

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



“Nefrotoxicidad asociada al uso de anfotericina B en
pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el
Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del
2013 al 2018.”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por la:

Bach. BULEJE OSORES, Rina

AYACUCHO – PERÚ

2019

A mis padres y hermanos por el apoyo brindado con lo que fue posible culminar mis estudios superiores.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a Dios por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por hacerme como persona y profesional.

A mi alma mater Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, fuente de sabiduría y enseñanza.

A la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica y a toda su plana de docentes quienes mostraron su apoyo siempre e hicieron un papel de guía en la orientación de nuestra formación profesional y por haber contribuido en el conocimiento.

Al director del Hospital Regional de Ayacucho “Miguel Ángel Llerena” por permitir el desarrollo de la presente investigación y posibilitar acceder a la información de las historias clínicas.

A la Mg. Q.F. Nancy Victoria Castilla Torres, gracias por sus conocimientos impartidos durante mi formación profesional, por su asesoría, por sus consejos y su apoyo constante que hicieron posible la realización de este trabajo.

A mis amigos Rubén J. Guzmán, Anyi A. Porras y personas que de alguna manera me apoyaron en el desarrollo de la presente investigación.

ÍNDICE GENERAL

	Página
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE ANEXOS	XIII
RESUMEN	XV
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCOTEÓRICO	3
2.1. Antecedentes del estudio	3
2.1.1.A nivel internacional	3
2.1.2. Antecedentes nacionales	6
2.2. Redacción del marco teórico	7
2.2.1. Fisiología del riñón	7
2.2.2. Nefrotoxicidad	9
2.2.3. Infecciones fúngicas	10
2.2.4. Infecciones no fúngicas	16
2.2.5. Anfotericina B	18
III. MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1. Población	23
3.2. Muestra	23
3.3. Unidad de análisis	23
3.4. Muestreo	23
3.5. Criterios de inclusión y exclusión	23
3.6. Diseño metodológico para recolección de datos	23
3.7. Procedimiento para la recolección de datos	24
3.8. Tipo de investigación	24
3.9. Nivel de investigación	24
3.10. Diseño de investigación	24
3.11. Análisis de datos	24
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	35
VI. CONCLUSIONES	41
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	49

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Especies de criptococosis implicadas en infecciones invasoras y las especies más comunes.	10
Tabla 2. Tratamiento de la criptococosis.	11
Tabla 3. Especies de <i>Candida</i> implicadas en infecciones invasoras y su frecuencia (%) en las especies más comunes.	12
Tabla 4. Farmacoterapia de la candidiasis invasiva en paciente oncohematológicos.	13
Tabla 5. Especies de aspergilosis implicadas en infecciones invasoras.	14
Tabla 6. Farmacoterapia de <i>Aspergillus spp.</i>	15
Tabla 7. A continuación se detallan los tipos de leishmaniasis según especie y distribución geográfica.	16
Tabla 8. Farmacoterapia para leishmaniasis.	17
Tabla 9. Mecanismo de acción según infección.	19
Tabla 10. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis con tratamiento de anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	27
Tabla 11. Características de la farmacoterapia con anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	28
Tabla 12. Farmacoterapia con anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho en el periodo del 2013 al 2018.	29
Tabla 13. Farmacoterapia de las comorbilidades de pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis según el sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química (ATC), Hospital Regional de Ayacucho en el periodo del 2013 al 2018.	30
Tabla 14. Nefrotoxicidad por uso de anfotericina B según valores de depuración de creatinina en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	31

Tabla 15. Nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes en con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	32
Tabla 16. Nefrotoxicidad asociado a los valores de depuración de creatinina y de la urea en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	33
Tabla 17. Nefrotoxicidad asociada al tiempo y dosis de tratamiento con anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	34

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Historia natural del <i>Criptococosis neoformans</i> .	11
Figura 2. Reproducción sexual y asexual de <i>Eurotium rubrum</i> .	14
Figura 3. Ciclo de vida infeccioso del género aspergilosis.	15
Figura 4. Ciclo de vida infeccioso de la leishmaniasis.	17
Figura 5. Estructura de la anfotericina B.	18
Figura 6. Mecanismo de acción de los diferentes antifúngicos.	20

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Hoja de recolección de datos.	51
Anexo 2. Fórmula de Crockoft Gault y determinación del estadio de Enfermedad Renal Crónica.	52
Anexo 3. Nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	53
Anexo 4. Historia clínica de los pacientes registrados en el área de medicina interna del Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018	54
Anexo 5. Resultados de pruebas de perfil renal para la recolección de datos de los pacientes con tratamiento de anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho 2018.	55
Anexo 6. Clasificación de comorbilidades según (CIE - 10).	56
Anexo 7. Farmacoterapia para las comorbilidades de pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis según código ATC, en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	57
Anexo 6. Matriz de consistencia.	58

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar la asociación de la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, mediante el estudio correlacional, observacional, transversal y retrospectivo. Se analizaron 15 historias clínicas de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; se evaluó la dosis y tiempo de la terapia con anfotericina B, biomarcadores de nefrotoxicidad antes y después del tratamiento; los resultados revelaron que el motivo de prescripción de anfotericina B en su mayoría fue para tratar leishmaniasis en 66,7 % y solo 33,3 % en micosis sistémica. En cuanto a las comorbilidades, el 26,7% fue infección respiratoria, 20% virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) y 20 % paro respiratorio; la dosis promedio de tratamiento fue de 50 mg/día para ambos tipos de infecciones y el tiempo medio de infusión fue de 4 a 6 horas; se encontró asociación entre la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B con McNemar de asociación ($p < 0.05$), el 53,3 % de los pacientes que inicialmente tenían función renal normal antes del tratamiento con anfotericina B, posteriormente presentaron nefrotoxicidad. Se concluye afirmando que, si existe asociación estadísticamente significativa el entre el desarrollo de la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis, por ser un medicamento que se elimina principalmente por vía renal y dañan las nefronas.

Palabras clave: Nefrotoxicidad, anfotericina B, micosis sistémica y leishmaniasis.

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas sistémicas y las enfermedades causadas por un protozoo a lo largo de los años se han convertido en un problema de incremento progresivo en el medio hospitalario que afecta todo el cuerpo, estas se producen por inhalación, ingestión o inoculación de patógenos primarios y a veces por invasión oportunista de comensales en pacientes inmunodeprimidos.^{1,2}

Los avances en el tratamiento de los pacientes graves por complicaciones clínicas o quirúrgicas mediante el uso de antimicrobianos de amplio espectro, la nutrición parenteral y radio terapia en oncohematología así como el surgimiento del SIDA y la expansión de la drogadicción y sus consecuencias han aumentado las infecciones oportunistas por órganos conocidos como el *Aspergillus fumigatus* y la *Candida albicans*.³

Se estima que más de 300 millones de personas de todas las edades sufren de una infección fúngica grave cada año en todo el mundo. De estas, más de 1,66 millones de personas mueren anualmente, en comparación con las muertes por malaria, SIDA y tuberculosis en 600,000, 1200,000 y 1540,00 respectivamente.⁴

En los Estados Unidos de América (E.U.A.), la mayor prevalencia corresponde a *Candida spp* y *Aspergillus spp*, con un 42 y 49 %, respectivamente. El 29 % restante es encabezado por zigomicetos y especies de *Fusarium*. En América Latina se documentó una alta frecuencia en los hospitales, con una incidencia de 1,18 por 1.000 admisiones en un estudio metacéntrico latinoamericano⁵.

Mientras tanto Bolivia, Brasil, Colombia, Nicaragua y Perú están entre los 12 países del mundo que concentran 90 % de los casos de leishmaniasis cutánea.⁶

Según el anuario estadístico del 2017 del instituto nacional de salud en Ayacucho se presentó un 30,1 % de micosis producidas por hongos según DISA - DIRESA / otras instituciones remitentes al instituto nacional de salud, 2016.⁷

En las tres últimas décadas el agente de elección para iniciar tratamiento de la mayoría de la micosis sistémica ha sido la anfotericina B, a pesar de los efectos

tóxicos descritos en la literatura mundial, sigue siendo un fármaco socorrido por su amplio espectro hacia levaduras y hongos filamentosos. Sin embargo, el perfil de toxicidad conocido, el que puede ser monitorizado y un costo relativamente bajo⁸, es la más preocupante y en la cual se ha centrado la mayoría de los estudios, sigue siendo la nefrotoxicidad dosis limitante manifestada por vasoconstricción renal con un significativo compromiso glomerular y tubular, merece una atención especial.^{3,9,10}

En consecuencia, este tipo de estudio contribuye para mejorar el rango terapéutico, el uso, control de la anfotericina B y disminuir los efectos adversos, en especial la nefrotoxicidad, ya que el medicamento ha cambiado profundamente el pronóstico de los pacientes con determinadas infecciones fúngicas y no fúngicas.

Teniendo en cuenta estas consideraciones el siguiente trabajo se enfocó en detectar la nefrotoxicidad asociada al uso de anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho, para ello nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo general

- Determinar la asociación de la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

Objetivos específicos

- Identificar la asociación de la nefrotoxicidad según el grado de insuficiencia renal por uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.
- Relacionar el grado de insuficiencia renal según el nivel de depuración de creatinina y el valor de urea en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.
- Identificar la asociación entre la nefrotoxicidad con el tiempo y la dosis del tratamiento con anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

Se ha identificado diversos trabajos de investigación que contribuyeron al desarrollo de nuestros objetivos a nivel internacional, nacional y regional, los cuales se plasman a continuación:

2.1.1.A nivel internacional

En el año 2010 Quinteros A y otros⁸, en su trabajo de investigación titulado “Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital clínico de la universidad de Chile”, efectuó un estudio retrospectivo con el universo de tratamientos con anfotericina B deoxicolato efectuados durante el año 2007, identificando 39 tratamientos en 33 pacientes. Donde analizaron las indicaciones, dosis, protocolos de administración, efectos adversos relacionados a la infusión (fiebre, vómitos o flebitis), nefrotoxicidad, hipokalemia y la evolución de los pacientes. Los resultados mostraron que las infecciones más tratadas con anfotericina B fueron de uso empírico en sospecha de aspergilosis pulmonar invasora (33,3 %), la duración promedio del tratamiento fue de 12 días con una dosis acumulada promedio de 600mg. Un 63,2 % de los tratados recibió infusiones de 24 horas y el 35,9 % recibió infusión de 4 a 6 horas. Además, el 54,8 % de los pacientes fueron sometidos a precargas salinas. Un 40 % de los tratamientos con anfotericina B se acompañó con reacciones adversas asociadas a la infusión, siendo la fiebre la más frecuente (25 %), sin embargo, la nefrotoxicidad se desarrolló en un 9,4 %. La nefrotoxicidad se presentó en pacientes con función renal normal. La hipokalemia se presentó en 21,6 %. Los autores concluyeron que las reacciones adversas relacionadas a la infusión de anfotericina B se presentan casi en la mitad de los pacientes y la nefrotoxicidad es ocasional y de baja magnitud. La anfotericina B se usa predominantemente sobre bases empíricas.

En el año 2018 Yrazusta P y otros¹¹, en su trabajo de investigación titulado “Efectos adversos de anfotericina B deoxicolato en neonatos del Hospital Nacional de Itauguá” - Paraguay, realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo en recién nacidos durante el periodo de agosto 2013 hasta noviembre del 2015. Los resultados mostraron que entre 28 recién nacidos tratados con anfotericina B, hubo mayor prevalencia en el sexo masculino en un 64 %, con respecto a la edad el 75 % fueron de pretérmino en el grupo estudiado. Hubo un 32,14 % de recién nacido con bajo de peso al nacer. La edad media de los recién nacidos al inicio del tratamiento con anfotericina B fue aproximadamente de 19 días. Los pacientes recibieron anfotericina B por un promedio de 12 días. La dosis acumulativa en los pacientes analizados fue de 12 mg/kg (rango 5,5 – 29,5 gr.). En el 67,8 % de los pacientes se utilizó un aumento progresivo de la dosis, desde 0,5 mg/kg/día, en un lapso de tiempo de 24 horas. El tiempo de infusión de anfotericina B en el 96,4 % fue de 4 horas, utilizándose la administración en 6 horas solo en 1 caso. En el 46,42 % se emplearon otros antibióticos junto a la anfotericina B. Entre los efectos secundarios el 35,7 % de los pacientes presentó anemia durante el curso del tratamiento con anfotericina B, el 14,29 % leucocitosis y el 7,14 % leucopenia. Tanto los pacientes con leucopenia y leucocitosis recuperaron la función renal entre el sexto y séptimo día de tratamiento con anfotericina B, la creatinina aumentó en las primeras 48 horas en un 7,14 % de los pacientes, observándose entre 0,5 a 0,7 mg/dl por encima del valor basal. El 96,43 % de los casos no se observó alteración del perfil hepático. En pacientes que presentaron efectos secundarios con el uso de anfotericina B, la mayoría de los casos lograron la corrección de la función renal luego de finalizar el tratamiento con anfotericina B, en un tiempo promedio de 7 días posterior a la suspensión del tratamiento. Las características de la población que presentó mayor número de efectos adversos fueron los prematuros de bajo peso con drogas asociadas, ya sean diuréticos y/o antibióticos nefrotóxicos. Los que presentaron alteraciones renales también tienen en común la prematurez en su mayoría y el 46,42 % se asoció a antibióticos, con mayor frecuencia al meropenem y la vancomicina, los investigadores concluyeron que los efectos secundarios más encontrados durante el tratamiento con anfotericina B fueron la anemia, alteraciones de sodio y potasio.

En el año 2014 González M y otros¹², en su trabajo de investigación titulado “Análisis de la utilización de anfotericina B liposomal” - España, se realizó un estudio retrospectivo de prescripción - indicación, donde se evaluaron 47 pacientes tratados con anfotericina B liposomal en un periodo de ocho años en un hospital general de tercer nivel (Hospital Universitario Príncipe de Asturias). Los resultados mostraron que el 90 % de los pacientes correspondieron al servicio de hematología, medicina interna y UCI. El 44,7 % de los casos con infección fúngica y no fúngica logró la efectividad del tratamiento con anfotericina B liposomal: El 33 % en neutropenicos, 50 % de las aspergilosis, 60 % de las candidiasis y 100 % de las leishmaniasis. Un 9 % de los pacientes sufrió nefrotoxicidad, pero en ningún caso fue causa de suspensión del tratamiento, los investigadores concluyeron que los datos de efectividad y nefrotoxicidad concuerdan con otros estudios. Su efectividad ha sido asociada con la duración del tratamiento.

En el año 2016 López L y otros¹³, en su trabajo de investigación titulado “Eficacia de anfotericina B y rifampicina en el tratamiento de leishmaniasis cutánea” - Colombia, realizaron un método de revisión sistemática de la literatura con metanálisis en 7 bases de datos multidisciplinarias, se aplicó una estrategia de búsqueda y selección en ensayos clínicos controlados que garantizo exhaustividad, sensibilidad y reproducibilidad. Se realizaron metanálisis para riesgos relativos con efectos aleatorios. Se evaluó heterogeneidad con Dersimonian y Laird, sesgo de publicación con Egger y de Begg. En los resultados se identificaron 9.825 estudios en anfotericina B y 5.807 en rifampicina, de las cuales seis cumplían con el protocolo, tres evaluaron anfotericina B en presentación liposomal en comparación con los antimoniales pentavalentes y tres compararon con rifampicina contra un placebo; la mayoría de Asia. En los 89 pacientes tratados con anfotericina B se halló una eficacia del 66,3 %, en los 90 tratados con antimoniales 75,6 % y en 80 tratados con rifampicina 67,5 %, los investigadores concluyeron que a pesar de los resultados favorables para ambos medicamentos es necesario desarrollar estudios en cada país para determinar su eficacia en condiciones epidemiológicas, clínicas y parasitológicas específicas, dada la baja calidad metodológica, el reducido número de investigaciones en América y la elevada heterogeneidad de los estudios analizados.

2.1.2. Antecedentes nacionales

En el año 2014 León R¹⁴, en su trabajo de investigación titulado “Reacciones adversas a la anfotericina B deoxicolato en pacientes VIH (+) con diagnóstico de micosis sistémica en el servicio de infectología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Lima” - Perú, utilizo un método retrospectivo, descriptivo y longitudinal. Se recopiló información de historias clínicas de 36 pacientes del servicio de infectología; que recibieron tratamiento con anfotericina B deoxicolato 1 mg/kg/día por un máximo de 14 días como terapia empírica o confirmada de infección fúngica durante el periodo comprendido desde el uno de enero hasta el 31 de diciembre del año 2013. Los resultados mostraron que la fiebre y las náuseas fueron las reacciones adversas relacionadas a la infusión más frecuente con 73,3 % y 80 % respectivamente y la reacción adversa más frecuente durante el tratamiento fue la hipercretemia y la hipokalemia con un 93,3 % y 95,6 % respectivamente. El investigador llegó a la conclusión que las reacciones adversas con mayor frecuencia según sexo, edad, IMC y seropositividad al VIH fueron; masculino en un 83,78 %, en las edades fue el 50 % de 41 - 60 años, 94,12 % de 18 - 25 años y 74,19 % respectivamente.

En el año 2014 Gutiérrez I y otros¹⁵, en su trabajo de investigación titulado “Riesgo de nefrotoxicidad por uso de anfotericina B deoxicolato en pacientes con ventilación mecánica del servicio 2c - UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Essalud). Marzo 2011 a febrero del 2012” – Perú, utilizaron el método de estudio retrospectivo, observacional de corte transversal con una población muestral de 70 pacientes, recolectándose los datos de días de tratamiento, dosis acumulada por paciente, consumo mensual de anfotericina B deoxicolato, administración conjunta de suero salino fisiológico, niveles séricos de creatinina al inicio y al final del tratamiento. En los resultados se encontró que el consumo promedio anual de anfotericina B deoxicolato de 50 mg expresada en dosis diaria definida (DDD) fue de 1.173; el tiempo de tratamiento con mayor porcentaje fue de cuatro días en un 18,57 %; se presentó un 24,29 % de pacientes con niveles séricos de creatinina elevados en un tiempo de tratamiento mayor a 7 días. Los investigadores concluyeron que el presente estudio sugiere que la administración de anfotericina B deoxicolato presenta riesgo de nefrotoxicidad, no está asociado al tiempo de tratamiento.

En el año 2014 León R¹⁶, en su trabajo de investigación titulado “La seropositividad al VIH como factor de riesgo al desarrollo de nefrotoxicidad a anfotericina B deoxicolato en el servicio de infectología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - Lima” - Perú, utilizaron un método de cohorte retrospectivo, se recopiló información de las historias clínicas de 46 pacientes tratados con anfotericina B deoxicolato, formando dos grupos; uno con VIH y otro sin VIH, ambos recibieron anfotericina B deoxicolato 1 mg/kg/día por un máximo de 14 días como terapia empírica o confirmada de infección fúngica del año 2013. Los resultados muestran que se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel del perfil renal en el incremento de creatinina sérica en un 93,3 % para VIH (+) vs 79,7 % para VIH (-) y disminución de potasio sérico en un 95,6 % VIH (+) vs 74,6 % para VIH (-). No se encontraron diferencias significativas en magnesio, sodio y úrea. Se encontró un riesgo relativo (RR) de 1,17; $p < 0,05$ IC 95 %, indicando que la presencia de VIH en pacientes que reciben anfotericina B deoxicolato puede incrementar el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad.

2.2. Redacción del marco teórico

2.2.1. Fisiología del riñón

El riñón es un órgano que cumple un papel muy importante en el mantenimiento del medio interno. Mediante los procesos de reabsorción y secreción que se produce en la nefrona.¹⁷ El riñón se ubica en la región retroperitoneal, entre el nivel de la doceava vértebra torácica y la tercera vértebra lumbar, el riñón derecho se ubica en posición más baja al ser desplazado por el hígado, tienen una longitud de 12 +/- 2 cm, amplitud 6 cm y grosor 3 cm, su peso en un adulto normal es de 150 a 170 gramos.¹⁸ Así como otros órganos del cuerpo humano sufren cambios con el envejecimiento, el riñón sufre cambios a nivel estructural y funcional.¹⁹

- **Función renal**

La función principal del riñón es conservar la homeostasis del cuerpo humano, la cual está revestida por una cápsula fibrosa una sucesión de capas estructurales diferentes, el cual contiene alrededor de un millón de nefronas; pequeñas unidades estructurales que se componen de dos partes: el glomérulo, ovillo de capilares sanguíneos y un sistema de túbulos, donde ambas partes se encuentran interconectadas.^{17,19}

- **Tipos de insuficiencia renal**

Son la insuficiencia renal aguda y crónica y se detallan a continuación:

- **Insuficiencia renal aguda**

Se caracteriza por el rápido deterioro de la función renal y potencialmente reversible, cuyo elemento común conlleva en un aumento de la concentración de productos nitrogenados en sangre, representados principalmente por la urea y la creatinina.^{20,21}

Clasificación de insuficiencia renal aguda

a. Pre - renal: Caracterizado por un descenso de la presión de filtración glomerular y en consecuencia, una hipoperfusión renal.²⁰

b. Renal: Daño tisular agudo del riñón por algunos fármacos que afectan hemodinámicamente al riñón produciendo una disminución del flujo sanguíneo renal.²¹

c. Post - renal: Caracterizado por obstrucción aguda unilateral es producida con más frecuencia por litiasis, aunque ocasionalmente puede deberse a un coágulo sanguíneo o a necrosis papilar.²¹

- **Insuficiencia renal crónica**

Es la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular.²⁰

- **Biomarcadores de daño renal o nefrotoxicidad**

- **Creatinina sérica:** sustancia de producción endógena más conocida para calcular la tasa de filtración glomerular. Deriva del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina que en condiciones normales se produce a una tasa constante desde el tejido muscular esquelético (alrededor de 2% por día de la reserva total de creatina).^{22,23}

- **Urea:** Se sintetiza en el hígado como producto final del catabolismo proteico. El riñón puede eliminar grandes cantidades de urea en la orina concentrada para minimizar la pérdida de agua.²⁴

- **Aclaramiento medio de urea y creatinina:** el cálculo del aclaramiento medio de urea y creatinina con recogida de orina de 24 horas es recomendado por las guías europeas de diálisis y trasplante para pacientes con ERC avanzada (ERC estadio 4-5 o con valores de creatinina sérica >2,5 mg/dl).²³

Fórmula: [Aclaramiento de creatinina + aclaramiento de urea]/2

- **Depuración de creatinina:** la depuración de creatinina medida en orina de 24 horas y estimada por la fórmula de Cockcroft Gault como método fiable para estimar la TFG.²⁵
- **Estimación de filtrado glomerular (FG):** La estimación del FG se basa en el concepto de aclaramiento de plasmático de una sustancia en un paso por el riñón. Este aclaramiento se define como el volumen del plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (mL/min)²³

a. Fórmula de Crockoft Gault²⁶

$$ClCr = \frac{(140 - edad(años) \times peso (kg)) \times x^2}{creatinina sérica \left(\frac{mg}{dl}\right) \times 72} \quad (x 0,85 \text{ en mujeres})$$

b. Estadio de enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	Filtración glomerular (mL/min)
G1	Normal o elevado	≥90
G2	Ligeramente disminuido	60 – 89
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45 – 59
G3b	Moderado a gravemente disminuido	30 – 44
G4	Moderada a gravemente disminuido	15 – 29
G5	Fallo renal	<15

c. Valores normales

Nombre completo	Unidad	Referencia
Creatinina sérica	mg/Dl	0.7 - 1.5
Urea	mg/Dl	17 - 49
Depuración de creatinina	mL/min	90 - 137

2.2.2. Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad es una respuesta de base inmunológica o una reacción adversa acumulativa, algo que debe tenerse presente con el uso habitual de ciertos medicamentos, en particular con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).¹⁹

La nefrotoxicidad es el principal inconveniente de anfotericina B y se atribuye al deoxicolato sódico excipiente. Produce insuficiencia renal aguda hasta en un 80 % de los pacientes, como consecuencia de una acción vasoconstrictora a nivel de las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes que reduce el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular y una acción toxica directa tubular distal, que produce diabetes insípida nefrogénica, acidosis tubular, nefrocalcinosis y una mayor excreción renal de Na⁺, Mg⁺² y K⁺ y posteriormente necrosis celular. La

anfotericina B no es dializable, ya que se une un 95 % a las proteínas plasmáticas, por lo que debe administrarse solo al final de cada periodo de diálisis.¹⁹

2.2.3. Infecciones fúngicas

- **Micosis sistémica**

Las micosis sistémicas son enfermedades causadas por hongos que en condiciones normales no presentan sintomatología. Estas infecciones se adquieren por vía respiratoria y a partir de la lesión pulmonar primaria se diseminan a diferentes órganos y sistemas. Los agentes etiológicos son dimórficos y generalmente cuentan con varios mecanismos de evasión de la respuesta inmune (innata y adaptativa). Las micosis sistémicas más frecuentes son la candidiasis, criptococosis y aspergilosis.^{27,28,9}

- **Criptococosis**

La criptococosis es una micosis causada por el *cryptococcus neoformans*, infrecuente en el hombre.²⁹ Afecta preferentemente a criadores de palomas. Producen enfermedad en pacientes inmunocomprometidos. En adultos el SIDA es el principal factor predisponente en más del 80 % de los casos. El Center for Disease Control de Atlanta indica (CDC) que sólo el 1 % de la población infantil menor de 13 años infectado por el VIH contrae la enfermedad.^{30,31} Las palomas y otras aves son reservorios del hongo y fuentes de infección, ya que conservan en su organismo al *C. neoformans* sin desarrollar la enfermedad debido a su elevada temperatura corporal de aproximadamente 42° C.³¹ La viabilidad de las levaduras encapsuladas en las excretas de las aves se debe a los factores como la humedad, la alcalinidad y presencia de productos nitrogenados, lo que les permite permanecer viables hasta más de dos años.^{29,31}

- a. **Especies de criptococosis³²**

Tabla 1. Especies de criptococosis implicadas en infecciones invasoras y las especies más comunes.

Especies más comunes	<i>C. neoformans</i> <i>C. gattii</i>
Especies menos frecuentes	<i>C. albidus</i> <i>C. laurenti</i> <i>C. adeliensis</i> <i>C. curvatus</i>

Fuente: Tomada de Tapia C., y Correa N., género criptococosis - 2014.

b. Mecanismo de infección

La infección se adquiere por inhalación de las levaduras que permanecen en el ambiente que han perdido la capsula, por su tamaño llegan fácilmente a los alveolos pulmonares. La transmisión de persona a persona no existe, pero si ocurre a través de órganos trasplantados. No se conocen casos de transmisión directa de los animales al hombre.^{29,31}

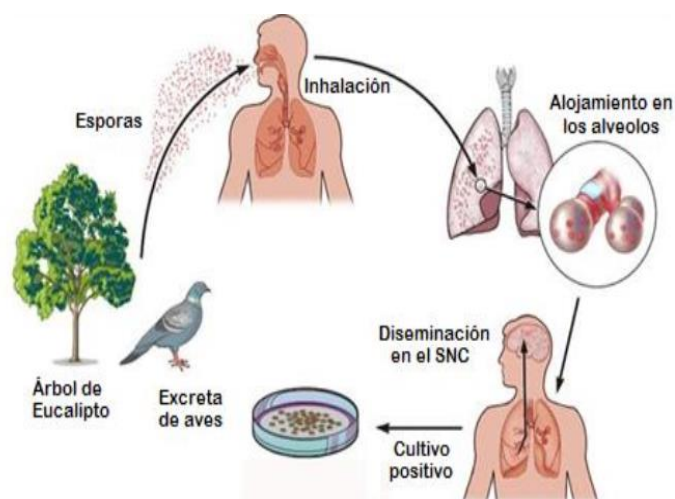


Figura 1. Historia natural del *Cryptococcus neoformans*.

Fuente: Tomada de Carlos Augusto, Análisis comparativo de seguridad entre anfotericina B convencional y anfotericina B UNMSM – 2012.

c. Tratamiento de la criptococosis

Son diversas las opciones de tratamientos para la criptococosis, entre ellos tenemos.^{29,31}

Tabla 2. Tratamiento de la criptococosis.

Criptococosis	Fármaco	Dosis	Tiempo
Para formas leves sin compromiso del sistema nervioso central.	Fluconazol	400 mg/día vía oral	6 - 12 semanas
	Itraconazol	400 mg/día vía oral	6 - 12 semanas
Para formas severas sin compromiso del sistema nervioso central.	Anfotericina B + 5 - fluocitocina	0,7 mg/kg/día vía endovenosa	2 semanas
	Fluconazol	100 mg/día vía endovenoso	8 semanas Permanente
	Anfotericina B + fluconazol	0,7 mg/ kg/día vía endovenosa + 800 mg/ día vía oral	2 semanas
	Fluconazol	400 - 800 mg/día vía oral	8 - 10 semanas
Para meningitis criptocócica	Anfotericina B	0,4 mg/kg/día	10 semanas
	Anfotericina B + flucitocina	0,3 a 0,5 mg/kg/día	6 semanas

Fuente: Tomada de Rótela Verónica y otros, paniculitis como primera manifestación de una criptococosis diseminada - 2017.

o **Candidiasis**

Es una micosis oportunista, causada por levaduras del género *Cándida*, con manifestaciones clínicas extremadamente variables de evolución aguda, subaguda, crónica o episódica, en las cuales el hongo puede causar lesiones cutáneas, mucocutáneas, profundas o diseminadas.²⁹

La candidemia afecta a los pacientes de todas las edades. El género *cándida* contiene aproximadamente 200 especies, cifra que sigue en aumento gracias a los avances tecnológicos que afectan la taxonomía existente y ayudan al descubrimiento de nuevas especies. No obstante, menos de 20 especies han sido implicadas en infecciones clínicas, algunas con más frecuencia que otras (*C. Albicans*, *C. Glabrata*, *C. Tropicales*, *C. Parapsilosis*, *C. Krusei*) (tabla 2),³³ La transmisión mano a mano o a través de objetos inanimados, ha sido confirmada. De las especies de *Cándida*, *C. Albicans*, predomina en candidiasis genital, oral y cutánea (> 90 %). En candidemias y enfermedad invasora continúa siendo la causa más frecuente, pero se ha observado una disminución del 7 % - 10 % (1997 - 2005) en su prevalencia.^{29,33}

a. **Especies de candidiasis**

Tabla 3. Especies de *cándida* implicadas en infecciones invasoras y su frecuencia (%) en las especies más comunes.

Especies más comunes 2- 70 %	<i>C. Albicans</i> (37 - 70 %)	<i>C. Parapsilosis</i> (20 - 30 %)
	<i>C. Glabrata</i> (15 - 25 %)	<i>C. Tropicales</i> (7 - 25 %)
	<i>C. Krusei</i> (2 - 4 %)	
Especies menos frecuentes 0,1 - 6,6 %	<i>C. Guilliermondii</i> (0,6 - 6,6 %)	<i>C. Rugosa</i>
	<i>C. Kefir</i> (< 1 %)	<i>C. Dubliniensis</i>
	<i>C. Lusitaniae</i> (<1 %)	<i>C. Novegensis</i>
	<i>C. Metapsilosis</i>	<i>C. Famata</i>
	<i>C. Inconspicua</i>	<i>C. Orthopsilosis</i>
	<i>C. Zeylanoides</i>	<i>C. Lipolytica</i>
	<i>C. Pelliculosa</i>	
Especies raras < 0,1 %	<i>C. Blankii</i>	<i>C. Bracarensis</i>
	<i>C. Chiropterorum</i>	<i>C. Ciferri</i>
	<i>C. Fabianii</i>	<i>C. Fermentati</i>
	<i>C. Haemulonii</i>	<i>C. Intermedia</i>
	<i>C. Nirvariensis</i>	<i>C. Palmioleophila</i>
	<i>C. Pararugosa</i>	<i>C. Pseudorugosa</i>
	<i>C. Pintolopesii</i>	<i>C. Pulcherrima</i>
	<i>C. Viswanathii</i>	<i>C. Membranaefciens</i>
	<i>C. Pseudohaemuloni</i>	<i>C. Catenulate</i>
		<i>C. Eremophil</i>
		<i>C. Freyschussii</i>
		<i>C. Magnolia</i>
		<i>C. Valida</i>
		<i>C. Utlis</i>
		<i>C. Thermophile</i>
		<i>C. Lambica</i>

Fuente: Tomado de Catalina de Bedout y Beatriz L. Gómez, *Candida* y candidiasis invasora - 2010.

a. Tratamiento de la candidiasis

Tabla 4. Farmacoterapia de la candidiasis invasiva en paciente oncohematológicos.

Forma	Elección	Alternativa	Comentarios
Candidemia en neutropénicos	<ul style="list-style-type: none"> • Caspofungina (70 mg de carga y 50 mg/d) • Micafungina (100 mg/d) • Anidulofungina (200 mg de carga y después 100 mg/d) • Anfotericina B Liposomal (3mg/kg/d) • Caspofungina (70 mg y después 50 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol (800 mg y pasar a 400 mg/d) • Voriconazol (6 mg/kg/12 h durante un día y pasara 3 mg/kg/12 h) 	<p>Fluconazol si no se ha utilizado un azol previamente.</p> <p>Retirada carácter venoso central controvertida.</p> <p>Tratar 14 días después de cultivo negativo y resolución de síntomas.</p>
Tratamiento empírico en neutropénicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Anfotericina B Liposomal (3 mg/kg/d) • Caspofungina (70 mg y después 50 mg/d) • Voriconazol (6 mg/kg/12h durante un día y pasara 3 mg/kg/12h) 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol (800 mg y pasar a 400 mg/d) • Itraconazol 200 mg (3 mg/kg) • Micafungina (100 mg/d) 	<p>Si el paciente recibía fluconazol o Voriconazol y ha presentado buena respuesta clínica y los cultivos de seguimiento son negativos, parece razonable continuar con la misma pauta.</p>
Candidiasis crónica diseminada	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol (400 mg/d en pacientes estables) • Anfotericina B Liposomal (3 mg/kg/d) • Anfotericina B 0,5 - 0,7 mg/kg/d 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluconazol 	<p>Paso a tratamiento oral tras 1 - 2 semanas de endovenoso.</p> <p>Duración del tratamiento no resuelta, mantenerlo si quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos.</p>

Fuente: Tomado de José María Aguado, Isabel Ruiz - Camps y Otros, recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva - 2011.

o Aspergilosis

Aspergillus es un hongo filamentoso hialino, su habitad es el suelo y se diseminan por el aire y es posible inhalar varios cientos de *Aspergillus spp.* Debido a su tamaño. Se encuentra formado por hifas septadas y puede tener reproducción sexual y asexual.³⁴La coloración aparece casi siempre en todas las estructuras aéreas, tanto en el micelio como en las cabezas conidiales. *Aspergillus* es uno de los principales hongos productores de micotoxinas. Las micotoxinas son

metabolitos secundarios producidos y secretados por el hongo durante el proceso de degradación de la materia orgánica, como mecanismo de defensa frente a otros microorganismos.^{29,34}

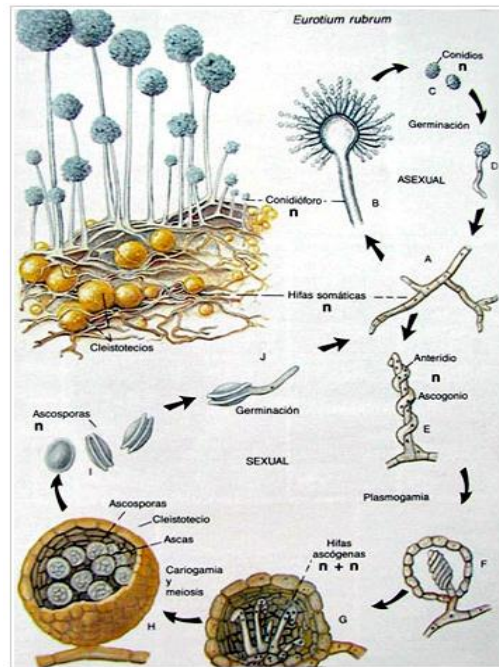


Figura 2. Reproducción sexual y asexual de *Eurotium rubrum*. En este caso, las ascas y ascosporas se encuentran dentro de un cleistotecio.

Fuente: Tomada de Herrera T. Ulloa M. El reino de los hongos 2ª. Edición. Fondo de cultura económica - UNAM. México 2003.

a. Especies de aspergilosis

Tabla 5. Especies de aspergilosis implicadas en infecciones invasoras.

Especies comunes	más	<i>A. fumigatus</i>
		<i>A. flavus</i>
		<i>A. niger</i>
		<i>A. terreus</i>
		<i>A. nidulans</i>
Especies menos frecuentes	menos	<i>A. glaucus</i>
		<i>A. restrictus</i>
		<i>A. cervinus</i>
		<i>A. omatulus</i>
		<i>A. clavatus</i>
		<i>A. versicolor</i>
		<i>A. ustus</i>
<i>A. sparsus</i>		

Fuente: Tomada de Abarca M., taxonomía e identificación de especies implicadas en la aspergilosis nosocomial - 2000.

b. Mecanismo de infección

La infección se adquiere por inhalación de estas esporas que permanecen en el ambiente, por su tamaño reducido permiten que se depositen en el alvéolo. Una vez acumuladas se puede producir un amplio espectro de enfermedades, tales como manifestaciones alérgicas.³⁵

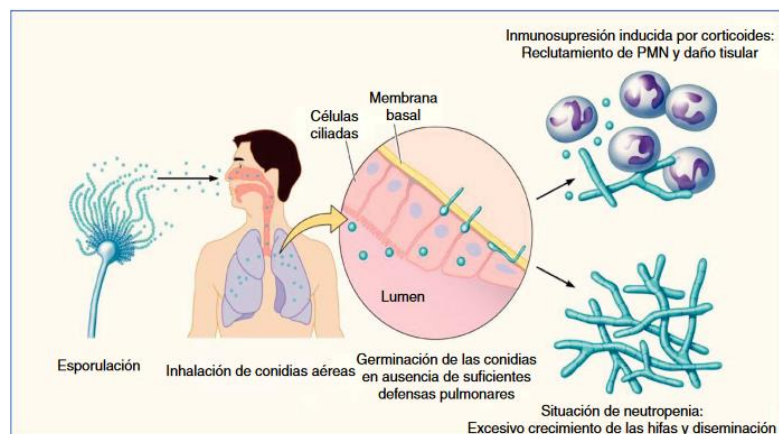


Figura 3. Ciclo de vida infeccioso del género aspergilosis.

Fuente: Tomada de García C., inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos - 2012

c. Tratamiento de la aspergilosis

Tabla 6. Farmacoterapia de *Aspergillus* spp.

Diagnóstico	Tratamiento primera línea	Comentario
Aspergilosis invasora	Voriconazol de 6 mg/kg IV cada 12 horas en el primer día, seguido de 4 mg/kg IV cada 12 horas; dosis oral de 200 mg cada 12 horas.	Se consideran formas invasoras con afección a órganos como: API, sinusal invasoras, traqueobronquial, cerebral, cardíaca (endocarditis pericarditis y miocarditis), cutánea, peritonitis, osteomielitis y artritis séptica.
Infecciones oculares por <i>Aspergillus</i> (endoftalmitis y queratitis)	Anfotericina B intraocular con vitrectomía parcial.	Se debe iniciar tratamiento sistémico, tratamiento local con inyección intravítrea e intervención quirúrgica con vitrectomía parcial.
Profilaxis contra Aspergilosis invasora	Posaconazol 200 mg Voriconazol cada 8 horas.	Se ha demostrado eficacia de la profilaxis en pacientes de alto riesgo como son: Neutropenia con LMA, síndrome mielodisplásico, enfermedad injerta contra hospedero.
Aspergiloma	Ni tratamiento ni intervención quirúrgica.	Es incierto el papel que desempeña el tratamiento farmacológico en Aspergiloma.
Aspergilosis pulmonar cavitaria crónica	Itraconazol o Voriconazol	Es necesario tratamiento a largo plazo.
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Itraconazol	Los corticoesteroides son la parte fundamental del tratamiento. Itraconazol funciona como ahorrador de corticoides.

Fuente: Tomada de Sonia Isabel y otros, actualizaciones de aspergilosis con énfasis en aspergilosis invasora.

2.2.4. Infecciones no fúngicas

- **Leishmaniasis**

La leishmaniasis son enfermedades zoonóticas que causan en el humano un conjunto de síntomas clínicos que pueden comprometer la piel, mucosas y vísceras. Son causados por diferentes especies de protozoos del género leishmania y transmitidos por una persona infectada mediante la picadura de insectos hematófagos de la familia psychodidae, subfamilia phlebotominae del género lutzomyia.³⁶

a. Especies de leishmaniasis

Tabla 7. A continuación se detallan los tipos de leishmaniasis según especie y distribución geográfica.

Parásitos	Tipo de enfermedad	Distribución geográfica
A) Sub - género Leishmania		
Leishmania (Leishmania) mexicana	Leishmaniasis cutánea (LC) "úlceras de los chicleros"	México, Belize
Leishmania (Leishmania) venezuelensis	LC	Venezuela
Leishmania (Leishmania) amazonensis	Leishmaniasis Difusa (LCD)	Brasil, Ecuador, Venezuela, México, Perú, Bolivia, Guyana francesa, Republica dominicana
B) Sub - género Viannia		
Leishmania (Viannia) braziliensis	Leishmaniasis cutánea (LC), mucosa y cutáneo - mucosa (LCM) "espundia"	Brasil, Paraguay, Perú, Bolivia, Colombia, Argentina, Ecuador, Venezuela, Nicaragua.
Leishmania (Viannia) guyanensis	LC "plan bois", LCM (poco frecuente)	Guyana francesa, Perú, Colombia
Leishmania (Viannia) panamensis	LC, LCM (poco frecuente)	Panamá, Colombia, Ecuador Nicaragua, Costa rica.
Leishmania (Viannia) colombiensis	LC	Colombia
Leishmania (Viannia) peruviana	LC "Uta"	Perú
Leishmania (Viannia) naiffii	LC	Brasil
Leishmania (Viannia) lainsoni	LC	Brasil
Leishmania (Viannia) shawii	LC	Brasil

Fuente: Tomada de César Augusto Cuba, Diagnostico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana.³⁷

b. Mecanismo de infección

La infección se transmite por la picadura de las moscas hembras del género *lutzomyia* en América, y del género *phlebotomus* en Europa y Asia.

La leishmania presenta dos estadios: el promastigote, que es la forma infectante y flagelada y se desarrolla en el tracto digestivo de la mosca hembra y el amastigote, la forma explicativa del parásito, en la cual el flagelo disminuye de tamaño o está ausente.⁶

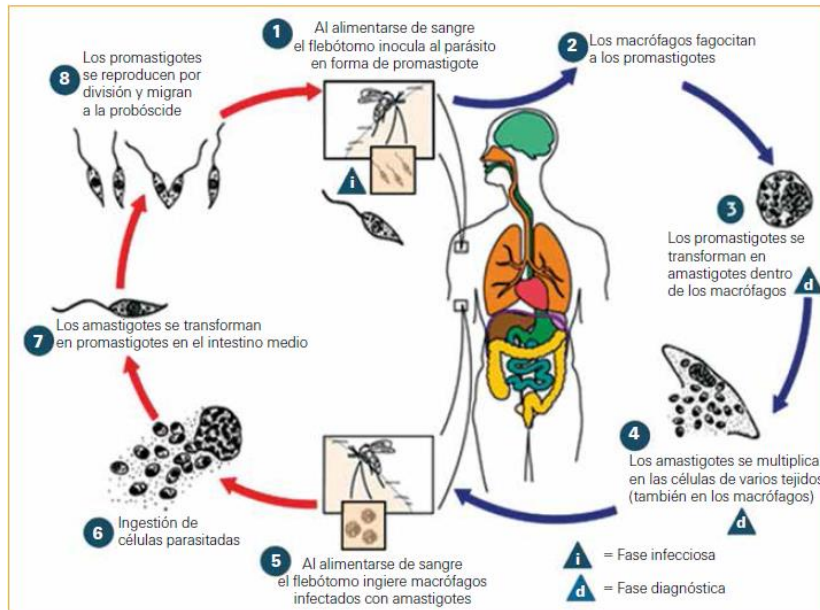


Figura 4. Ciclo de vida infeccioso de la leishmaniasis.

Fuente: Tomada de González A., *et al*, leishmaniasis - 2017

c. Tratamiento de la leishmaniasis

A continuación se muestran las alternativas de tratamiento para leishmaniasis

Tabla 8. Farmacoterapia para leishmaniasis.

Leishmaniasis	Fármaco	Dosis	Tiempo
L. Cutánea	Antimonio pentavalente (SB5+)	20 mg/ kg/ d IM/IV	20 días
	Isetionato	de	
	pentamidina	4 mg/ kg/ d IM	
	Miltefosina	1,5 a 2,5 mg/ kg/ d VO	28 días
L. Mucosa.	Antimonio pentavalente (SB5+)	20 mg/ kg/ d IM/IV	28 días
	Anfotericina B	0,5 a 1,0 mg/ kg/ d IV	20 a 40 días
L. Visceral	Antimonio pentavalente (SB5+)	20 mg/ kg/ d IM/IV	28 días
	Anfotericina B	0,5 a 1,0 mg/ kg/ d IV	20 a 40 días

Fuente: Tomada de Ministerio de la protección social Republica Colombiana, Guía para la atención clínica integral del paciente con leishmaniasis - 2010.

2.2.5. Anfotericina B

La anfotericina B es un antibiótico macrolido poliénico; producido por *Streptomyces nodosus*, tiene un amplio espectro de hongos patógenos, alterando la permeabilidad de la membrana celular de los hongos sensibles y se une a los esteroides celulares de la misma, principalmente al ergosterol.^{38,3} Es una droga fungistática y activa contra *Cándida spp*, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Mucor*, *Absidia* y *Phicopes spp*; es activo sobre algas *prototheca spp* y sobre *Leishmania protoza*. Está indicado para el tratamiento empírico de infecciones fúngicas graves y se administra en combinación con flusitosina para el tratamiento de la meningitis Criptocócica y la candidiasis sistémica.² La anfotericina B se debe administrar por vía parenteral, porque la absorción por vía gastrointestinal es escasa o nula; la anfotericina B tiene como principal inconveniente la toxicidad puede ser nefrotóxica.^{28,3,2}

- **Estructura química**

La molécula de anfotericina B está formada por una porción hidrófila de varios carbonos hidroxilados, una porción hidrófoba que consta de siete átomos de carbono unidos por dobles enlaces y una cadena lateral de micosamina que es una aminodesoxihexosa. Puede comportarse como fungistático o fungicida dependiendo de la sensibilidad del hongo y de la concentración alcanzada en el lugar de infección. En la formulación convencional (anfotericina B deoxicolato) se utilizan deoxicolato sódico y fosfato sódico como excipiente. La anfotericina B complejo lipídico es una formulación de anfotericina B asociada a lípidos y la anfotericina B liposomal es un compuesto de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diestearoilfosfati dilglicerol y anfotericina B.^{28,1}

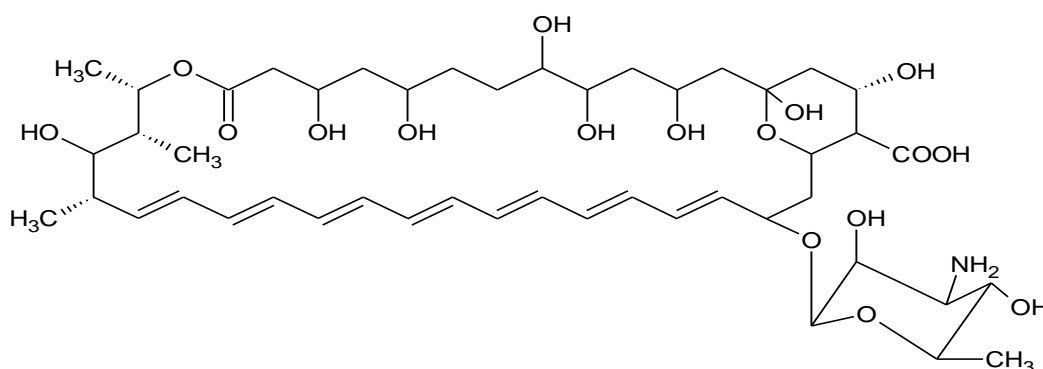


Figura 5. Estructura de la anfotericina B.

La fórmula molecular de la droga es C₄₇H₇₃NO₁₇. Su peso molecular es 924.10.

Fuente: tomado de Goodman & Gilman - 2012.

- **Mecanismo de acción de la anfotericina B para micosis sistémica y leishmaniasis**

Existen tres mecanismos de acción, las que nos permiten entender la razón por la que se utilizan en micosis sistémica y leishmaniasis.

Tabla 9. Mecanismo de acción según infección.

Mecanismo de acción según infección		
Micosis sistémica	1. Formación de poros en la membrana celular.	Escisión de proteínas como calpasas, sin embargo, debido a que dicho efecto aumente continuamente a tiempos de incubación más largos y se produce simultáneamente con la pérdida de integridad de la membrana plasmática por hinchazón osmótica no ha sido posible determinar su grado de causalidad.
	2. Daño celular oxidativo	Propiedades oxidantes de la droga que da como resultado la producción de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación lipídica de la membrana celular de los hongos.
	3. Propiedades inmunomoduladoras	La anfotericina B puede modular indirectamente eficacia antifúngica por su capacidad de alterar la función inmune.
Leishmaniasis	1. Formación de poros en la membrana celular.	Formación de canales no acuosos causados por anfotericina B en la membrana de los organismos que contienen ergosterol como los promastigotes de leishmania incluye alteraciones en el potencial de la membrana concentraciones de anfotericina B tan bajas como $0.05 \times 10^{-6}M$ debida a la rápida afluencia de iones de sodio.

Fuente: Adaptada de Espinoza C., Análisis comparativo de seguridad entre anfotericina B convencional y anfotericina B UNMSM - 2012.

La actividad antimicótica de la anfotericina B depende de su unión a los esteroides de la membrana de las células eucariotas, pero no de los procariontes. Sin embargo, es mayor su afinidad por el ergosterol de los hongos que por el colesterol de las células de los mamíferos, lo que explica su relativa especificidad, como consecuencia de una fijación se altera la permeabilidad de la membrana con salida de sodio, potasio e iones hidrógeno y consiguiente acción letal sobre la célula fúngica.^{29,3}

Para que la anfotericina B alcance su lugar de acción, el ergosterol de la membrana tiene que atravesar la rígida pared celular del hongo que está compuesta fundamentalmente por quitina y 1,3- β glucanos; el mecanismo por el que esto ocurre y el papel que estos compuestos desempeñan en los mecanismos de resistencia a la anfotericina B no se conocen con detalle hasta la actualidad.^{1,39,40}

La acción de la anfotericina B puede potenciar el efecto de otros fármacos, como la flucitosina o la rifampicina; esto puede deberse a que la modificación que produce sobre las membranas celulares facilita el transporte y la penetración de dichos fármacos.³⁹

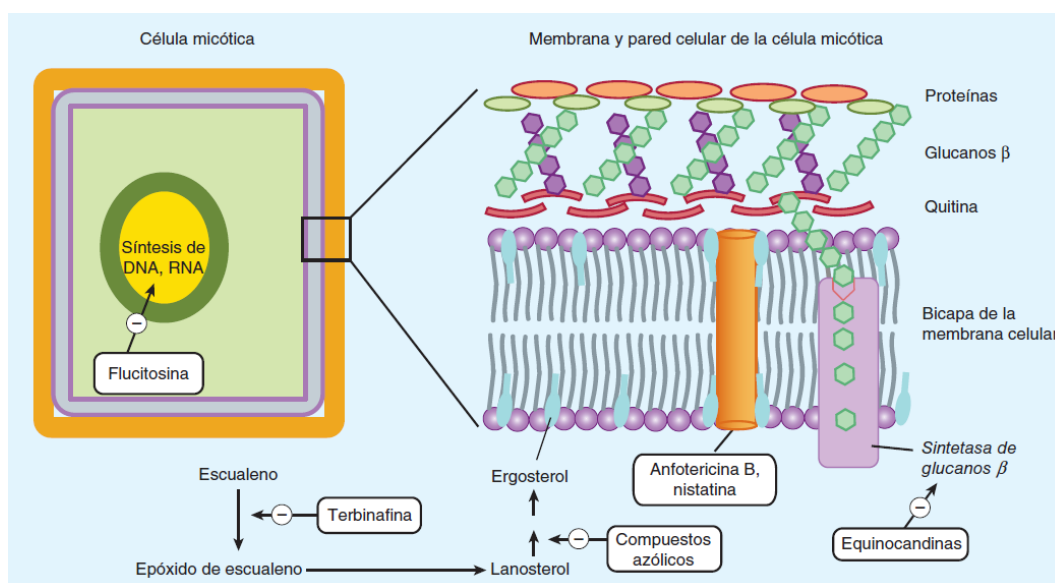


Figura 6. Mecanismo de acción de los diferentes antifúngicos.

Fuente: Tomado de Bertram G, Katzung S y otros "farmacología básica y clínica" 12 Edición

- **Farmacocinética y farmacodinamia de la anfotericina B**

La anfotericina B se absorbe en un 5 % por vía oral, por lo que la vía de elección para el tratamiento de micosis sistémica es la intravenosa y, en casos de meningitis, la raquídea. Se une ampliamente a las lipoproteínas en el plasma (91 - 95 %), a los eritrocitos y al colesterol.^{29,1} También se fija a los tejidos, de las membranas celulares, por lo que su volumen de distribución es elevado 4 L/kg. Penetra mal el líquido cefalorraquídeo (LCR) (2 - 4 %) aumentando en casos de inflamación meníngea. Atraviesa bien la placenta. La concentración plasmática máxima, tras la administración intravenosa, puede estar relacionado con la dosis, la frecuencia y la velocidad de infusión.¹

La concentración de anfotericina B en líquidos peritoneal, pleural y sinovial son habitualmente menores del 50 % de la concentración plasmática. Es metabolizada

parcialmente por el hígado y se elimina por la bilis (< 15 %) y por orina en escasa proporción. La anfotericina B sigue un patrón bifásico de eliminación plasmática, con una semivida inicial de 24 - 48 h, seguida de una fase de eliminación más lenta que dura unos 15 días, probablemente debido a una redistribución desde los tejidos periféricos extraordinariamente lenta.^{29,1,39}

- **Reacciones adversas medicamentosas (RAM) de anfotericina B**

Las reacciones adversas más frecuentes a las formulaciones de la anfotericina B intravenosa son fiebre y escalofrío. Es importante destacar la frecuencia y la importancia de las reacciones adversas durante el tratamiento con anfotericina B, que en ocasiones constituyen el factor limitante de su administración. Pueden considerarse dos tipos de reacciones adversas.^{1,39}

a) De aparición inmediata, un cuadro de escalofríos, aumento de temperatura y temblor, a veces asociado a cefalea, vómitos e hipotensión. Estos efectos pueden reducirse con la administración previa de antitérmicos, antihistamínicos y/o antieméticos, dependiendo de la intensidad del cuadro. Si la reacción es grave, se recomienda administrar 25 a 50 mg de hidrocortisona antes de comenzar la infusión del antifúngico.¹

b) En relación con la dosis y/o la duración del tratamiento. Los pacientes producen nefrotoxicidad, que es el efecto adverso más importante. La lesión renal suele ser reversible al suspender la administración del fármaco, hasta la normalización de la función renal. Se acompaña de una disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, así como de alteraciones en la reabsorción de electrolitos en los túbulos proximal y distal. Clínicamente se manifiesta por un aumento de la creatinina plasmática y del nitrógeno ureico, hipopotasemia, hipomagnesemia y acidosis metabólica hiperclorémica por pérdida urinaria de iones.¹

La acidosis tubular renal y la eliminación renal de K⁺ y Mg⁺² también pueden presentarse durante el tratamiento y al cabo de varias semanas después del mismo. La carga de solución salina ha disminuido la nefrotoxicidad, aun ante la falta de privación de agua o sal.

La anemia hipocrómica y normocítica suele presentarse durante el tratamiento con C-AMB. La anemia es menor con las formulaciones lipídicas y por lo general no se observa en el lapso de las primeras dos semanas.

Son frecuentes cefalea, náusea, vómito, ataque al estado general, pérdida de peso y flebitis en las zonas de las venoclisis. Se observa trombocitopenia o

leucopenia leve pocas veces. La hepatotoxicidad no está muy documentada con cualquier formulación de anfotericina B. se ha observado aracnoiditis como una complicación de la inyección de C-AMB en el líquido cefalorraquídeo.^{1,39,40}

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Población

Todas las historias clínicas de pacientes con tratamiento de anfotericina B en el servicio de Medicina Interna en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

3.2. Muestra

15 historias clínicas de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna quienes recibieron tratamiento de anfotericina B que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

3.3. Unidad de análisis

Una historia clínica de pacientes que hayan recibido tratamiento de anfotericina B en el servicio de medicina interna en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

3.4. Muestreo

Es un muestreo no probabilístico intencional, (por conveniencia)

3.5. Criterios de inclusión y exclusión

a. Criterios de inclusión

Todas las historias clínicas de pacientes con prescripción de anfotericina B, con información de tiempo de uso de anfotericina B, niveles de creatinina sérica y la información de las variables en consideración en las historias clínicas del Hospital Regional de Ayacucho en el periodo del 2013 al 2018.

b. Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes que recibieron anfotericina B por menos de 48 horas.
- Historias clínicas de pacientes con registros clínicos incompletos.

3.6. Diseño metodológico para recolección de datos

a. Análisis documental

- Hoja de recolección de datos anexo 1.

b. Formula de Crockoft Gault²⁶ anexo 2.

- Lista general de las historias clínicas de pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B.

3.7. Procedimiento para la recolección de datos

1. Previo permiso de la dirección del Hospital Regional de Ayacucho, para acceder a las historias clínicas.
2. Se seleccionó las historias clínicas de los pacientes utilizando los criterios de inclusión y exclusión de las cuales se obtuvo fotografías.
3. Se recabaron los datos durante 6 meses, por lo que los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes con las patologías manifestadas.
4. Se consideró la cantidad de pacientes hospitalizados, así como el sexo, edad.
5. Se recogió información de las historias clínicas con la finalidad de elaborar una base de datos y realizar el análisis respectivo.

3.8. Tipo de investigación

Básico

3.9. Nivel de investigación

Correlacional, observacional, transversal y retrospectivo.

3.10. Diseño de investigación

Estudio de evaluación

M: Muestra: referido a las historias clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento de anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

C: Correlacional: la asociación de la nefrotoxicidad con el uso de anfotericina B.

3.11. Análisis de datos

Se empleó una matriz de sistematización de datos, una hoja de recolección de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes, esta fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2013). Se codificó los datos en escala nominal para facilitar el ingreso de datos, se empleó estadística descriptiva para variables categóricas.

IV. RESULTADOS

4.1. Resultados descriptivos

Tabla 10. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis con tratamiento de anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

			Tipo de infección				Total	
			Leishmaniasis		Micosis sistémica		n=15	%
			n=10	%	n=5	%		
Características epidemiológicas	Sexo	Masculino	10	100,0	4	80,0	14	93,3
		Femenino	0	0,0	1	20,0	1	6,7
	Edad en años	13 - 23 años	0	0,0	1	20,0	1	6,7
		24 - 34 años	1	10,0	1	20,0	2	13,3
		35 - 45 años	4	40,0	2	40,0	6	40,0
		46 - 56 años	5	50,0	1	20,0	6	40,0
Características clínicas	Comorbilidades	Virus de inmunodeficiencia adquirida	1	6,7	2	13,3	3	20,0
		Hepatitis B	1	6,7	1	6,7	2	13,3
		Epilepsia	0	0,0	1	6,7	1	6,7
		Hipertensión endocraneana	0	0,0	1	6,7	1	6,7
		Paro respiratorio	1	6,7	2	13,3	3	20,0
		Infección respiratoria	0	0,0	4	26,7	4	26,7
		Infección del tracto urinario	1	6,7	1	6,7	2	13,3
		Tuberculosis pulmonar	0	0,0	2	13,3	2	13,3
		Neumonía adquirida en la comunidad	0	0,0	2	13,3	2	13,3
		Gastritis aguda	1	6,7	1	6,7	2	13,3
		Desnutrición crónica	0	0,0	1	6,7	1	6,7
		Hipokalemia severa	2	13,3	0	0,0	2	13,3
		Bronco neumonía	0	0,0	1	6,7	1	6,7
		Trombocitopenia	0	0,0	1	6,7	1	6,7
		Acidosis metabólica	0	0,0	1	6,7	1	6,7
		Sepsis severa	0	0,0	1	6,7	1	6,7
		Varices	1	6,7	0	0,0	1	6,7
		Bradycardia sinusal	1	6,7	0	0,0	1	6,7
		Anemia	0	0,0	1	6,7	1	6,7
		Fibrosis pulmonar	0	0,0	1	6,7	1	6,7

Tabla 11. Características de la farmacoterapia con anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis con B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

Características de la farmacoterapia		Tipo de infección					
		Leishmaniasis		Micosis sistémica		Total	
		n=10	%	n=5	%	n=15	%
Dosis diaria (mg/kg)	20 mg	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	25 mg	3	20,0	0	0,0	3	20,0
	37 mg	0	0,0	1	6,7	1	6,7
	50 mg	6	40,0	3	20,0	9	60,0
	60 mg	0	0,0	1	6,7	1	6,7
Total		10	66,7	5	33,3	15	100,0
Tiempo de tratamiento (días)	2 días	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	3 días	1	6,7	1	6,7	2	13,3
	4 días	3	20,0	0	0,0	3	20,0
	5 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7
	6 días	2	13,3	0	0,0	2	13,3
	7 días	2	13,3	2	13,3	4	26,7
	8 días	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	9 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7
Total		10	66,7	5	33,3	15	100,0
Tiempo de Infusión (horas)	3 horas	1	6,7	1	6,7	2	13,3
	4 horas	3	20,0	3	20,0	6	40,0
	5 horas	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	6 horas	5	33,3	1	6,7	6	40,0
	Total		10	66,7	5	33,3	15
Tiempo de hospitalización (días)	2 días	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	5 días	2	13,3	0	0,0	2	13,3
	6 días	3	20,0	0	0,0	3	20,0
	7 días	2	13,3	0	0,0	2	13,3
	8 días	1	6,7	1	6,7	2	13,3
	10 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7
	12 días	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	16 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7
	35 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7
	41 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7
Total		10	66,7	5	33,3	15	100,0

Tabla 11. Farmacoterapia con anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho en el periodo del 2013 al 2018.

Indicaciones de la anfotericina B	Anfotericina B	
	n=15	%
Tratamiento fúngico		
<i>Candida albicans</i>	1	6,7
<i>Criptococcus neoformans</i>	2	13,3
<i>Histoplasmosis</i>	1	6,7
<i>Pneumocystis carinii</i>	1	6,7
TOTAL	5	33,3
Tratamiento no fúngico		
<i>Leishmaniasis</i>	10	66,7
TOTAL	15	100

Tabla 13. Farmacoterapia de las comorbilidades de pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis según el sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química (ATC), Hospital Regional de Ayacucho en el periodo del 2013 al 2018.

Medicamentos según clasificación anatómica, terapéutica, química (ATC)			Tipo de infección					
			Leishmaniasis		Micosis Sistémica		Total	
			n=10	%	n=5	%	n=15	%
A02 Fármacos para alteraciones relacionadas con acidez	A02BA	Ranitidina	3	20,0	4	26,7	7	46,7
	A02BC	Omeprazol	3	20,0	3	20,0	6	40,0
A03 Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales	A03FA	Metoclopramida	0	0,0	1	6,7	1	6,7
B05 Sustitutos de plasma y soluciones para infusión	B05BC	Manitol	0	0,0	2	13,3	2	13,3
C10 Agentes modificadores de lípidos	C10AA	Atorvastatina	0	0,0	1	6,7	1	6,7
H02 Corticoides sistémicos	H02AB	Dexametasona	2	13,3	3	20,0	5	33,3
		Hidro cortisona	3	20,0	2	13,3	5	33,3
J01 Antibacterianos de uso sistémico	J01MA	Levofloxacino	0	0,0	1	6,7	1	6,7
	J01DD	Ceftazidima	1	6,7	3	20,0	4	26,7
		Ceftriaxona	0	0,0	2	13,3	2	13,3
	J01DH	Meropenem	0	0,0	3	20,0	3	20,0
	J01EE	Clotrimoxazol	2	13,3	2	13,3	4	26,7
	J01FF	Clindamicina	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	J01GB	Amikacina	0	0,0	3	20,0	3	20,0
	J01MA	Ciprofloxacino	1	6,7	0	0,0	1	6,7
	J01XA	Vancomicina	0	0,0	4	26,7	4	26,7
J02 Antimicóticos de uso sistémico	J2AC	Fluconazol	0	0,0	4	26,7	4	26,7
J04 Antimicobacterianos	J04AC	Isoniazida	1	6,7	1	6,7	2	13,3
J05 Antivirales de uso sistémico	J05AE	TARGA	1	6,7	2	13,3	3	20,0
	J05AB	Aciclovir	1	6,7	0	0,0	1	6,7
M01 Antiinflamatorios y antirreumáticos	M01AE	Ketoprofeno	0	0,0	1	6,7	1	6,7
N02 Analgésicos	N02AX	Tramadol	0	0,0	1	6,7	1	6,7
	N02BB	Metamizol	2	13,3	2	13,3	4	26,7
	N02BE	Paracetamol	3	20,0	0	0,0	3	20,0
N03 Antiepilépticos	N03AB	Fenitoina	0	0,0	1	6,7	1	6,7
N05 Psicolepticos	N05AH	Quetiapina	0	0,0	1	6,7	1	6,7
R01 Preparados nasales	R01AX	Bromuro de ipatropio	0	0,0	2	13,3	2	13,3
R03 Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares	R03AC	Salbutamol	0	0,0	2	13,3	2	13,3
R05 Preparados para la tos y el resfrió	R05CB	Acetilcisteína	0	0,0	1	6,7	1	6,7
R06 Antihistamínicos, uso sistémico	R06AA	Dimenhidrinato	5	33,3	1	6,7	6	40,0
	R06AB	Clorfenamina	1	6,7	0	0,0	1	6,7

Tabla 14. Nefrotoxicidad por uso de anfotericina B según valores de depuración de creatinina en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

		Nefrotoxicidad según valores de depuración de creatinina (mL/min)										n=15	Total
		G1>90		G2 60-89		G3a 45-59		3Gb 30-44		G4 15-29			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Tipo de infección	Leishmaniasis	2	13,3	3	20,0	3	20,0	2	13,3	0	0,0	10	66,7
	Micosis Sistémica	0	0,0	1	6,7	1	6,7	2	13,3	1	6,7	5	33,3
Total		2	13,3	4	26,7	4	26,7	4	26,7	1	6,7	15	100,0

Leyenda

Grados de nefrotoxicidad	Descripción	Depuración de creatinina (mL/min)
G1	Normal o elevado	≥90
G2	Ligeramente disminuido	60 – 89
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45 – 59
G3b	Moderado a gravemente disminuido	30 – 44
G4	Moderada a gravemente disminuido	15 – 29
G5	Fallo renal	<15

4.2. Resultados inferenciales

Tabla 15. Nefrotoxicidad por uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

	Función renal				Prueba de McNemar p
	Antes del tratamiento con anfotericina B.		Después del tratamiento con anfotericina B.		
	n	%	n	%	
Función renal normal	10	66,7	2	13,3	0,008
Nefrotoxicidad	5	33,3	13	86,7	

Tabla 16. Nefrotoxicidad asociado a los valores de depuración de creatinina y de la urea en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

		Depuración de creatinina (mg/dl) después del tratamiento con anfotericina B						Chi-cuadrado de Pearson p
		Función renal normal		Nefrotoxicidad		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Grados de nefrotoxicidad (ml/min)	G1>90	2	13,3	0	0,0	2	13,3	0,005
	G2 60-89	0	0,0	4	26,7	4	26,7	
	G3a 45-59	0	0,0	4	26,7	4	26,7	
	3Gb 30-44	0	0,0	4	26,7	4	26,7	
	G4 15-29	0	0,0	1	6,7	1	6,7	
	Total	2	13,3	13	86,7	15	100,0	
		Valor de urea (mg/dl) después del tratamiento con anfotericina B						Chi-cuadrado de Pearson p
		Normal		Alto		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Grados de nefrotoxicidad (ml/min)	G1>90	2	13,3	0	0,0	2	13,3	0,567
	G2 60-89	4	26,7	0	0,0	4	26,7	
	G3a 45-59	4	26,7	0	0,0	4	26,7	
	3Gb 30-44	3	20,0	1	6,7	4	26,7	
	G4 15-29	1	6,7	0	0,0	1	6,7	
	Total	14	93,3	1	6,7	15	100,0	

Leyenda

Grados de nefrotoxicidad	Descripción	Depuración de creatinina (mL/min)
G1	Normal o elevado	≥90
G2	Ligeramente disminuido	60 – 89
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45 – 59
G3b	Moderado a gravemente disminuido	30 – 44
G4	Moderada a gravemente disminuido	15 – 29
G5	Fallo renal	<15

Tabla 17. Nefrotoxicidad asociada al tiempo y dosis de tratamiento con anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

	Función renal después del tratamiento con anfotericina B						Chi-cuadrado de Pearson p	
	Función renal normal		Nefrotoxicidad		Total			
	n	%	N	%	n	%		
Tiempo de tratamiento (días)	2 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7	0,237
	3 días	0	0,0	2	13,3	2	13,3	
	4 días	1	6,7	2	13,3	3	20,0	
	5 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7	
	6 días	0	0,0	2	13,3	2	13,3	
	7 días	0	0,0	4	26,7	4	26,7	
	8 días	1	6,7	0	0,0	1	6,7	
	9 días	0	0,0	1	6,7	1	6,7	
	Total	2	13,3	13	86,7	15	100,0	
Dosis diaria (mg/ka)	20	1	6,7	0	0,0	1	6,7	0,120
	25	0	0,0	3	20,0	3	20,0	
	37	0	0,0	1	6,7	1	6,7	
	50	1	6,7	8	53,3	9	60,0	
	60	0	0,0	1	6,7	1	6,7	
	Total	2	13,3	13	86,7	15	100,0	

V. DISCUSIÓN

Las infecciones fúngicas sistémicas, tales como candidiasis, aspergilosis, ciptococosis e histoplasmosis y las enfermedades causadas por un protozoo a lo largo de los años se han convertido en un problema de incremento progresivo en el medio hospitalario que afecta todo el cuerpo.^{1,2} En las tres últimas décadas el agente de elección para iniciar tratamiento de la mayoría de la micosis sistémica ha sido la anfotericina B, a pesar de los efectos tóxicos descritos en la literatura mundial, continúa teniendo un papel muy importante en los tratamientos de las infecciones fúngicas y no fúngicas. Sin embargo, la nefrotoxicidad es la más preocupante y en la cual se ha centrado la mayoría de los estudios.^{3,10}

En la presente investigación que se realizó en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, a fin de conocer la asociación de la nefrotoxicidad y el uso de la anfotericina B. La muestra estuvo compuesta por 15 historias clínicas de pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B, hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, de los cuales se incluyó cinco con micosis sistémica y diez con leishmaniasis, cuyos resultados se muestran a continuación:

En la tabla 10 se observa las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis con tratamiento de anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, del cual resaltamos que el sexo masculino predominó en un 100 % del grupo de pacientes con infección por leishmaniasis y 80 % del grupo con micosis sistémica. Mientras que el sexo femenino solo se presentó en un 20 % del grupo con micosis sistémica, siendo la mayoría del rango de edad (46 - 56 años), seguido de rango de edad (35 - 45 años). Sin embargo, como se puede ver este porcentaje puede ser muy variable dependiendo de las características clínicas de los pacientes. Similar a nuestra investigación, Quinteros R y otros⁸ también reportaron con mayor

predominio al sexo masculino (66,7 %) y la edad promedio de los pacientes fue de 45 años de edad (rango de 18 a 76 años), mientras que Cáceres J y otros¹⁵ reportó mayor prevalencia del sexo femenino (58,57 %), lo cual no concuerda con nuestros resultados donde se presentó un predominio en el sexo masculino y la edad promedio en los pacientes fue mayores a los 45 años de edad (44,29 %). Las comorbilidades que se encontraron con mayor frecuencia fueron infección respiratoria (26,7 %), paro respiratorio (20,0 %), virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) (20,0 %), hepatitis B (13,3 %), tuberculosis pulmonar (13,3 %), epilepsia (6,7 %), hipokalemia severa (6,7 %) y bronco neumonía (6,7 %). Semejante a nuestra investigación Quinteros R y otros⁸, reportó al VIH (15,2 %) en baja magnitud. Una fracción menor tenía antecedentes de diabetes mellitus o tos. Mientras que Espinoza C⁹, realizó una clasificación de las enfermedades según el CIE - 10, donde mostró que la enfermedad concomitante con mayor frecuencia fueron las enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad (48,5 %), seguido de ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (44,1 %) y enfermedades del sistema respiratorio (42,6 %) para el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B.

La tabla 11 nos muestra las características de la farmacoterapia con anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, según las dosis el 40 % del grupo de pacientes diagnosticados con infección por leishmaniasis recibieron 50mg/día de anfotericina B, el 20 % (25 mg/día) y 6,7 % (20 mg/día), mientras del grupo de pacientes con micosis sistémica el 20 % (50 mg/día), 6,7 % (37 mg/día) y 6,7 % (60 mg/día). De acuerdo a los resultados de nuestra investigación se identificó que la dosis promedio para ambos tipos de infección fue de 50 mg/día, nuestros resultados concuerdan con el trabajo de Quinteros R y otros⁸ quien reportó que la dosis promedio utilizada en los pacientes fue de 50 mg/día (rango 25 - 80 mg). Mientras que González M y otros¹² mencionó que la dosis adecuadas fueron aquellas comprendidas entre 1 y 5 mg/kg/día. Del mismo modo Yrazusta P y otros¹¹ también informó que la dosis de tratamiento fue de 0,5 - 1 mg/kg/día de anfotericina B.

Respecto al tiempo de tratamiento con anfotericina B, del grupo de pacientes diagnosticados con leishmaniasis el 20 % recibieron tratamiento por cuatro días, 13,3 % (6 días), 13,3 % (6 días), 6,7 % (2 días), 6,7 % (3 días) y el 6,7 % (2 días)

y del grupo de pacientes con micosis sistémica el 13,3 % recibió tratamiento por 7 días, 6,7 % (3 días), 6,7 % (5 días) y 6,7 % (9 días). En contraposición a nuestros resultados Yrazusta P y otros¹¹ en su trabajo de investigación reportó que los pacientes recibieron tratamiento de anfotericina B por un promedio de 12 días. De igual manera Quinteros A y otros⁸ mostró que la duración promedio del tratamiento fue 12 días. Por otro lado González M y otros¹² reportó que la duración del tratamiento fue por 15 días. Mientras que Cáceres J y otros¹⁵ mostró un mayor porcentaje 18,57 % de pacientes que recibieron anfotericina B por 4 días, seguido de 15,71 % de pacientes que solo recibieron 1 día y un 1,43% para 15, 16, 18 y 22 días.

Referente al tiempo de infusión para el grupo de pacientes con leishmaniasis el 33,3 % recibió infusión por 6 horas, seguido del 20 % (4 horas), 6,7 % (3 horas) y 6,7 % (5 horas) mientras del grupo de pacientes con micosis sistémica el 20 % recibió infusión por 4 horas, 6,7 % (3 horas) y 6,7 % (6 horas). Semejante a nuestros resultados Yrazusta P y otros¹¹ informó que el 96,4 % recibió infusión por 4 horas y solo un caso en 6 horas. Del mismo modo Quinteros R y otros⁸ reportó que la distribución de la infusión fue de 4 a 6 horas (35,9 %).

Respecto al tiempo de hospitalización el 20 % de pacientes con infección por leishmaniasis fueron hospitalizados por 6 días, 13,3 % (5 días), 13,3 % (7 días), 6,7 % (2 días), 6,7 % (8 días) y 6,7 % (12 días). Mientras que el 6,7 % del grupo de pacientes con micosis sistémica el 6,7 % tuvieron una estancia de 8 días, 6,7 % (10 días), 6,7 % (16 días), 6,7 % (35 días) y 6,7 % (41 días) de hospitalización. En contraposición a nuestro trabajo de investigación Quinteros R y otros⁸ mostró que la estancia de los pacientes es menor a 10 días.

De todos los casos de pacientes que usaron anfotericina B, nuestros resultados mostraron que 10 de ellos presentaron infección por leishmaniasis, esto debido a la resistencia generada al tratamiento de primera línea que son los pentavalentes, los otros 5 presentaron infección por micosis sistémica (dos *Cryptococcus neoformans*, uno *Candida albicans*, uno *Histoplasmosis* y uno *Pneumocystis carinii*), de los cuales dos de ellos fueron pacientes con VIH, se muestran en la tabla 12. Según Quinteros R y otros⁸ en su investigación no todos los casos contaban con información microbiológica sobre la especie de hongos que se asoció a la infección para poder justificar su uso de anfotericina B y solo en 16 tratamientos se pudo identificar el agente potencial, cinco casos presentaron infección por *Candida spp*, uno por *Aspergillus sp* y cuatro por *C. neoformans*.

Mientras que González M y otros¹² en su trabajo de investigación mostró que 47 pacientes neutropénicos recibieron tratamiento empírico de anfotericina B, 16 con diagnóstico de *Candida spp*, *criptococcus spp*, y *histoplasma capsulatum* y 47 pacientes con diagnóstico de Leishmaniasis.

Del mismo modo haciendo el uso del sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química (ATC), se puede observar en la tabla 13, que los medicamentos más utilizados correspondieron al grupo de antibacterianos de uso sistémico para ambos grupos de infección, de la cual resaltamos que la vancomicina predominó en un 26,7 %, ceftazidima 20,0 %, amikacina 20,0 %, meropenem 20,0 %, ceftriaxona 13,3 %, clotrimoxazol 13,3 %, seguido del grupo de fármacos para alteraciones relacionadas con acidez, del cual predominó la ranitidina en un 46,7 % y omeprazol en 40,0 %, del grupo de corticoides sistémicos predominó la dexametasona 33,3 % e hidrocortisona 33,3 %, del grupo de analgésicos, de la cual resaltamos que el metamizol predominó 26,7 %, paracetamol 20,0 % y tramadol en un 6,7 %.

Revisando la literatura tenemos que Espinoza C⁹, refirió los medicamentos del grupo de sangre y órganos hematopoyéticos en un 37,6 % y antiinfecciosos en general para uso sistémico en un 24,6 %.

En cuanto al nefrotoxicidad por uso de anfotericina B según los valores de depuración de creatinina en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, la tabla 14 nos muestra que del grupo de pacientes con infección por leishmaniasis el 20,0 % sufre de enfermedad renal crónica ligera a moderadamente disminuida (G3a), 13,3 % moderada a gravemente disminuida (3Gb) y del grupo con micosis sistémica el 13,3 % de los pacientes presentaron enfermedad renal crónica moderada a gravemente disminuida (3Gb) y 6,75 % gravemente disminuida (G4).

En la tabla 15 se muestra la asociación de la nefrotoxicidad por uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, del cual resaltamos que el 66,7 % de los pacientes tuvieron función renal normal antes del tratamiento con anfotericina B y el 33,3 % nefrotoxicidad, después del tratamiento con anfotericina B el 13,3 % de los pacientes presentaron función renal normal y el 86,7 % nefrotoxicidad, los resultados obtenidos en la asociación de la función renal antes y después del tratamiento con anfotericina B, se obtuvo mediante la prueba

estadística de McNemar con un p - valor < 0,05 la cual indica que hay asociación, siendo estadísticamente significativa.

Contrario a nuestros resultados Quinteros R y otros⁸, informó que la nefrotoxicidad se desarrolló en un 9,4 %, siendo en nuestro caso 86,7 % la nefrotoxicidad que se presentó en pacientes con función renal normal. Del mismo modo González y otros¹², concluyó que un 9 % de los pacientes sufrió nefrotoxicidad, pero en ningún caso fue causa de suspensión del tratamiento, los datos de efectividad y nefrotoxicidad concuerdan con otros estudios. Su efectividad ha sido asociada con la duración del tratamiento. Por otro lado Yrazusta P y otros¹¹, concluyó con respecto al perfil renal, la creatinina aumentó en las primeras 48 horas en un 7,14% de los pacientes, observándose entre 0,5 a 0,7 mg/dL por encima del valor basal.

En la tabla 16, se observa la nefrotoxicidad asociado a los valores de depuración de creatinina y de la urea en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, el 13,3 % de pacientes presentaron función renal normal con grado de enfermedad renal crónica normal o elevado (G1) y los pacientes que presentaron nefrotoxicidad el 26,7 % presentó enfermedad renal crónica ligeramente disminuido, 26,7 % presentó enfermedad renal crónica ligera a moderadamente disminuido y 26,7 % presentó enfermedad renal crónica moderado a gravemente disminuido, los resultados obtenidos según el grado de insuficiencia renal relacionado a la depuración de creatinina, se obtuvo un p - valor < 0,05 la cual indica que hay relación estadísticamente significativa. Por otro lado el 93,3 % presentó un valor normal de urea y 6,7 % un valor alto de urea con un grado de insuficiencia renal crónica moderado a gravemente disminuido, los resultados obtenidos según el grado de insuficiencia renal relacionado al valor de urea, se obtuvo un p - valor > 0,05 la cual indica que no hay relación estadísticamente. Mientras que León O¹⁶, en su trabajo de investigación reportó que el 93,3 % de los pacientes que presentaron el nivel de creatinina elevada tienen condición de VIH (+) y el 79,7 % con condición de VIH (-). Mientras en sus resultados con respecto al valor de la urea muestra que el 90 % para ambas condiciones de VIH (+) y VIH (-) se encontraron dentro de los valores normales. Al comparar con nuestros resultados se demuestra que los pacientes presentaron el valor de urea normal a excepción de uno de los pacientes que presentó un nivel de urea alto, sufre de un grado de insuficiencia renal gravemente disminuido de acuerdo a la clasificación de la enfermedad renal crónica esto según López E⁴¹.

La tabla 17 nos muestra la Nefrotoxicidad asociada al tiempo y dosis de tratamiento con anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, del grupo de pacientes con función renal normal resaltamos que el 6,7 % recibió tratamiento (4-8 días) y del grupo de pacientes con nefrotoxicidad el 26,7 % (7 días), 13,3 % (3 - 6 días) y 6,7 % (2 - 9 días), los resultados obtenidos entre nefrotoxicidad asociada al tiempo, se obtuvo un p - valor $> 0,05$ la cual indica que no hay asociación estadísticamente significativa. Por el contrario Quinteros R y otros⁸, en su trabajo de investigación identificó que la duración promedio del tratamiento con anfotericina B fue de 12 días (rango de 2 a 39 días). Mientras que Cáceres J y otros¹⁵, en su trabajo de investigación observó que el 18,57 % de los pacientes que recibieron anfotericina B por 4 días, seguido de 15,71 % de pacientes que solo recibieron 1 día y un 1,43 % (15 - 22 días). Según las dosis el 6,7 % del grupo de pacientes con función renal normal recibieron 20 y 50mg/día de anfotericina B, mientras el 53,3 % de los pacientes recibieron 50 mg/día, el 20 % (25 mg/día), 6,7 % (37 mg/día) y 6,7 % (60 mg/día) del grupo de pacientes con nefrotoxicidad. De acuerdo a los resultados de nuestra investigación se identificó que la dosis promedio fue de 50 mg/día, los resultados obtenidos entre nefrotoxicidad asociada a la dosis, se obtuvo un p - valor $> 0,05$ la cual indica que no hay asociación estadísticamente significativa. Según que Cáceres J y otros¹⁵, no existe correlación entre la nefrotoxicidad asociado a la dosis administrada y al tiempo de tratamiento. Por otro lado González y otros¹² mencionó que la dosis adecuadas fueron aquellas comprendidas entre 1 y 5 mg/kg/día. Del mismo modo Yrazusta P y otros¹¹ también informó que la dosis de tratamiento fue de 0,5 - 1 mg/kg/día de anfotericina B.

VI. CONCLUSIONES

1. Existe asociación entre la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniosis con $p < 0,05$ siendo estadísticamente significativa.
2. El grado de insuficiencia renal y el nivel de depuración creatinina y urea presentaron asociación estadísticamente significativa.
3. Se identificó la asociación entre la nefrotoxicidad con la dosis y tiempo de tratamiento con anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018, siendo la dosis promedio de tratamiento de 50 mg/día para ambos tipos de infección y el tiempo promedio de infusión fue 4 a 6 horas.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar pruebas constantes para poder evaluar el perfil renal adecuadamente en los pacientes que reciben tratamiento de medicamentos nefrotóxicos.
2. Programar cursos de capacitación a los profesionales de la salud para mejorar el manejo de medicamentos que son nefrotóxicos.
3. Hidratar a los pacientes que están recibiendo tratamiento de anfotericina B u otros medicamentos que alteren la función renal.
4. Evaluar el perfil renal en pacientes inmunocomprometidos que reciben tratamiento de medicamentos nefrotóxicos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Catalán M, Montejo J. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. Revista Iberoamericana de Micología. Febrero de 2006; 23(1):39-49.
2. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Formulario modelo de la OMS [Internet]. United Kingdom; 2004. 543 p. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>
3. Martínez C, Carnot J, Castro R, Muñío J, Torres W. Tratamiento de las micosis profundas. Estado actual. 1998; 6.
4. Bionatura. Infecciones micóticas: esas enfermedades relegadas de la salud pública [Internet]. Revista bionatura. 2017 [citado 24 de abril de 2019]. Disponible en: <http://revistabionatura.com/2017.02.03.2.html>
5. Botero M, Puentes M, Cortés J. Formas lipídicas de anfotericina. Revista chilena de infectología. Octubre de 2014; 31(5):518-27.
6. González A, Osorio C, Talamas P. Leishmaniosis. Enero de 2017; 68. Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_1/PDF/Leishmaniosis.pdf
7. Funegra P, Eljay S, Pérez P. Ministerio de Salud del Perú. 2017; 305.
8. Quinteros R, Fica A, Abusada N, Muñoz L, Novoa C, Gallardo C. Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. Revista chilena de infectología [Internet]. Febrero de 2010 [citado 4 de abril de 2019]; 27(1). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182010000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
9. Espinoza C. Análisis comparativo de seguridad entre anfotericina B convencional y anfotericina B complejo lipídico en pacientes del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período 2011-2012 [Internet] [Estudio retrospectivo observacional]. [Lima]: UNMSM; 2014. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/3482/Espinoza_cc.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Rivas M, Cardona N. Antimicóticos de uso sistémico: ¿Con que opciones terapéuticas contamos? CES Medicina. 2009; 23(1):17.
11. Yrazusta PAA, Torales GG, Samudio G, Aparicio CMR. Efectos adversos de anfotericina B desoxicolato en neonatos del Hospital Nacional de Itauguá. Revista del Nacional. Junio de 2018; 10(1):17-35.
12. Gonzáles M, Mariño C, Baldominos G, Fernández M. Análisis de la utilización de anfotericina B liposomal. Elsevier doyma. 2014; 5.

13. Carvajal L, Higuera L, Cardona J. Eficacia de Anfotericina B y Rifampicina en el Tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea: Metanálisis. Archivos de Medicina [Internet]. Noviembre de 2016 [citado 7 de agosto de 2019]; 12(4). Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/abstract/eficacia-de-anfotericina-b-y-rifampicina-en-el-tratamiento-de-la-leishmaniasis-cutanea-cutelisis-17607.html>
14. León O. Reacciones adversas a la anfotericina B deoxicolato en pacientes con VIH con diagnóstico de micosis sistémica en el servicio de infectología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-LIMA. 2014; 88.
15. Caseres J, Gutierrez L. Riesgo de nefrotoxicidad por uso de anfotericina B deoxicolato en pacientes con ventilación mecánica del servicio 2C-UCI del HNERM. 2012; 55.
16. León O. La seropositividad al VIH como factor de riesgo al desarrollo de nefrotoxicidad a anfotericina B deoxicolato en el servicio de infectología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins -Lima [Internet]. [Trujillo – Perú]: Universidad Nacional de Trujillo; 2014. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/3721/Leon%20Rios%20Osmar%20Manuel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Insuficiencia renal [Internet]. 2017. 44 p. Disponible en: <http://cofsegovia.portalfarma.com/Documentos/Portada/113%20-Insuficiencia%20renal.pdf>
18. Restrepo A. Anatomía y fisiología renal [Internet]. 2018. (nefrología básica). Disponible en: ocolnef.com/wp-content/uploads/2018/03/Cap01.pdf
19. Chaves D, Campos H. Cambios estructurales renales en el riñón con el envejecimiento: con énfasis en glomeruloesclerosis. Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual. 2018; 35:9.
20. Gómez A, Arias A, Jiménez C. Insuficiencia renal aguda [Internet]. Tratado de geriatría para residentes; Disponible en: https://books.google.es/books?id=TA_wAwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
21. Milla V. Insuficiencia renal crónica y aguda [Internet]. Lulu.com; 2012. 34 p. Disponible en: https://books.google.es/books?id=TA_wAwAAQBAJ&printsec
22. Huidobro J, Tagle R, Guzmán A. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. Rev. méd Chile. Marzo de 2018; 146(3):344-50.
23. Castaño I, Slon F, García N. Estudios de función renal: función glomerular y tubular. Análisis de la orina [Internet]. 2009 [citado 2 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X1888970009000355>
24. Vázquez I, Maza A, Mariles J. Fisiopatología del síndrome urémico. Abril de 2003; 13.

25. López H, López A, Montenegro M. Análisis de laboratorio para el diagnóstico temprano de insuficiencia renal crónica. *Rev. Mex Urol.* Enero de 2018; 78(1):18.
26. Tovillas F, Vilaplana M, Zabaleta E. El filtrado glomerular reducido según las fórmulas de Cockcroft-Gault y MDRD no siempre predice la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes hipertensos atendidos en atención primaria [Internet]. 2010 [citado 29 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000600009
27. Méndez L. IV. Las micosis sistémicas en México. *Micología médica en México.* 2008; 144(2):3.
28. Gómez R, Lozano K, Pérez P. Uso seguro de medicamentos antifúngicos en el servicio de UCI adultos en una IPS de tercer nivel en la ciudad de Barranquilla [Internet] [Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo exploratorio, de corte transversal.]. [Barranquilla– Atlántico]: Universidad Simón Bolívar; 2018. Disponible en: <http://bonga.unisimon.edu.co/bitstream/handle/123456789/2399>
29. Riera F, Thompson L. Manual de infecciones fúngicas sistémicas [Internet]. Primera Edición. Ecuador: Asociación Panamericana de Infectología; 2015. Disponible en: <http://www.apinfectologia.com/wp-content/archivos/manual-infecciones-fungicas-sistemicas.pdf>
30. Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Infectio.* Diciembre de 2012; 16:123-5.
31. Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. 1 [Internet]. 2005; 26. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2005/apm051e.pdf>
32. Tapia C, Correa N. Género *Cryptococcus*. *Rev chil infectol.* Diciembre de 2014; 31(6):719-20.
33. Bedout C, Gómez B. Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio.* Diciembre de 2010; 14:159-71.
34. Instituto nacional de seguridad e higiene en el trabajo. *Aspergillus spp.* Fichas de agentes biológicos. 2012; 5.
35. García C. Inmunopatología de las micosis invasivas por hongos filamentosos [Internet]. 2014 [citado 3 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-pdf-S1130140614000734>
36. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia. Farmacovigilancia [Internet]. Murcia Salud; 2010. Disponible en: <https://escuelapacientes.riojasalud.es/files/erc/informacion-profesionales/medicamentos-nefrotoxicos.pdf>

37. Cuba C. Diagnóstico Parasitológico de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. Revista peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2000; 17(1-4):39-52.
38. Allevato M, Negroni R, Galimberti R. Antifúngicos Ayer, hoy y mañana. Educación Continua. 2007; 12.
39. Florez F. Farmacología Humana. Quinta Edición. México: Elsevier Masson; 2008. 1481 p.
40. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a Edición. México: McGRAW.HILL Interamericana; 2012. 2066 p.
41. López E. Enfermedad renal crónica; definición y clasificación. 2008; 3:6.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS										
Nº DE HISTORIA CLÍNICA <input type="text"/>	Nombres y Apellidos <input type="text"/>		# Tto <input type="text"/>							
	Edad <input type="text"/>	Talla <input type="text"/>	Sexo <input type="text"/>							
	Peso <input type="text"/>	Nº Días <input type="text"/>								
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS										
Comorbilidades: Complicaciones:										
DIAGNÓSTICO MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN										
TRATAMIENTO CONFIRMADO DE:			TRATAMIENTO EMPÍRICO DE:			PROFILAXIS DE:				
Candidiasis	Invasiva		Neumonía Fúngica			Neutropenia Febril				
Aspergilosis	Orofaringea		Sinusitis Fúngica							
Criptococosis	Meningea		Sepsis Fúngica							
	Pulmonar		Meningitis Fúngica							
	Esofágica									
TRATAMIENTO PREVIO CON ANFOTERICINA B										
		SI <input type="checkbox"/>				NO <input type="checkbox"/>				
Creatinina al inicio de Anfotericina B: <input type="text"/>										
OTROS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS										
MEDICAMENTOS	Dosis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
DATOS CLÍNICOS										
HEMOGRAMA										
Rec.Glóbulos blancos										
Neutrófilos										
Linfocitos										
Monocitos										
Eosinófilos										
Basófilos										
Rec.Glóbulos Rojos										
Hemoglobina										
Hematocrito										
MCV/ MCH/ MCHC										
Rec.Plaquetas										
MPV										
Reticulositos										
PERFIL RENAL										
Urea										
Creatinina sérica										
Depuración de creatinina										
Grado de insuficiencia renal										
Ácido Úrico										
OTROS DATOS										

Fuente: Formato modificado de la ficha validada por Ezpinoza C. "Análisis comparativo de seguridad entre anfotericina B convencional y anfotericina B complejo lipídico en pacientes del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período 2011-2012"

Anexo 2: Fórmula de Crockoft Gault y determinación del estadio de Enfermedad Renal Crónica.

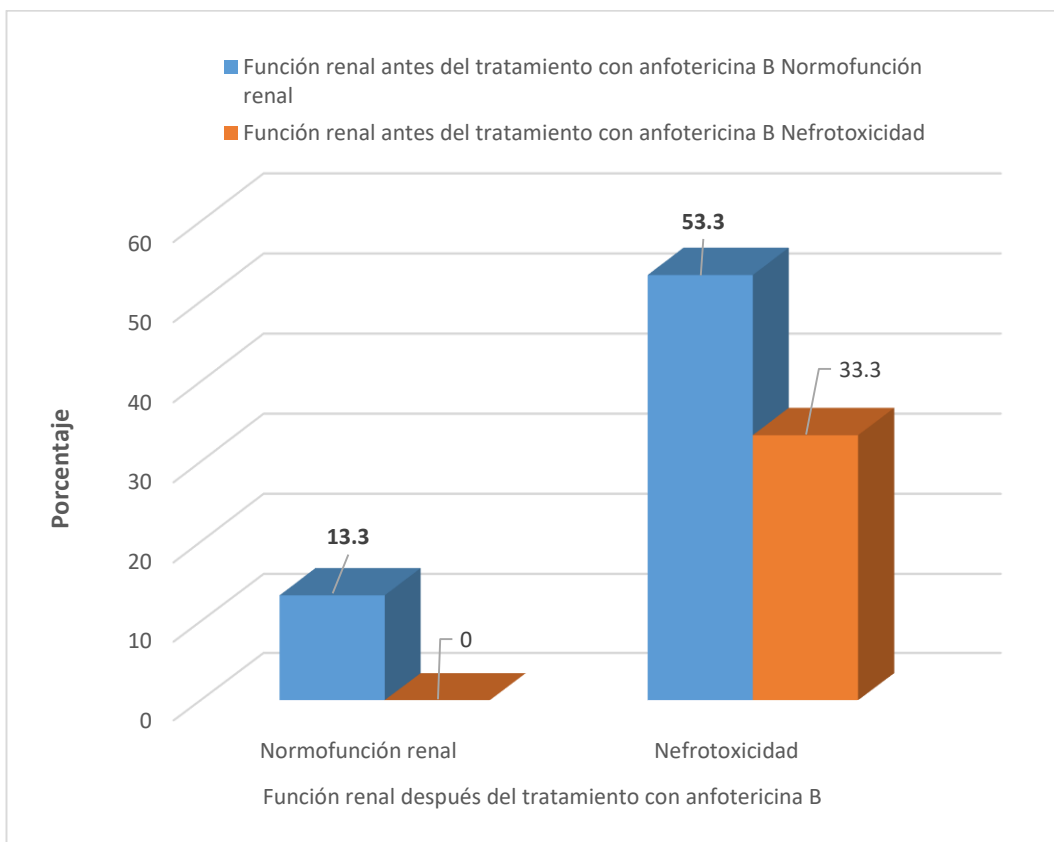
Fórmula de Crockoft Gault

$$ClCr = \frac{(140 - edad(años) \times peso(kg)) \times 72}{creatinina\ sérica \left(\frac{mg}{dl}\right)} \quad (x 0,85 \text{ en mujeres})$$

Estadio de Enfermedad Renal Crónica

Estadio	Descripción	Filtración glomerular (mL/min)
G1	Normal o elevado	≥90
G2	Ligeramente disminuido	60 – 89
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45 – 59
G3b	Moderado a gravemente disminuido	30 – 44
G4	Moderada a gravemente disminuido	15 – 29
G5	Fallo renal	<15

Anexo 3: Nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018



Anexo 4. Historia clínica de los pacientes registrados en el área de medicina interna del Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018

N° HISTORIA CLÍNICA
608071

HOSPITAL REGIONAL
HRA
Ayacucho

HISTORIA CLÍNICA

2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
		α				

Marque con un aspa el año en que el viene paciente y actualice cada año

Alérgico No Si

GRUPO SANGUÍNEO: _____ Rh: _____

APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRES

"Cuidamos tu salud con amabilidad y respeto"


2490.

Anexo 5. Resultados de pruebas de perfil renal para la recolección de datos de los pacientes con tratamiento de anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho 2018.

HOSPITAL REGIONAL AYACUCHO

Paciente: MOSCO CASTAREDA JUAN Sexo: Hombre Edad: Tipo sang: ID muest: 14
 Muest: Suero NNM: Zona: N° cama:
 Caracter: Enví dest: EMERGENCIA Pront: No
 Diagnó:

Ítem	Nombre completo	Concentrac	Unidad	Resultado	Observac	Referencia
GLU	Glucosa	83	mg/dL	-	-	-
UREA	Urea	31	mg/dL	-	-	-
BUN	Nitrogeno Ureico	14	mg/dL	-	-	-
CREAT	Creatinina	0.95	mg/dL	-	-	-
TGO	Transaminasa Aspartato	28	U/L	-	-	-
TGP	Transaminasa Alanina	22	U/L	-	-	-
BIL_T	Bilirrubina Total	0.44	mg/dL	-	-	-
BIL_D	Bilirrubina Directa	0.24	mg/dL	-	-	-
BIL_IND	Bilirrubina Indirecta	0.20	mg/dL	-	-	-
F_ALC	Fosfatasa Alcalina	126	U/L	-	-	-

Analista: 

Revis por:
 Los resultados son sólo de esta muestra

Fech test: 30/04/2013 06:29:21 a.m.
 Fech enví: 30/04/2013 06:29:21 a.m.
 Fech impr: 30/04/2013 07:30:28 a.m.

SERVICIO: 242 N° DE CUARTO: N° H.C.
 Patólogo Clínico: Mosco Castareda Juan N° DE CAMA: 250-D
 Fecha:

Anexo 6: Clasificación de comorbilidades según (CIE - 10).

Tabla 18. Comorbilidades de los pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis durante el tratamiento con anfotericina B agrupadas según la clasificación internacional de enfermedades (CIE - 10). Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

Clasificación según CIE 10	Anfotericina B	
	n=15	
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	11	73 %
Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	4	27 %
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas	4	27 %
Enfermedades del sistema nervioso	2	13 %
Enfermedades del sistema circulatorio	3	20 %
Enfermedades del sistema respiratorio	3	20 %
Enfermedades del aparato digestivo	1	7 %
Enfermedades del aparato genitourinario	1	7 %
TOTAL	15	100 %

Anexo 7: Farmacoterapia para las comorbilidades de pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis según código ATC, en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.

Código	Grupo	Anfotericina B n=15 n (%)
A	Sistema digestivo y metabolismo	17.30 %
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	2.50 %
D	Sistema cardiovascular	11.10 %
C	Sistema cardiovascular	1.20 %
H	Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales	6.20 %
J	Antiinfecciosos en general para uso sistémico	33.30 %
M	Sistema musculo esquelético	1.20 %
N	Sistema nervioso	13.60 %
R	Sistema respiratorio	13.60 %
TOTAL		100 %

Anexo 8: Matriz de consistencia.

"Nefrotoxicidad asociado al uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.					
Problema	Objetivos	Hipótesis	Marco teórico	Variables	Metodología
Existirá asociación entre la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.	<p>Objetivo personal: Determinar la asociación de la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identificar la asociación de la nefrotoxicidad según el grado de insuficiencia renal, por uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018. • Relacionar el grado de insuficiencia renal según el nivel de depuración creatinina y el valor de urea en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018. • Identificar la asociación entre la nefrotoxicidad con el tiempo y la dosis del tratamiento con anfotericina B en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018. 	<p>H_a: Existe asociación significativa entre la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.</p> <p>H₀: No existe asociación entre la nefrotoxicidad y el uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018.</p>	<p>Fisiología de riñón Función renal Nefrotoxicidad Micosis sistémica Leishmaniasis Anfotericina B Farmacocinética y farmacodinamia. Reacciones adversas.</p>	<p>1. Uso de anfotericina B en pacientes con micosis sistémica y leishmaniasis. Indicadores.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis • Tiempo de tratamiento <p>2. Nefrotoxicidad Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado de insuficiencia renal • Nivel de creatinina sérica. (mg /dL) • Depuración de creatinina. • Valor de urea (mg /dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo, nivel y diseño de investigación: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tipo : Básico ○ Nivel: observacional, transversal, retrospectivo. ○ Diseño: correlacional • Población, muestra y unidad de análisis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Población Historias clínicas de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina en el Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018. ○ Criterios de inclusión: Todos las historias clínicas de pacientes con prescripción de anfotericina B, con información de las variables en consideración en las historias clínicas del Hospital Regional de Ayacucho durante el periodo del 2013 al 2018. ○ Criterios de exclusión: Historias clínicas de pacientes que recibieron anfotericina B por menos de 48 horas. Historias clínicas de pacientes con registros clínicos incompletos. Historias clínicas de pacientes que <ul style="list-style-type: none"> ○ Muestra: 15 historias clínicas de pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna quienes recibieron tratamiento de anfotericina B que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. ○ Selección de muestra: muestreo no probabilístico intencional, (por conveniencia) • Técnica, instrumento y procedimiento. <ul style="list-style-type: none"> ○ Procedimiento de recolección de datos: Previa autorización de la dirección del Hospital Regional de Ayacucho, se solicita a farmacia de hospitalizados la relación de pacientes que hayan utilizado anfotericina B durante el periodo del 2013 al 2018., de las cuales se identificarán los números de historias clínicas para obtener las historias clínicas en la unidad de estadísticas a partir del cual se obtendrán los datos clínicos establecidos en la variables. ○ Análisis e interpretación de datos: El procesamiento de datos y el análisis estadístico se hará utilizando los programas de Microsoft Office Excel 2013 y SPSS 25.