



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

TRABAJO TERMINAL

**“EFECTOS ADVERSOS DE ANFOTERICINA B EN LOS PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN HOSPITAL DEL NIÑO DIF EN HIDALGO DURANTE EL
PERIODO ENERO 2017 -DICIEMBRE 2020”**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA
QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO**

AISLINN FABIOLA LOPEZ CORTES

**M.C.ESP. Y SUB ESP. PATRICIA CABRERA MORALES
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL**

**DRA. EN D.P.H. ROSARIO BARRERA GÁLVEZ
CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2022

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACION DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

“EFECTOS ADVESOS DE ANFOTERICINA B EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN HOSPITAL DEL NIÑO DIF EN HIDALGO DURANTE EL PERIODO ENERO 2017 -DICIEMBRE 2020”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

AISLINN FABIOLA LOPEZ CORTES

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2022

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DRA. EN PSIC. REBECA MARIA ELENA GUZMAN SALDANA
DIRECTORA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO

DRA. EN D.P.H. ROSARIO BARRERA GÁLVEZ
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. RUBÉN GENARO HURTADO DEL ANGEL
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. Y SUB. ESP. FELIPE ARTEAGA GARCIA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C.ESP. NOÉ PÉREZ GONZÁLEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. Y SUB ESP. PATRICIA CABRERA MORALES
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA
E INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

Pachuca de Soto, Hgo., a 18 octubre de 2022

M.C. Aislinn Fabiola López Cortés
Residente de tercer año de la Especialidad en Pediatría
PRESENTE

Asunto: autorización de impresión de tesis

Por medio de la presente hago de su conocimiento que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: **“EFECTOS ADVERSOS DE ANFOTERICINA B EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN HOSPITAL DEL NIÑO DIF EN HIDALGO DURANTE EL PERIODO ENERO 2017 - DICIEMBRE 2020”** y con número de registro en el Hospital del Niño DIF Hidalgo correspondiente al trabajo de tesis del programa de Especialidad en Pediatría de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobada su impresión.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. Rubén Genaro Hurtado del Ángel
Director del Hospital del Niño DIF Hidalgo

C.c.p. Expediente
AJHG/JRPM

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios, por ser mi fuerza y mi guía, mi brújula en este mundo. A la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, porque me ha guiado todos estos años para ser un profesional de excelencia en esto que tanto me apasiona. A mi casa, el Hospital Del Niño DIF, que me ha dado las herramientas y conocimientos para ponerlo en práctica siempre a favor de los niños hidalguenses. A la Dra. Rosario Barrera por su paciencia y guía en este trabajo, sin usted esto no hubiera sido posible, y a la Dra. Patricia Cabrera, gracias por compartir su experiencia y conocimientos conmigo y permitirme plasmarlo en este trabajo. A cada maestro que con sus enseñanzas se hicieron parte de este proceso en mi formación como médico pediatra y a mis compañeros de residencia, que hicieron de esta etapa y proceso más alegre y constructivo con cada consejo y sonrisa.

A mis padres, que siempre me enseñaron la importancia de la responsabilidad y la constancia en cada cosa que hago, que han apoyado cada sueño y proyecto que he emprendido. A mis hermanos, Josué y Karen, porque con sus vidas me motivan a ofrecer la mejor versión de mí misma, me inspiran cada día, a ti, por tu paciencia y amor en cada fase de esta etapa, por mostrarme que el amor siempre es paciente; y a mis amigos que siempre me dieron una palabra de apoyo o una muestra de afecto y me motivaron a continuar.

Finalmente agradezco a quien lee este trabajo terminal, gracias por permitir que mi investigación y experiencia incurra dentro de su formación.

Índice

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
Índice de figuras y gráficos	8
Índice de abreviaturas	9
1.Introducción	10
2.Planteamiento del problema de investigación	12
2.1 Pregunta de Investigación:	13
3.Justificación	13
4.Objetivos de la investigación	15
4.1 Objetivo general:	15
4.2Objetivos específicos:	15
5.Hipótesis de la investigación	15
6.Marco teórico	15
6.1Definición de Anfotericina	15
6.2Referentes Históricos	16
6.3Indicaciones para la administración de la Anfotericina B ..	16
6.4Estructura y Metabolismo de la Anfotericina B	17
6.5Tipos de Anfotericina	17
6.6Efectos adversos asociados a su administración	19
7.Marco Referencial	20
8.Metodología de la investigación	21
8.1 Diseño de investigación	21
8.2 Población	21
8.3 Muestreo	21
8.4 Limites de Tiempo y espacio	21
8.5 Criterios de selección	21
8.6 Instrumentos de evaluación	21
8.7 Recolección de datos	22
8.8 Procedimiento para la recolección de datos	22
8.9 Consideraciones éticas y legales	22
9. Resultados	30
9.1 Datos sociodemográficos	30
9.2Datos de instrumento	32
10. Conclusiones	44
11. Discusión	46
12. Bibliografía	48
ANEXO “A” OFICIO DE AUTORIZACION DEL COMITÉ DE ÉTICA ..	51
ANEXO “B” OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	52
ANEXO “C” CONSENTIMIENTO INFORMADO	55

RESUMEN

La anfotericina B es un poderoso antifúngico que por su amplio espectro se utiliza para el tratamiento de micosis severas altamente patogénicas y oportunistas. El principal mecanismo de acción es a través de su unión al ergosterol, que posteriormente genera canales con salida del contenido citoplásmico y muerte celular. La anfotericina B puede encontrarse en diferentes presentaciones; desoxicolato de Anfotericina, complejo lipídico, coloidal y liposomal; y es el fármaco de elección a pesar de los efectos adversos reportados en la literatura, que actualmente es posible identificar inmediatamente después a su administración, así como tras administraciones repetidas del medicamento. Objetivo: Describir los efectos adversos la Anfotericina B utilizadas en los pacientes hospitalizados durante el periodo enero 2017-diciembre 2020 en Hospital del Niño DIF, Hidalgo. Material y métodos: Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo, mediante la revisión de expedientes en todos los pacientes Ingresados al Hospital del Niño DIF con uso de Anfotericina B durante el periodo del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2020 y los datos recopilados de cada paciente respecto a las variables de estudio se registraron en una base electrónica de datos para valorar los efectos adversos que los menores presentaron durante este periodo. Resultados: El 100% de los pacientes tratados presentaban algún grado de inmunosupresión y entre sus principales indicaciones se encontraron: Choque séptico e infección fúngica invasiva, la mayoría de manera empírica. La duración promedio del tratamiento fue de 19 días, un 60% de los pacientes presentaron efectos adversos asociadas a su administración, 10% asociadas a la infusión del fármaco y casi un 90% a su administración repetida. La nefrotoxicidad se presentó solo en el 10% de los pacientes a pesar de presentar factores de riesgo, ninguno requiriendo diálisis. El principal efecto adverso observado fue el desequilibrio electrolítico con predominio de la hipokalemia en el 50% de los pacientes y más del 80% tuvo una respuesta favorable sobreviviendo a ese evento infeccioso. Conclusión: Las reacciones adversas asociadas a la administración de Anfotericina B son frecuentes, sin embargo, poco mortales en los pacientes pediátricos. El desequilibrio electrolítico es el más frecuentemente presentado en la población pediátrica y el tipo de Anfotericina con mayor riesgo de efectos adversos sigue siendo la forma Convencional.

Palabras clave: Anfotericina, Efectos adversos, pediatría.

ABSTRACT

Amphotericin B is a powerful antifungal that, due to its broad spectrum, is used for the treatment of severe highly pathogenic and opportunistic mycoses. The main mechanism of action is through its binding to ergosterol, which subsequently generates channels with exit of cytoplasmic content and cell death. Amphotericin B can be found in different presentations; amphotericin deoxycholate, lipid complex, colloidal and liposomal; and it is the drug of choice despite the effects reported in the literature, which can currently be identified immediately after its administration, as well as after repeated administrations of the drug. Objective: To describe the adverse effects of Amphotericin B used in hospitalized patients during the period January 2017-December 2020 at Hospital del Niño DIF, Hidalgo. Material and methods: A quantitative, observational, longitudinal, descriptive and retrospective study was carried out by reviewing the records of all patients admitted to the Hospital del Niño DIF with the use of Amphotericin B during the period from January 1, 2017 to December 31, 2020 and the data collected from each patient regarding the study variables were recorded in an electronic database to assess the adverse effects that minors appeared during this period. Results: 100% of the treated patients presented some degree of immunosuppression and among their main symptoms were found: Septic shock and invasive fungal infection, most empirically. The average duration of treatment was 19 days, 60% of the patients presented, adverse effects associated with its administration, 10% associated with the infusion of the drug and almost 90% with its repeated administration. Nephrotoxicity occurred in only 10% of the patients despite presenting risk factors, none requiring dialysis. The main adverse effect observed was electrolyte imbalance with predominance of hypokalaemia in 50% of the patients and more than 80% had a favorable response surviving this infectious event. Conclusion: Adverse reactions associated with the administration of Amphotericin B are common, however, rarely fatal in pediatric patients. Electrolyte imbalance is the most frequently presented in the pediatric population and the type of amphotericin with the highest risk of adverse effects continues to be the conventional form.

Keywords: Amphotericin, Adverse effects, pediatrics.

Índice de figuras y gráficos

Gráfica No. 1. Edad del paciente al momento de la administración de Anfotericina.....	30
Gráfica No. 2. Género en pacientes con administración de Anfotericina B.....	31
Gráfica No. 3. Días de tratamiento con Anfotericina B.....	32
Gráfica No. 4. Patologías causantes de Inmunosupresión.....	33
Gráfica No. 5. Presentación de efectos adversos asociados a la administración de Anfotericina B.....	34
Gráfica No. 6. Tipo de efectos adversos de acuerdo a temporalidad asociados a administración de Anfotericina B.....	35
Gráfica No. 7. Tipo de Anfotericina B administrada.....	36
Gráfica No. 8. Dosis de administración de Anfotericina B.....	37
Gráfica No. 9. Relación de dosis administrada de Anfotericina B con presentación de efectos adversos.....	37
Gráfica No. 10. Presentación de Efectos adversos de acuerdo al tipo de Anfotericina B administrada.....	38
Gráfica No. 11. Alteración de la función renal previa a la administración de Anfotericina B.....	39
Gráfica No. 12. Asociación de administración de Anfotericina B con medicamentos Nefrotóxicos o patologías que provocan alteración en la función renal al momento de su aplicación.....	40
Gráfica No. 13. Presentación de Alteración renal en pacientes tras administración de Anfotericina B.....	41
Gráfica No. 14. Presentación de Anemia en pacientes tras administración de Anfotericina B.....	42
Gráfica No. 15. Presentación de Alteraciones electrolíticas en pacientes tras administración de Anfotericina B.....	43
Gráfica No. 16. Presentación de Hepatotoxicidad en pacientes tras administración de Anfotericina B.....	43

Índice de abreviaturas

AB: Anfotericina B

AHE: Alteraciones hidroelectrolíticas

FDA: Food and Drugs Administration

IFI: infección fúngica invasiva

1. Introducción

La anfotericina B es un antibiótico poliénico caracterizado por una actividad antifúngica y antileishmanial muy potente. Aislado por primera vez en 1955 de *Streptomyces nodosus* en Venezuela. Una vez descubierto, su uso para tratar infecciones fúngicas cutáneas y sistémicas en humanos creció de forma vertiginosa. (Serrano 2013)

Para 1960 ya existían compuestos con actividad antifúngica obtenidos y purificados a partir de cultivos de actinobacterias aisladas de diferentes regiones geográficas, clasificándose de acuerdo con su estructura química, en poliénicos y no poliénicos. Los antifúngicos poliénicos son compuestos macrólidos con características químicas similares pero que difieren en sus espectros de absorción de su estructura, clasificándose en trienos, tetraenos, pentaenos, hexaenos y heptaenos. La anfotericina B, es un heptaeno aislado de *Streptomyces nodosus*.

La Anfotericina B (AB) se utiliza por vía intravenosa principalmente para el tratamiento de micosis severas causadas por hongos de alta patogenicidad y oportunistas (Walsh 2018) las dosis pediátricas usuales son de 1 a 15 mg/kg (Lestner 2020), tales como *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus neoformans*, así como especies de *Aspergillus* y *Zygomycetes*. La resistencia a este fármaco es poco frecuente, sin embargo, se han identificado eventos aislados a infecciones por *Pseudallescheria boydii*, *Aspergillus terreus*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Fusarium spp.* y *Trichosporon spp.*

El principal mecanismo de acción de los antifúngicos es a través de su unión al ergosterol, generando canales que generan la salida del contenido citoplásmico y posteriormente muerte celular, además de la fusión de vacuolas, endocitosis y señalización mediada por receptores de membrana, interfiriendo con funciones vitales para las células fúngicas. (Laniado 2009)

La AB puede encontrarse las formas: desoxicolato de Anfotericina B, complejo lipídico (con dimiristilfosfatidilcolina y dimiristoilfosfatidilglicerol), coloidal (con sulfato de colesterol) y liposomal. (AL-Khikani 2020)

La IFI (Infección Fúngica Invasiva) es una complicación infecciosa con un alto grado de mortalidad, siendo la AB el único fármaco disponible para el tratamiento de estas infecciones hasta la década de los noventa. Los principales causantes de este padecimiento se encuentran como saprofitos de la piel y mucosas (levaduras) o en el aire no filtrado (hongos filamentosos), entre otras ubicaciones naturales, y que en circunstancias de inmunosupresión profunda favorecen que dichos microorganismos se conviertan en patógenos. Por esta razón la IFI se ha convertido en una de las causas más importantes de morbimortalidad en los sujetos a riesgo.

El manejo integral de la IFI incluye la estadificación del riesgo de padecerla, la prevención, el tratamiento precoz (en pacientes con sospecha de IFI) y el tratamiento dirigido (de la IFI ya diagnosticada). Los principales antifúngicos contra la IFI pertenecen a: los azoles, las candinas y los polienos; siendo el tratamiento de elección la AB por su excelente espectro de actividad (Chen 2019), aunque con una limitación de su manejo por su importante toxicidad.

Debido a que la AB tiene una baja solubilidad acuosa y una escasa permeabilidad epitelial -menor a la de las membranas de ergosterol en los hongos- (Kagan 2020), las moléculas de AB son suficientes para formar canales polares. La administración parenteral sigue siendo necesaria durante períodos prolongados, requiriendo hospitalización para permitir la monitorización del paciente y el tratamiento de los efectos secundarios, prefiriendo ciclos más cortos que muestran ser menos tóxicos y una rápida reversibilidad, aunados a la implementación de protocolos estandarizados para prevención y manejo de la toxicidad (Bicanic 2015).

Los principales efectos adversos están asociados a la infusión (Toxicidad aguda) por la producción de citoquinas proinflamatorias a partir de células inmunes innatas, y que está caracterizada por: escalofríos, rigidez, fiebre, dolor de cabeza, toxicidad gastrointestinal (vómitos, diarrea y náuseas) (Adler-Moore 2016), disnea, rubor, taquicardia, dolor en el lugar de la administración, tromboflebitis y dolor musculoesquelético, hasta eventos de broncoespasmo y reacciones anafilácticas, generalmente asociado a dosis altas o rápida administración del medicamento (Cavell 2020) dentro de los primeros 5 minutos de perfusión y aliviados generalmente por la interrupción de la perfusión y la administración fármacos como Difenhidramina, acetaminofén, meperidina o hidrocortisona (Seibel 2016). Además, está asociado a alteraciones electrolíticas como hipercalcemia secundaria a hipokalemia por pérdida del potasio intracelular (Kobayashi 2017), lo que aumenta el riesgo de arritmias cardíacas, así como hipomagnesemia (Botero 2014); y toxicidades crónicas como hepatotoxicidad con aumento en los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas (Stone 2016), así como nefrotoxicidad asociada a la dosis administrada (Liu 2017). Las alteraciones renales se asocian a la vasoconstricción renal de la arteriola aferente (retroalimentación tubuloglomerular), así como a acidosis tubular renal o la combinación de ambos fenómenos (Felury 2016) y que puede ser reversible al remitir el tratamiento después de pocos meses, por lo que se considera de vital importancia la monitorización de la Función renal durante su administración y posterior a ella. (Lestner 2020). Otro efecto adverso esperado es la toxicidad medular, que se muestra como anemia (resultado de la supresión directa de la eritropoyesis) en hasta el 75% de los pacientes (Serrano 2013). Tras la administración de dosis acumuladas superiores a 4 g se relaciona con insuficiencia renal crónica generalmente asociada a otros factores como: sexo masculino, dosis diaria promedio más alta (> 35 mg / día), duración prolongada del tratamiento, uso de diuréticos, peso corporal > 90 kg, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos o ciclosporinas) y función renal basal anormal (AL-Khikani 2020, Tjon 2020).

El desoxicolato de AB es la presentación con mayor número de reacciones adversas y con mayor severidad, la forma liposomal es la forma menos tóxica, posiblemente como consecuencia de la liberación de la anfotericina B en una región muy cercana a la membrana fúngica (Safdar 2010). En cuanto a la comparación con las presentaciones de complejo lipídico y coloidal no hubo diferencias significativas en efectividad ni mortalidad (Bes 2012). Los pacientes tratados con AB liposomal muestran menos escalofríos o síntomas gastrointestinales en comparación con los tratados con su forma de dispersión coloidal; con respecto al compromiso renal, es menor con la AB liposomal y dispersión coloidal con respecto a la AB convencional y finalmente el tratamiento con preparados formulados con lípidos disminuye el riesgo de nefrotoxicidad en un 57% en relación a anfotericina desoxicolato (Blyth 2010).

Actualmente se desconoce su toxicidad en los recién nacidos, ya que tienen una evidente variabilidad en la farmacocinética, principalmente entre los muy prematuros (Andrew 2018) asociándose frecuentemente a alteraciones hematológicas (leucocitosis y leucopenia), alteración de creatinina y electrolitos (hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia) que usualmente al término del mismo y que usualmente se relacionan con factores como prematuridad, bajo peso al nacer, uso de fármacos previos (diuréticos y/o antibióticos nefróticos) (Arias 2018). Sin embargo, estudios han justificado su prevención tras una hidratación adecuada antes y 48 horas después de su administración, así como la ingesta total de sodio mayor a 4 mEq / kg / día antes del tratamiento (Ambreen 2020).

2. Planteamiento del problema de investigación

Las infecciones fúngicas sistémicas se han convertido en un problema de salud, principalmente en pacientes con algún grado de inmunodeficiencia, como ocurre en la neutropenia y fiebre, en el trasplante de precursores hematopoyéticos u órganos sólidos, en usuarios de corticoesteroides a dosis altas o pacientes sometidos a cirugías abdominales, así como en portadores de catéteres vasculares centrales.

Los agentes involucrados, incluyen hongos filamentosos fundamentalmente del género *Aspergillus* y levaduras del género *Cándida*, en los cuáles es importante el tratamiento oportuno con antifúngico.

Los derivados de los polienos, como la Anfotericina B, son los fármacos que más se utilizan en estos casos, sin embargo, tras su descubrimiento en los años cincuenta y pese al desarrollo de nuevas formas, aún se asocia a un sin número de efectos adversos desde formas leves a franca nefrotoxicidad.

En múltiples estudios realizados a nivel mundial en pacientes pediátricos se ha demostrado su asociación a efectos adversos como fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos (dependientes de la infusión) y, más significativamente, con nefrotoxicidad. Sin embargo, existen aún dudas acerca de las dosis óptimas y costos que justifiquen

su empleo en la edad pediátrica, ya que no hay trabajos de alta seguridad sobre infecciones fúngicas documentadas en pediatría que comparen las cuatro presentaciones farmacéuticas disponibles actualmente. (Bes et.al 2012)

En México no existen actualmente estudios previos acerca de este tema, realizándose únicamente en adultos, y que demuestran que la AB suele limitarse por su toxicidad asociada a la infusión intravenosa. Los efectos adversos más frecuentes asociados a su administración incluyen como en la literatura mundial: náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos, hipertensión o hipotensión arterial e hipoxia, sin embargo, su principal toxicidad crónica se manifiesta a nivel renal. (Laniado 2009).

Revisiones sistemáticas han destacado la ausencia de estudios que comparen las diferentes formulaciones de anfotericina B en niños, lo cual limita la capacidad de sacar conclusiones sobre la verdadera incidencia de toxicidad con estas preparaciones en niños.

Otra situación de importancia de este conocimiento radica en los altos costos de las anfotericinas asociadas a lípidos que puede llegar a limitar su uso en otras poblaciones; por lo que es posible reducir los costos por menos efectos asociados a nefrotoxicidad cuando se analizan los aspectos económicos de su indicación. (Andrew 2018).

Actualmente no existen estudios de este tipo a nivel nacional o estatal en pacientes pediátricos, y en nuestro Hospital aún no ha sido posible identificar la presentación de los mismos en nuestra población.

2.1 Pregunta de Investigación:

¿Cuáles son los principales efectos adversos de la Anfotericina B en los pacientes Hospitalizados en Hospital del Niño DIF de Hidalgo?

3. Justificación

Las infecciones fúngicas son importantes causas de morbimortalidad en pediatría, que recientemente se han incrementado por el uso de quimioterapias intensivas, trasplantados y con sida. Desde el siglo pasado el desoxicolato de anfotericina B ha sido el fármaco de elección para tratar las infecciones fúngicas sistémicas, sin embargo, con el fin de disminuir los efectos adversos, se ha combinado la anfotericina con emulsiones lipídicas; pero dicha combinación no ha demostrado más eficacia, ni menor nefrotoxicidad en la mayoría de los estudios. Resulta de especial interés conocer cuáles son los efectos adversos más frecuentes asociados a la administración de este fármaco en la población pediátrica, con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes.

La presente investigación surge de la necesidad de estudiar estos efectos adversos tras la administración de las variedades de Anfotericina B presentados en pacientes pediátricos de un Hospital Pediátrico en México con el propósito de identificar su frecuencia y características.

Este trabajo busca proporcionar información que será de utilidad a todo el personal médico y no médico relacionado con la administración del mismo, lo cual permitiría la mejoría en los protocolos de actuación, prevención, detección oportuna y manejo precoz de las mismas, reduciendo así las iatrogenias asociadas a su administración.

4. Objetivos de la investigación

4.1 Objetivo general:

Identificar los principales efectos adversos en los pacientes tratados con los 3 tipos de Anfotericina B hospitalizados, registrados en los expedientes clínicos durante el periodo enero 2017-diciembre 2020 en Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

4.2 Objetivos específicos:

- Identificar los expedientes clínicos de los pacientes tratados con Anfotericina B durante su hospitalización en el periodo enero 2017- diciembre 2020
- Analizar los efectos adversos presentados por los diferentes tipos de anfotericina B utilizadas en los pacientes del Hospital del Niño DIF durante el periodo enero 2017- diciembre 2020
- Identificar las indicaciones clínicas con el uso de Anfotericina B en los pacientes hospitalizados durante el periodo enero 2017- diciembre 2020 en Hospital del Niño DIF, Hidalgo.
- Cuantificar los efectos adversos más frecuentes tras la administración de Anfotericina B
- Identificar el tipo de Anfotericina B más implicada con efectos adversos.

5. Hipótesis de la investigación

H1.

Los efectos adversos provocados tras la administración de Anfotericina B en los pacientes hospitalizados generan toxicidad celular, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y desequilibrios hidroelectrolíticos.

H2.

Los efectos adversos provocados tras la administración de Anfotericina B en los pacientes hospitalizados no generan toxicidad celular, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y desequilibrios hidroelectrolíticos.

6. Marco teórico

En el presente apartado se abordan elementos conceptuales para la comprensión del problema que se aborda en el estudio.

6.1 Definición de Anfotericina

La Anfotericina B es un antibiótico y antifúngico extraído del *Streptomyces nodosus*. Tiene una constitución química poliènica (heptaeno) y contiene además una hexosamina (micosamina), grupos ácidos (ácido carboxílico) y básicos (amina primaria). Es insoluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Su nombre se origina de las propiedades anfotéricas del producto químico, Presenta un amplio espectro contra levaduras y mohos, así como parásitos protozoarios como *Leishmania* spp.

6.2 Referentes Históricos

Es obtenido inicialmente en 1954 a partir de un aislado de streptomycete en el suelo del río Orinoco en la región de Venezuela por Donovick Gold, Pagano y Stout, posterior a la fermentación del actinomiceto *Streptomyces nodosus*, originalmente identificado como M.4575 y como agente terapéutico fue autorizado en 1959 y se volvió accesible comercialmente en 1960 como Fungizone ((Bristol-Myers-Squibb, USA), una suspensión coloidal. Para 1964 se realiza el primer estudio de nefrotoxicidad en Estados Unidos. En 1965 Carl P. Schaffner de la Universidad de Rutgers dilucido la estructura completa y la configuración absoluta de la Anfotericina B. La síntesis total de la molécula fue completada por K. C. Nicolaou de la Universidad de Pensilvania (Filadelfia) en 1987. Hasta la década de 1980 el compuesto era el único medicamento eficaz contra las enfermedades fúngicas sistémicas. (American Chemical Society)

Para 1990 se aprueban por la FDA y comercializan nuevas marcas derivadas de la formulación original, siendo más selectivas y con menos efectos adversos. En el año 2000 se inician estudios experimentales con formulaciones lipídicas y en 2002 se estudian los modelos moleculares de los canales transmembrana. En 2010 se inician estudios con nanopartículas por Asthana et. al., Arrieta et.al y Ritcher et al. Finalmente para 2020 se inician estudios sobre la viabilidad de la administración oral de la Anfotericina B (Aigner Maria et al. 2020).

6.3 Indicaciones para la administración de la Anfotericina B

La AB ha sido utilizada como tratamiento de infecciones fúngicas invasivas por más de 50 años.

Actualmente las indicaciones más comunes son las siguientes:

- Candidiasis invasiva (aprobado por la FDA). Es eficaz contra la mayoría de las especies de *Candida*, incluidas *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* y *Candida parapsilosis*.
- En candidiasis neonatal invasiva
- Infecciones fúngicas oportunistas en niños inmunocomprometidos, incluido el VIH
- Infecciones fúngicas potencialmente mortales en huéspedes sanos e inmunocomprometidos
- Tratamiento empírico en un huésped neutropénico persistentemente febril.
- Criptococosis cerebral junto con flucitosina para terapia de inducción
- Mucormicosis y otros mohos, incluido *Fusarium spp.* y peniciliosis
- Casos severos de esporotricosis
- Coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis, especialmente en enfermedad grave
- Histoplasmosis, para enfermedad diseminada
- Blastomicosis, para enfermedad grave
- Aspergilosis, para terapia de rescate en casos que no responden a voriconazol
- Leishmaniasis visceral y cutánea (protozoos) (NLM, 2022)

6.4 Estructura y Metabolismo de la Anfotericina B

AB comprende un anillo macrocíclico de 38 miembros y tiene una cadena de dobles enlaces conjugados no sustituidos (heptaeno). La formulación convencional contiene aproximadamente 41 mg de desoxicolato de sodio. En el lado opuesto, una cadena polihidroxilada con siete grupos hidroxilo libres le garantiza una característica anfipática. Un residuo de micosamina (lactona) descansa en un extremo de la molécula, con un grupo amino libre, formando una cadena lateral.

Después de 60 años de investigación, los mecanismos de acción antifúngicos no están del todo dilucidados. Sin embargo, existe un amplio consenso y evidencia de que AB afecta a las células de dos maneras: a través de la unión de ergosterol y a través del daño oxidativo.

- Unión al ergosterol

La parte hidrofóbica de la molécula se une al ergosterol, el esteroide principal en la membrana citoplasmática de los hongos. Como resultado de esta conexión, se forman poros y canales en la membrana plasmática que permiten la extravasación de electrolitos del medio intracelular como potasio, amonio y fosfato además de carbohidratos y proteínas, provocando así la muerte celular.

El daño oxidativo, la formación de radicales libres, el aumento de la permeabilidad y la estimulación de la membrana de células fagocíticas también ayudan en la eliminación de infecciones fúngicas.

Baginski et.al. (2005) propusieron dos vías hipotéticas de acción, a través de un mecanismo secuencial y un mecanismo de un solo paso, produciéndose una reorganización hacia los canales funcionales. Palacios et. al (2011) describió el mecanismo de secuestro de esteroides (desestabilización de membrana) y permeabilización de membrana (agotamiento de iones), sin embargo, se ha demostrado que el simple efecto del secuestro del ergosterol es suficiente para dañar las células debido a los múltiples procesos celulares en los que interviene.

- Daño oxidativo

Estudios han demostrado que AB induce estrés oxidativo en las células, como posibilidad actuando como prooxidante e inducir la acumulación de especies reactivas de oxígeno, contribuyendo al estallido oxidativo. En consecuencia, con acumulación de radicales libres, induciendo efectos deletéreos sobre los componentes celulares dando como resultado la muerte celular. Actualmente se sabe que el fármaco interactúa con los receptores tipo Toll 2 lo que induce a la liberación de citocinas proinflamatorias, incluidas la Interleucina 6, Interleucina 8, Factor de necrosis tumoral alfa y la proteína quimiotáctica de monocitos 1.

6.5 Tipos de Anfotericina

Con el fin de atenuar su toxicidad y aumentar el potencial terapéutico, se han desarrollado formulaciones alternativas de AB e incorporado al uso regular. La estructura molecular del desoxicolato de anfotericina B, que da como resultado una

mala solubilidad en agua y una excelente solubilidad en lípidos, hace que el fármaco sea un candidato ideal para incorporarlo en preparaciones a base de lípidos. La asociación de compuestos farmacológicos con lipoproteínas puede influir significativamente no solo en sus propiedades farmacológicas y farmacocinéticas, sino también en su toxicidad relativa.

Las preparaciones formuladas con lípidos brindan varias ventajas potenciales en comparación con la anfotericina B convencional:

- a) El fármaco poco soluble, se puede preparar más fácilmente para infusión parenteral si se asocia con lípidos
- b) La encapsulación de la bicapa lipídica protege al fármaco de la destrucción por degradación enzimática y/o inactivación del factor inmunitario del huésped
- c) Los liposomas alteran el perfil farmacocinético al liberar lentamente la AB, lo que da como resultado la desviación de los tejidos potencialmente vulnerables, como el riñón
- d) La composición del transportador de lípidos asegura que la anfotericina B permanezca asociada con el transportador, evitando la fuga descontrolada del fármaco, no estando disponible para interactuar con las células de mamíferos para ejercer sus efectos tóxicos
- e) La asociación con el transportador de lípidos facilita la captación del complejo por los monocitos circulantes, por lo que el fármaco puede dirigirse a los sitios de infección deseados, mejorando la eficiencia de la administración, evidenciando el hecho de que las preparaciones de anfotericina B lipídica alcanzan concentraciones cuantificables en el hígado, el bazo y el tejido pulmonar, sitios frecuentemente afectados por infecciones fúngicas oportunistas.

A continuación, se enlistan las principales características de cada forma de AB

- Complejo lipídico de anfotericina B: fue la primera formulación a base de lípidos aprobada por la FDA en Estados Unidos en 1995, consiste en anfotericina B unida a dos lípidos: L- α -dimiristoil fosfatidilcolina (DMPC) y L- α -dimiristoil fosfatidilglicerol. tiene concentraciones séricas de anfotericina B circulantes más bajas, con una distribución tisular rápida y extensa, predominantemente en el hígado, el bazo, los pulmones y, en mucha menor medida, el corazón, los riñones y el cerebro. Los niveles pulmonares son considerablemente más altos que los alcanzados con otras preparaciones asociadas a lípidos.
- Anfotericina B liposomal: recibió la aprobación inicial en Irlanda en 1989, pero no recibió la aprobación de la FDA en los Estados Unidos hasta 1997. Es una pequeña formulación de vesículas unilaminares, la única verdadera preparación liposomal, y se suministra como un liofilizado polvo que debe reconstituirse antes de la administración intravenosa infusión. El liposoma consiste en soya hidrogenada fosfatidilcolina: colesterol: diestearoil fosfatidilglicerol. Debido a las características farmacológicas de esta forma, se ha demostrado que una menor dosis del fármaco da una concentración sérica mayor que otras formas como Anfotericina convencional y presenta menos grado de nefrotoxicidad.

- Anfotericina B coloidal: Aprobado inicialmente en Reino Unido en 1994 y por la FDA en Estados Unidos en 1996. Consiste en una proporción molar 1:1 de anfotericina B y sulfato de colesteroil, un metabolito natural del colesterol, en una estructura altamente organizada. A dosis de 4 mg/kg/día pacientes experimentaron fiebre, hipotensión, disnea y taquipnea. Se suspendió su fabricación en 2011.

6.6 Efectos adversos asociados a su administración

Los principales efectos adversos de la AB son relacionados con la infusión del fármaco (Toxicidad aguda) relacionada con la producción de citoquinas proinflamatorias a partir de células inmunes innatas, caracterizada por escalofríos, rigidez, fiebre, dolor de cabeza, toxicidad gastrointestinal (vómitos, diarrea y náuseas) (Adler-Moore 2016), disnea, rubor, taquicardia, dolor en el lugar de la inyección, tromboflebitis y dolor musculoesquelético, hasta broncoespasmo y reacciones anafilácticas, generalmente asociado a dosis altas o rápida administración del fármaco (mayor a 5 mg/kg/día) (Cavell 2020) dentro de los primeros 5 minutos de perfusión y aliviados generalmente por la interrupción de la perfusión y la administración de Difenhidramina, acetaminofén, difenhidramina, meperidina o hidrocortisona (Seibel 2016) y altamente asociados en su participación en la Cascada del Complemento (Groll 2020).

Por otro lado, se pueden presentar efectos adversos asociadas a la administración de dosis repetidas del medicamento: alteraciones electrolíticas como hipercalemia secundaria a una hipokalemia por pérdida del potasio intracelular (Kobayashi 2017), lo que aumenta el riesgo de arritmias cardíacas, así como hipomagnesemia (Botero 2014), hepatotoxicidad con aumento en los niveles de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas (Stone 2016) y nefrotoxicidad asociada en su mayoría a la dosis administrada (Liu 2017), provocada por la vasoconstricción renal poco conocida de la arteriola aferente (retroalimentación tubuloglomerular), asociada a acidosis tubular renal o por la combinación de dos fenómenos - vasoconstricción renal por retroalimentación glomerular debido a su influencia sobre el sodio que entra en las células yuxtaloglomerulares y el segundo resultado de la toxicidad tubular, que altera la permeabilidad de los iones – (Felury 2016). Este tipo de eventos generalmente es reversible al completar el tratamiento después de pocos meses, por lo que se considera de vital importancia la monitorización de la Función renal durante su administración (Lestner 2020). Tras la administración de una dosis acumulada superior a 4 g se relaciona con insuficiencia renal crónica con factores de riesgo descritos como: sexo masculino, dosis diaria promedio más alta (> 35 mg/día), duración prolongada del tratamiento, uso de diuréticos, peso corporal > 90 kg, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos o ciclosporina) y función renal basal anormal (AL-Khikani 2020, Tjon 2020). Finalmente, con presencia de anemia (resultado de la supresión directa de la eritropoyesis (y la formación de plaquetas) presentada hasta en el 75% de los pacientes (Serrano 2013).

7. Marco Referencial

La prevalencia de infecciones fúngicas invasivas ha aumentado en todo el mundo debido a los avances en las terapias contra el cáncer, el número creciente de trasplantes de células madre hematopoyéticas y el uso de antimicrobianos de amplio espectro.

La AB es un “agente antifúngico de polieno de amplio espectro, que se utiliza como tratamiento de primera línea para las infecciones fúngicas presuntas en niños y adultos. El uso rutinario de formulaciones lipídicas de AB en lugar de la forma convencional ahora es común; esto se debe en gran parte a estudios, predominantemente en adultos, que muestran una mayor tasa de efectos adversos, incluidas reacciones relacionadas con la infusión, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, asociados con la preparación convencional; Sin embargo, el mayor costo de las formulaciones lipídicas de anfotericina B significa que pueden no estar disponibles en algunas configuraciones”. (Andrew 2018)

La AB “es un agente esencial en el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas, que, a pesar de su demostrada efectividad, sus efectos adversos y toxicidad requieren en ocasiones la interrupción del tratamiento”. (Laniado 2009).

La administración de la AB en estudios realizados en México en pacientes adultos demuestra que muchos de los efectos adversos tras la administración de AB está asociada a la perfusión intravenosa. Los efectos adversos más frecuentemente asociados en adultos se reportaron como: náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, alteraciones hemodinámicas asociadas a la presión arterial inclusive hipoxia. La principal toxicidad crónica manifestada a nivel renal asociados a factores como: pertenecer al género masculino, dosis diarias >35 mg/día, utilización concomitante con diuréticos o drogas nefrotóxicas y una función renal basal anormal. El daño renal se manifiesta como insuficiencia renal, hipocalcemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica y poliuria secundaria a diabetes insípida.” (Laniado 2009).

Las revisiones sistemáticas han resaltado “la ausencia de ensayos controlados aleatorios que comparen directamente las diferentes formulaciones de anfotericina B en niños, lo cual limita la capacidad de sacar conclusiones firmes sobre la verdadera incidencia de toxicidad con estas preparaciones en niños. Actualmente el costo de las formulaciones de lípidos varía de 10 a 230 veces mayor que el de la AB convencional, por lo que el uso rentable de medicamentos es importante en todos los entornos y el uso innecesario de preparaciones costosas representa un gasto desperdiciado de presupuestos limitados para medicamentos”. (Andrew 2018).

En la actualidad no existen estudios de este tipo a nivel nacional o estatal en pacientes pediátricos, y en nuestro Hospital aún no ha sido posible identificar la presentación de los mismos en nuestra población.

8. Metodología de la investigación

8.1 Diseño de investigación

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo, mediante la revisión de expedientes (a partir de base electrónica de datos) en todos los pacientes Ingresados al Hospital del Niño DIF con uso de Anfotericina B durante el periodo del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2020, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, durante el periodo especificado, y los datos recopilados de cada paciente respecto a las variables de estudio se registrarán en una base electrónica de datos (tablas y gráficas de Excel), con el fin de valorar los efectos adversos que los menores llegaron a presentar durante este periodo.

8.2 Población

Para este trabajo se integró la información de todos los pacientes ingresados al Hospital del Niño DIF con uso de Anfotericina B durante el periodo del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2020.

8.3 Muestreo

Se realizó un censo de los 65 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

2017	9
2018	11
2019	24
2020	21

8.4 Límites de Tiempo y espacio

Para este trabajo se integró la información de todos los pacientes ingresados al Hospital del Niño DIF con uso de Anfotericina B durante el periodo del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2020.

8.5 Criterios de selección

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión

1. Pacientes de 0 a 17 años y 11 meses
2. Ingresados al Hospital del Niño DIF Hidalgo.
3. Pacientes tratados con Anfotericina B en cualquiera de sus presentaciones.

Y los siguientes criterios de exclusión

1. Pacientes con inicio de Anfotericina B en otra Unidad Hospitalaria

8.6 Instrumentos de evaluación

Se realizará revisión de expedientes (a partir de base electrónica de datos) de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, durante el periodo

especificado, y los datos recopilados de cada paciente respecto a las variables de estudio se registrarán en una base electrónica de datos (tablas y gráficas de Excel).

8.7 Recolección de datos

A través de un estudio descriptivo, se recabarán datos del Expediente electrónico de todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Se recopilarán en una base de datos electrónica (Tablas de Excel) y con base en ella, se analizarán los datos de las variables obtenidas.

8.8 Procedimiento para la recolección de datos



1. El Protocolo es presentado y autorizado por Comité de Ética de Hospital
2. Solicito formalmente a Servicio de Farmacología del Hospital por medio de Oficio, lista de pacientes con administración de Anfotericina en periodo seleccionado
3. Creo tabla de Excel con variables especificadas para recolección de datos
4. Selecciono expedientes a partir de criterios de inclusión y exclusión siendo 65 población total
5. Ingreso las variables de cada paciente en tabla de Excel en base a los registros del expediente Clínico Histoclin.

8.9 Consideraciones éticas y legales

Los datos extraídos del expediente electrónico institucional del Hospital del Niño DIF Hidalgo, con previa autorización de dicha institución, presentación y aceptación ante el comité de ética del hospital del Niño DIF.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de

diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento.

ARTICULO 39.- las investigaciones clasificadas como riesgo y sin beneficio directo al menor o al incapaz, serán admisibles de acuerdo a las siguientes consideraciones:

I. Cuando el riesgo sea mínimo:

A). La intervención o procedimiento deberá representar para el menor o el incapaz una experiencia razonable y comparable con aquellas inherentes a su actual o esperada situación médica, Psicológica, social o educativa, y

B). La intervención del procedimiento deberá tener altas probabilidades de obtener conocimientos generalizables sobre la condición o enfermedad del menor o el incapaz, que sean de gran importancia para comprender el trastorno o para lograr su mejoría en otros sujetos.

Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo debe ser aplicado con consideración de todos los otros párrafos pertinentes.

2. Conforme al mandato de la AMM, la Declaración está destinada principalmente a los médicos. La AMM insta a otros involucrados en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

Principios generales

3. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula «velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente», y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: «El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica».

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

11. La investigación médica debe realizarse de manera que reduzca al mínimo el posible daño al medio ambiente.

12. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente.

13. Los grupos que están subrepresentados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

14. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

15. Se debe asegurar compensación y tratamiento apropiados para las personas que son dañadas durante su participación en la investigación.

Riesgos, Costos y Beneficios

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga.

Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

18. Los médicos no deben involucrarse en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria.

Cuando los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados definitivos, los médicos deben evaluar si continúan, modifican o suspenden inmediatamente el estudio.

Grupos y personas vulnerables

19. Algunos grupos y personas sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y pueden tener más posibilidades de sufrir abusos o daño adicional.

Todos los grupos y personas vulnerables deben recibir protección específica.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

Requisitos científicos y protocolos de investigación

21. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

22. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.

En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo.

Comités de ética de investigación

23. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre

todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

Privacidad y confidencialidad

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Consentimiento informado

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

26. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

28. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo

promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

29. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.

30. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo, los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

31. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.

32. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

Uso del placebo

33. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con las mejores intervenciones probadas, excepto en las siguientes circunstancias:

Cuando no existe una intervención probada, el uso de un placebo, o ninguna intervención, es aceptable; o

cuando por razones metodológicas científicamente sólidas y convincentes, sea necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención el uso de

cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el uso de un placebo o ninguna intervención.

Los pacientes que reciben cualquier intervención menos eficaz que la mejor probada, el placebo o ninguna intervención, no correrán riesgos adicionales de daño grave o irreversible como consecuencia de no recibir la mejor intervención probada.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

Estipulaciones post ensayo

34. Antes del ensayo clínico, los auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones deben prever el acceso post ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo. Esta información también se debe proporcionar a los participantes durante el proceso del consentimiento informado.

Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados

35. Todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

36. Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Intervenciones no probadas en la práctica clínica

37. Cuando en la atención de un paciente las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

9. Resultados

9.1 Datos sociodemográficos

A partir de la información captada en el periodo enero 2017 – diciembre 2020, se detectaron 65 ocasiones en las que se administró Anfotericina B en los pacientes pediátricos en Hospital Del Niño DIF. De los cuales los 65 se consideraron con criterios de inclusión obteniendo a partir de ello, los siguientes resultados.

Edad del paciente al momento de la administración de Anfotericina

Se muestran las edades de los 65 pacientes con administración de Anfotericina.

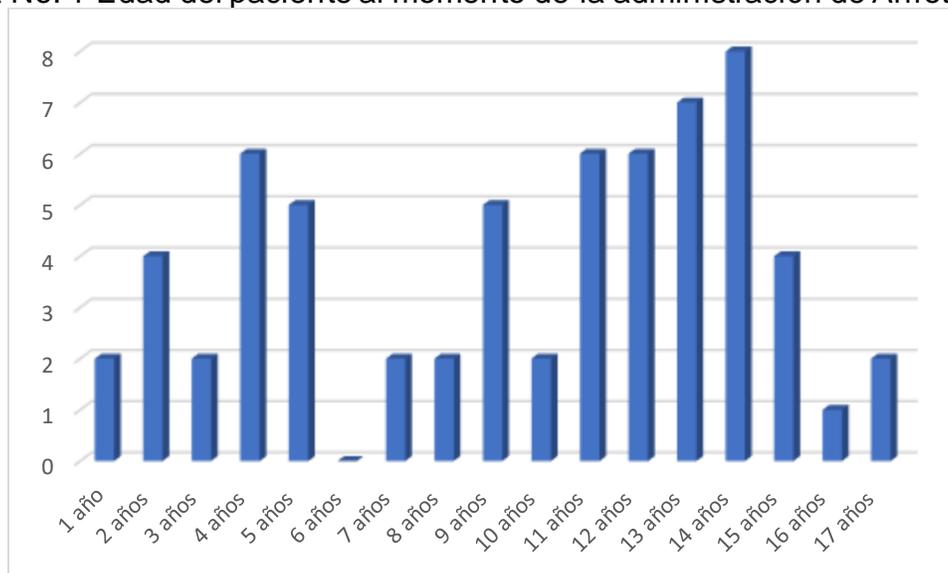
Tabla No. 1 Edades de los pacientes al momento de administrar Anfotericina B

EDAD MINIMA	7 meses
EDAD MAXIMA	17 años 8 meses

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

En el siguiente gráfico se muestra que la edad mínima en la que se administró fue a los 7 meses y la edad máxima a los 17 años con 8 meses, con una media de 9 años y una moda de 14 años. (Gráfica No. 1)

Gráfica No. 1 Edad del paciente al momento de la administración de Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020

Género en pacientes con administración de Anfotericina B

Se muestra el género de los 65 pacientes con administración de Anfotericina B.

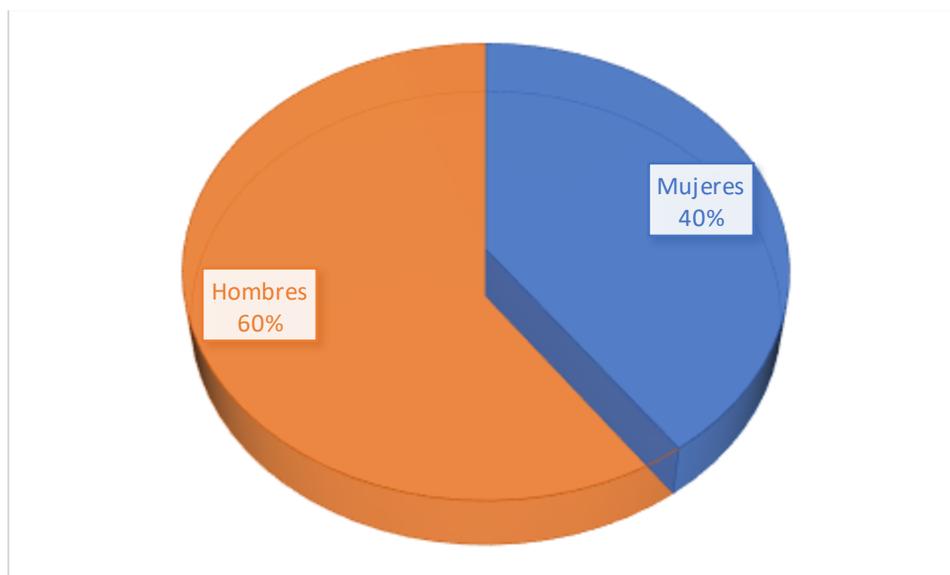
Tabla No.2 Género en pacientes con administración de Anfotericina B

Mujeres	26
Hombres	39

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

En el siguiente gráfico se muestra que el predominio de administración de Anfotericina B fue en hombres que, en mujeres, siendo en total 26 eran mujeres (40%) y 39 hombres (60%). (Gráfica No. 2)

Gráfica No. 2 Género en pacientes con administración de Anfotericina B



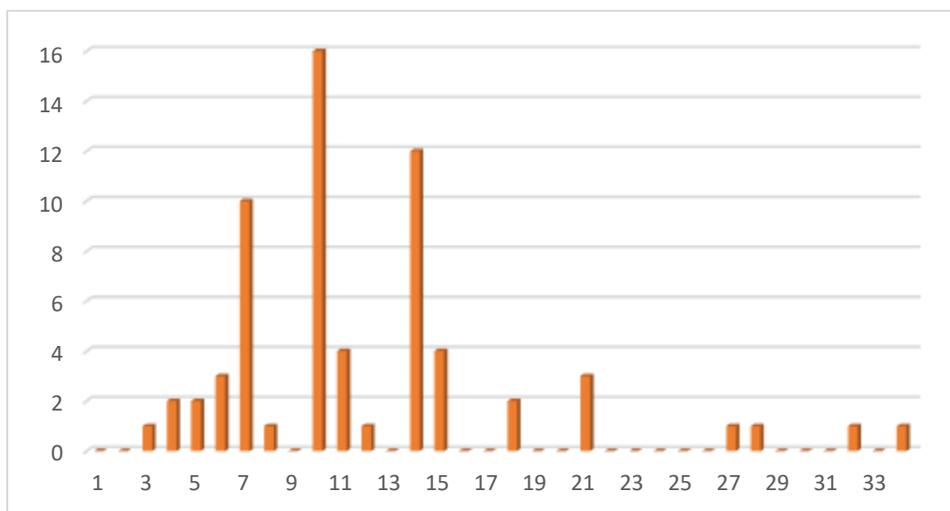
Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

9.2 Datos de instrumento

Días de tratamiento con Anfotericina B

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, se cuantificaron los días de tratamiento médico, con una media de 19 días y una moda de 10 días (Gráfica No. 3).

Gráfica No. 3 Días de tratamiento Con Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Porcentaje de pacientes inmunosuprimidos

Se muestran en la siguiente tabla que, de los 65 pacientes con administración de Anfotericina, los 65 contaban con alguna patología o circunstancia que los hacían encontrarse en una fase de Inmunosupresión. (Tabla No. 3).

Tabla No. 3 Porcentaje de pacientes inmunosuprimidos

Pacientes totales	65
Pacientes inmunosuprimidos	65

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

Patologías causantes de Inmunosupresión

En la siguiente tabla se muestran las patologías principalmente asociadas a la administración de Anfotericina B. (Tabla No. 4)

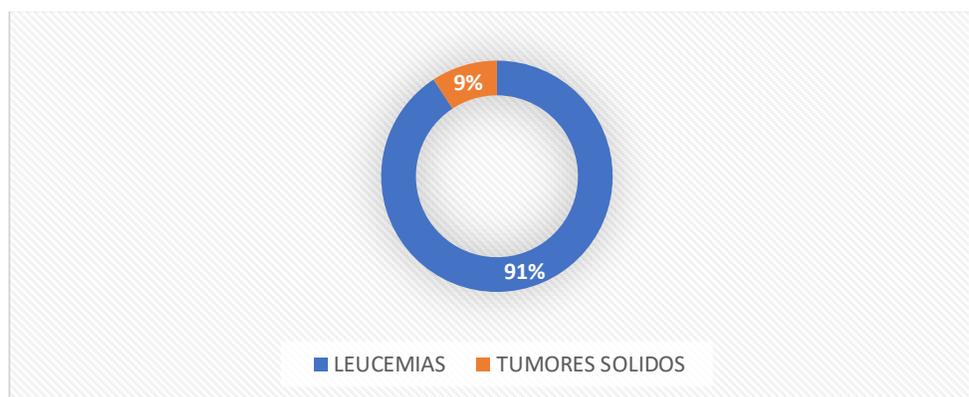
Tabla No. 4 Porcentaje de pacientes Inmunosuprimidos que requirieron administración de Anfotericina B.

Total de pacientes inmunodeprimidos	65
Pacientes con algún tipo de Leucemias	59
Pacientes con tumores solidos	6

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B y estado de inmunosupresión, 59 contaban con el diagnóstico de Leucemia al momento de la aplicación y 6 se encontraban en manejo por un tumor sólido. (Gráfica No. 4)

Gráfica No. 4 Causas de inmunosupresión en los pacientes con administración de Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Presentación de efectos adversos asociados a la administración de Anfotericina B

En la siguiente tabla se muestra la presencia de efectos adversos en los pacientes en los cuales se administró Anfotericina B.

Tabla No. 5. Presentación de Efectos adversos tras la administración de Anfotericina B

SIN EVENTOS ADVERSOS	25
CON EVENTOS ADVERSOS	40

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, en 40 pacientes se presentaron efectos adversos asociados a la aplicación de Anfotericina B (62%), mientras en 25 pacientes no se presentaron los mismos (38%). (Gráfica No. 5)

Gráfica No. 5 Presentación de Efectos Adversos tras administración de Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Tipo de efectos adversos de acuerdo a temporalidad asociados a administración de Anfotericina B

A continuación, se muestra la presencia de eventos adversos de acuerdo a su temporalidad presentado en los 65 pacientes en los que se administró Anfotericina B. (Tabla No. 6).

Tabla No. 6 Tipos de Efectos adversos de acuerdo a Temporalidad asociados a la administración de Anfotericina B

Ningún Efecto Adverso	25
Evento Agudo	1
Evento Agudo Y Crónico	4
Evento Crónico	35
	65

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, 1 paciente presentó un evento agudo tras la administración, mientras 4 presentaron efectos adversos agudos y crónicos y 35 efectos crónicos. (Gráfica No. 6)

Gráfica No. 6 Tipo de efecto adverso de acuerdo a temporalidad asociado a administración de anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Tipo de Anfotericina B administrada

En la siguiente tabla se muestra el tipo de Anfotericina B administrada en los pacientes durante el periodo descrito. (Tabla No. 7).

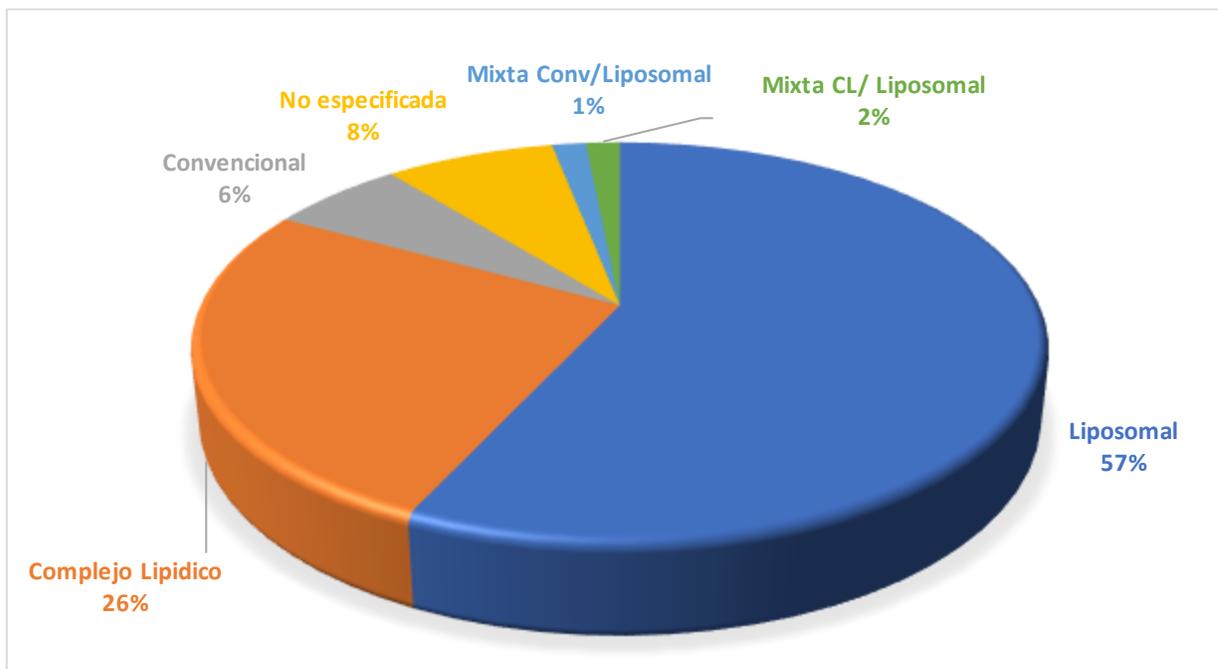
Tabla No. 7 Tipo de Anfotericina B administrada

Liposomal	37
Complejo Lipídico	17
Convencional	4
No especificada	5
Mixta Convencional/Liposomal	1
Mixta Complejo Lipídico/ Liposomal	1
	65

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, en 37 de ellos se administró Anfotericina B Liposomal, 17 Complejo Lipídico, 4 Anfotericina B convencional, en 5 pacientes no se especificó el tipo de Anfotericina B administrada y en 7 pacientes se administraron 2 o más tipos de Anfotericina. (Gráfica No. 7)

Gráfica No. 7 Tipo de Anfotericina administrada



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Dosis de administración de Anfotericina B

A continuación, se muestran las dosis ponderales de la administración de Anfotericina B. (Tabla No. 8).

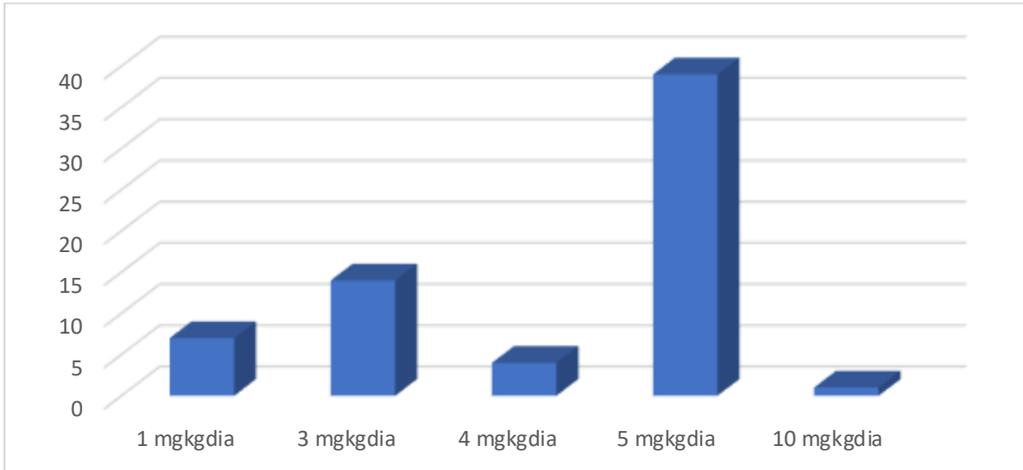
Tabla No. 8 Dosis de Administración de Anfotericina B

1 mgkgdia	7
3 mgkgdia	14
4 mgkgdia	4
5 mgkgdia	39
10 mgkgdia	1
Total	65

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, en 7 de ellos se aplicó una dosis de 1 mgkgdia, en 14 a 3 mgkgdia, en 4 de ellos 4 mgkgdia, 39 con 5 mgkgdia y en un paciente una dosis de 10 mgkgdia. (Gráfica No. 8)

Gráfica No. 8 Dosis de administración de Anfotericina B

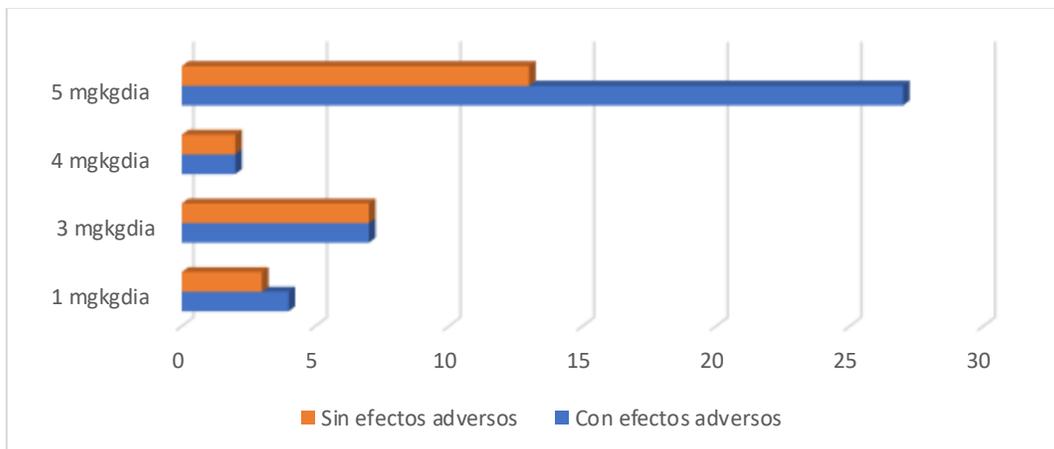


Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Relación de dosis administrada de Anfotericina B con presentación de efectos adversos

De los 40 pacientes que presentaron efectos adversos tras la administración de Anfotericina B, el mayor número se presentó a dosis de 5 mg/kg/día, y en menor proporción a dosis menores de 3 mg/kg/día. (Gráfica No. 9).

Gráfica No. 9 Relación de dosis administrada de Anfotericina B con presentación de efectos adversos

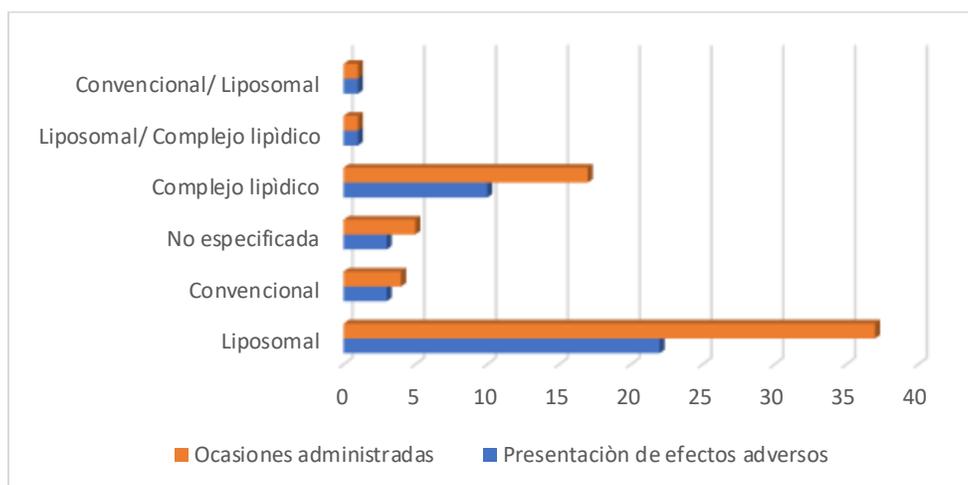


Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Presentación de Efectos adversos de acuerdo al tipo de Anfotericina B administrada

De los 40 pacientes que presentaron efectos adversos tras la administración de Anfotericina B, el mayor número fue provocada por la Anfotericina B Liposomal, sin embargo, fue el tipo más administrado durante el periodo; y el efecto adverso más grave presentado con Anfotericina Convencional por lo que fue necesario el cambio a la forma Liposomal tras su administración. (Gráfica No. 10).

Gráfica No. 10 Presentación de Efectos adversos de acuerdo al tipo de Anfotericina B administrada



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Alteración en la función renal previa al uso de Anfotericina B

En la siguiente tabla se muestra la presencia de una función renal alterada previa a la administración de Anfotericina B, ya que como muestra la Literatura mundial, los efectos adversos están más asociados a una función renal alterada previa a la administración del fármaco. (Tabla No. 9)

Tabla No. 9 Alteración de la función renal previa a administración de Anfotericina B

Alterada	7
Normal	58
Total	65

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, 7 ya contaban con alteración renal previa a la aplicación de Anfotericina B (11%), respecto al 89% de los pacientes que presentaban una función renal normal. (Gráfica No.11).

Gráfica No. 11 Alteración en la función renal previa a la administración de Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Asociación de administración de Anfotericina B con medicamentos Nefrotóxicos o patologías que provocan alteración en la función renal al momento de su aplicación

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, en 8 de ellos no se demostró asociación con medicamentos nefrotóxicos o patologías que alteraran la función renal, mientras que en 57 si se hicieron, siendo la vancomicina el fármaco más frecuentemente administrado de manera conjunta. (Tabla No. 10)

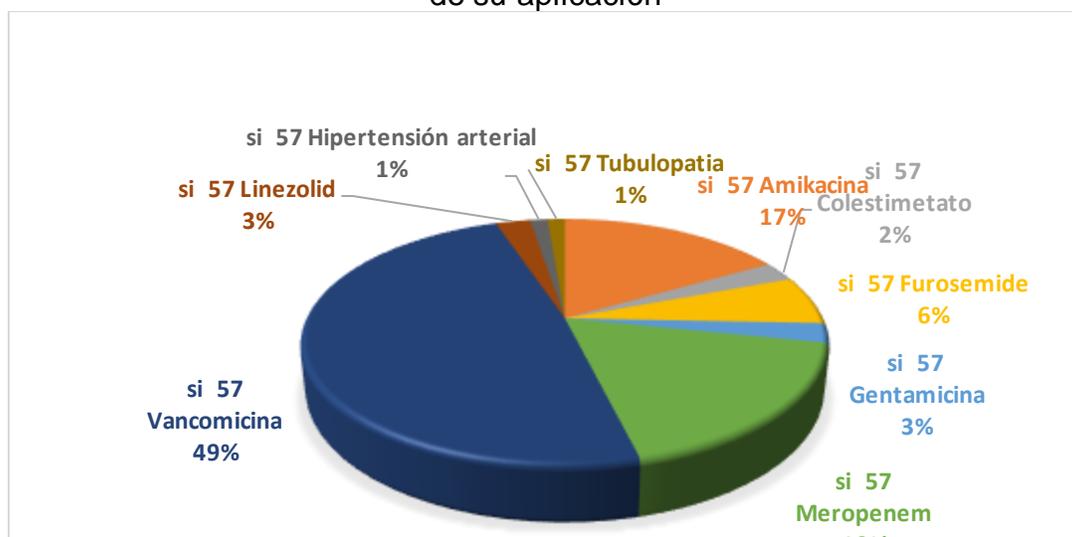
Tabla No. 10 asociación de administración de Anfotericina B con medicamentos Nefrotóxicos o patologías que provocan alteración en la función renal al momento de su aplicación

No	8
Si	57
Amikacina	13
Colestimetato	2
Furosemide	5
Gentamicina	2
Meropenem	14
Vancomicina	38
Linezolid	2
Hipertensión arterial	1
Tubulopatía	1

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

En la siguiente figura podemos encontrar que la mayoría de los pacientes contaban con el factor de riesgo de estar expuestos a patologías o administración de medicamentos nefrotóxicos, siendo la Vancomicina la más frecuente, y se asoció en dos pacientes la presencia de Hipertensión arterial y Tubulopatía. (Gráfica No. 12).

Gráfica No. 12 Asociación de administración de Anfotericina B con medicamentos Nefrotóxicos o patologías que provocan alteración en la función renal al momento de su aplicación



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Presentación de Alteración renal en pacientes tras administración de Anfotericina B

Se muestra en cuantos pacientes se presentó algún tipo de alteración renal posterior a la administración de Anfotericina B. (Tabla No. 11).

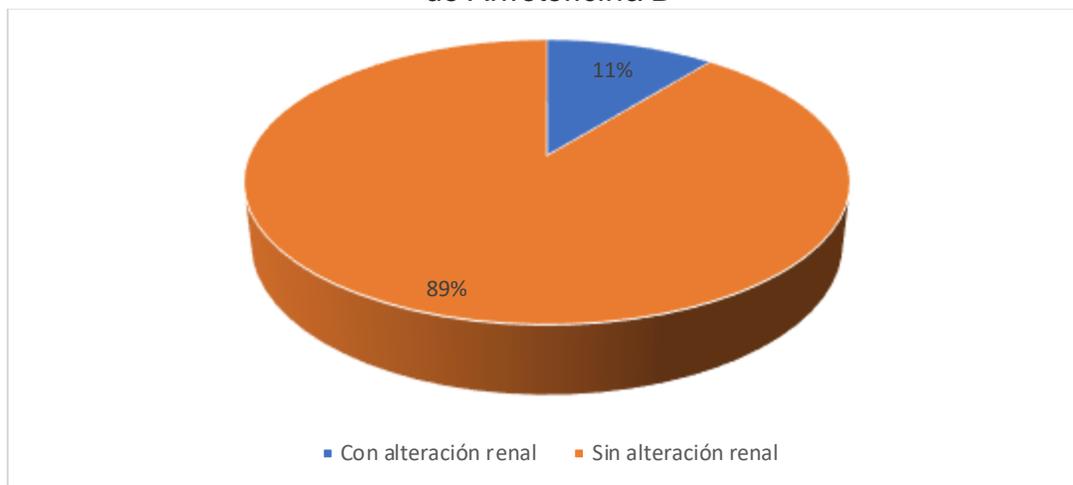
Tabla No. 11 Presentación de Alteración renal en pacientes tras administración de Anfotericina B

Con alteración renal	7
Sin alteración renal	58

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, en 7 de ellos se demostró la presentación de algún tipo de alteración renal a través del reporte laboratorial posterior a la aplicación del medicamento. (Gráfica No. 13).

Gráfica No. 13 Presentación de Alteración renal en pacientes tras administración de Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Presentación de Anemia en pacientes tras administración de Anfotericina B

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, en 14 de ellos se demostró la presentación de algún grado de Anemia posterior a la aplicación del medicamento. (Tabla No. 12)

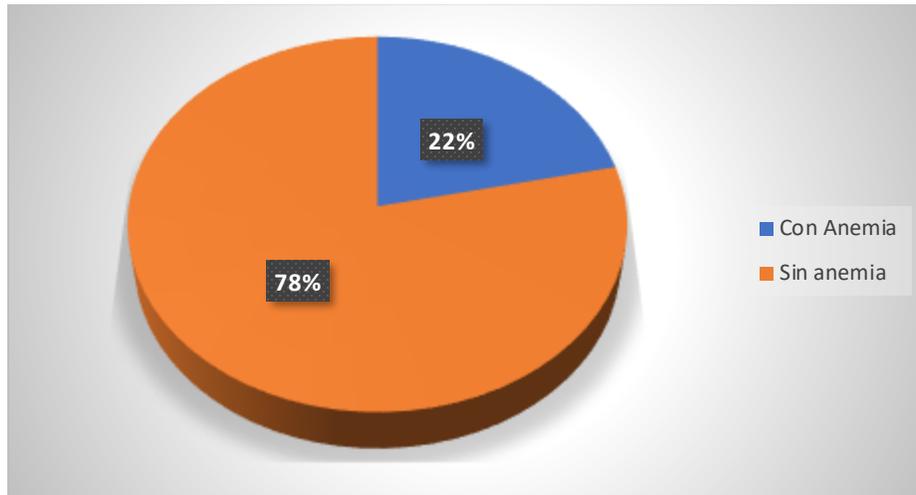
Tabla No. 12 presentación de anemia demostrable posterior a administración de Anfotericina B

Si presentó Anemia	14
No presentó Anemia	51
Total	65

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

Así como se ha reportado en la literatura, se demostró la presencia de toxicidad medular, caracterizada por descenso de la hemoglobina en algún grado en el 22% de los pacientes, de los cuales fue una Anemia leve a moderada, que no requirió transfusión de concentrados eritrocitarios, únicamente manejo sintomático y vigilancia de la Anemia; de la misma forma el 78% de los pacientes no presentó descenso en los niveles de Hemoglobina. (Gráfica No. 14).

Gráfica No. 14. Presentación de anemia demostrable posterior a administración de Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Presentación de Alteraciones electrolíticas en pacientes tras administración de Anfotericina B

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, en 24 de ellos se demostró la presentación de algún tipo de alteración electrolítica posterior a la aplicación del medicamento. (Tabla No. 13).

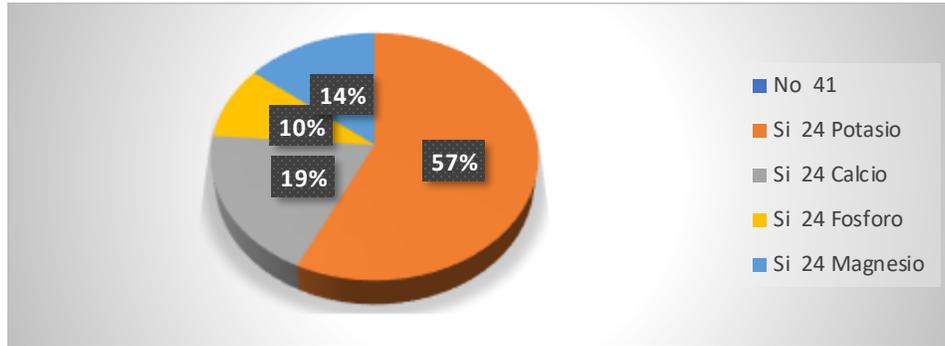
Tabla No. 13 asociación tras administración de Anfotericina B y presencia de alteraciones electrolíticas

No	41	
Si	24	Potasio 12
		Calcio 4
		Fosforo 2
		Magnesio 3

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

Se demostró, así como en la literatura mundial, el 37% de los pacientes presentó algún tipo de alteración electrolítica posterior a la administración de Anfotericina B tras la administración de dosis repetidas del fármaco, siendo el principal Electrolito alterado el Potasio, posteriormente el Calcio, Fósforo y Magnesio. (Gráfica No. 15).

Gráfica No. 15. Presentación de alteraciones electrolíticas tras administración de Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

Presentación de Hepatotoxicidad en pacientes tras administración de Anfotericina B

De los 65 pacientes con administración de Anfotericina B, en 20 de ellos se demostró la presentación de algún tipo de hepatotoxicidad posterior a la aplicación del medicamento. (Tabla No. 14).

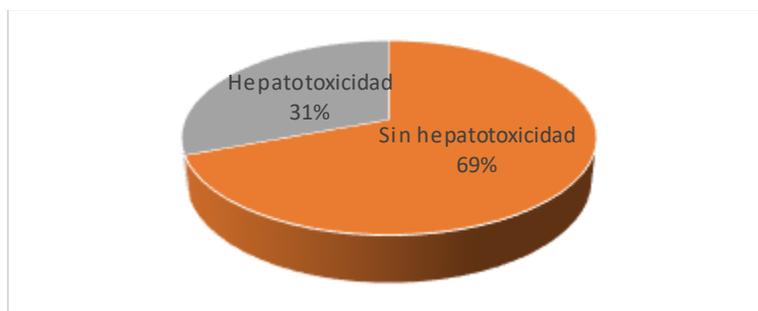
Tabla No.14. Presentación de Hepatotoxicidad en pacientes tras administración de Anfotericina B

Sin hepatotoxicidad	45
Hepatotoxicidad	20

Fuente: N=65, Expedientes Clínico HNDIF, 2017-2020

En un 31% de los pacientes que recibieron administración de Anfotericina B se demostró algún grado de Toxicidad hepática, representada principalmente por alteración en niveles de bilirrubinas, así como alteración en las pruebas de Función hepática, tal como demuestran otros estudios a nivel mundial y nacional. (Gráfica No. 16).

Gráfica No. 16. Presentación de Alteraciones electrolíticas en pacientes tras administración de Anfotericina B



Fuente N=65, Expediente Clínico HNDIF, 2017-2020.

10. Conclusiones

Los efectos adversos presentados tras la administración de Anfotericina B son frecuentes, que a pesar de que ya son conocidas en la literatura actual no ha sido bien estudiada en pacientes pediátricos, y que pueden provocar complicaciones tan graves que pueden inclusive causar la muerte del paciente.

A través de este estudio fue posible determinar la frecuencia de la mayoría de los efectos adversos en la población de nuestra institución, así como el tiempo de presentación de los mismos, por lo que nos permite tener una visión más amplia de lo que se puede esperar tras la aplicación de un fármaco como este.

Por lo que se puede asegurar la utilidad y trascendencia del estudio, ya que como se comenta anteriormente se cuenta con pocos referentes o antecedentes de estas características, sobre todo en población pediátrica, y el presente trabajo pretende generar un esfuerzo para continuar la vigilancia de efectos adversos de la Anfotericina B a nivel hospitalario, e iniciar un proceso constante de investigación y cuestionamiento no solo sobre el conocimiento de este fármaco, sino para ser un referente para el estudio de otros con el fin de mejorar la Salud de los pacientes en nuestra institución.

Con la intención de que los futuros pediatras propiciemos una cultura de investigación y prevención, se establecen las siguientes recomendaciones y sugerencias;

- Ofrecer información actualizada a los médicos y farmacólogos del Hospital, para la vigilancia de los pacientes.
- Mejorar la captura de información de los pacientes al momento de iniciar un tratamiento con alto riesgo de efectos adversos, como lo es la Anfotericina, especificando bien los factores de riesgo que se tienen al iniciar la misma, el tipo de fármaco que se administrará y cotejar el riesgo que se tiene al iniciar el tratamiento.
- De conocer los efectos adversos tras la administración de un fármaco, vigilar y de ser posible monitorizar la presencia de los mismos, con el fin de evitar complicaciones irreversibles o altamente mortales.
- Brindar información al personal de enfermería, médicos pediatras, infectólogos pediatras, médicos residentes, sobre las características de los efectos adversos del tratamiento, para disminuir el riesgo de no identificarlos y disminuir el riesgo de complicaciones.
- Se recomienda la monitorización del paciente que recibe este tratamiento por un equipo multidisciplinario, en especial por Infectólogos pediatras,

Hematólogos pediatras, Nefrólogos pediatras, gastroenterológicos pediatras, Medicina Crítica y Servicios farmacéuticos.

- Vigilar que el tratamiento sea administrado de forma oportuna, en las mejores condiciones del paciente, siempre con vigilancia y monitorización del mismo, con base en las metas internacionales de seguridad del paciente, para garantizar la adecuada evolución y respuesta del mismo, así como las complicaciones a corto y largo plazo.

11. Discusión

En base en los resultados obtenidos en el presente estudio, se observó que las causas de administración de Anfotericina B fueron similares a la reportada por la Bibliografía mundial, siendo pacientes inmunosuprimidos, en nuestra institución principalmente por patologías oncológicas (Leucemias y en menor cantidad tumores sólidos), en la totalidad de los pacientes; mientras que en los resultados obtenidos en otros estudios, como los realizados por Andrew en 2018 sus causas eran de predominio oncológicas con manejo para IFI, pero otras patologías como cardiopatías congénitas, histoplasmosis o aspergilosis. (Andrew 2018)

Se encontró que la edad de administración se presentó entre los 7 meses y los 17 años con 8 meses, teniendo una media de 9 años y una moda de 14 años, y administrada más frecuentemente en hombres que mujeres, con una relación 1:1.5.

Los días de tratamiento tuvieron una variabilidad de 3 hasta 33 días, con una media de 15 días y una moda de 10 días, siendo compatible con la bibliografía, en el estudio realizado por Laniado en México en el año 2009, que, si bien fue un reporte realizado en adultos, nos indica que la mayor parte de los efectos adversos se presentaron en su mayoría posterior a 10 días de administración de la Anfotericina B. (Laniado 2009).

Se presentaron eventos adversos en el 61% de los pacientes en los que se administró Anfotericina B, y de ellos el 87.5 fueron eventos tardíos, caracterizados por alteraciones hepáticas, renales y hematológicas, reflejados en estudios de laboratorio tomados posteriormente, que también concuerda con la literatura actual. En un paciente se presentó un evento agudo grave posterior a la administración caracterizado por Anafilaxia, y en cuatro pacientes se presentaron efectos adversos agudos leves y tardíos.

La Anfotericina liposomal fue el tipo de Anfotericina B más administrada durante el estudio, posteriormente el tipo complejo Lipídico y al final la Convencional, asociado al conocimiento que se tiene sobre la frecuencia de efectos adversos que esta presenta, lo cual también se corroboró con el estudio, ya que de las 4 ocasiones que se administró ,a Anfotericina B convencional, 3 se presentaron efectos adversos (75% de la población), siendo necesario en una ocasión el cambio por otro tipo de Anfotericina B.

La dosis de administración de Anfotericina B fue más frecuentemente 5 mg/kg/día, compatible también con el estudio de Cavell en 2020 quien indica que los efectos adversos del fármaco están ampliamente asociada a la administración de son iguales o mayores a 5 mg/kg/día. (Cavell 2020).

Dentro del grupo de estudio, el 10% de los pacientes presentaba previamente algún tipo de alteración en la función renal, asociada principalmente a la administración previa de fármacos nefrotóxicos, principalmente anfotericina Meropenem y Amikacina, asociado eventos infecciosos al momento del estudio, y en dos

pacientes se presentaron patologías como hipertensión Arterial y Tubulopatía. Las alteraciones renales se presentaron hasta en un 11% solamente, caracterizados por alteración laboratoriales.

Manifestaciones hematológicas como Anemia se encontraron solo en el 21% de los pacientes tras administración de anfotericina, siendo infrecuente la presencia de alteraciones de serie blanca o plaquetaria durante el estudio, tal como se ha referido en la en estudios como el de Serrano en 2013 quien además de Anemia encontró efectos adversos como Trombocitopenia, resultado que no se presentó en este estudio. (Serrano 2013)

Dentro de la asociación con alteraciones electrolíticas, se encontró que hasta el 37% de los pacientes presentó alteraciones electrolíticas con predominio en alteraciones en el Potasio, Calcio, Fosforo y Magnesio, y en un paciente el Sodio tras la administración de Anfotericina B.

Se demostró además la presencia de alteraciones hepáticas de acuerdo a estudios de laboratorio hasta en un 31% caracterizados por elevación de bilirrubinas más de dos veces su valor inicial y transaminasemia, que también se corrobora de acuerdo a estudios realizados por Stone en 2016 en el cual reportaba aumento de bilirrubinas y transaminasas en laboratoriales de control, mientras que en este estudio no se pudo reportar la elevación de fosfatasa alcalina ya que no se realizó este estudio de laboratorio en los pacientes de nuestra institución. (Stone 2016).

12. Bibliografía

1. Serrano, D., Ballesteros, M., Schätzlein, A., Torrado, J., & Uchegbu, I. (2013). Amphotericin B formulations – the possibility of generic competition. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 1(4), 250–258. doi:10.2174/2211738501999131118125018
2. Laniado-Laborín, R., & Cabrales-Vargas, M. N. (2009). Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*, 26(4), 223–227. doi:10.1016/j.riam.2009.06.003
3. Al-Khikani, F. H. O. (2020). Amphotericin B as antiviral drug: Possible efficacy against COVID-19. *Annals of Thoracic Medicine*, 15(3), 118–124. doi:10.4103/atm.ATM_147_20
4. Botero, M. C., Puentes-Herrera, M., & Cortés, J. A. (2014b). Lipid formulations of amphotericin. *Revista chilena de infectología: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*, 31(5), 518–527. doi:10.4067/S0716-10182014000500002
5. Safdar, A., Ma, J., Saliba, F., Dupont, B., Wingard, J. R., Hachem, R. Y., ... Raad, I. I. (2010b). Drug-induced nephrotoxicity caused by amphotericin B lipid complex and liposomal amphotericin B: a review and meta-analysis: A review and meta-analysis. *Medicine*, 89(4), 236–244. doi:10.1097/MD.0b013e3181e9441b
6. Bes, D. F., Sberna, N., & Rosanova, M. T. (2012). Ventajas y desventajas de los distintos tipos de anfotericina en pediatría: revisión de la bibliografía. *Archivos argentinos de pediatría*, 110(1), 46–51. doi:10.5546/aap.2012.46
7. Blyth, C. C., Hale, K., Palasanthiran, P., O'Brien, T., & Bennett, M. H. (2010c). Antifungal therapy in infants and children with proven, probable or suspected invasive fungal infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD006343. doi:10.1002/14651858.CD006343.pub2
8. Liu, M., Chen, M., & Yang, Z. (2017). Design of amphotericin B oral formulation for antifungal therapy. *Drug Delivery*, 24(1), 1–9. doi:10.1080/10717544.2016.1225852
9. Stone, N. R. H., Bicanic, T., Salim, R., & Hope, W. (2016). Liposomal amphotericin B (AmBisome®): A review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. *Drugs*, 76(4), 485–500. doi:10.1007/s40265-016-0538-7
10. Walsh, T. J., Lewis, R. E., & Adler-Moore, J. (2019). Pharmacology of liposomal amphotericin B: An introduction to preclinical and clinical advances for treatment of life-threatening invasive fungal infections. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(Suppl 4), S241–S243. doi:10.1093/cid/ciz091
11. Cavell, G. (2020). The problem with amphotericin. *Clinical Drug Investigation*, 40(8), 687–693. doi:10.1007/s40261-020-00924-4
12. Lestner, J. M., Groll, A. H., Aljayyousi, G., Seibel, N. L., Shad, A., Gonzalez, C., ... Hope, W. W. (2016). Population pharmacokinetics of Liposomal amphotericin B in immunocompromised children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(12), 7340–7346. doi:10.1128/aac.01427-16

13. Groll, A. H., Rijnders, B. J. A., Walsh, T. J., Adler-Moore, J., Lewis, R. E., & Brüggemann, R. J. M. (2019). Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 68(Suppl 4), S260–S274. doi:10.1093/cid/ciz076
14. Kagan, S., Ickowicz, D., Shmuel, M., Altschuler, Y., Sionov, E., Pitusi, M., ... Polacheck, I. (2012). Toxicity mechanisms of amphotericin B and its neutralization by conjugation with arabinogalactan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(11), 5603–5611. doi:10.1128/AAC.00612-12
15. Fleury, M., Fonzo-Christe, C., Normand, C., & Bonnabry, P. (2016a). Confusion between two amphotericin B formulations leading to a paediatric rehospitalisation. *Drug Safety - Case Reports*, 3(1), 4. doi:10.1007/s40800-016-0028-6
16. Adler-Moore, J. P., Gangneux, J.-P., & Pappas, P. G. (2016). Comparison between liposomal formulations of amphotericin B. *Medical Mycology: Official Publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, 54(3), 223–231. doi:10.1093/mmy/myv111
17. Kobayashi, R., Keino, D., Hori, D., Sano, H., Suzuki, D., Kishimoto, K., & Kobayashi, K. (2018). Analysis of hypokalemia as a side effect of liposomal amphotericin in pediatric patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 37(5), 447–450. doi:10.1097/inf.0000000000001802
18. Andrew, E. C., Curtis, N., Coghlan, B., Cranswick, N., & Gwee, A. (2018). Adverse effects of amphotericin B in children; a retrospective comparison of conventional and liposomal formulations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(5), 1006–1012. doi:10.1111/bcp.13521
19. Arias Yrazusta, P. A., Godoy Torales, G., Samudio, G., & Real Aparicio, C. M. (2018). Adverse effects of amphotericin B deoxycholate in neonates of the National Hospital of Itauguá. *DEL NACIONAL*, 10(1), 17–35. doi:10.18004/rdn2018.0010.01.017-035
20. Chen, Y.-H., Cheng, I.-L., Lai, C.-C., & Tang, H.-J. (2019b). Echinocandins vs. amphotericin B against invasive candidiasis in children and neonates: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(6), 789–794. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.02.019
21. Ambreen, G., Rehman, A., Hussain, K., Sohail, M., Javed, S., Shamim, S., ... Rizvi, A. (2020b). Neonatal fluid and electrolytes profile effect on amphotericin B associated nephrotoxicity in neonatal tertiary care unit of Karachi-Pakistan. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(9), 1209–1217. doi:10.1080/14740338.2020.1781813
22. Bicanic, T., Bottomley, C., Loyse, A., Brouwer, A. E., Muzoora, C., Taseera, K., ... Jarvis, J. N. (2015). Toxicity of amphotericin B deoxycholate-based induction therapy in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(12), 7224–7231. doi:10.1128/AAC.01698-15
23. Vieira, J. M. de L., de Matos, G. C., da Silva, F. A. B., Bracken, L. E., Peak, M., & Lima, E. da C. (2020b). Serious Adverse Drug Reactions and safety signals in children: A nationwide database study. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 964. doi:10.3389/fphar.2020.00964

24. Seibel, N. L., Shad, A. T., Bekersky, I., Groll, A. H., Gonzalez, C., Wood, L. V., Walsh, T. J. (2017). Safety, tolerability, and pharmacokinetics of liposomal amphotericin B in immunocompromised pediatric patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(2), AAC.01477-16. doi:10.1128/aac.01477-16
25. Tjon, J., & Teoh, C. W. (2020). Medication-induced nephrotoxicity in children. *Current Pediatrics Reports*, 8(3), 122–133. doi:10.1007/s40124-020-00223-8
26. Quinteros A, R., Fica C, A., Abusada A, N., Muñoz C, L., Novoa M, C., & Gallardo A, C. (2010). Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile. *Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología*, 27(1), 25–33. doi:10.4067/s0716-10182010000100004
27. Galiano, A., & Medciclopedia. (n.d.). AMFOTERICINA B EN VADEMECUM. Retrieved October 4, 2022, from Iqb.es website: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a042.htm>
28. Noor, A., & Preuss, C. V. (2022). Amphotericin B. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
29. Unni, J. C. (2020). Review of amphotericin B for invasive fungal infections in neonates and children. *Pediatric Infectious Disease*, 2(3), 114–117. doi:10.5005/jp-journals-10081-1240
30. Stone, N. R. H., Bicanic, T., Salim, R., & Hope, W. (2016). Liposomal amphotericin B (AmBisome®): A review of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical experience and future directions. *Drugs*, 76(4), 485–500. doi:10.1007/s40265-016-0538-7
31. Cavassin, F. B., Baú-Carneiro, J. L., Vilas-Boas, R. R., & Queiroz-Telles, F. (2021). Sixty years of amphotericin B: An overview of the main antifungal agent used to treat invasive fungal infections. *Infectious Diseases and Therapy*, 10(1), 115–147. doi:10.1007/s40121-020-00382-7
32. Hamill, R. J. (2013). Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*, 73(9), 919–934. doi:10.1007/s40265-013-0069-4
33. Laniado-Laborín, R., & Cabrales-Vargas, M. N. (2009). Amphotericin B: side effects and toxicity. *Revista Iberoamericana de Micología*, 26(4), 223–227. doi:10.1016/j.riam.2009.06.003
34. Scardina, T., Fawcett, A. J., & Patel, S. J. (2021). Amphotericin-associated infusion-related reactions: A narrative review of pre-medications. *Clinical Therapeutics*, 43(10), 1689–1704. doi:10.1016/j.clinthera.2021.09.011
35. Devrim, F., Çağlar, İ., Acar, S. O., Akkuş, Ş., Dinçel, N., Yılmaz, E., ... Devrim, İ. (2021). Evaluation of renal effects of liposomal amphotericin B in children with malignancies with KDIGO and RIFLE criteria. *Nephrologie & Therapeutique*, 17(7), 507–511. doi:10.1016/j.nephro.2021.06.007

ANEXO "A" OFICIO DE AUTORIZACION DEL COMITÉ DE ÉTICA



HNDH-CEI. Of. No. 282/03/2021

M.C. Aislínn Fabiola López Cortes
Residente de segundo año de Pediatría
Hospital del Niño DIF Hidalgo
Presente

Pachuca de soto, Hgo., a 29 marzo del 2021

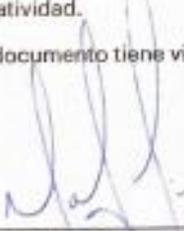
Número de registro de protocolo de Investigación

Por este medio le informo que se ha revisado su protocolo de investigación bajo los preceptos establecidos por la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud y la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Por tanto, se aprueba la ejecución del proyecto de investigación con número de solicitud CICEICB-2020-46 y titulado: **"Efectos adversos de Anfotericina B en los pacientes Hospitalizados en Hospital del Niño DIF de Hidalgo durante el periodo Enero 2017- Diciembre 2020"**, otorgando el número de registro:

CICEICB-EP2021-15

Se le solicita que, a partir de la fecha, indique este número en todos los documentos de difusión científica derivados de esta investigación y al finalizar su proyecto, deberá notificar vía oficio la terminación del mismo a los Comités de Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo. Finalmente, se le invita que realice las actividades de investigación en el Hospital de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas y a los preceptos de ética, metodología científica y bioseguridad, apegados a la normatividad.

Este documento tiene vigencia hasta el 31 de diciembre del 2022.


Dra. Mónica Langarica Bulos
Directora del hospital del Niño DIF
Presidenta del Comité de Investigación
y del Comité de Bioseguridad

Atentamente


Dr. Felipe Arteaga Garcia
Coordinador de Enseñanza e Inv.
Presidente del Comité de Ética en Inv.



Dr. Felipe Arteaga En B.S. Valla Prieta,
42003 Pachuca de Soto, Hgo.
Tel. 01 (771) 7715840

ANEXO "B" OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA O CLASIFICACIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Años
Género	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo	Cualitativa nominal	1. Mujer 2. Hombre
Tiempo de uso de Anfotericina B	Tiempo en el que se está utilizando tratamiento a base de Anfotericina B	Cuantitativa discreta	Días
Antecedentes de Inmunosupresión	Fuerte disminución de la respuesta inmunitaria de un organismo, cualquiera que sea la causa.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Patologías causantes de inmunosupresión	Padecimientos asociados a disminución de la respuesta inmunitaria	Cualitativa nominal	1. Leucemias 2. Tumores sólidos
Presencia de Efecto adverso asociado a administración de tratamiento	Reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Tipo de efecto adverso	Tiempo en presentar efecto adverso	Cualitativa nominal	1. Agudo: escalofríos, rigidez, fiebre, dolor de cabeza, vómitos, diarrea, náuseas, disnea, rubor, taquicardia, dolor en el lugar de la inyección, tromboflebitis, dolor

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA O CLASIFICACIÓN
			musculoesquelético, broncoespasmo, hipercalcemia, hipokalemia arritmias cardíacas, hipomagnesemia 2. Crónico: 1,2 y 3 semanas Hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, anemia
Tipo de Anfotericina	Con que tipo de Anfotericina recibió tratamiento medico	Cualitativa nominal	1. Liposomal 2. Complejo Lipídico 3. Desoxicolato 4. No especificada
Dosis de Anfotericina B	Cantidad de fármaco administrado de acuerdo a dosis ponderal (mg/kg/día)	Cuantitativa discreta	Gramos por kilogramo por día
Relación de dosis administrada con presentación de efectos adversos	Dosis de Anfotericina en mg/kg/día asociada a presentación de efectos adversos	Cualitativa nominal	1. 5 mg/kg/día 2. 4 mg/kg/día 3. 3 mg/kg/día 4. 1 mg/kg/día
Presentación de efectos adversos de acuerdo al tipo de Anfotericina B administrada	Tipo de Anfotericina administrada asociada a la presentación de efectos adversos	Cualitativa nominal	1. Liposomal 2. Complejo Lipídico 3. Desoxicolato 4. No especificada
Alteración de la función renal previa al uso de Anfotericina B	Función renal al inicio de tratamiento	Cualitativa nominal	1. Normal 2. Alterada
Asociación con medicamentos Nefrotóxicos o patologías que provocan alteración en la función renal	Encontrarse bajo tratamiento concomitante con fármacos con efecto nefrotóxico o patologías que puedan provocar una alteración en la función renal normal	Cualitativa nominal	1- Si 2. No

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD DE MEDIDA O CLASIFICACIÓN
Medicamentos Nefrotóxicos o patologías que pueden provocar alteración en la función renal	Fármacos o padecimientos que pueden provocar alteración en la función renal normal	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amikacina 2. Colestimetato 3. Furosemide 4. Gentamicina 5. Meropenem 6. Vancomicina 7. Linezolid 8. Hipertensión arterial 9. Tubulopatía
Presentación de alteración renal en pacientes tras administración de Anfotericina B	Alteración en niveles de creatinina sérica respecto a valor previo al tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Con alteración renal 2. Sin alteración renal
Presentación de Anemia en pacientes tras administración de Anfotericina B	Alteración en niveles de hemoglobina respecto a valor previo al tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Con anemia 2. Sin anemia
Presentación de Alteraciones electrolíticas en pacientes tras administración de Anfotericina B	Alteración en electrolitos séricos respecto a valor previo al tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Alteración electrolítica asociada a administración de Anfotericina	Electrolito sérico alterado como respuesta a administración de Anfotericina B	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Potasio 2. Calcio 3. Fósforo 4. Magnesio
Presentación de Hepatotoxicidad en pacientes tras administración de Anfotericina B	Alteración en bilirrubinas y enzimas hepáticas respecto a valor previo al tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sin hepatotoxicidad 2. Con hepatotoxicidad

ANEXO "C" CONSENTIMIENTO INFORMADO



HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO
SUBDIRECCIÓN DE CALIDAD



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN GENERAL

Pachuca de Soto, Hidalgo a: _____

DATOS DEL PACIENTE

Nombre: _____ **Num. Expediente:** _____ **Sexo:** _____
Fecha de Nacimiento: _____ **Edad Actual:** _____ **Derechohabiciencia:** SIN DERECHOHABIENCIA

DATOS DE CONSENTIMIENTO, AUTORIZACIÓN Y DECLARACIÓN

El (La) que suscribe Sr. (a) _____ en mi carácter de _____, manifiesto que el _____ me informó de manera clara, sencilla y completa sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de mi padecimiento en: _____

Razón por la cual es necesario que se me realice el(los) siguiente (s) procedimiento(s): _____

Los beneficios esperados son: _____

Los posibles riesgos o complicaciones, pueden ser: _____

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Durante el proceso de atención médica en esta Institución Hospitalaria puede ser atendida(o) por personal becario de licenciatura y de postgrado.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

Al firmar este consentimiento sin embargo, permite a los médicos disponer de sus registros para los comités Institucionales y Gubernamentales, si la información obtenida de este programa es publicada, no será identificado por nombre.

Nombre: _____
Parentesco: _____
Domicilio: _____
Identificación: _____

Firma del Paciente o Representante Legal

DATOS DE TESTIGOS

TESTIGO 1	TESTIGO 2
Nombre: _____ Domicilio: _____ Identificación: _____	Nombre: _____ Domicilio: _____ Identificación: _____
_____ Firma del Testigo 1	_____ Firma del Testigo 2

DECLARACIÓN DEL MÉDICO

He explicado al paciente o persona autorizada para otorgar el presente consentimiento, la naturaleza de la (s) condición (es) que presenta en la actualidad. Además le he informado, sobre los métodos de diagnóstico y tratamiento, explicando con un lenguaje común los beneficios esperados y los posibles riesgos o complicaciones que pudieran estar asociadas a este(os) procedimiento (s) el (la) paciente o su representante legal ha comprendido la explicación y ha consentido en su realización, en pleno uso de sus facultades.

Departamento o Servicio: _____
Nombre del Médico: _____
Fecha: _____

Firma del Médico

Código de autenticidad: a9ec664faed117260a415731cbb5243aeb29ea6d

CLUES: HGDIF000014 Carretera México-Pachuca Km. 82 C.P. 42080 Col. Venta Prieta, Pachuca, Hidalgo (771) 717 95 80, 713 95 98 HOJA: 1 de 2