

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUIMICA



“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”

TESIS II

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO

DE

BACHILLER EN FARMACIA Y BIOQUIMICA

AUTORES: CÁCERES BERNAL, JACK NIXON
GUTIÉRREZ CORREA, LIBBY DIANA

ASESORA: Mg. CARMEN LUISA MARIN DE CASTAÑEDA

TRUJILLO - PERÚ

2012

JURADO DICTAMINADOR

Dr. ROBERTO YBAÑEZ JULCA.....PRESIDENTE

Dra. ANA MARIA GUEVARA VASQUEZ..... MIEMBRO

Mg. CARMEN LUISA MARIN DE CASTAÑEDA.....MIEMBRO

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

DEDICATORIAS

A Dios.

Por ser nuestro creador, amparo y fortaleza, cuando más lo necesitamos, y por hacer palpable su amor a través de cada uno de los que nos rodea.

A mis padres Hugo y Moníca

A ustedes quienes me dieron la vida, quienes sin esperar nada, lo dieron todo. A quienes rieron conmigo en mis triunfos y lloraron también en mis fracasos. A quienes me guiaron por un camino de rectitud y me enseñaron también que es lo mejor.

A mi hermana Lyndia

Por prestarme el tiempo que te pertenecía, por ser mi motor y motivo, por tener el poder de con solo una sonrisa trasladarme a un mundo mágico. Gracias por tu cariño.

A mi hermana Mechita

Por tu gran corazón y capacidad de entrega, por tu apoyo incondicional, pero sobre todo por ser más que una hermana.

A Dios

Por ser mi guía y luz en mi camino, y sentirlo a cada paso que doy, brindándome la seguridad que necesito para salir adelante

A mi papá Nico.

Porque a través de él pude entender el significado de ser solidaria, ayudar sin ningún interés de por medio, solo con la idea de brindar apoyo a los que lo necesitan, contribuyendo a su bienestar y desarrollo.

A mi mamá Amable.

Persona que admiro bastante por su fortaleza y que nunca se rindió ante la adversidad, por más complicada que se presentara y en todas las situaciones nunca perder la fé en Dios, mirando siempre hacia adelante en busca del éxito.

A mi hermana Sonia.

Con quien compartí tantas experiencias y quien me ha apoyado cada año académico, que cuando veía tantas dificultades en el camino me recordaron las metas que debía realizar.

Libby Diana

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por ser nuestro principal guía, por darnos la fuerza necesaria para salir adelante y lograr alcanzar esta meta.

*A nuestra asesora: Mg. Carmen Luisa Marín de Castañeda
Porque ser aquella persona que todo lo comprende.
Porque sabe escuchar y brindar ayuda cuando es necesario, porque se ha ganado el cariño, admiración y respeto de todo el que lo conoce. Por la paciencia y compañía entera para el desarrollo completo de este trabajo avizorando el desarrollo integral y sostenible de las personas.*

Sinceramente.

PRESENTACIÓN

Señores Miembros del Jurado:

En cumplimiento con las disposiciones vigentes emanadas del reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, sometemos a vuestra consideración y elevado criterio, el presente informe de tesis II 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"

Esperando que el jurado se sirva a calificar este trabajo según su criterio establecido, a pesar de la existencia de alguna deficiencia encontrada durante el desarrollo del presente trabajo de investigación.

Trujillo, Junio del 2012

Gutiérrez Correa Libby Diana

Autor

Cáceres Bernal, Jack Nixon

Autor

ÍNDICE

RESUMEN.....	I
ABSTRACT.....	II
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	7
III. RESULTADOS.....	10
IV. DISCUSIÓN.....	14
V. CONCLUSIÓN.....	19
VI. RECOMENDACIONES.....	20
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
VIII. ANEXOS	26

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

RESUMEN

Introducción: Las Unidades de cuidados Intensivos (U.C.I.) son los lugares fundamentales en donde se realiza la labor propia de la medicina intensiva, uno de los motivos principales de ingreso a la UCI es el de recibir apoyo mecánico ventilatorio. Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son un grupo que genera verdaderos problemas en los pacientes críticos y UCI es el actual epicentro hospitalario de muchas IFI; la Anfotericina B deoxicolato sigue constituyendo el tratamiento para las IFI debido a su amplio espectro y perfil de toxicidad conocido; siendo la nefrotoxicidad la reacción adversa más importante que presenta, que está relacionada con la dosis total de Anfotericina B deoxicolato, los niveles de creatinina que deben mantenerse por debajo de 2,5 mg/dL, el tiempo de tratamiento. **Objetivo:** Determinar el riesgo de nefrotoxicidad por uso de Anfotericina B deoxicolato en pacientes adultos con ventilación mecánica del servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012. **Materiales y Métodos:** 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. **Resultados:** se encontró que el consumo promedio anual de Anfotericina B deoxicolato de 50 mg expresada en DDD fue de 1.173; el tiempo de tratamiento con mayor porcentaje fue de 4 días (18.57%); se presentó un 24,29% de pacientes con niveles séricos de creatinina elevados con un tiempo de tratamiento mayor de 7 días. **Conclusiones:** El presente estudio sugiere que la administración de Anfotericina B deoxicolato presenta riesgo de nefrotoxicidad no está relacionada al tiempo de tratamiento.

Palabras claves: Anfotericina B deoxicolato, Nefrotoxicidad, Unidad de Cuidados Intensivos, Ventilación Mecánica.

SUMMARY

Introduction: Intensive care units (ICU) are key locations where the work is carried out of intensive care medicine itself, one of the main reasons for ICU admission is to receive mechanical ventilation. Invasive fungal infections (IFIs) are a group that creates real problems in critically ill patients and ICU hospital is the current epicenter of many IFIs, the amphotericin B deoxycholate remains the treatment for IFIs due to its broad spectrum and known toxicity profile; nephrotoxicity being the most important adverse reactions presented, which is related to the total dose of amphotericin B deoxycholate, creatinine levels must be kept below 2.5 mg / dL, the treatment time. **Objective:** To determine the risk of nephrotoxicity of amphotericin B deoxycholate use in adult patients mechanically ventilated ICU 2C service of National Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). March 2011 to February 2012. **Materials and Methods:** Cross sectional retrospective observational study, with a sample population of 70 patients, all data were collected on a collection sheet, registering per patient days of treatment, cumulative dose per patient, monthly consumption of Amphotericin B deoxycholate, administration of physiological saline, serum creatinine levels at the beginning and end of the treatment, of database Hospital Management System of Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). **Results:** The average annual consumption of amphotericin B deoxycholate 50 mg expressed in DDD was of 1,173, the time of treatment with the highest percentage was 4 days (18.57%) showed 24.29% of patients with levels elevated serum creatinine with a longer treatment time of 7 days. **Conclusions:** The present study suggests that administration of Amphotericin B deoxycholate presents a risk of nephrotoxicity in relation to time of treatment.

Keywords: Amphotericin B deoxycholate, Nephrotoxicity, ICU, mechanical ventilation.

I. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos constituyen un elemento con características especiales en el contexto global de la medicina por dos razones: su papel como parte de la asistencia médica y por el valor que se tiene al conocer el modo en que son utilizados en la práctica médica ¹.

El creciente hábito de prescribir los medicamentos, aún para dolencias, menores, ha generado que los medicamentos no siempre se usen de la manera más apropiada ^{2,3}.

El uso racional de los medicamentos permite obtener el mejor resultado con un menor número de estos en el menor tiempo es posible y con un costo considerablemente más razonable. Esto parece simple, pero a pesar de los esfuerzos que se realizan falta mucho para lograr mejorar el uso racional de los medicamentos; unas de las principales razones de esta situación radica en la falta de fuentes confiables de información sobre el uso de los medicamentos ^{2,3}.

Es por ello que la toma de decisiones para conseguir un uso eficiente de los recursos terapéuticos, requiere disponer de información, aplicar conceptos y herramientas metodológicas provenientes del campo de la epidemiología que han mostrado su gran utilidad ⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la necesidad de establecer una política nacional de Medicamentos y la importancia de una estrategia asociada de investigación que incluya estudios del uso de los medicamentos, es fundamental supervisar el uso de medicamentos y utilizar la información recogida para desarrollar, aplicar y evaluar estrategias para cambiar los hábitos de uso inadecuado de las medicinas. Disponer de un organismo multidisciplinario autorizado para coordinar todas las actividades, y de fondos estatales suficientes resulta crucial para el éxito de estos programas ⁵.

Las Unidades de Cuidados Intensivos (U.C.I.) son los lugares fundamentales en donde se realiza la labor propia de la medicina intensiva. Estas unidades tienen unas características de equipamiento técnico y de personal especializado que le son propias. Se trata de un servicio central que presta asistencia a los pacientes en situación crítica, con patología de cualquier tipo (politraumatizados, post-quirúrgicos, patología

respiratoria, coronarios, sangrantes), en íntima colaboración con los demás servicios hospitalarios, especialmente con el área de emergencia ⁶.

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati existen 5 servicios de UCI entre ellos: dos UCIs generales 2C-UCI, 2A-UCI Neonatal, dos UCIs especializadas 7B-UCI, 13B-UCI y una UCI periférica, la UCI pediátrica (blog G). El servicio del 2C-UCI consta de dos grandes salas separadas, cada una de ella en dos secciones, en total cuatro secciones, cada sección consta de 6 camas implementadas con equipos especiales para pacientes que requieren atención médica constante. Haciendo un total de 24 camas, una característica en la sección 3 es que existen dos camas aisladas que son utilizadas para pacientes con manejo medico especial tales como pos-trasplantados. El servicio cuenta con médicos especialistas, enfermeras especialistas, técnicos de enfermería, terapeutas respiratorios, psicólogos, nutricionistas, laboratoristas, es la mejor equipada en el Perú, la de mayor capacidad operativa, por lo que es considerada una de las mejores del país. Los pacientes que ingresan a la UCI deberían tener las siguientes características como criterio de hospitalización: Pacientes que requieran ventilación mecánica y uso de vasoactivos, pacientes con shock, post quirúrgicos y coma ⁷.

Los motivos de ingreso más frecuentes son los siguientes: Sepsis severa y shock séptico (23,68%), Insuficiencia respiratoria aguda (18,16%), pancreatitis aguda grave (10,12%), complicaciones de la gestación (9,8%), y post-transplantados (38,24%) teniendo como diagnósticos más frecuentes: cirugía abdominal, IRCT (insuficiencia renal crónica) en HD (hemodiálisis), ACV (accidente cerebro vascular), politrauma, diabetes mellitus, etc ⁸.

Uno de los hechos decisivos en el nacimiento y desarrollo de las UCI es sin duda alguna el soporte de pacientes con Ventilación Mecánica (VM) que nace en la década de los cincuenta. La aparición de nuevos modos de VM y métodos de monitorización de la misma ha sido una constante en los años posteriores. Ello da origen a la aparición de nuevas generaciones de ventiladores cada vez más sofisticados y con mayores medidas de seguridad ⁹.

Uno de los motivos principales de ingreso a la UCI es el de recibir apoyo mecánico ventilatorio. Los objetivos primarios de la VM son disminuir el trabajo de los músculos respiratorios, revertir la hipoxemia y corregir la acidosis respiratoria, situaciones que ponen en peligro la vida de los pacientes ⁹.

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) son un grupo que genera verdaderos problemas en los pacientes críticos. La incidencia de las infecciones fúngicas comunitarias y nosocomiales ha aumentado mucho en los últimos años; la infección por *Candida spp.* la más frecuente globalmente (70-87%) pero las infecciones por *Aspergillus spp.* cada vez son más descritas como los «nuevos hongos emergentes». Las IFI nosocomiales más frecuentes son: bacteriemia e infecciones urinarias, respiratorias, de heridas quirúrgicas y de dispositivos tipo catéter venoso. Se han descrito múltiples factores de riesgo y enfermedades de base que aumentan la posibilidad de sufrir una micosis invasora. Entre éstos destaca la estancia prolongada en la UCI, ya que se combina la gravedad de la enfermedad de base con la instrumentación y la progresiva colonización del paciente (que se incrementa de manera espectacular a partir del octavo día) ^{10, 11}.

En recientes series multicéntricas de sepsis en UCI las infecciones por *Candida spp.* u otros hongos eran responsables de casi un 14% de todas las infecciones microbiológicamente documentadas. El National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) en EE.UU. ha objetivado un enorme crecimiento en la incidencia de las IFI nosocomiales en las décadas de 1980-1990; por ejemplo, ha aumentado hasta un 120% en los pacientes quirúrgicos en UCI ¹⁰.

La UCI es el actual epicentro hospitalario de muchas de las IFI; por ejemplo, en las candidiasis invasoras (CI) la UCI presenta 10 veces mayor incidencia que plantas médicas o quirúrgicas. Esto ocurre por muchas razones: en los últimos años ha aumentado su potencial absoluto de camas, hay un aumento de la supervivencia y de las estancias medias y además se han ampliado significativamente los criterios de ingreso en estas unidades, con pacientes de mayor edad, con múltiples enfermedades de base, con intervenciones quirúrgicas más complejas y más inmunodeprimidos ¹⁰.

La vigilancia en el consumo de medicamentos es fundamental para la toma de decisiones en Salud Pública. Del mismo modo, en el caso de antifúngicos, es primordial para el estudio y control de las reacciones adversas que estos pudieran causar ¹².

El conocimiento de las tendencias de consumo de antifúngicos permitirá adoptar medidas sobre su futura utilización ¹².

A lo largo de las dos últimas décadas asistimos a un incremento progresivo de las infecciones causadas por hongos. Ello se justifica por la prolongación de la vida lograda por la medicina moderna, la realización de cirugía más agresiva y resolutiva y a la

inmunodepresión como un proceso habitual en la lucha contra el cáncer y contra el rechazo de los órganos trasplantados. La mayoría de las instituciones del mundo occidental, refieren un aumento de la incidencia de las micosis sistémicas que en ocasiones son hasta 10 veces más frecuentes en la actualidad de lo que lo eran hace sólo diez años ^{13, 14}.

Actualmente, la candidiasis invasora representa la cuarta causa de infección nosocomial en Europa y EE.UU.; además, en el estudio SCOPE, *Candida* es el tercer microorganismo aislado de hemocultivo en UCI (10%). En el estudio ENVIN realizado en UCIs españolas la candidemia representa el 5-7% de los hemocultivos positivos y se observa un claro incremento en los últimos años. En la actualidad la incidencia de candidemia se ha estimado en 2 casos por cada 1.000 ingresos en Unidades críticas mixtas y 9,9 casos en Unidades críticas quirúrgicas ¹¹.

En el mapeo microbiológico realizado en el Servicio UCI-2 del HNERM en el 2001 se encontró que la candidiasis sistémica representaba el 12% de las infecciones con hemocultivo positivo y que su incidencia ha ido aumentando progresivamente. En el mapa microbiológico 2008 - 2009 se aprecia que el aislamiento de hongos en hemocultivos aumentó a un 23% ⁸.

En las últimas tres décadas, el agente de elección para iniciar el tratamiento de la mayoría de las micosis sistémicas ha sido la Anfotericina B deoxicolato, la que a pesar de los efectos tóxicos descritos en la literatura mundial, continúa teniendo un papel importante en el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas. Sólo en la última década su sitio se ha visto en parte destronado por el advenimiento de moléculas o preparados más seguros y ocasionalmente de mayor eficacia. No obstante, Anfotericina B deoxicolato, sigue siendo un fármaco socorrido por su amplio espectro hacia levaduras y hongos filamentosos, perfil de toxicidad conocido, el que es posible de ser monitorizado y un costo relativamente bajo ¹⁵.

La anfotericina B fue aislada en 1955 de un actinomiceto denominado *Streptomyces nodosus* y ha sido el fármaco más utilizado en el tratamiento de las infecciones fúngicas profundas. Por la experiencia acumulada sigue siendo considerado el patrón en la comparación de nuevos fármacos antimicóticos. En la pasada década han aparecido las preparaciones lipídicas de este fármaco que ofrecen una menor toxicidad. La anfotericina B deoxicolato es un compuesto poliénico cuyo efecto antifúngico se logra

mediante la interacción directa con el ergosterol de la membrana celular fúngico. Anfotericina B no interfiere con la síntesis de la membrana sino que la desestabiliza, facilitando la formación de canales con la pérdida consecuente de iones y componentes celulares ^{14, 16}.

Su estructura anfipática con un polo hidrófilo, debido a una cadena polihidroxilo a lo largo de un eje y otro lipófilo, por otra de hidrocarburo poliénico a lo largo del otro, le permite situarse entre los fosfolípidos y unirse al ergosterol de la membrana fúngica. Con ello la desorganiza, alterando su gradiente de protones, produciendo inestabilidad osmótica, pérdida de su integridad y dando lugar a la salida de los componentes citoplasmáticos. Esta alteración de la permeabilidad se expresa en un aumento de los canales de potasio, a bajas concentraciones y, a altas, la formación de poros de 40-105 nm. Este mecanismo fungicida la convierte en el más potente antifúngico, tanto *in vitro* como *in vivo* por lo que sigue siendo considerada "the golden standard" para tratamiento de las micosis sistémicas y el fármaco de elección para las micosis diseminadas en pacientes inmunodeprimidos. Además, posee un mecanismo complementario que implica lesión celular vía oxidativa ^{13, 17, 18, 19}.

La severidad y frecuencia de las reacciones adversas de la Anfotericina B por vía endovenosa se asocia a fiebre y escalofríos y otros efectos tardíos como nefrotoxicidad, hipokalemia y acidosis metabólica. La frecuencia de estas manifestaciones supera el 20 a 30%, obliga a incorporar premedicaciones frecuentes que incluyen corticosteroides y, en ocasiones, impiden continuar con el tratamiento ¹⁶.

La anfotericina B se aplica por vía endovenosa en una sola dosis diaria de 0,5 a 1,5 mg/kg (dosis máxima, 1,5 mg/kg de peso al día). El fármaco se diluye en solución glucosada al 5% en concentraciones de 0,1 mg/mL y se introduce por medio de un catéter en venas central y periférica. En épocas pasadas se recomendaba la venoclisis en goteo durante 4 a 8 h para evitar efectos tóxicos. En fecha más reciente se ha demostrado que los lapsos de goteo de 1 a 2 h son bien tolerados en adultos y niños de mayor edad y en teoría incrementaría el gradiente sangre-tejidos, lo que mejoraría la llegada del fármaco a las células. Después de completar una semana de tratamiento diario, por lo común se conservan las concentraciones séricas adecuadas del medicamento si se duplica la dosis diaria (dosis máxima, 1,5 mg/kg) en días alternos (cada 48 horas). La duración del tratamiento depende del tipo y la extensión de la micosis específica ²⁰.

La nefrotoxicidad es la reacción adversa más importante de la Anfotericina B debido a que produce vasoconstricción, dosis dependiente, en las arteriolas renales aferentes. Otros efectos sobre el riñón es la pérdida de potasio y bicarbonato así como disminución en la producción de eritropoyetina. La alteración de la función renal está relacionada con la dosis total y es debido a la completa destrucción de las células tubulares renales, disrupción de la membrana basal y fallo en la función de las nefronas y depende de la dosis acumulativa. La infusión de un litro de solución salina fisiológica diario disminuye la nefrotoxicidad. La acidosis tubular renal debida a la pérdida de bicarbonato no adquiere caracteres importantes excepto si toman el diurético acetazolamida. La insuficiencia renal puede potenciarse con la administración simultánea de ciclosporina, también nefrotóxica y otros fármacos como aminoglucósidos e ifosfamida. Es necesario vigilar los niveles de creatinina que deben mantenerse por debajo de 130 $\mu\text{mol/L}$. Mantener una adecuada hidratación y bajar la dosis de anfotericina si existe algún riesgo. . En el desarrollo de la toxicidad renal participan también otros factores como el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos y la depleción de volumen, pero no parece depender de la dosis acumulada de anfotericina B. La filtración glomerular decae en aproximadamente 40% en las primeras dos semanas y luego se estabiliza a 20 a 60% del valor normal hasta el fin del tratamiento, no constituyendo un cambio irreversible en la mayor parte de los pacientes. La nefrotoxicidad de anfotericina B tiende a ser reversible, aunque hay evidencia que dosis excedidas de 4 a 5 g colocan en riesgo irreversible los cambios en la función renal ^{13, 16,20}.

Con estas consideraciones se hace necesario conocer qué aspectos influenciaron en el mayor riesgo de nefrotoxicidad en los pacientes que fueron atendidos durante el internado realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - servicio 2C-UCI En el período Marzo 2011 a febrero 2012.

Por lo que surge la siguiente interrogante: ¿Cuál es el 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?

Los objetivos que se pretenden alcanzar son:

Objetivo General:

- Determinar el riesgo de nefrotoxicidad por uso de Anfotericina B deoxicolato en pacientes adultos con ventilación mecánica del servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.

Objetivos Específicos:

- Determinar el consumo anual de Anfotericina B deoxicolato, según edad, sexo en pacientes adultos hospitalizados en el Servicio de 2C-UCI del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.
- Determinar el consumo mensual expresado en Dosis Diaria Definida (DDD) por 100 camas-día de Anfotericina B en el Servicio de 2C-UCI del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.
- Determinar el tiempo de tratamiento de Anfotericina B deoxicolato en pacientes adultos con ventilación mecánica en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.
- Determinar los valores de creatinina en los pacientes hospitalizados en el Servicio de 2C-UCI del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.
- Determinar si el uso de Anfotericina B se realizó conjuntamente con solución salina fisiológica en pacientes hospitalizados en el Servicio de 2C-UCI del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.

- Determinar si se usaron dosis mayores de 4 a 5 g de Anfotericina B en los pacientes adultos con ventilación mecánica en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

II. MATERIAL Y MÉTODO

1. MATERIAL

1.1. Material para el Análisis Nefrotoxicidad

- Base de datos del Sistema de Gestión Hospitalaria del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

2. MÉTODO

2.1. Tipo de Estudio

El presente trabajo de investigación es un estudio observacional retrospectivo de corte transversal.

2.2. Población muestral:

Estuvo conformada por los 70 pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato vía intravenosa en el Servicio 2C de Unidad de Cuidados Intensivos (2C-UCI) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante los meses de Marzo 2011 a Febrero del 2012.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con ventilación mecánica, adultos, de ambos sexos, a los que se les administró Anfotericina B Deoxicolato por vía intravenosa, con información de tiempo de uso de Anfotericina B deoxicolato y valores de creatinina en el Servicio 2C de Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud) en el periodo de Marzo 2011 a Febrero del 2012.

Criterios de Exclusión

- Fueron excluidos del estudio los pacientes cuya información en la base de datos no reunieron información suficiente para evaluar el tiempo de uso de Anfotericina B deoxicolato intravenosa.

2.3. Recolección de Datos

Se elaboró un formato de recolección de datos (Anexo N° 01) que permitió el desarrollo del estudio planteado y facilitó la toma de datos.

2.3.1. Fuentes de información

- Base de datos de Gestión Hospitalaria del Servicio de Informática del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud) de la ciudad de Lima.
- Registro Informatizado de los pacientes hospitalizados en el Servicio de UCI del HNERM-EsSalud de la ciudad de Lima, en el periodo de Marzo 2011 a Febrero del 2012.
- Protocolos de Tratamiento de Micosis Sistémicas del Ministerio de Salud-Perú.

2.3.2. Técnica de recolección:

- Observación estructurada

2.3.3. Procedimiento de recolección

- Los datos fueron recogidos en la ficha de recolección, en la cuál se registraron la siguiente información por paciente: Número de seguro social, edad, sexo, servicio de hospitalización, fecha de ingreso, fecha de salida.
- Se extrajeron los datos de consumo y días de consumo de Anfotericina B deoxicolato del Servicio de Gestión Hospitalaria del HNERM-EsSalud, Lima, desde Marzo de 2011 a Febrero del 2012.

2.4. Procedimiento y análisis de datos:

2.4.1. Determinación del consumo:

- Para el presente estudio se utilizó el sistema de clasificación Anatómico Terapéutico-Químico (ATC) recomendado por el DRUG de la OMS; éste sistema permitió clasificar mediante un código a Anfotericina B deoxicolato.

- Para determinar el perfil de consumo de Anfotericina B deoxicolato, se utilizó como unidad de medida técnica la DDD. Esto nos da una idea de cuántas personas de cada 100 pacientes atendidos en el Servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins están recibiendo al día una DDD de Anfotericina B deoxicolato. Empleando para ello la fórmula que se detalla a continuación:

$$DDD = \frac{\text{Unid. consumidas} \times \text{cc. Gramos} \times 100}{\text{N}^{\circ} \text{ pacientes} \times T}$$

Donde:

Unid. consumidas = número de unidades de fármaco consumidas al mes.

cc. gramos = cantidad de principio activo (expresado en gramos).

Nº pacientes = Número de pacientes atendidos por mes en estudio.

T = tiempo del periodo de estudio por mes

- Para determinar la tendencia de consumo se graficaron las unidades consumidas mensualmente de Anfotericina B deoxicolato versus tiempo en meses.

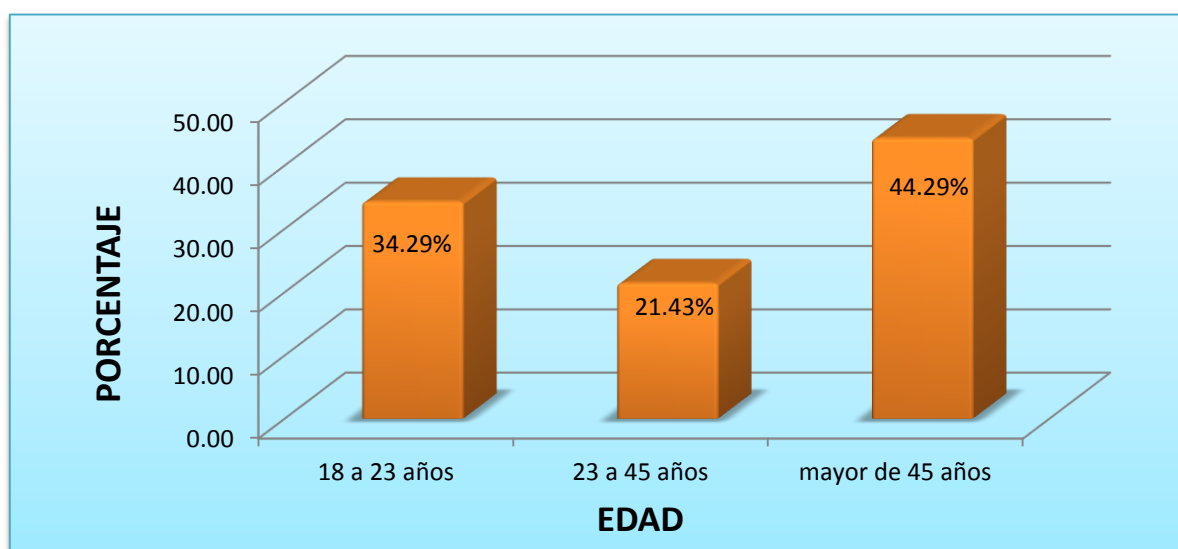
2.4.2. Determinación de los valores de creatinina

Se obtuvieron del Anexo N° 01 (Ficha de Recolección de datos)

2.4.3. Análisis Estadístico:

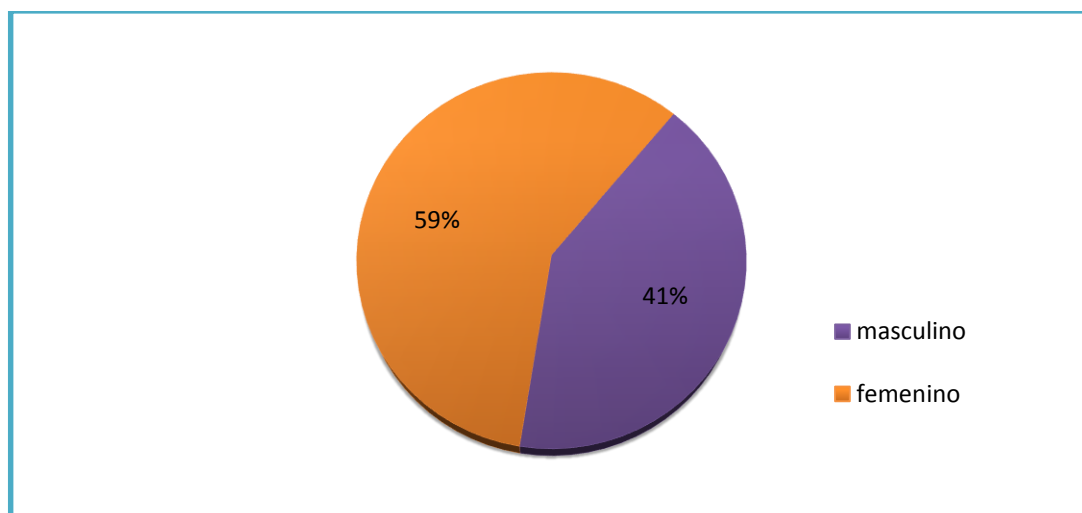
La información fue tabulada y presentada en cuadros de distribución de doble entrada multidimensionales y gráficos pertinente, en la cual se determinó el tiempo de administración (en días) de la Anfotericina B deoxicolato.

III. RESULTADOS



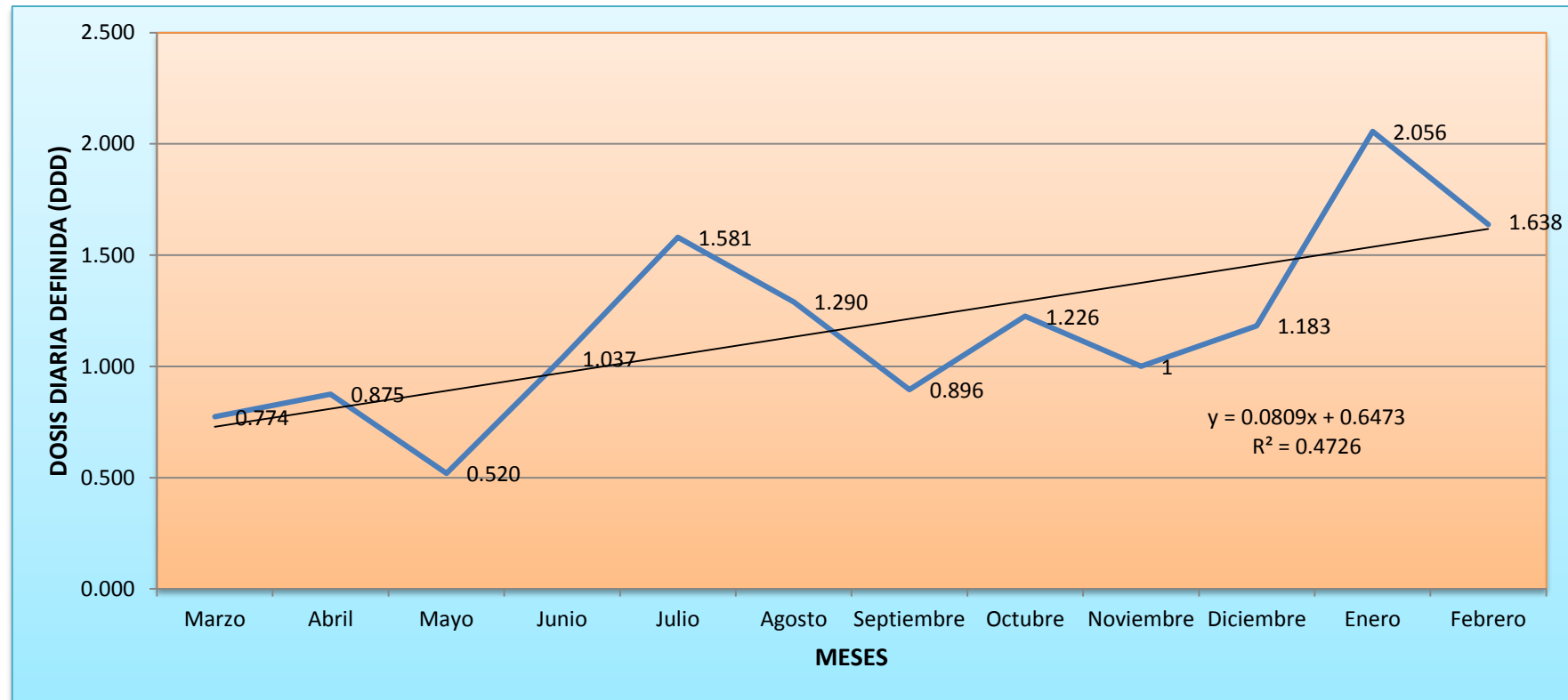
Fuente: Tabla N° 03 (Anexo N° 02)

GRAFICO 01: Distribución porcentual de pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato de 50 mg según edad en el servicio 2C - UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante Marzo 2011 – Febrero 2012.



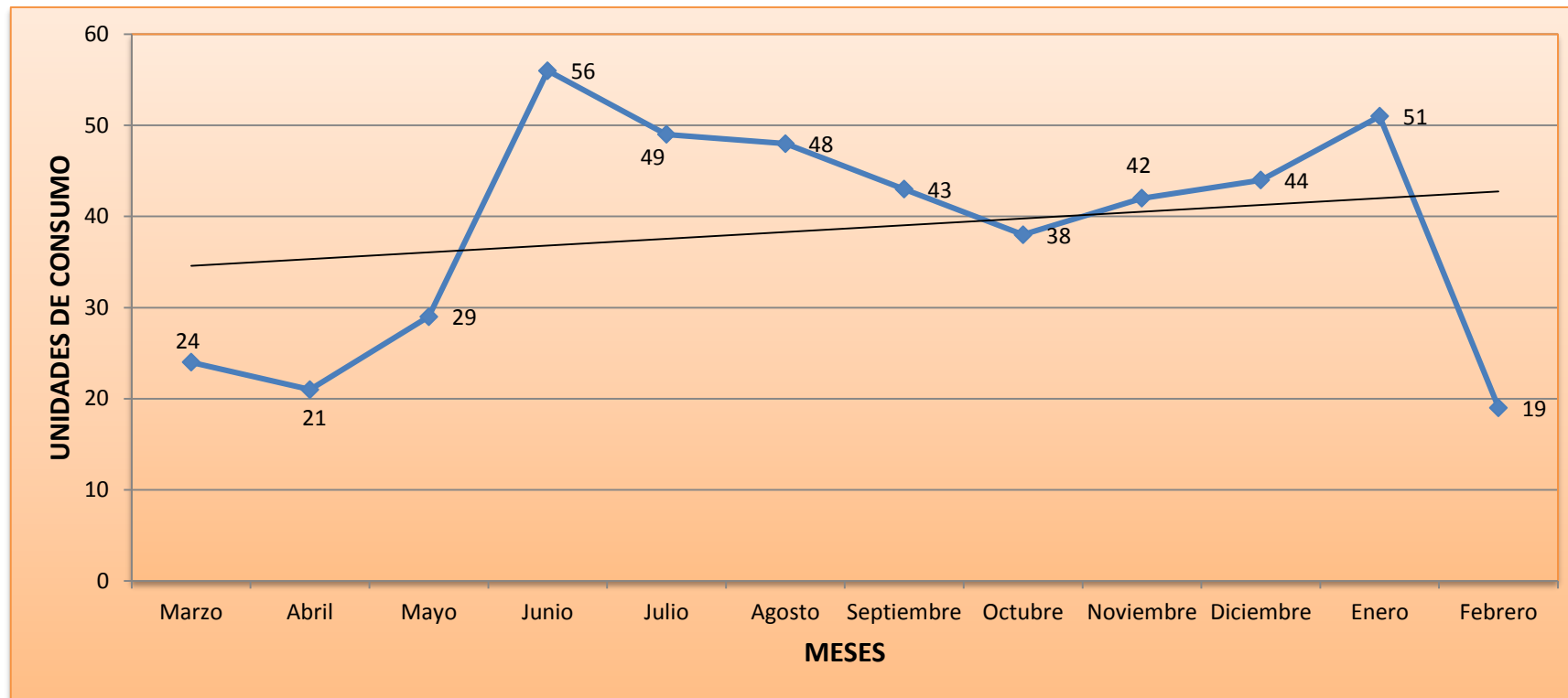
Fuente: Tabla N° 04 (Anexo N° 02)

GRÁFICO 02: Distribución porcentual de pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato 50 mg según sexo en el servicio de 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante Marzo 2011 - Febrero 2012.



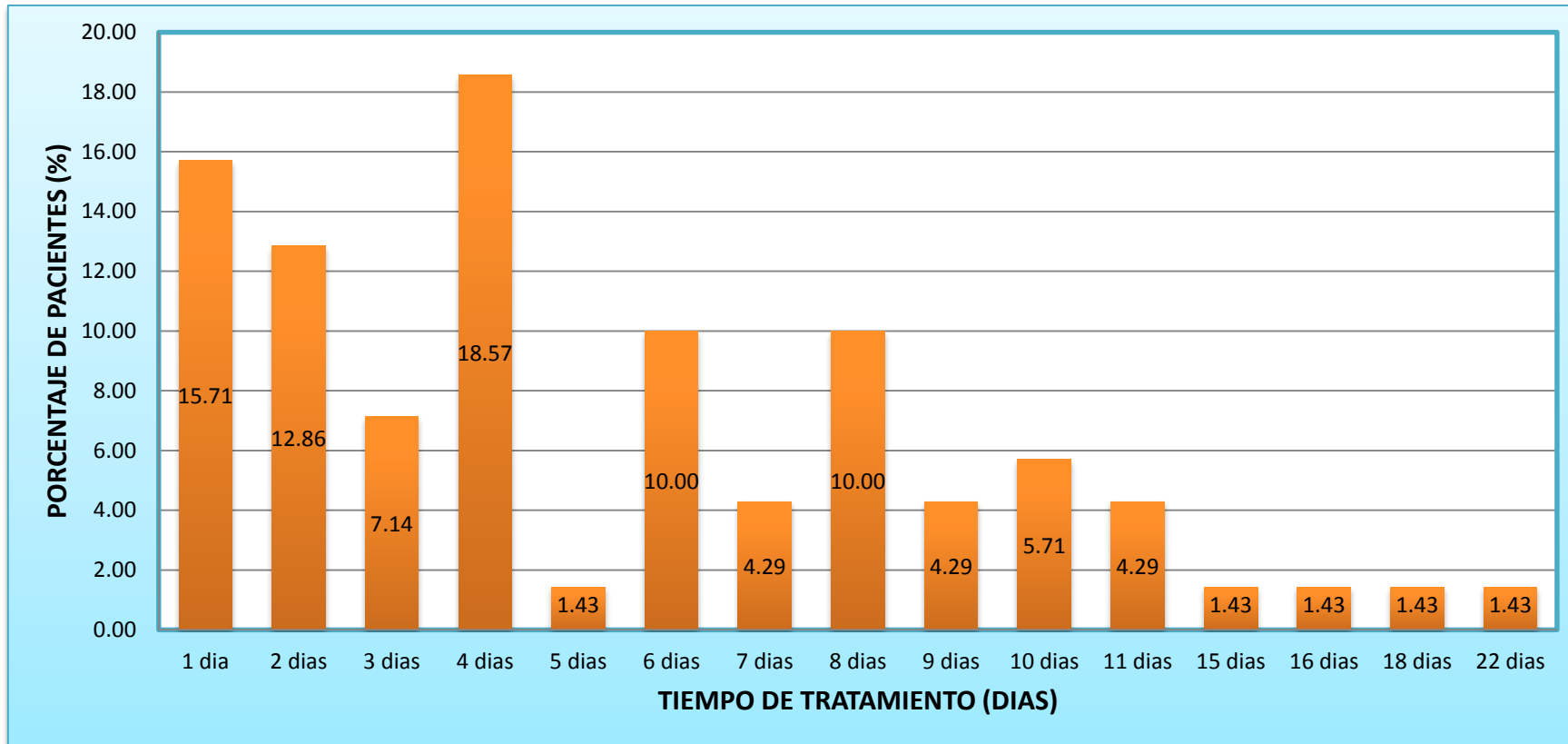
Fuente: Tabla N° 05 (ANEXO N° 02)

GRÁFICO 03: Tendencia del consumo mensual de Anfotericina B deoxicolato expresado en Dosis Diaria Definida en el servicio de 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante Marzo 2011 – Febrero 2012



Fuente: Tabla N° 05 (ANEXO N° 02)

GRÁFICO 04: Tendencia del consumo mensual de Anfotericina B deoxicolato expresado en Unidades de consumo en el servicio de 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante Marzo 2011 – Febrero 2012



Fuente: Tabla N° 06 (Anexo N° 02)

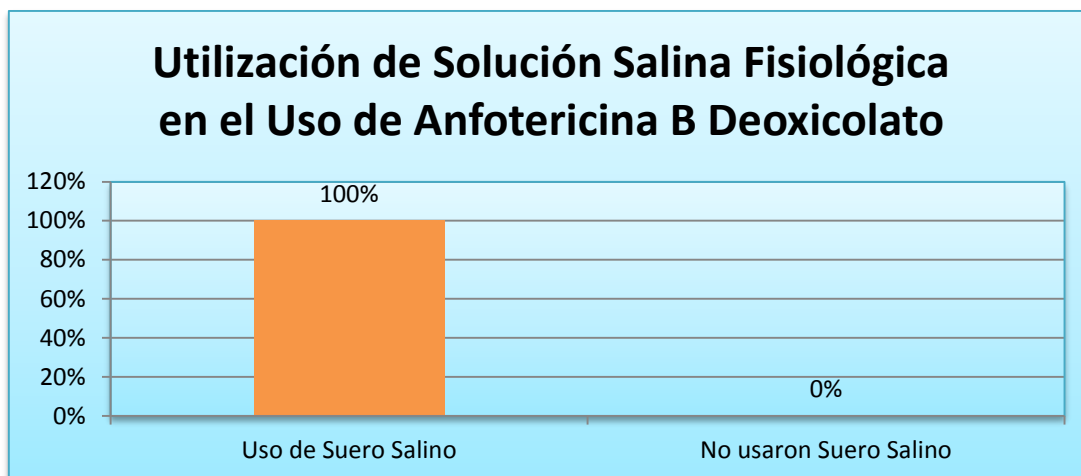
GRÁFICO 05: Porcentaje de pacientes adultos con ventilación mecánica según tiempo de tratamiento de Anfotericina B deoxicolato en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.

Tabla 01: Niveles séricos de Creatinina en los pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato (basal y final) y tiempo de tratamiento en el servicio 2C-UCI del Hospital

NIVELES SERICOS DE CREATININA	BASAL		FINAL		TIEMPO DE TRATAMIENTO			
	N° de pac	%	N° de pac	%	< 7 días		>7días	
					Número	%	Número	%
NORMALES (50-130 umol/L)	70	100%	48	69%	41	59%	7	10%
ELEVADOS (> 130 umol/L)	0	0%	22	31%	5	7%	17	24.29%
TOTAL	70	100%	70	100%	46	65.71%	24	34.29%

Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Marzo 2011 – Febrero 2012.

Fuente: Anexo N° 04



Fuente: Tabla N° 07 (Anexo N° 02)

GRÁFICO 06: Utilización de Solución Salino Fisiológica en el uso de Anfotericina B Deoxicolato.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

Tabla 02: Acumulación de dosis de Anfotericina B por días de tratamiento en los pacientes adultos con ventilación mecánica en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.

ACUMULACIÓN DE DOSIS DE ANFOTERICINA B POR DIAS DE TRATAMIENTO		
Dosis Acumulada	Número de Pacientes	Porcentaje
50mg	8	11.43%
100mg	5	7.14%
150mg	7	10.00%
200mg	5	7.14%
250mg	13	18.57%
300mg	1	1.43%
350mg	6	8.57%
400mg	3	4.29%
450mg	6	8.57%
500mg	4	5.71%
550mg	4	5.71%
600mg	1	1.43%
650mg	2	2.86%
700mg	2	2.86%
950mg	1	1.43%

1000mg	1	1.43%
1350mg	1	1.43%
TOTAL	70	100%

Fuente: Registro Informatizado de los pacientes del servicio de hospitalización 2C-UCI del HNERM

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

IV. DISCUSIÓN

En el año 2009 la Unidad de Cuidados Intensivos del HNERM realizó un estudio de sensibilidad con el método FUNGITEST ® en pacientes con candidemia, utilizando una cepa control aprobado por el NCCLS (Comité Nacional de Estándares para Laboratorio Clínico) demostró una gran resistencia de *Candida albicans in vitro* a Fluconazol (45,4%) y *Candida tropicalis* resistente a Anfotericina B en un (50%), lo cual es preocupante y es necesario que los Servicios de Microbiología cuenten con la técnica de microdilución recomendada por el NCCLS (Comité Nacional de Estándares para Laboratorio Clínico) para realizar la sensibilidad antimicótica. Es por esto que en las UCIs para evitar una posterior resistencia y ganar más tiempo en la terapia se empieza con Anfotericina B deoxicolato como tratamiento en las micosis sistémicas ⁸.

Varios factores de riesgo han sido asociados al desarrollo de nefrotoxicidad por anfotericina B deoxicolato: edad mayor, dosis diaria o dosis acumulada elevada, duración prolongada del tratamiento, uso de otros nefrotóxicos concomitantes, *shock* al inicio del tratamiento, uso de corticosteroides y una velocidad de infusión corta ²⁰.

El **grafico 01** muestra la distribución por intervalos de edades de los pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato en el HERM durante Marzo 2011 – Febrero 2012, existiendo un mayor consumo de este medicamento en los pacientes mayores de 45 años de edad (44,29%), en segundo lugar se ubican los pacientes con edades entre 23 a 45 años de edad (34,29%) y el menor porcentaje se encontró entre los intervalos de 18 a 23 años (21,43%). Se encontró que la incidencia de uso de Anfotericina B deoxicolato aumenta con la edad, esto es debido a que el ingreso al servicio 2C-UCI en el periodo de estudio ha sido mayor en pacientes de geriátricos, muy probablemente porque con la edad aumenta el riesgo de enfermedades cardiorrespiratorias, cáncer, y otras enfermedades crónicas que necesitan mayor tiempo de asistencia respiratoria mecánica, lo cual hace que aparezcan las infecciones intrahospitalarias como las infecciones fúngicas invasivas que requieren de Anfotericina B deoxicolato ²¹.

En el **grafico 02** se presenta la distribución de los pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato según sexo en el HERM durante Marzo 2011 – Febrero 2012, existiendo un mayor consumo de este medicamento en el sexo femenino (58,57%), lo cual no concuerda con un estudio realizado en Chile donde se presentó un predominio en el sexo masculino, esto se debe quizás a las enfermedades bases con los que ingresan los pacientes al servicio 2C-UCI pueden haber sido diferentes ²².

En los **gráficos 03 y 04** se muestra el consumo de Anfotericina B deoxicolato expresado en Dosis Diaria Definida y luego en unidades de Anfotericina B deoxicolato usados en cada mes durante el periodo del estudio, encontrándose que en el mes de Enero se tiene mayor DDD de Anfotericina B deoxicolato (2.056) y en el mes de Junio se tiene mayor unidad de Anfotericina B deoxicolato de 50 mg dispensadas (56), lo cual es debido a que en el mes de enero hubieron menor cantidad de pacientes con una alta tasa de dispensación del medicamento en estudio, lo que es preocupante pues hay casos donde el mismo paciente recibe más dosis en el día que lo que debería recibir aumentando así el riesgo de que se presenten mayor numero de efectos secundarios no deseados. Al respecto en dos estudios recientes se encontró que dosis elevadas de Anfotericina B deoxicolato es un factor de riesgo importante para el riesgo de nefrotoxicidad por Anfotericina B deoxicolato y en diversos grados de severidad ^{23,24}; por esta razón algunos autores recomiendan el control regular de la función renal y los electrolitos séricos (por ej. en forma interdiaria) y el recuento celular sanguíneo completo (al inicio y al final del tratamiento) en todos los pacientes que reciben anfotericina B deoxicolato, lo cual muchas veces no se hace en la practica clínica aumentando el riesgo ^{4,12}.

El **gráfico N° 05** muestra la cantidad en días que se recibió Anfotericina B como tratamiento propio de cada paciente, donde se observa un mayor porcentaje 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% para 15, 16, 18 y 22 días, de acuerdo a esto podemos observar que los días de estancia en UCI no tienen correlación alguna con las reacciones adversas inherentes a la Anfotericina B, debido a que el mayor porcentaje de estancia en la UCI fue menor a 10 días y no sobrepasaron la dosis de 4 g donde el riesgo de cambios en la función renal es irreversible, en este caso la nefrotoxicidad que muchas veces es asociada al proceso de su utilización ya sea dosis administrada, días de tratamiento, tiempo de infusión, etc., pueden comprometer el resultado obtenido en los pacientes. No existe un correlación ²⁵.

Luego de suspender el tratamiento con Anfotericina B la función renal retorna gradualmente a la inicial, sin embargo en algunos casos el daño permanente es posible, especialmente cuando la cantidad total de Anfotericina B administrada es mayor a 5 gramos, tal como sugiere un estudio con 178 pacientes recibiendo anfotericina B donde la dosis acumulada fue un factor de riesgo importante para una nefrotoxicidad severa ²⁶⁻²⁸.

En la **tabla 01** se muestra la variación de los niveles séricos de creatinina y su relación el tiempo de tratamiento donde el 24.29% de pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato con un tiempo mayor o igual a 7 días evidencian niveles séricos de creatinina mayores a 130 umol/L, un 7% de pacientes que presentaron niveles séricos de creatinina mayor a 130 umol/L en un tiempo de tratamiento menor a los 7 días, un 10% de pacientes presentaron niveles normales de creatinina en un tiempo de tratamiento mayor o igual a los 7 días y un 59% de pacientes con niveles séricos de creatinina normales con un tiempo de tratamiento menor a los 7 días; lo cual difiere con los resultados hallados en un estudio donde se encontró un bajo porcentaje de personas con niveles de creatinina altos (9,4%) ²².

El aumento en los niveles séricos de creatinina es debido a una disminución en la velocidad de filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal debido a la vasoconstricción de las arterias intrarrenales lo cual se evidencia por el aumento en los niveles de creatinina en sangre. Relativamente pocos datos experimentales están disponibles acerca de los factores de riesgo para falla renal aguda inducida por anfotericina B deoxicolato ¹⁵.

En un estudio caso-control de 35 casos de falla renal aguda asociado con anfotericina B realizado se incluyen como factores de riesgo independientes para nefrotoxicidad por anfotericina B a la dosis diaria de anfotericina B y valores anormales de creatinina ²⁹. En nuestro estudio no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre niveles elevados de creatinina y el tiempo de tratamiento.

En el **grafico 06** en cuanto a la utilización de suero salino antes de la administración de Anfotericina B se evidencia que el 100% de los pacientes que estuvieron en el servicio del 2C-UCI recibieron hidratación con cloruro de sodio al 0.9%; según la literatura para disminuir la nefrotoxicidad se recomienda hidratar al paciente con 500 mL de cloruro de sodio al 0.9% antes y después de la infusión, muchas veces en los servicios se olvida de hidratar a los pacientes antes de usar Anfotericina B esto porque a veces no está prescrito en la receta médica que deja el médico de turno, en la UCI por ser un servicio de mucho

cuidado, no se da el caso debido a que el personal de salud que labora tiene mucha experiencia y se percata de todos estos detalles en el cuidado del paciente ³⁰.

En otro estudio se encontró que la administración de sodio (NaCl 0.9%) fue asociado con mejoramiento de la función renal, el cual permite que la terapia con Anfotericina B deoxicolato sea continuada sin evidencias de daño en la función renal ³¹. Este efecto se explicaría porque el equilibrio túbulo-glomerular (feedback), que es un mecanismo intrarenal que modula el nivel de filtración glomerular, es influenciado por los niveles de sodio en los túbulos distales, una disminución de sodio aumenta y un aumento de sodio disminuye la respuesta vasoconstrictora influyendo directamente sobre el nivel de filtración glomerular. Por esta razón algunos autores recomiendan la infusión de 500 ml de cloruro de sodio al 0.9% treinta minutos antes y después de la administración de Anfotericina B para disminuir la nefrotoxicidad ³¹.

La carga de sodio antes de la administración de Anfotericina B parece reducir la nefrotoxicidad droga inducida. En un estudio reciente randomizado, prospectivo en niños de extremo bajo peso de nacimiento 44% de los niños que recibieron Anfotericina B experimentaron nefrotoxicidad. Los niños con nefrotoxicidad inducida por Anfotericina B tenían una ingesta promedio diaria mas baja de sodio (2.6-2.9 mEq/kg/día comparado con 4.2-4.7 mEq/kg/día) y una incidencia mas alta de hiponatremia que los niños que no experimentaron nefrotoxicidad. El mecanismo por el cual el sodio reduce la nefrotoxicidad no esta claro, pero puede involucrar la prevención de la vasoconstricción arteriolar renal droga -inducida ³².

La tabla 02 muestra la dosis acumulada de Anfotericina B, según dosis diaria por los días de tratamiento (**anexo # 3**) en cada paciente internado en el servicio 2C - UCI donde se observa que la dosis acumulada máxima de Anfotericina B fue de 1.350 g representando el 1.43 % en un lapso de 22 días de tratamiento, seguida de 1g, 900 mg y 700 mg con un igual porcentaje y que el mayor porcentaje obtenido fue de 18.57% para la dosis acumulada de 250 mg de Anfotericina B. En este estudio no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los días de tratamiento, y dosis acumulada.

La frecuencia de nefrotoxicidad por Anfotericina B reportada ha sido muy variada. Se ha comunicado que hay una disminución significativa de la función renal hasta en el 80% de los pacientes tratados con el fármaco y es casi inevitable en los que reciben una dosis acumulada mayor de 5 gramos ^{25,27y33}. Sin embargo, en la actualidad se indican dosis

totales mucho más bajas; donde la nefrotoxicidad disminuye notoriamente, como es nuestro caso ya que ninguno de los pacientes supera esta dosis.

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

Por esta razón, la intervención de los farmacéuticos a través de la identificación, prevención y resolución de los problemas relacionados con las Anfotericina B incrementaría la seguridad del tratamiento así como la eficacia.

V. CONCLUSIONES

- Se determinó el riesgo de nefrotoxicidad por uso de Anfotericina B deoxicolato en pacientes adultos con ventilación mecánica del servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012, relacionado con el tiempo de tratamiento, valores de creatinina, uso concomitante con suero salino fisiológico y dosis acumulativa, llegándose a las siguientes conclusiones:
 1. El mayor consumo de Anfotericina B deoxicolato se presentó en los pacientes de 45 años a más (44,29%), y en pacientes de sexo femenino (58,57%).
 2. El consumo promedio mensual de Anfotericina B deoxicolato de 50 mg expresada en Dosis Diaria Definida fue de 1.173 en el servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
 3. El tiempo de tratamiento de Anfotericina B deoxicolato más prolongado fue de 4 días (18.57%), seguido de pacientes que recibieron 1 día (15.71%) y 1.43% para pacientes que recibieron 15, 16, 18 y 22 días de tratamiento.
 4. Los valores de creatinina se encontraron elevados en un 24,29% en pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato en tiempo mayor de 7 días de tratamiento, un 10% en aquellos pacientes que su tiempo de tratamiento fue menor a 7 días.
 5. Se observó que el 100% de los pacientes en estudio recibieron solución salina fisiológica junto a Anfotericina B deoxicolato.
 6. No hubieron dosis acumuladas mayores a 5 g de anfotericina B deoxicolato en los pacientes del estudio.
 7. El uso de Anfotericina B deoxicolato en pacientes con ventilación mecánica a la dosis usada en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins representa un riesgo significativo de nefrotoxicidad en estos pacientes.

VI. RECOMENDACIONES

1. Establecer protocolos estandarizados para una terapéutica óptima de Anfotericina B deoxicolato.
2. Realizar estudios de utilización de medicamentos para promover el uso racional de este antifúngico.
3. Monitorizar la dosificación y tratamiento que incluyan este tipo de fármacos para optimizar su consumo y disminuir así sus efectos secundarios
4. Realizar estudios de costo/efectividad de Anfotericina B deoxicolato en el hospital, para evaluar los resultados de su utilización y analizar nuevas evidencias.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIQUIMICA

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Laporte, J.: "Principios de Epidemiología del Medicamento". MASSON-Medicina. 2007. Internet. [Fecha de acceso: 06-04-2012]. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/ca/pdf/publicacions/pem/pem.pdf>
2. Guzmán, Y.: "Características del consumo de Infliximab y Abatacept en pacientes hospitalizados en el servicio de reumatología y dermatología del 4A del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud-Lima, en el año 2010". Trujillo. 2011. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional de Trujillo.
3. Duarez, L.: "Características del consumo de Infliximab en el servicio de reumatología y dermatología del 4A del hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud-Lima, en el año 2008". Trujillo. 2009. pp: 1-2. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional de Trujillo.
4. Saldaña, V.: "Consumo de antimicrobianos de reserva en pacientes con pie diabético infectado hospitalizados en el servicio de endocrinología "4A" del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud)-2010" Trujillo. 2011. pp: 2-3. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional de Trujillo.
5. OMS. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Promoción del Uso Racional de Medicamentos: componentes centrales. Setiembre 2002. Internet. Fecha de acceso: [05 Abril 2012]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>
6. Perdomo, R.: "Medicina Intensiva y las Unidades de Cuidados Intensivos: Definición-Desarrollo Histórico-Utilización de sus Recursos". REVISTA MEDICA HONDUREÑA - VOL. 60 -1992. Internet. [Fecha de acceso: 06-04-2012]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH75/pdf/1992/pdf/Vol60-1-1992-13.pdf>
7. Muñoz, J.: "Evolución y Perfiles de una Unidad de Cuidados Intensivos HNERM - 11 años de experiencia - Noviembre de 1997" Sociedad Peruana de Medicina Intensiva. 1997. Internet. [Fecha de acceso: 04-05-2012]. Disponible en: <http://www.cuerpomedicorebagliati.org/portal/?q=node/104>
8. Portugal, J.: "Candidemia - Patógeno Emergente en las Unidades de Cuidados Intensivos - HNERM - ESSALUD - 2005". Revista Peruana de Medicina Intensiva. Perú. 2005. Internet. [Fecha de acceso: 04-05-2012]. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/75242390/INTENSIVISMO-03FINAL>

9. Ramírez, M. y col: "Empleo de la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos". Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2002;16(5):153-158. Internet. [Fecha de acceso: 06-04-2012]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2002/ti025a.pdf>
10. Borges, M.: "Actualización sobre el tratamiento de las infecciones fúngicas graves". Servicio de Medicina Intensiva Hospital Son Llatzer. Palma de Mallorca. España. Rev Esp Quimioter 2008;21(Núm. Ext. 1):14-25. Internet. [Fecha de acceso: 06-04-2012]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/actualizacion_sobre_el_tratamiento_de_las_infecciones_fungicas_graves.pdf
11. García, P.: "Aspectos epidemiológicos de las micosis en el paciente crítico". Servicio de Microbiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia-España. Rev Esp Quimioter 2008; 21(Núm. Ext. 1):7-8. Internet. [Fecha de acceso: 06-04-2012]. Disponible en: <http://seq.es/seq/0214-3429/21/5/peman.pdf>
12. Palacios, I.: "Consumo de metronidazol y fluconazol en ampollas en el Hospital Victor Lazarte Echegaray - 2008". Trujillo. 2009. Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional de Trujillo.
13. Bouza, E. y col: "Antifúngicos. Criterios de uso racional y guía practica terapéutica". Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Sociedad Española de Quimioterapia. España. Internet. [Fecha de acceso: 05 de abril 2012]. Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/libros/antibioticos/4.pdf>
14. Lumbreras, C.; Lizaolaín, M.; Aguado, J.: "Antifúngicos de uso sistémico". Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid. España. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(7):366-80. Internet. [fecha de acceso: 06-04-2012]. Disponible en: http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/eimc_docs/28v21n07a13050528pdf001.pdf
15. Arias, R.; Barrientos, E.: "Reacciones adversas a la Anfotericina B en pacientes VIH (+) con diagnostico de micosis sistémica". Lima-Perú. 2002. Tesis para optar Título Profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. pp: 9-13, 52-54.
16. Fica, A.: "Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas. III parte: Anfotericina B, aspectos farmacoeconómicos y decisiones terapéuticas". Rev Chil Infect 2004; 21 (4): 317-326. Internet. [Fecha de acceso: 06-04-2012]. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v21n4/art06.pdf>

17. Kelley, W.: Medicina Interna. Universidad de Michigan. Ed. Médica Panamericana. 1999. pp: 245
18. Flores J.: Farmacología Humana. 4ª ed. Ed. Masson. Barcelona. 2003. pp: 356-358
19. Farreras-Rozman.: Compendio de Medicina Interna. 3º ed. ed. Elsevier. España. 2006..pp: 655-660
20. Clapé, O. y col: "Anfotericina B. Efectos adversos de la administración intravenosa". Rev Med IMSS 2001; 39 (3): 233-236. Cuba. 2001. Internet. [Fecha de acceso: 07-04-2012]. Disponible en: https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:2pWu21TmZAEJ:revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D1215%26Itemid%3D+Anfotericina+B.Efectos+adversos+de+la+administracion+intravenosa+pdf&hl=es&gl=pe&pid=bl&srcid=ADGEEsGKyin-oJoXwOZP2Y6uUAzOCw3cmQGxC-vUbySa-rZ0aELemoq9AEp_UU6sMn0uEjDB0I-QWgahXhbyC62sBtzuhcNMIEZnAp5H3j2kqe24m5asjZ0mGvPwaeWN9XdBmK5i7Z01&sig=AHIEtbRcT1QHJ0ztRlroDV7D-5HufHskwQ
21. Collazo M.: "Farmacoeconomía. Eficacia y uso racional de los medicamentos". Centro de Investigación y desarrollo de Medicamentos (CIDEM), Ciudad de LA Habana, Cuba. Rev. Bras. Cienc. Farm. Braz. J. Pharm. Sci. Vol. 40. N. 4, out./dez.,2004. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-10]. URL disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n4/v40n4a02.pdf>
22. Quinteros R. y col: "Uso de Anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile". Rev. Chil Infect 2010; 27 (1): 25-33. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-10]. URL disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v27n1/art04.pdf>
23. Patel, R.: "Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine". Division of Infectious Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic Rochester, Minnesota, USA. Mayo Clin Proc. 1998 Dec;73(12):1205-25. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-03] URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9868423>
24. Isnard, C. y col.: "Amphotericin B Nephrotoxicity". Department of Nephrology, Pitié – Salpetriere Hospital, Boulevard de L'hospital, Paris. Francia. Review Article. Saudi j Kidney Dis Transplant 2002;13(4);481-491. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-10]. URL Disponible en: http://www.sjkdt.org/temp/SaudiJKidneyDisTranspl134481-793153_021211.pdf
25. Silva, L. y col.: "Situación del seguimiento farmacoterapéutico en la atención hospitalaria". España. Pharmaceutical Care España 2008; 10(4): 171-192. Internet.

[Fecha de acceso: 2012-06-16]. URL disponible en:
<http://es.scribd.com/doc/92338875/Situacion-del-Seguimiento-Farmacoterapeutico-en-la-Atencion-Hospitalaria>

26. Golman, R. y col.: "Pharmacological Risk Factors for Amphotericin B Nephrotoxicity in Children". *J Clin Pharmacol* August 2007 47: 1049-1054, first published on May 24, 2007 doi:10.1177/0091270007301799. USA. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-12]. URL disponible en: jcp.sagepub.com/content/47/8/1049.full.pdf
27. Laniado, R. y col.: "Amphotericin B. side effects and toxicity" Facultad de Medicina de Tijuana, Universidad Autónoma de Baja California, México. *Rev Iberoam micol.* 2009;26(4):223-227. Internet. [Fecha de acceso:2012-06-10] URL disponible en: <http://www.reviberoammicol.com/2009-26/223227.pdf>
28. Fanos V, Cataldi L.: "Amphotericin B-induced nephrotoxicity, a review". Departamento de Pediatría. Universidad de Verona Italia. *J. Chemother* 2000 Dec;12(6):463-470. Internet. [Fecha de acceso:2012-06-10]. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11154026>
29. Harbarth, S.: "Clinical and Economic Outcomes of Conventional Amphotericin B-Associated Nephrotoxicity" Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City. *Clinical Infectious Diseases* 2002;35:e120-7. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-11]. URL disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/35/12/e120.full.pdf>
30. Espinoza R, Acuña G. "Uso clínico de anfotericina B deoxicolato". *Rev Chil Infect* 1986; 3: 119-22. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-11]. URL disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182010000100004&script=sci_arttext
31. Imhof, A. y col.: "Continuous Infusion of Escalated Doses of Amphotericin B Deoxycholate: An Open-Label Observational Study". *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36:943-51. USA. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-11]. URL disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/36/8/943.full.pdf+html>
32. Smolinski KN., Shah SS., Honig PJ., Yan AC. Infecciones cutaneas fungicas neonatales. The Children's Hospital of Philadelphia. USA. 2005. Internet. [Fecha de acceso: 10-06-2012]. Disponible en:
http://www.prematuros.cl/webnoviembre05/infectologia/piel/infecciones_micoticas.htm

33. Bates, D y col.: "Correlates of Acute renal failure in Patients receiving parenteral Amphotericin B." Division of General Medicine, and the Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02115, USA. kidney International 2001 Oct; 60:1452-1459. Internet. [Fecha de acceso: 2012-06-11]. URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11576359>
34. Varlam, D. y col.: "Apoptosis contributes to amphotericin B-Induced nephrotoxicity". Department of Pediatrics, SUNY at Stony Brook, Stony Brook, New York 11794-8111, USA. Antimicrob Agents Chemother 2001 Mar;45(3):679-685. Internet. [Fecha de acceso. 2012-06-11] URL disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181342>

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ANEXOS

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ANEXO N° 01

Formato de recolección de datos de pacientes del Servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

N° de paciente	N° de seguro social	Nombre del paciente	Sexo		Edad del paciente	N° de días de tratamiento	Valores de creatinina al inicio del tratamiento	Valores de creatinina al termino del tratamiento	Uso de suero fisiológico	
			F	M					Si	No

ANEXO N° 02

TABLA 03: Distribución porcentual de pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato según edad en el servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante Marzo 2011- Febrero 2012.

GRUPO ETARIO	N° de pacientes	Porcentaje
18 a 23 años	24	34.29 %
23 a 45 años	15	21.43 %
mayor de 45 años	31	44.29 %
Total	70	100 %

Fuente: Hoja de recolección de datos (ANEXO N°01).

TABLA 04: Distribución porcentual de pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato 50 mg según sexo en el servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante Marzo 2011 – Febrero 2012.

SEXO DEL PACIENTE	N° de pacientes	Porcentaje
Masculino	29	41.43 %
Femenino	41	58.57 %
Total	70	100 %

Fuente: Hoja de recolección de datos (ANEXO N°01).

TABLA 05: Consumo mensual de Anforericina B deoxicolato 50mg expresado en exposición por gramos por cien pacientes en el servicio de 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante Marzo 2011 – Febrero 2012.

MES	UNIDADES CONSUMIDAS	CONCENTRACION DEL PRINCIPIO ACTIVO (g)	N° PACIENTES ATENDIDOS	N° DE DIAS DEL PERIODO DE ESTUDIO	GRAMOS X 100 PACIENTES
Marzo	24	0.05	5	31	0.774
Abril	21	0.05	4	30	0.875
Mayo	29	0.05	9	31	0.520
Junio	56	0.05	9	30	1.037
Julio	49	0.05	5	31	1.581
Agosto	48	0.05	6	31	1.290
Septiembre	43	0.05	8	30	0.896
Octubre	38	0.05	5	31	1.226
Noviembre	42	0.05	7	30	1
Diciembre	44	0.05	6	31	1.183
Enero	51	0.05	4	31	2.056
Febrero	19	0.05	2	29	1.638
Total	464		70		14.076
Promedio					1.173

Fuente: Registro Informatizado de los pacientes del servicio de hospitalización 2C-UCI del HNERM

Tabla 06: Tiempo de tratamiento de Anfotericina B deoxicolato en pacientes adultos con ventilación mecánica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero del 2012.

TIEMPO DE TRATAMIENTO DE ANFOTERICINA B DEOXICOLATO		
Días de Duración del tratamiento	Número de pacientes	% Pacientes por Día
1 día	11	15.71
2 días	9	12.86
3 días	5	7.14
4 días	13	18.57
5 días	1	1.43
6 días	7	10.00
7 días	3	4.29
8 días	7	10.00
9 días	3	4.29
10 días	4	5.71
11 días	3	4.29
15 días	1	1.43
16 días	1	1.43
18 días	1	1.43

22 días	1	1.43
TOTAL	70	100

Fuente: Anexo N° 01

Tabla 07: Utilización de Solución Salina Fisiológica en el uso de Anfotericina B deoxicolato en pacientes adultos con ventilación mecánica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (EsSalud). Marzo 2011 a Febrero 2012.

UTILIZACION DE SUERO SALINO EN EL USO DE ANFOTERICINA B DESOXICOLATO		
Número de Paciente	Uso de Suero Salino	No usaron Suero Salino
70 pacientes	100%	---

Fuente: Anexo N° 01

ANEXO N° 03

Tabla 08: Pacientes que recibieron Anfotericina B deoxicolato, días de tratamiento, dosis recibida por día y dosis total, utilización o no de suero fisiológico conjuntamente con el medicamento en el servicio 2C-UCI del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Marzo 2011 - Febrero 2012

Paciente	Días de tratamiento	Dosis diaria (mg/día)	Dosis total(mg)	Utilización de Suero salino
1	6	50 (5 d) y 100(1d)	350	Si
2	1	100	100	Si
3	1	100	100	Si
4	6	50(4d) y 100(2d)	400	Si
5	4	50(3d)y 100(1d)	250	Si
6	2	50(1d)y100(2d)	250	Si
7	6	50	300	Si
8	7	50(6d)y 100(1d)	400	Si
9	3	50(2d) y 100(1d)	200	Si
10	2	50(1d) y 100(1d)	150	Si
11	2	50(1d) y 100(1d)	150	Si
12	1	50	50	Si
13	3	50	150	Si
14	1	50	50	Si
15	1	50	50	Si
16	3	50	150	Si

17	7	50(5d) y 100(2d)	450	Si
18	4	50(3d) y 100(1d)	250	Si
19	9	50(8d) y 100(1d)	500	Si
20	2	50(1d) y 100(1d)	150	Si
21	11	50(10d) y 100(1d)	600	Si
22	1	50	50	Si
23	4	50	200	Si
24	6	50(5d) y 100(1d)	350	Si
25	4	100(1d) y 50(3d)	250	Si
26	4	50(3d) y 100(1d)	250	Si
27	7	50(5d) y 100(2d)	450	Si
28	6	50(5d) y 100(1d)	350	Si
29	11	50(9d) y 100(2d)	650	Si
30	2	150(1d) y 100(1d)	250	Si
31	8	50(5d) y 100(3d)	550	Si
32	10	50(8d) y 100(3d)	700	Si
33	18	50(14d) y 100(3d)	1000	Si
34	8	50(7d) y 100(1d)	450	Si
35	4	50(3d) y 200(1d)	350	Si
36	4	50	200	Si
37	2	50	100	Si
38	5	50	250	Si
39	16	50(8d) y 100(3d)	700	SI

40	1	100	100	Si
41	1	50	50	Si
42	1	50	50	Si
43	4	50(3d) y 100(1d)	250	Si
44	3	50(2d) y 100(1d)	200	Si
45	6	50(5d) y 100(1d)	350	Si
46	2	100	200	Si
47	2	50(1d) y 100(1d)	150	Si
48	8	50	400	Si
49	4	50(3d) y 100(1d)	250	Si
50	8	50(7d) y 100(1d)	450	Si
51	11	50(9d) y 100(2d)	650	Si
52	4	50(3d) y 100(1d)	250	Si
53	10	50	500	Si
54	9	50(8d) y 100(1d)	500	Si
55	1	50	50	Si
56	3	50	150	Si
57	2	50	100	Si
58	10	50(9d) y 100(1d)	550	Si
59	8	50(7d) y 100(1d)	450	Si
60	9	50(7d) y 100(2d)	550	Si
61	6	50(5d) y 100(1d)	350	Si
62	8	50(6d) y 100(2d)	500	Si

63	4	50(3d) y 100(1d)	250	Si
64	1	50	50	Si
65	10	50(9d) y 100(1d)	550	Si
66	22	50(17d) y 100(5d)	1350	Si
67	4	50(3d) y 100(1d)	250	Si
68	8	50(7d) y 100(1d)	450	Si
69	4	50(3d) y 100(1d)	250	Si
70	15	50(11d) y 100(4d)	950	Si

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ANEXO N° 04

Tabla 09: niveles séricos de creatinina basales y finales durante el tiempo de tratamiento

Paciente	Valor sérico basal de creatinina umol/L	Valor sérico final de creatinina umol/L	Dosis diaria de Anfotericina B deoxicolato (mg)	Días de tratamiento
1	60	68	50 (5 d) y 100(1d)	6
2	51	64	100	1
3	89	123	100	1
4	62	99	50(4d) y 100(2d)	6
5	90	134	50(3d)y 100(1d)	4
6	63	115	50(1d)y100(2d)	2
7	72	154	50	6
8	55	133	50(6d)y 100(1d)	7
9	81	112	50(2d) y 100(1d)	3
10	93	121	50(1d) y 100(1d)	2
11	65	74	50(1d) y 100(1d)	2
12	58	60	50	1
13	91	106	50	3
14	52	56	50	1
15	75	81	50	1
16	60	72	50	3
17	83	134	50(5d) y 100(2d)	7

18	71	89	50(3d) y 100(1d)	4
19	90	153	50(8d) y 100(1d)	9
20	69	75	50(1d) y 100(1d)	2
21	77	148	50(10d) y 100(1d)	11
22	82	86	50	1
23	94	120	50	4
24	85	122	50(5d) y 100(1d)	6
25	81	136	100(1d) y 50(3d)	4
26	53	98	50(3d) y 100(1d)	4
27	90	141	50(5d) y 100(2d)	7
28	63	99	50(5d) y 100(1d)	6
29	88	151	50(9d) y 100(2d)	11
30	92	119	150(1d) y 100(1d)	2
31	64	112	50(5d) y 100(3d)	8
32	60	123	50(8d) y 100(3d)	10
33	60	155	50(14d) y 100(3d)	18
34	73	141	50(7d) y 100(1d)	8
35	87	144	50(3d) y 200(1d)	4
36	83	116	50	4
37	68	83	50	2
38	56	108	50	5
39	54	156	50(8d) y 100(3d)	16

40	92	109	100	1
41	84	86	50	1
42	57	63	50	1
43	66	80	50(3d) y 100(1d)	4
44	85	99	50(2d) y 100(1d)	3
45	92	133	50(5d) y 100(1d)	6
46	65	71	100	2
47	53	79	50(1d) y 100(1d)	2
48	91	137	50	8
49	74	111	50(3d) y 100(1d)	4
50	58	121	50(7d) y 100(1d)	8
51	65	121	50(9d) y 100(2d)	11
52	91	105	50(3d) y 100(1d)	4
53	84	155	50	10
54	57	134	50(8d) y 100(1d)	9
55	68	74	50	1
56	71	80	50	3
57	56	62	50	2
58	92	144	50(9d) y 100(1d)	10
59	83	132	50(7d) y 100(1d)	8
60	84	126	50(7d) y 100(2d)	9
61	54	89	50(5d) y 100(1d)	6

62	60	125	50(6d) y 100(2d)	8
63	55	105	50(3d) y 100(1d)	4
64	67	92	50	1
65	67	122	50(9d) y 100(1d)	10
66	81	158	50(17d) y 100(5d)	22
67	88	119	50(3d) y 100(1d)	4
68	95	137	50(7d) y 100(1d)	8
69	69	99	50(3d) y 100(1d)	4
70	81	142	50(11d) y 100(4d)	15

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA