

RESULTADOS

3.1.- Características clínicas:

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

A.- Enfermedades concurrentes:

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

B.- Medicación simultánea:

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

C.- Valores de laboratorio:

Los valores basales de laboratorio de todos los pacientes inmediatamente antes de iniciar el tratamiento con anfotericina B y los valores normales de cada parámetro clínico se detallan en la tabla 3.

D.- Duración del tratamiento y dosis administrada:

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

E.- Mortalidad:

Durante el tratamiento con anfotericina B un paciente falleció al sexto día de tratamiento debido a la gravedad de la micosis sistémica. Siete de los pacientes fallecieron dentro de los tres meses posteriores al tratamiento por el

estado avanzado de la enfermedad. La mortalidad total del estudio fue del 61.53% (8/13) dentro de los tres meses de suspendido el tratamiento.

F.- Resultado del tratamiento:

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

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

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes en el estudio

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

n = número de pacientes

r = rango

TARV = Terapia antiretroviral

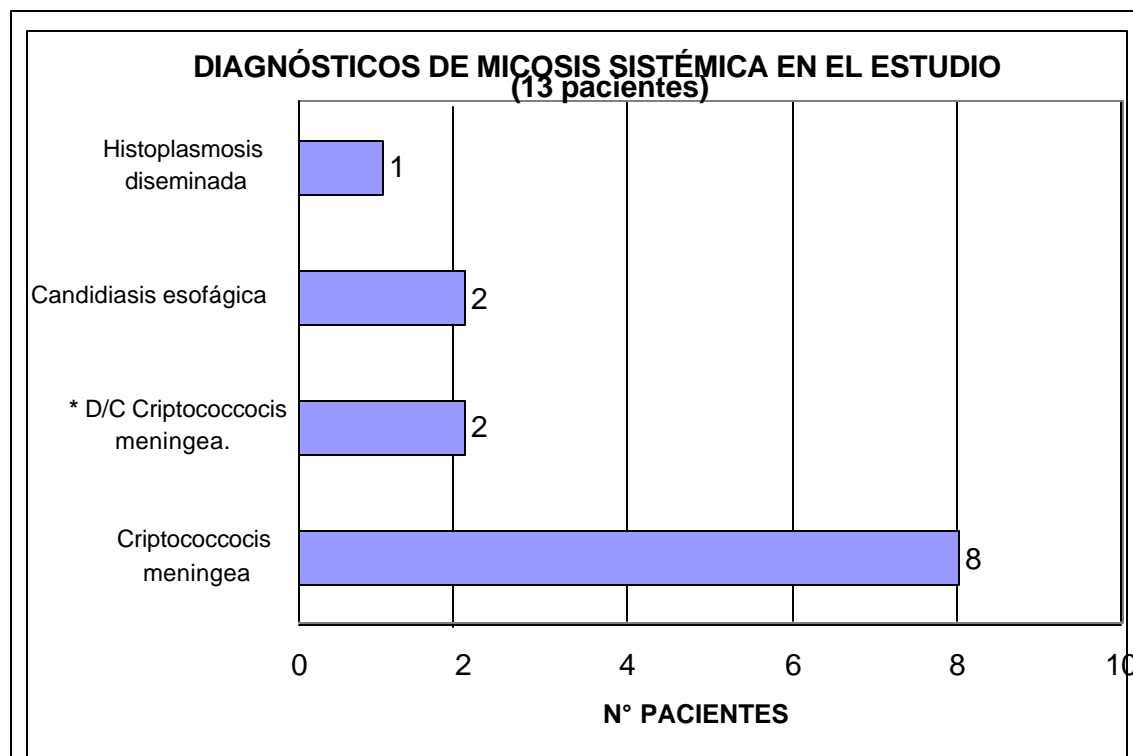


Fig. 1 Número de pacientes que presentaron algún tipo de micosis sistémica en el estudio (n = 13)

* D/C: Descartar/confirmar

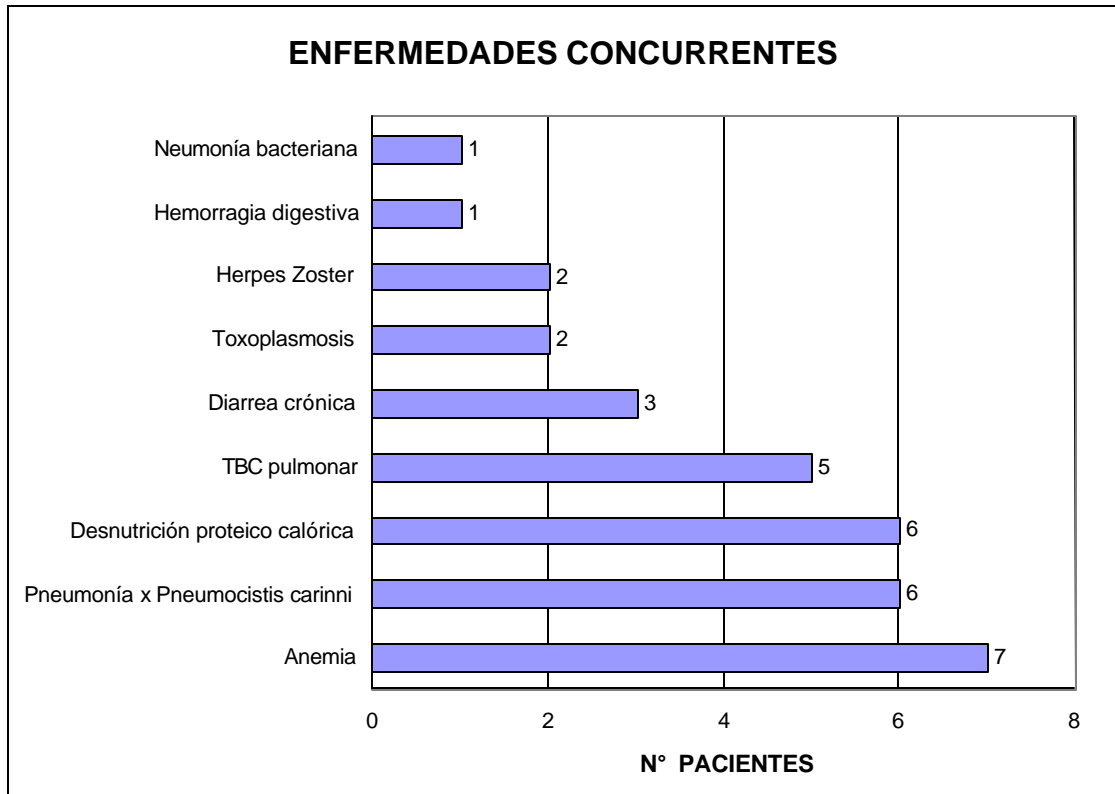


Fig. 2 Enfermedades concurrentes durante el estudio y el número de casos que se presentaron.

Tabla 2. Medicación simultánea al uso de anfotericina B.

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

Tabla 3. Parámetros clínicos iniciales en los 13 pacientes.

RENAL				HEMATOLÓGICO			HEPÁTICO				
Paciente Nro.	Creatinina	Urea	Potasio	Hemoglobina	Plaquetas	Leucocitos	Bilirrubina	Fosfatasa Alcalina	TGO	TGP	Albúmina
	umol/L	mmol/L	mmol/L	g/dl	mil/mm3	mil/mm3	umol/L	U/L	U/L	U/L	g/dl
1	60	6.9	3.5	8.68	125	3,35	8	500	54	73	3.1
2	43	4.9	3.7	*	*	8,1	2.73	1490	149	71	1.7
3	50	3.1	3	7.7	400	3,0	2	130	44	50	3.1
4	89	6	3.6	10.8	214	3,4	4.7	155	32	20	3.6
5	62	5	3.68	13.6	214	2,5	6.3	125	133	157	3.9
6	110	7.5	4.6	12.7	240	4,2	4.5	98	22	20	4
7	90	5.5	3.9	11.8	215	3,06	7.8	164	40	40	3.3
8	63	2.8	4.9	8.3	301	2,8	5.9	164	20	10	3.4
9	72	6	3.51	12.5	160	3,6	8	100	36	27	3.2
10	55	2	3.2	10	196	2,1	5.2	623	59	63	3.38
11	81	5.2	3.44	13.6	142	8,1	14.1	160	50	66	5.2
12	100	6	4	13	249	5,76	5.4	105	36	34	4.06
13	65	5.4	3.5	8.7	200	12,5	4.6	256	46	44	3.2
N	13	13	13	12	12	13	13	13	13	13	13
Media	72.31	5.10	3.73	10.95	221.33	4,81	6.09	313.08	55.46	51.92	3.47
DS	20.23	1.60	0.52	2.20	73.83	3.04	3.03	389.03	39.74	37.77	0.79
V. mínimo	43	2	3	7.7	125	2,1	2.00	98	20	10	1.7
V. máximo	110	7.5	4.9	13.6	400	12,5	14.10	1490	149	157	5.2
Rango	67	5.5	1.9	5.9	275	10,4	12.10	1392	129	147	3.5
Valores Normales	44 a 106	1.7 a 8.3	3.8 a 5.4	H:13 M:12 a H:15 M:14	200 a 500	6 a 10	0 a 17	39 a 117	9 a 37	0 a 41	3.5 a 5

NOTA: * El paciente 2 fue excluido de los parámetros hematológicos (plaquetas y hemoglobina) por presentar hemorragia digestiva alta (HDA).

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

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

3.2.- Reacciones adversas relacionadas a la infusión:

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

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

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

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

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

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

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

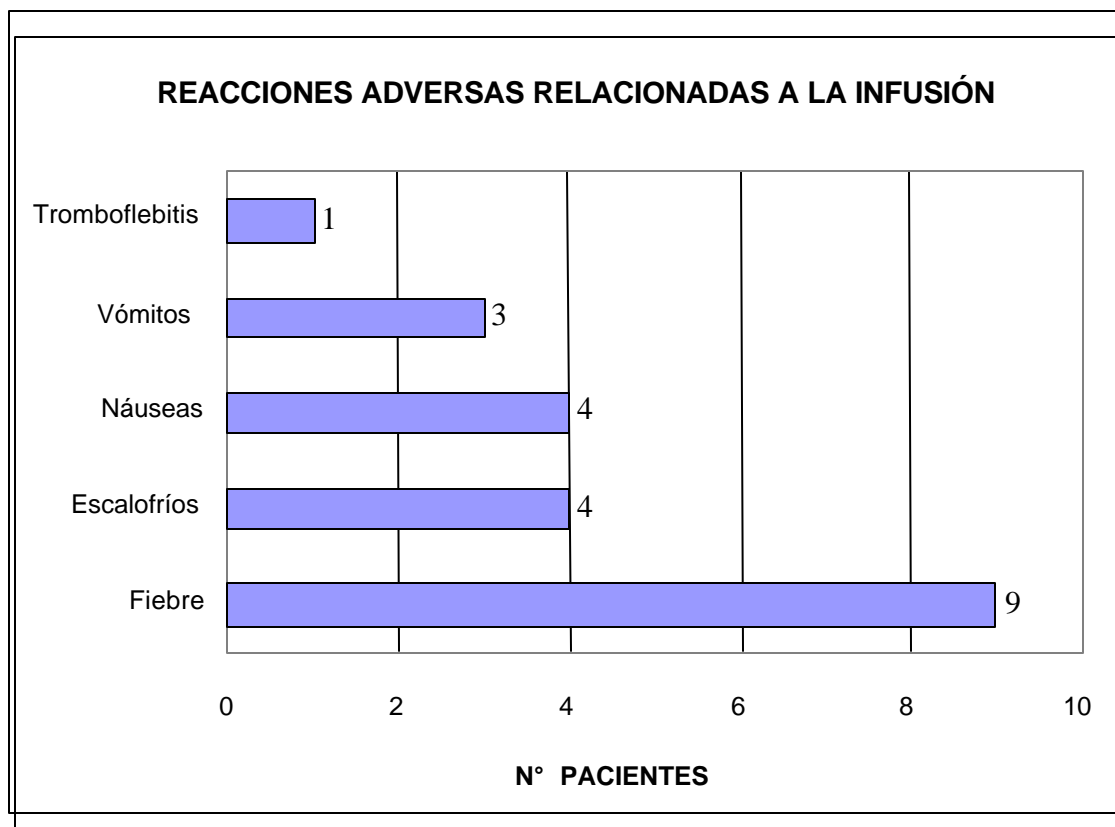


Fig. 3 Total de reacciones adversas que se presentaron durante la infusión de anfotericina B.

3.3.- Reacciones adversas durante la terapia:

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

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

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

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

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

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

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

En el 7.69% de los pacientes (1/13) los niveles séricos de urea llegaron a valores de toxicidad de grado 1; la evolución de los niveles séricos

de urea durante el estudio de algunos pacientes que presentaron las mayores variaciones se detallan en la figura 8.

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

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

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

Tabla 6. Resumen general de las reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento con anfotericina B.

REACCIÓN ADVERSA		PACIENTES													Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Casos
Renal	Hipercreatinemia						X	X				X	X		4
	Hiperuremia						X								1
	Hipokalemia	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X	11
Hematológica	Anemia					X	X			X			X		4
	Plaquetopenia														0
	Leucopenia						X						X		2
Hepática	Elev. Bilirrubina					X		X							2
	Elev. Fosf. alcalina			X						X					2
	Elev. TGP			X											1
	Elev. TGO			X											1
	Hipoalbuminemia				X	X							X		3
Anemia hemolítica								X							1
Reacciones adversas por paciente		1	1	4	2	4	5	4	1	3	0	1	5	1	

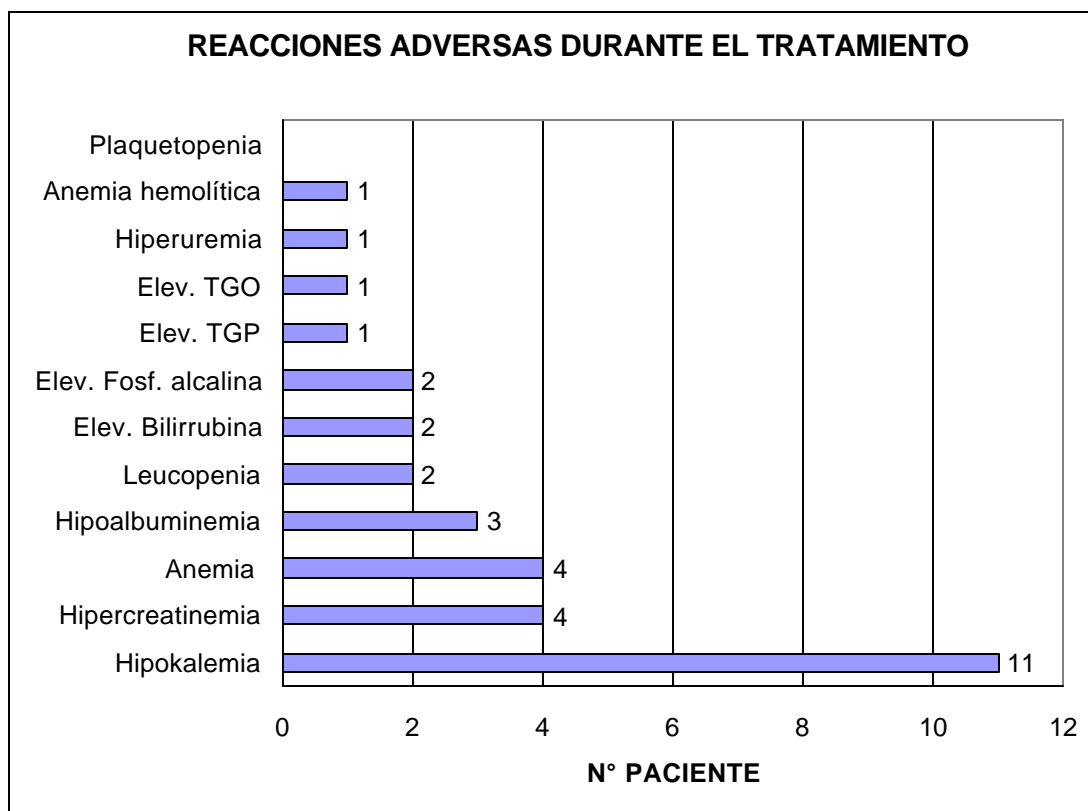


Fig. 4 Total de reacciones adversas que se presentaron durante el tratamiento

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

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

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

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

* El paciente fallece durante el tratamiento.

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

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

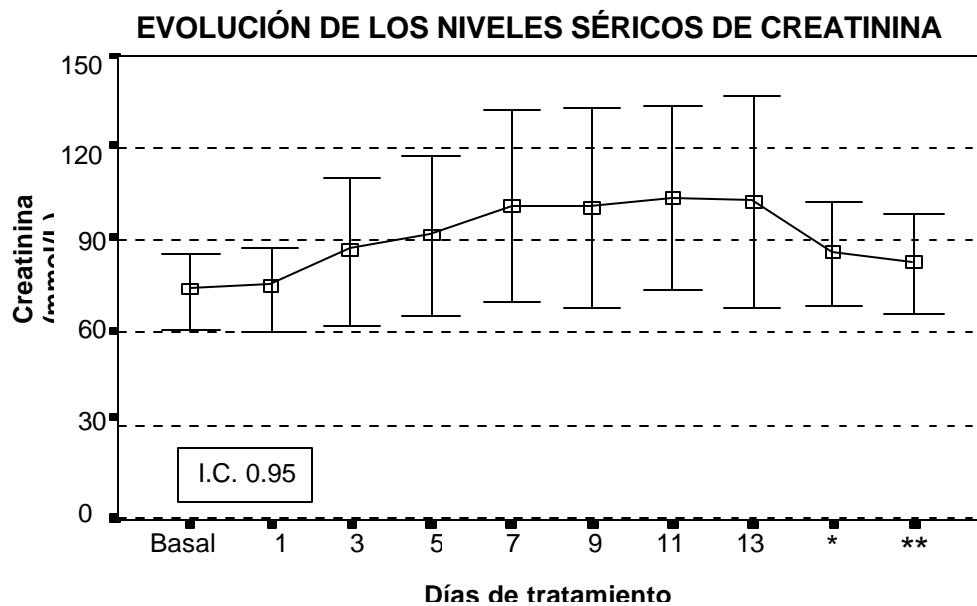


Fig. 5 Evolución de los niveles séricos promedio de creatinina de todos los pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B durante el estudio.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

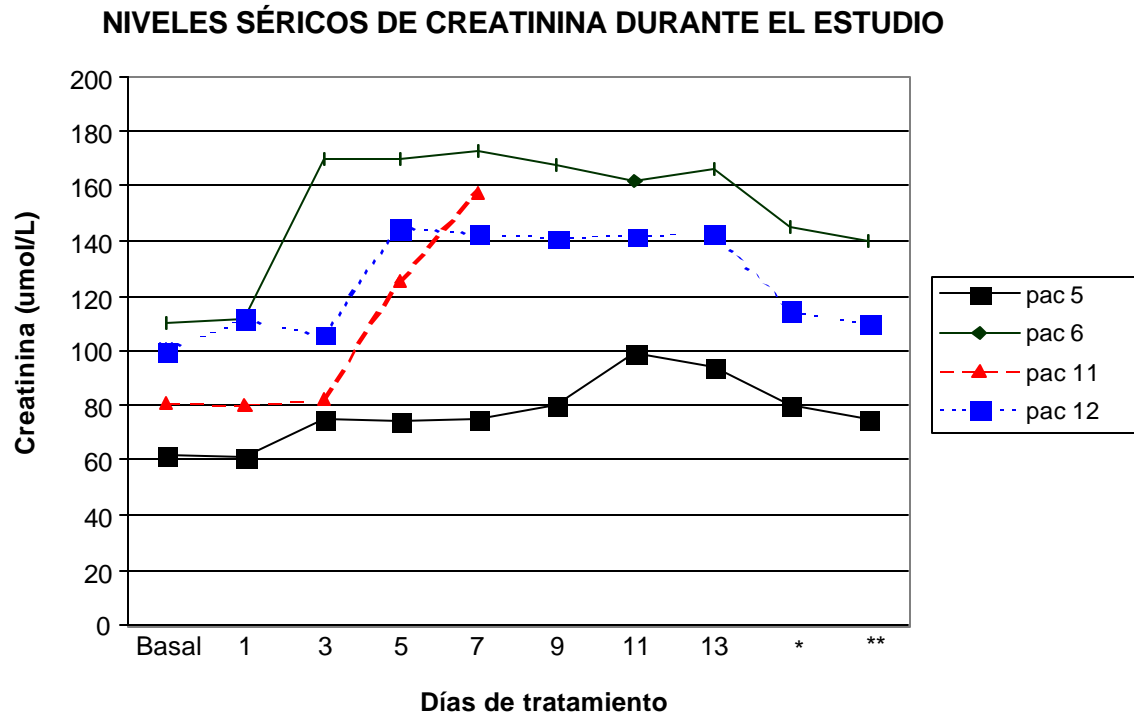


Fig. 6 Evolución de los niveles séricos de creatinina en los cuatro pacientes que presentaron nefrotoxicidad por el uso de anfotericina B.

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

El paciente 11 fallece durante el tratamiento.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

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

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

EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE UREA

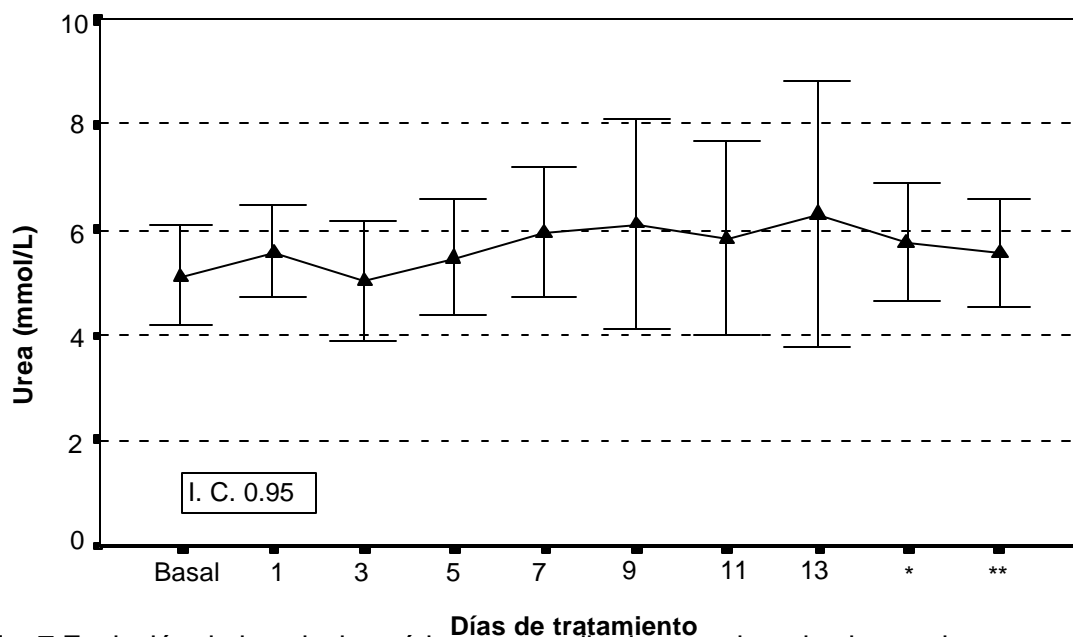


Fig. 7 Evolución de los niveles séricos promedio de urea de todos los pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B durante el estudio.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

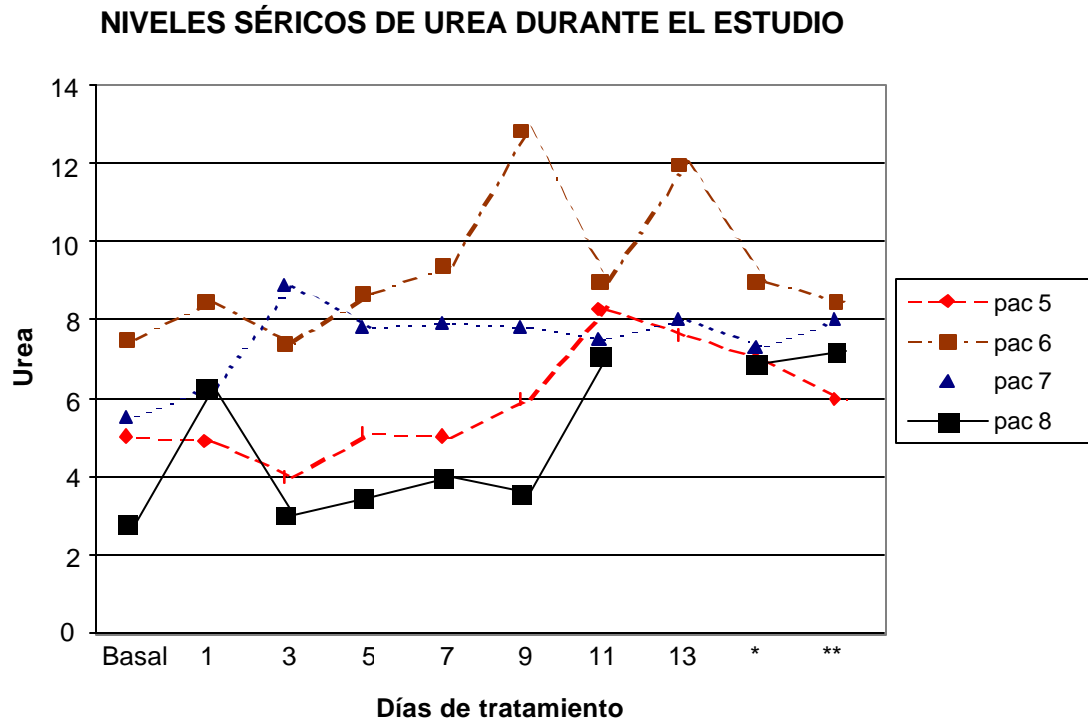


Fig. 8 Evolución de los niveles séricos de urea en los pacientes que presentaron mayores variaciones producidas por el uso de anfotericina B. Sólo el paciente 6 llega a niveles de toxicidad de grado 1.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

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

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

EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE POTASIO

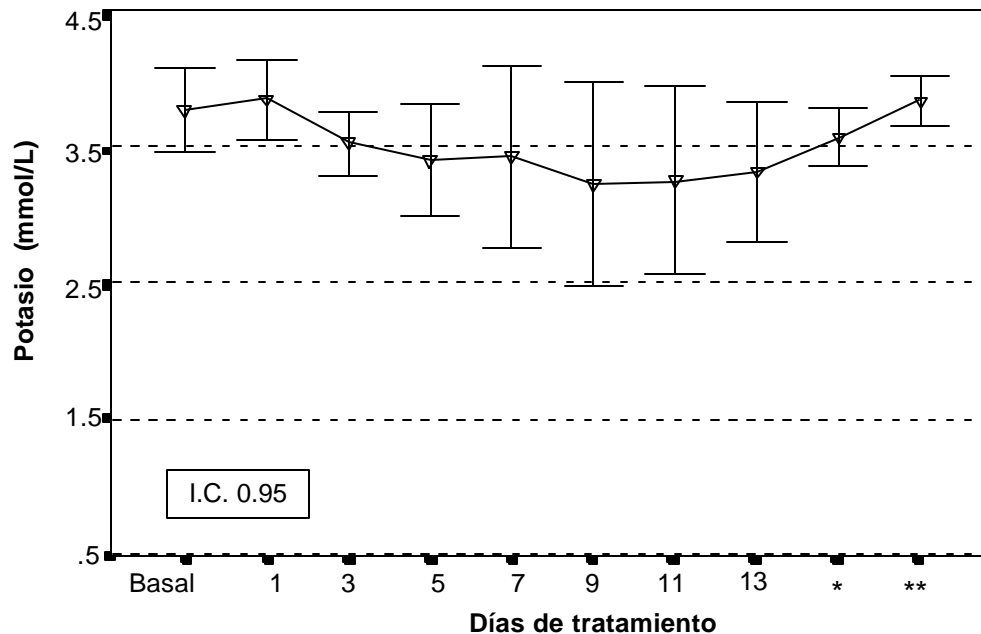


Fig. 9 Evolución de los niveles séricos promedio de potasio de todos los que recibieron tratamiento con anfotericina B durante el estudio.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

NIVELES SÉRICOS DE POTASIO DURANTE EL ESTUDIO

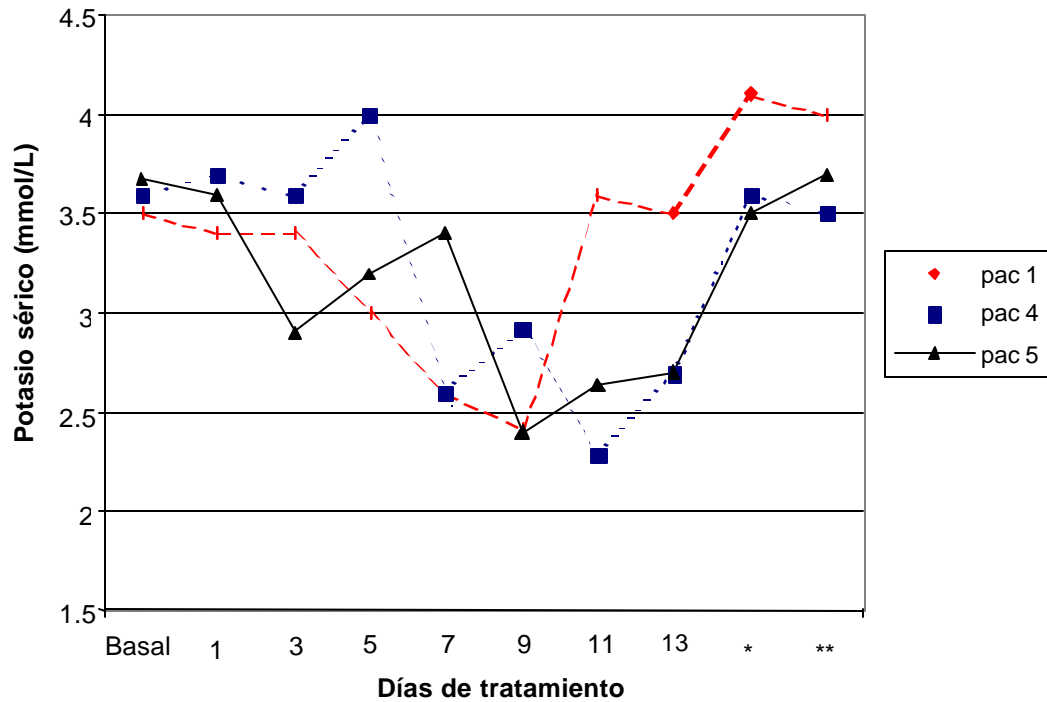


Fig. 10 Evolución de los niveles séricos de potasio en tres pacientes que presentaron hipokalemia de mayor severidad producida por el uso de anfotericina B.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

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

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

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

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

A pesar de que los niveles de plaquetas disminuyeron en algunos pacientes, debido al uso de anfotericina B, en ninguno de ellos se

alcanzaron niveles de toxicidad (< 100 mil/ml); la evolución del recuento de plaquetas en tres pacientes que presentaron las mayores variaciones producidas por el uso de anfotericina B se detallan en figura 13.

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

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

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

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

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

** Desarrollan anemia atribuida al uso de anfotericina B.

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

EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES SANGUÍNEOS DE HEMOGLOBINA

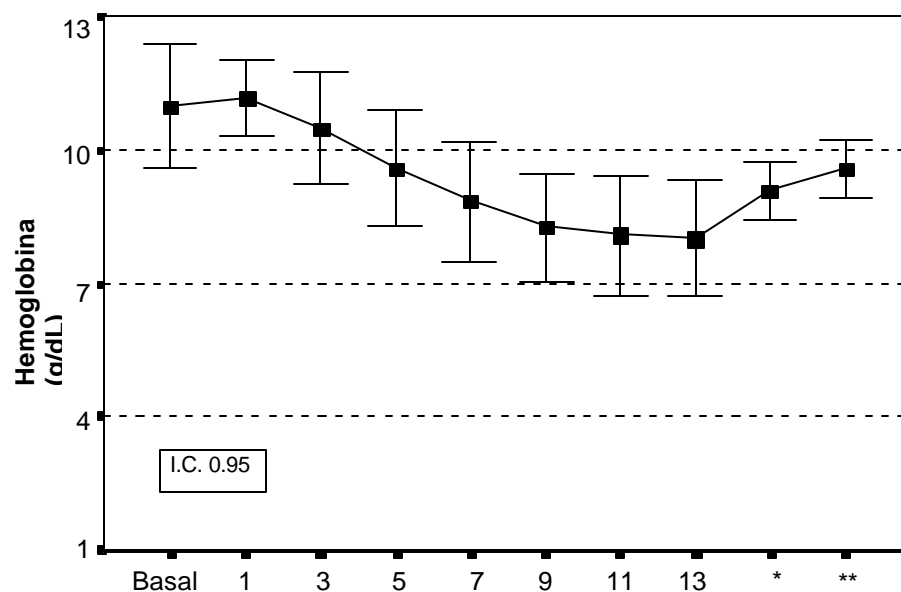


Fig. 11 Evolución de los niveles sanguíneos promedio de hemoglobina de todos los pacientes que recibieron tratamiento con anfotericina B durante el estudio.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

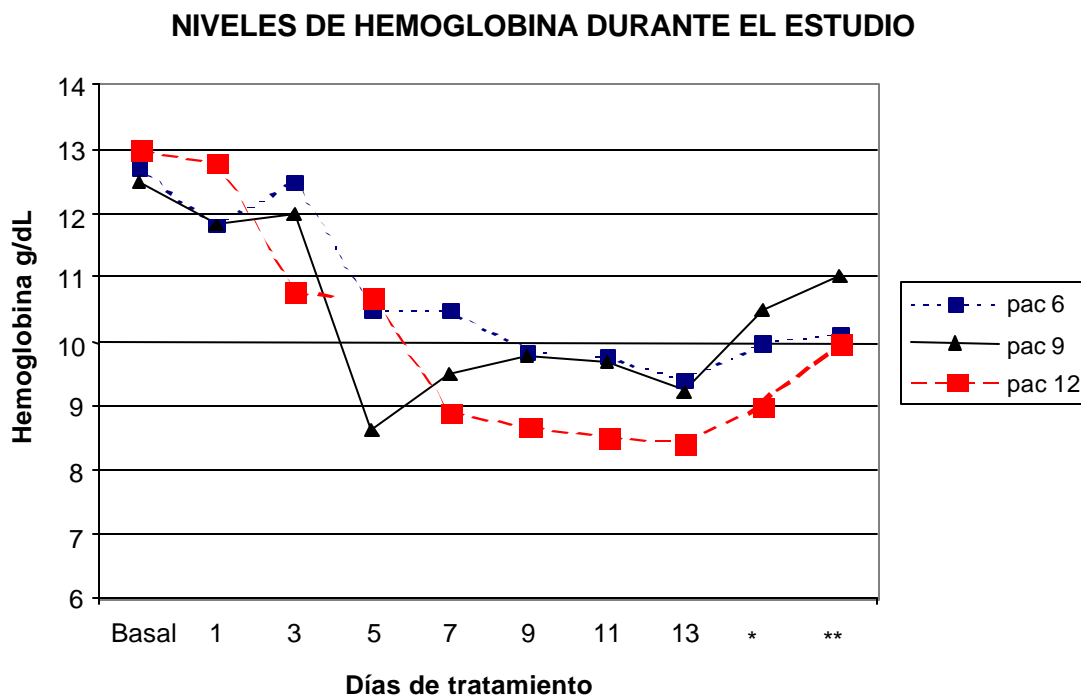


Fig. 12 Evolución de los niveles de hemoglobina en tres pacientes que presentaron anemia inducida por el uso de anfotericina B. Existe diferencia significativa entre la media basal (de los 3 pacientes) y la media del décimo tercer día de tratamiento ($p < 0.05$) con la prueba t-student para muestras pareadas.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

* El paciente presento hemorragia digestiva alta por lo que se le excluye del parámetro. Ningún paciente llega a niveles de trombocitopenia (< de 100 mil/ml).

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

RECuento DE PLAQUETAS DURANTE EL ESTUDIO

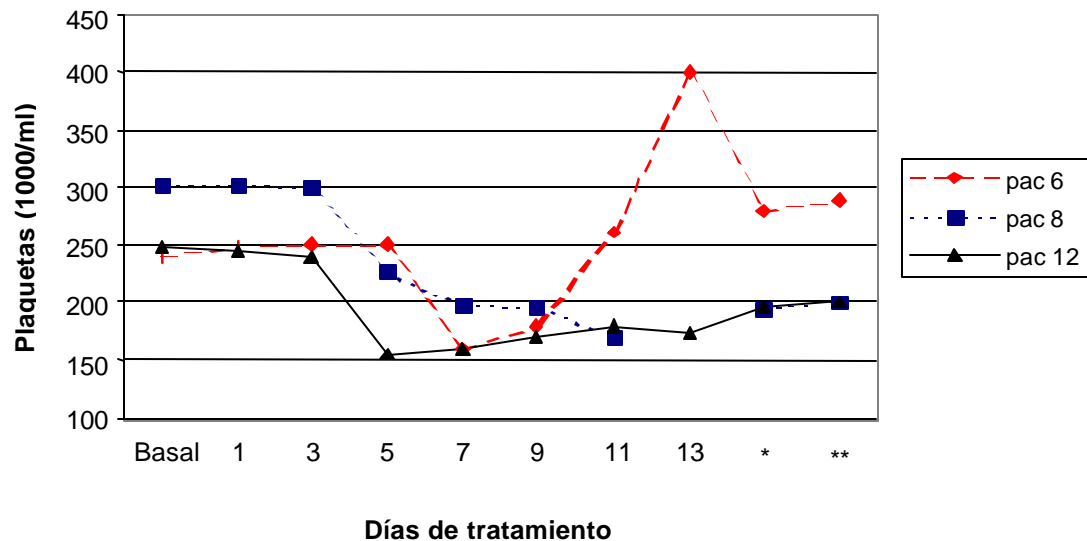


Fig. 13 Evolución del recuento plaquetario en tres pacientes que presentaron las mayores variaciones producidas por el uso de anfotericina B.

EL paciente 8 recibe tratamiento sólo hasta el día 12.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

** Desarrollan leucopenia atribuida al uso de anfotericina B.

RECuento DE LEUCOCITOS DURANTE EL ESTUDIO

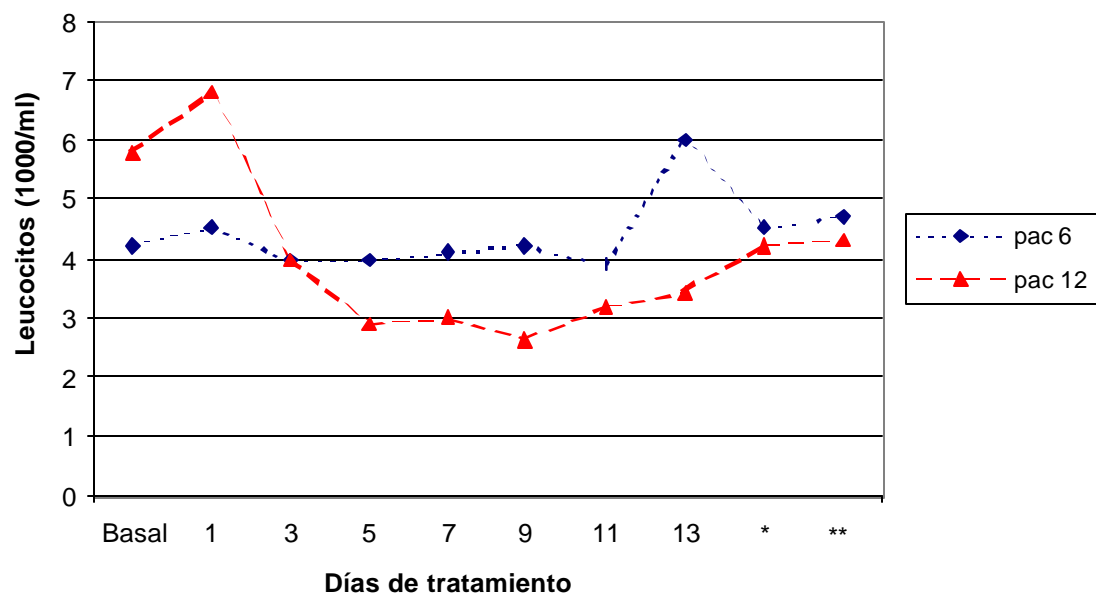


Fig. 14 Evolución del recuento de leucocitos en los dos pacientes que desarrollaron leucopenia atribuida al uso de anfotericina B.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

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

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

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

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

NIVELES SÉRICOS DE BILIRRUBINA DURANTE EL ESTUDIO

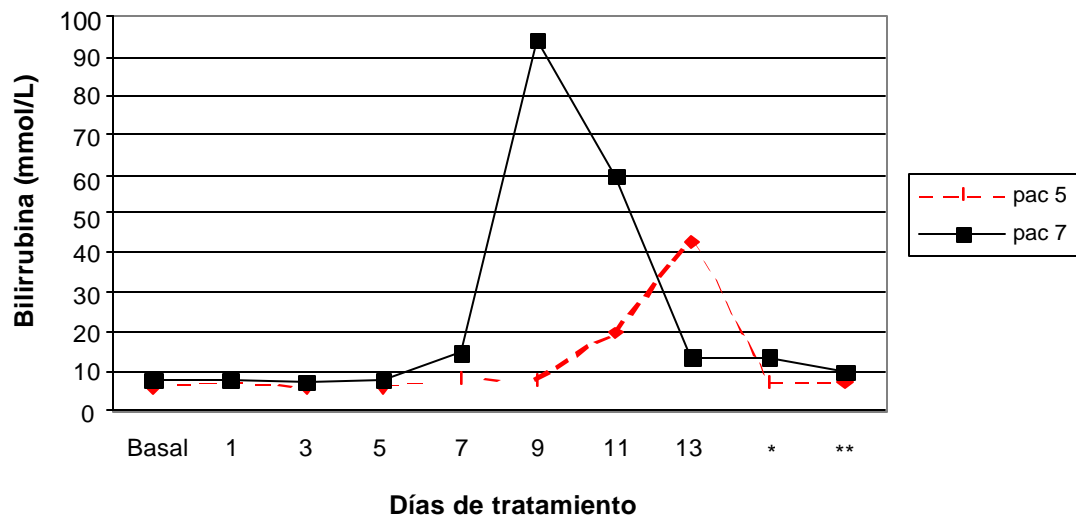


Fig. 15 La elevación de los niveles de bilirrubina en el paciente 5 es atribuido al efecto de la anfotericina B.

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

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

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

NIVELES SÉRICOS DE FOSFATASA ALCALINA DURANTE EL ESTUDIO

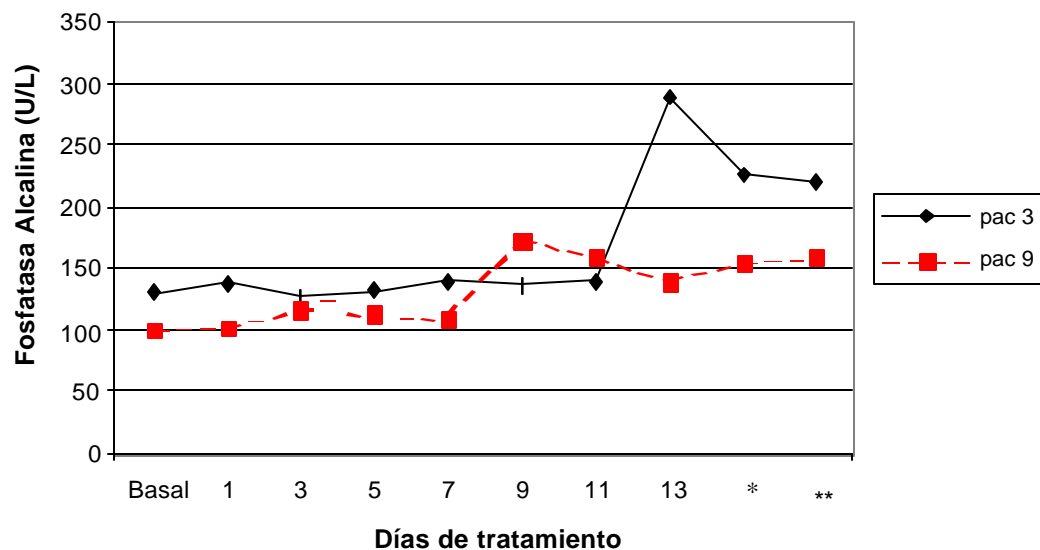


Fig. 16 Elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina como indicador de hepatotoxicidad por anfotericina B en los dos casos en que se presentó.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

Paciente	Basal TGO	Máximo Valor	Variación	Dosis diaria (mg)	Día de Variación	Dosis Acumulada	3 días post Tratamiento	7 días post Tratamiento
1	54	62	8	30	18	540	63	60
2	149	148	-1	50	3	150	99	110
3**	44	77	33	25	13	325	58	48
4	32	33	1	25	13	325	36	38
5	133	130	-3	40	3	120	92	80
6	22	30	8	70	5	350	39	35
7	40	37	-3	25	1	25	23	30
8	20	35	15	25	7	175	24	28
9	36	36	0	50	1	50	19	30
10	59	59	0	40	1	40	63	70
11	50	58	8	50	5	250	*	*
12	36	38	2	45	1	45	36	40
13	46	43	-3	35	1	35	28	46
Media	55.46	60.46	5	39.23	5.54	186.92	48.33	51.25
DS	39.74002	37.72	10.06	13.67	5.67	160.5	26.79	24.78

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

NIVELES SÉRICOS DE TGO DURANTE EL ESTUDIO

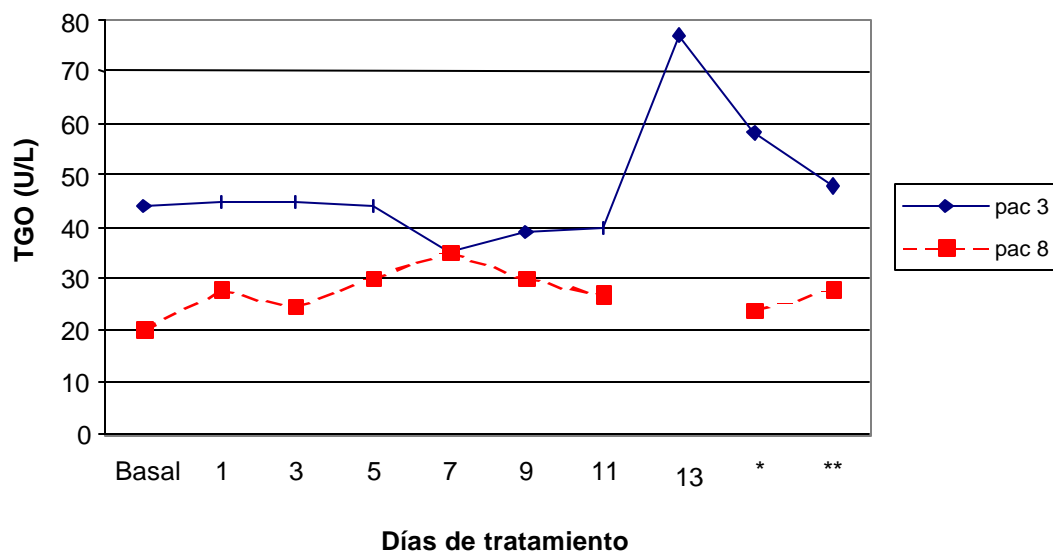


Fig. 17 Elevación de los niveles séricos de TGO como indicador de hepatotoxicidad por anfotericina B en los dos casos en que se presentó. El paciente 8 tuvo 12 días de tratamiento por lo que no tiene un valor en el día 13.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

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

NIVELES SÉRICOS DE TGP DURANTE EL ESTUDIO

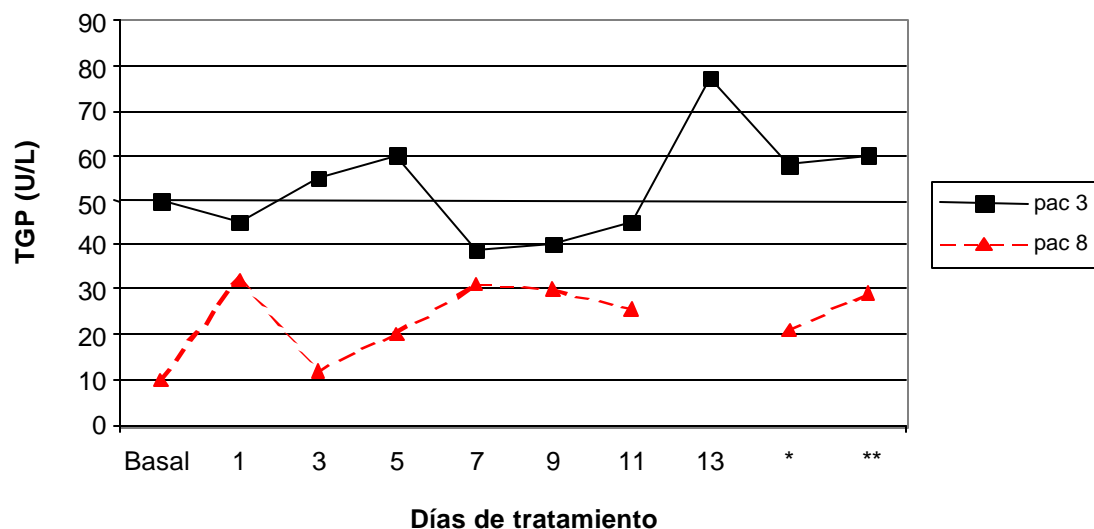


Fig. 18 Elevación de los niveles séricos de TGP como indicador de hepatotoxicidad por anfotericina B en los dos casos en que se presentó. El paciente tuvo 12 días de tratamiento por lo que no tiene un valor en el día 13.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

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

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

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

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

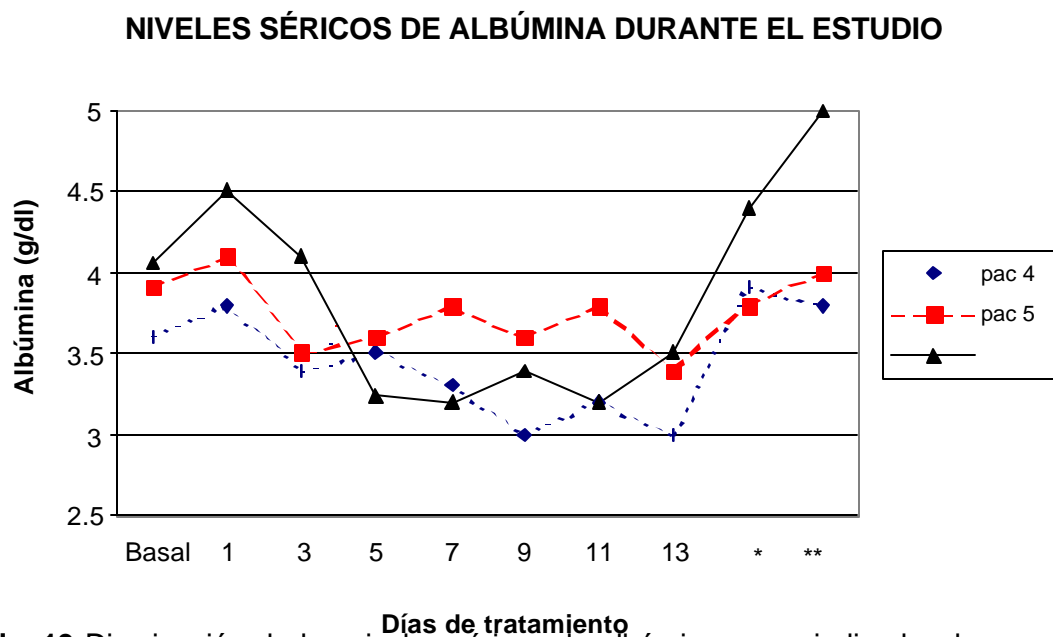


Fig. 19 Disminución de los niveles séricos de albúmina como indicador de hepatotoxicidad producida por anfotericina B en los tres casos en que se presentó.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.

EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES HEPÁTICOS EN EL PACIENTE 3

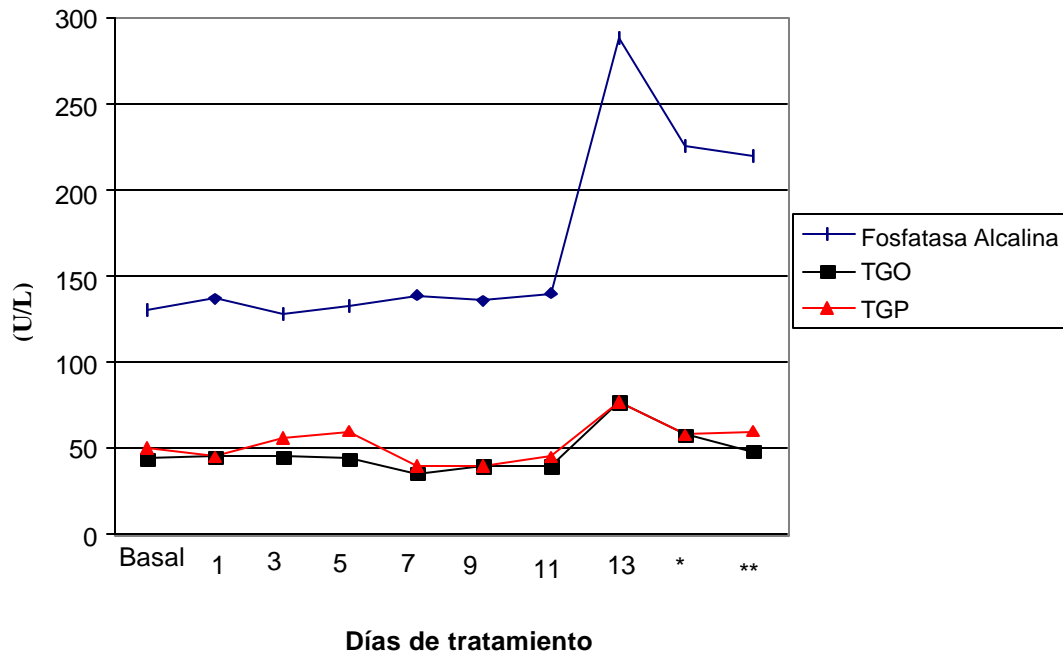


Fig. 20 Comportamiento de los indicadores hepáticos en el paciente 3, la elevación simultánea de los tres parámetros es atribuido al efecto **hepatotóxico** de la anfotericina B.

* Al Tercer día de suspendido el tratamiento.

** Al Séptimo día de suspendido el tratamiento.