6	49	Deficiente	70	Medio	21	
7	70	Medio	83	Aceptable	13	
8	50	Deficiente	69	Medio	19	
9	42	Deficiente	70	Medio	28	
10	50	Deficiente	70	Medio	20	
11	51	Medio	68	Medio	17	
12	64	Medio	83	Aceptable	19	
13	68	Medio	78	Aceptable	10	
14	63	Medio	82	Aceptable	19	
15	62	Medio	77	Aceptable	15	
No.	PRE-TEST	CONOCIMIENTOS	POST-TEST	CONOCIMIENTOS	DIFERENCIA	ENFERMERAS PROFESIONALES
1	18	Bajo	45	Deficiente	27	
2	40	Deficiente	55	Medio	15	
3	35	Deficiente	50	Deficiente	15	
4	20	Bajo	49	Deficiente	29	
5	31	Deficiente	60	Medio	29	
6	20	Bajo	58	Medio	38	
7	35	Deficiente	59	Medio	24	
8	42	Deficiente	72	Aceptable	30	
9	45	Deficiente	62	Medio	17	
10	18	Bajo	72	Aceptable	54	

No.	PRE-TEST	CONOCIMIENTOS	POST-TEST	CONOCIMIENTOS	DIFERENCIA
1	35	Deficiente	60	Medio	25
2	18	Bajo	50	Deficiente	32
3	20	Bajo	45	Deficiente	25
4	21	Deficiente	48	Deficiente	27
5	15	Bajo	44	Deficiente	29
6	20	Bajo	67	Medio	47
7	19	Bajo	70	Medio	51
8	27	Deficiente	66	Medio	39
9	18	Bajo	63	Medio	45
10	17	Bajo	35	Deficiente	18
11	20	Bajo	40	Deficiente	20
12	13	Bajo	50	Deficiente	37
13	15	Bajo	39	Deficiente	24
14	10	Bajo	33	Deficiente	23
15	22	Deficiente	65	Medio	43
16	25	Deficiente	67	Medio	42
17	12	Bajo	49	Deficiente	37
18	11	Bajo	44	Deficiente	33
19	24	Deficiente	43	Deficiente	19
20	16	Bajo	55	Medio	39
21	21	Deficiente	45	Deficiente	24
22	27	Deficiente	51	Medio	24
23	15	Bajo	47	Deficiente	32
24	12	Bajo	43	Deficiente	31
25	20	Bajo	49	Deficiente	29
26	45	Deficiente	68	Medio	23
27	10	Bajo	48	Deficiente	38
28	16	Bajo	33	Deficiente	17
29	19	Bajo	50	Deficiente	31
30	30	Deficiente	44	Deficiente	14
31	35	Deficiente	53	Medio	18
32	22	Deficiente	45	Deficiente	23
33	21	Deficiente	42	Deficiente	21
34	35	Deficiente	50	Deficiente	15
35	33	Deficiente	48	Deficiente	15
36	10	Bajo	43	Deficiente	33
37	41	Deficiente	51	Medio	10
38	22	Deficiente	45	Deficiente	23
39	48	Deficiente	65	Medio	17
40	33	Deficiente	50	Deficiente	17
41	25	Deficiente	45	Medio	20

AUXILIARES DE ENFERMERÍA

Anexo 9. Prueba estadística de T a personal de salud.

- Médicos Residentes.

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas	MÉDICOS RESIDENTES	
	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	85	70.8
Varianza	83.14285714	26.4571429
Observaciones	15	15
Coeficiente de correlación de Pearson	0.717313374	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	14	
Estadístico t	8.454549415	
P(T<=t) una cola	3.57785E-07	
Valor crítico de t (una cola)	1.761310115	
P(T<=t) dos colas	7.16E-07	
Valor crítico de t (dos colas)	2.144786681	

- Estudiantes Internos

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas	ESTUDIANTES INTERNOS	
	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	75.86666667	58.6666667
Varianza	32.12380952	67.952381
Observaciones	15	15
Coeficiente de correlación de Pearson	0.867350044	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	14	
Estadístico t	15.27112331	
P(T<=t) una cola	2.00728E-10	
Valor crítico de t (una cola)	1.761310115	
P(T<=t) dos colas	4.01457E-10	
Valor crítico de t (dos colas)	2.144786681	

- Enfermeras Profesionales.

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas	ENFERMERAS PROFESIONALES	
	Variable 1	Variable 2
Media	58.2	30.4
Varianza	81.73333333	111.822222
Observaciones	10	10
Coeficiente de correlación de Pearson	0.281493237	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	9	
Estadístico t	7.436948709	
P(T<=t) una cola	1.97306E-05	
Valor crítico de t (una cola)	1.833112923	
P(T<=t) dos colas	3.94612E-05	
Valor crítico de t (dos colas)	2.262157158	

- Auxiliares de Enfermería.

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas	AUXILIARES DE ENFERMERÍA	
	Variable 1	Variable 2
Media	49.95121951	22.3902439
Varianza	95.09756098	89.7939024
Observaciones	41	41
Coeficiente de correlación de Pearson	0.453366082	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	40	
Estadístico t	17.55115488	
P(T<=t) una cola	1.0737E-20	
Valor crítico de t (una cola)	1.683851014	
P(T<=t) dos colas	2.14741E-20	
Valor crítico de t (dos colas)	2.02107537	

Anexo 10. Tablas de registro de RAM's por anfotericina B.

- Grupo A (pre-capacitación)

No.	Primer registro	Segundo registro	Severidad	Previo al egreso	Severidad
1	36	40	Grave	15	Moderado
2	30	33	Moderado	10	Leve
3	12	25	Leve	2	Leve
4	19	29	Moderado	5	Leve
5	43	45	Grave	27	Moderado
6	51	56	Grave	25	Moderado
7	62	64	Potencialmente grave	48	Grave
8	32	37	Grave	12	Leve
9	33	41	Grave	10	Leve
10	10	21	Leve	2	Leve
11	48	50	Grave	25	Moderado
12	42	43	Grave	22	Moderado
13	30	33	Moderado	12	Leve
14	35	36	Moderado	10	Leve
15	25	31	Moderado	6	Leve
16	61	69	Potencialmente grave	45	Grave
17	32	35	Moderado	17	Moderado
18	25	41	Moderado	10	Leve
19	42	47	Grave	15	Moderado
20	62	63	Potencialmente grave	50	Grave

- Grupo B (post-capacitación)

No.	Primer registro	Segundo registro	Severidad	Previo al egreso	Severidad
1	22	26	Moderado	10	Leve
2	10	11	Leve	2	Leve
3	46	48	Grave	15	Moderado
4	8	10	Leve	2	Leve
5	16	22	Moderado	12	Leve
6	9	12	Leve	3	Leve
7	19	20	Moderado	12	Leve
8	9	10	Leve	2	Leve
9	15	18	Moderado	5	Leve
10	29	33	Moderado	12	Leve
11	27	30	Moderado	13	Moderado
12	61	64	Potencialmente grave	50	Grave
13	17	19	Moderado	3	Leve
14	39	41	Grave	13	Moderado
15	21	25	Moderado	5	Leve
16	20	24	Moderado	3	Leve
17	18	22	Moderado	9	Leve
18	10	12	Leve	2	Leve
19	23	31	Moderado	10	Leve
20	19	23	Moderado	3	Leve

Anexo 11. Prueba estadística de T a pacientes.

- Pacientes grupo A.

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas	GRUPO A	
	Variable 1	Variable 2
Media	41.95	21.9
Varianza	170.8921053	180.6210526
Observaciones	20	20
Coeficiente de correlación de Pearson	-0.149216811	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	19	
Estadístico t	4.461371595	
P(T<=t) una cola	0.000133829	
Valor crítico de t (una cola)	1.729132792	
P(T<=t) dos colas	2.68E-04	
Valor crítico de t (dos colas)	2.09302405	

- Pacientes grupo B.

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas	GRUPO B	
	Variable 1	Variable 2
Media	25.05	21.9
Varianza	186.7868421	180.6210526
Observaciones	20	20
Coeficiente de correlación de Pearson	0.992038856	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	19	
Estadístico t	8.165561375	
P(T<=t) una cola	6.17335E-08	
Valor crítico de t (una cola)	1.729132792	
P(T<=t) dos colas	1.23467E-07	
Valor crítico de t (dos colas)	2.09302405	

(Parte posterior)

Anfotericina B

GENERALIDADES

Antibiótico antifúngico que pertenece al grupo de macrólidos poliénicos, se obtiene de la fermentación de un hongo llamado *Streptomyces nodosus*, aislado por primera vez desde los años 50's.

FARMACOCINETICA

Se administra vía intravenosa, distribuyéndose a diferentes tejidos y al plasma sanguíneo. La eliminación es por vía biliar y renal de forma lenta. La vida media inicial es de 24 horas y prolongada hasta de 15 días. La eliminación renal es del 2-5% en forma de metabolito activo. Y detectable hasta 6 semanas después de finalizado el tratamiento. 90-95% de unión a lipoproteínas. Buena penetración en cavidad pleural y articulaciones. Se acumula en hígado, riñón, pulmón, corazón y músculo.

FARMACODINAMICA

La anfotericina B, se une al ergosterol de la membrana del hongo, de forma que aumenta la permeabilidad de la membrana, formando poros que facilitan el escape de sustancias celulares necesarias para la supervivencia del hongo (aminoácidos, glucosa, iones, etc.), provocando desequilibrio electrolítico (mecanismo de acción primario). Por la descompensación en la alteración de la membrana celular, se generan efectos oxidativos (peróxido de hidrógeno), sobre la célula fúngica provocándole daño irreversible y letal (mecanismo de acción secundario).

INDICACIONES

Infecciones fúngicas invasivas como:

- Histoplasmosis
- Coccidioidomycosis
- Criptococosis
- Aspergilosis
- Blastomycosis
- Mucormycosis
- Candidiasis sistémicas

REACCIONES ADVERSAS

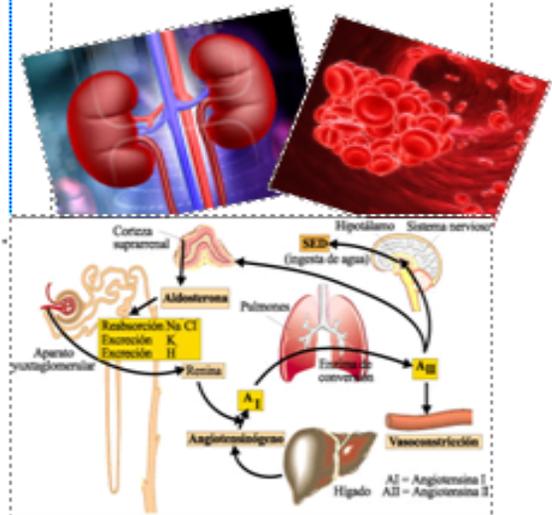
Agudas.

Todas aquellas reacciones inmediatas, relacionadas al tiempo de infusión del medicamento.

Puede producir fiebre, escalofríos, flebitis, eritema, prurito, cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión y taquicardia. Mas del 50% de pacientes pueden llegar presentar evidencia de alguna de reacción aguda.

A mediano y largo plazo

Son las relacionadas a la dosis y duración del tratamiento. Destacando principalmente nefrotoxicidad (falla renal aguda o crónica 15-20%), mielotoxicidad (anemia 10-15%, trombocitopenia 5-10% y neutropenia 3-5%), así como desordenes hidroelectrolíticos, (hipokalemia, hipomagnesemia, etc.).



Anexo 13. Boleta de Notificación Espontánea.

 Ministerio de Salud Pública República de Guatemala	MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL Programa Nacional de Farmacovigilancia 3era. Calle Final 2-10, Zona 15, Valles de Vista Hermosa Tel.: 2365-6255 al 60 / ext. 115	 Programa Nacional de Farmacovigilancia Guatemala		
	<h2>ANEXO I</h2>			
<h3>BOLETA DE NOTIFICACIÓN ESPONTANEA DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (Hoja Amarilla)</h3>				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Notifique todas las sospechas de reacciones adversas a fármacos. 2. Notifique en la primera línea el fármaco que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los medicamentos si cree que hay más de uno. 3. Notifique todos los demás fármacos, incluidos los de automedicación, tomados en los tres meses anteriores. Para las malformaciones congénitas, notifique todos los fármacos tomados durante la gestación. 4. No deje de notificar por desconocer una parte de la información solicitada. 				
LOS DATOS CONTENIDOS EN ESTA BOLETA SON CONFIDENCIALES				
DATOS DEL PACIENTE				
Apellidos:		Nombre:		
Sexo: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Edad: Peso (Lbs.):	No. de Historia Clínica:		
INFORMACIÓN SOBRE LOS MEDICAMENTOS				
MEDICAMENTO(S) (véase nota 2) (Indique el nombre genérico y/o comercial)	Dosis diaria y vía de administración	Fecha		Motivo de la Prescripción
		Inicial	Final	
Número de Lote:		Laboratorio Fabricante:		
Tipo de Evento <input type="checkbox"/> Reacción Adversa al medicamento <input type="checkbox"/> Falta de Eficacia <input type="checkbox"/> Otro relacionado con el producto				
REACCIONES	Fecha		Desenlace (Recuperado, secuelas, muerte, Etc.)	
	Inicial	Final		
OBSERVACIONES ADICIONALES:				
DATOS DEL NOTIFICADOR				
Nombre:		Apellidos:		
Centro de Trabajo:		Profesión/Especialidad:		
Email:	Teléfono:	Fecha:		
E-mail: farmacovigilancia.gt@gmail.com - PortalWeb: www.mspas.gob.gt www.medicamentos.com.gt				

Anexo 14. Consentimiento informado del estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO



Se me ha solicitado participar en el estudio sobre “FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES ADULTOS QUE RECIBEN ANFOTERICINA B EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ROOSEVELT”, realizado por la tesista Gabriela Jasmira Rodas de León, estudiante de la carrera de Química Farmacéutica, de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Al participar estoy de acuerdo a responder una entrevista:

- a) Yo entiendo que responder esta entrevista no implica riesgo para mi salud, para mi familia y puedo negarme a contestar algunas preguntas.
- b) Puedo hacer las preguntas que considere acerca del estudio y puedo retirarme de él en el momento que decida.
- c) La información es confidencial y tiene privacidad, ya que no se utilizará mi nombre.
- d) Los resultados obtenidos se utilizarán únicamente para el estudio mencionado, quienes posteriormente darán a conocer el resultado y tomarán acciones médicas para mi beneficio.

Yo paciente hospitalizado/a en el servicio _____ cama No.____ del Hospital Roosevelt, que me identifico con el No. de Registro: _____ doy libremente mi consentimiento para participar en el estudio antes mencionado.

Fecha: _____

Firma: _____

Gabriela Jasmira Rodas de León
AUTORA

Licda. Ericka Marisol Boror Moctezuma
ASESORA

Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro
ASESOR

Licda. Raquel Azucena Pérez Obregón
COASESORA

Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre M.Sc.
REVISORA

Licda. Alma Lucrecia Martínez de Haase
DIRECTORA DE ESCUELA

Óscar Manuel Cóbar Pinto Ph.D.
DECANO