



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla



Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N.
Departamento de Enseñanza e Investigación

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado: _____

Reacciones adversas de la Anzotericina B como tratamiento de enfermedades fúngicas en pacientes con VIH/SIDA en un hospital General

Con número de registro: _____

Del Dr. Sosa Rosales Adriana

Para la obtención del título de la Especialidad de Medicina Interna

Fecha: _____

Director de Tesis
Dr Christian Hernandez Leon
Dra Maria del Rocío Hernandez Morales

Nombre




Firma

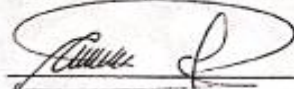
Co. Director de Tesis
Dr Juan Manuel Ramirez Sanchez.

Nombre



Firma

Se autoriza impresión de Tesis



DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: 01/Enero/2023

Antiguo Camino a Guadalupe Hidalgo 11350 Col. Agua Santa C. P. 72499
Puebla, Pue. Tel. 222 633 10 00 Ext. 245 y 247
salud@puebla.gob.mx | www.sa.puebla.gob.mx

DENUNCIAS E INCONFORMIDADES
800 466 37 86
PROINTEGRIDAD
prointegridad.puebla.gob.mx





BUAP

Facultad de Medicina de la BUAP

Hospital General Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”

“REACCIONES ADVERSAS DE LA ANFOTERICINA B COMO TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES FUNGICAS EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA EN UN HOSPITAL GENERAL “

Protocolo para obtener el Diploma de Especialidad en:

Medicina interna

Presenta:

Adriana Sosa Rosales

Directores de Tesis



Dra. María del Roció Hernández Morales

Especialidad Inmunología

Dr. Christian Hernández León

Especialidad Infectología

Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez

Investigador de ciencias médicas y Coordinador de Investigación.

H. Puebla de Z. enero de 2023

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de Tesis no permitirá agradecer a todos los que de una u otra forma se han involucrado en este proyecto

Agradezco a Dios por haberme ayudado y guiado en este recorrido en cada paso de esta investigación, facilitando y abriendo caminos

Mi familia y amigos por apoyarme siempre y llenarme de amor infinito que me dio la confianza de seguir adelante a pesar de titubear su apoyo y los valores inculcados de respeto, amistad, sinceridad, sencillez, responsabilidad me ayudaron a enfrentar las metas planeadas

A mis asesores de Tesis personas que admiro por su inteligencia, conocimientos, sencillez, dedicación a quienes les debo haber hecho posible este proyecto

Agradezco a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, y El Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro donde me he formado y recibido apoyo de todo tipo paciencia y enseñanza

ÍNDICE

	PÁGINA
I.- ANTECEDENTES	
A.- ANTECEDENTES GENERALES	10
B.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	15
II. JUSTIFICACIÓN	22
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
IV. OBJETIVOS	
A.- OBJETIVO GENERAL	24
B.- OBJETIVOS ESPECIFICOS	24
V.- MATERIAL Y MÉTODOS	
A.- DISEÑO DEL ESTUDIO	25
B.- UBICACIÓN ESPACIO –TEMPORAL	25
C.- ESTRATEGIA DE TRABAJO	
D.- MUESTREO	
E.- DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN	25
E.1.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	25
E.1.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO	
E.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	26
E.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
E.1.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	26
E.1.6. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO	26
E-1.7 TAMAÑO DE LA MUESTRA	
F.- DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	26
G.- MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	26
H.- TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	26
I.- ANÁLISIS DE DATOS	
VI. LOGÍSTICA	
VI.1. RECURSOS HUMANOS	27
VI.2. RECURSOS MATERIALES	27
VI.3. RECURSOS FINANCIEROS	27
VI.4. CRONOLOGÍA DE ACTIVIDADES	28
VI.5 GRÁFICA DE GANTT	31
VII. BIOÉTICA	32

VIII RESULTADOS	33
IX. BIBLIOGRAFÍA	50

ABREVIATURAS

SIDA:	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
OMS:	Organización mundial de la salud
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia adquirida
HIVM:	Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y micosis
H. Capsulatum:	Histoplasma Capsulatum
EEUU	Estados unidos de Norteamérica
NK:	Natural killer
IFN- γ	Interferón gamma
INF α :	Interferón alfa
IL2:	Interleucina 2
IL12:	Interleucina 12
C.Neoformans:	Criptococo neoformans
SNC:	Sistema nervioso central
Kg:	Kilogramo
AmB:	Anfotericina B
PCL:	Policaprolactona
PEG:	Polietililglicol
PSPE:	1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad
ROS	Especies reactivas de oxígeno

TABLAS

Tabla 1	Distribución por sexo
Tabla 2	Distribución por grupo de edad
Tabla 3	Distribución por escolaridad
Tabla 4	Distribución por religión y ocupación
Tabla 5	Distribución por nivel socioeconómico
Tabla 6	Días de estancia hospitalaria
Tabla 7	Detección de VIH, Hepatitis B, Hepatitis C
Tabla 8	Toxicomanías
Tabla 9	Síntomas
Tabla 10	Hemograma
Tabla 11	Indicadores de lesión renal aguda
Tabla 12	Colesterol
Tabla 13	Indicadores de lesión hepática aguda
Tabla 14	Sodio
Tabla 15	Cloro
Tabla 16	Potasio
Tabla 17	Calcio
Tabla 18	Fosforo
Tabla 19	Magnesio

RESUMEN

La incidencia de infecciones micóticas sistémicas se ha incrementado considerablemente debido fundamentalmente a la creciente población de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) en estadios avanzados de la enfermedad (SIDA). El objetivo del estudio es determinar las reacciones adversas a la anfotericina B (fármaco de elección para el tratamiento de la mayoría de las micosis sistémicas) en personas infectadas con el VIH hospitalizados en un Hospital de segundo nivel, para detectar las reacciones adversas evaluar la causalidad de la reacción adversa y para determinar la severidad de la reacción usando los rangos establecidos por la organización mundial de la salud (OMS).

La Anemia fue la reacción adversa más frecuente presentándose en el 94 % de los casos, la nefrotoxicidad en un al 81.9 % Los indicadores de lesión hepática aguda se presentaron en más del 75 % encontrando un importante porcentaje de fiebre en el 63,85 % y con respecto al desequilibrio hidroelectrolítico la distribución en la alteración de electrolitos fue, Potasio 76,5 % Fosforo 76.5% Magnesio 75.3% calcio 74,1 %, cloro 72 %sodio 21,7 %

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la función renal inicial y la nefrotoxicidad inducida por anfotericina B. La hipokalemia es el desequilibrio hidroelectrolítico que se presentan con mayor frecuencia y severidad en personas que viven con VIH (+).

Palabras Clave: Anfotericina B, Reacciones adversas, Nefrotoxicidad, VIH, Enfermedades micóticas

SUMARY

The incidence of systemic fungal infections has increased considerably, mainly due to the growing population of patients infected with the acquired immunodeficiency virus (HIV) in advanced stages of the disease (AIDS). The objective of the study is to determine the adverse reactions to amphotericin B (drug of choice for the treatment of most systemic mycoses) in HIV-infected patients hospitalized in a second level hospital, to detect adverse reactions and assess causality. of the adverse reaction and to determine the severity of the reaction using the ranges established by the World Health Organization (WHO).

Anemia was the most frequent adverse reaction occurring in 94% of cases, nephrotoxicity in 81.9%. Indicators of acute liver injury occurred in more than 75%, finding a significant percentage of fever in 63.85% with Regarding the hydroelectrolytic imbalance, the distribution in the electrolyte alteration was sodium 21.7%, chlorine 72%, Potassium 76.5%, calcium 74.1%, Phosphorus 76.5% Magnesium 75.3%

A statistically significant correlation was found between initial renal function and amphotericin B-induced nephrotoxicity. Hypokalemia is the hydroelectrolytic imbalance that occurs most frequently and severely in HIV (+) persons

Keywords: Amphotericin B, Adverse reactions, Nephrotoxicity, HIV, Fungal diseases

I- ANTECEDENTES

I.1 ANTECEDENTES GENERALES:

El VIH/SIDA es un problema de salud pública en el mundo, así también en México donde se ha observado una tendencia al incremento en el número de casos nuevos de infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y el síndrome de insuficiencia adquirida (SIDA) principalmente en los últimos 10 años

Desde la descripción original en 1981 de un grupo inusual de casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi en hombres previamente sanos que tiene relaciones sexuales con hombres se han logrado avances sustanciales en nuestra comprensión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La identificación de un retrovirus citopático en 1983 y el desarrollo de una prueba serológica de diagnóstico para el virus de la inmunodeficiencia humana en 1985 han servido como base para desarrollar mejoras en el diagnóstico.

Se estima que existían 34.2 millones de personas infectadas por VIH al año 2011, en comparación con 29.1 millones el año 2001. En el año 2011 se infectaron 2.5 millones de personas y murieron 1,7 millones, lo cual marca una reducción de 22% en contagio en comparación al año 2001 y 26% de reducción en muertes en comparación al año 2005. Sin embargo, estos números están marcados por una gran dispersión: África sub-sahariana es la zona más afectada, seguida por Europa del Este y el Caribe. ⁽¹⁾ La infección por VIH/SIDA es un problema de salud mundial, y para un país de medianos ingresos como el nuestro, es un problema de salud pública de gran impacto económico. La incidencia de infecciones oportunistas ha disminuido en las últimas décadas en todo el mundo; sin embargo, estas infecciones fueron responsables del 73% de los ingresos de pacientes con VIH/SIDA a los servicios de mediana/alta complejidad de las instituciones de salud. ⁽²⁾

- Las estadísticas mundiales estiman que de acuerdo al Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH / SIDA con corte a diciembre 2021
- 28,2 millones de personas que tenían acceso a la terapia antirretroviral al cierre de junio de 2021.
- 680.000 personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida en 2020.
- 79,3 millones de personas contrajeron la infección por el VIH desde el comienzo de la epidemia.
- 36,3 millones de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el sida desde el comienzo de la epidemia

En América Latina las personas que viven con VIH al 2019 son
2.1 millones nuevas infecciones por VIH, 100 000 más a los 15 años de edad, 100 000 más hasta los 14 años de edad
2300 muertes relacionadas con el SIDA en 2019
31 000 personas con acceso a tratamiento a 2019

Casos de VIH según año de notificación y de diagnóstico; durante el periodo 1983-2021 en Puebla
15.035, hombres 12,102- mujeres 2933

Los hongos pueden infectar a los humanos y causar diversas enfermedades, desde infecciones superficiales de la piel y las superficies mucosas hasta infecciones invasivas de los órganos internos. Si bien las infecciones superficiales son comunes y generalmente fáciles de curar, las infecciones invasivas tienen una tasa de incidencia mucho menor que las infecciones superficiales y causan enfermedades potencialmente mortales, particularmente en pacientes inmunocomprometidos con VIH / SIDA o enfermedades autoinmunes y en aquellos que reciben quimioterapia contra el cáncer, trasplante de órganos entre otros. Paradójicamente, la medicina moderna ha aumentado en gran medida el número de pacientes inmunodeprimidos que tienen un alto riesgo de infecciones invasivas. Los hongos patógenos humanos que causan infecciones invasivas matan aproximadamente a un millón y medio de personas cada año, lo que les da el nombre de asesinos ocultos. No obstante, la investigación sobre patógenos fúngicos humanos no ha progresado tanto como la investigación sobre otros patógenos microbianos, y el lento progreso en el campo ha obstaculizado el desarrollo de nuevos fármacos antimicóticos, así como técnicas para diagnosticar enfermedades fúngicas invasivas. ⁽³⁾

La infección avanzada por VIH continúa siendo un factor importante para las enfermedades fúngicas invasivas, a pesar de la ampliación global de las terapias antirretrovirales. La definición de la carga global de las enfermedades fúngicas presenta un desafío importante, ya que a menudo son de naturaleza insidiosa y existen desafíos intrínsecos en su diagnóstico, así como una falta global de capacidad para el diagnóstico de hongos. Las mejores estimaciones sugieren que hay hasta un millón de infecciones fúngicas invasivas por año relacionadas con el VIH-SIDA [principalmente criptococosis, Pneumocistosis, histoplasmosis y talaromicosis (anteriormente peniciliosis) entre otras, con la consiguiente mortalidad de hasta 500,000 por año. Esto coloca a las enfermedades fúngicas relacionadas con el VIH en casi el mismo nivel de mortalidad que otras enfermedades infecciosas importantes como la malaria y la tuberculosis. ⁽⁴⁾

Las micosis sistémicas más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos son Pneumocistosis, Criptococosis, Histoplasmosis, Candidiasis y Aspergilosis. Su incidencia se ha reducido en un 20-25% desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa hace más de dos décadas. La

Histoplasmosis y la Criptococosis son las principales causas de morbilidad en personas inmunocomprometidas debido a la infección por VIH, con una mortalidad global de 37.2 y 81.8% respectivamente. ⁽⁵⁾

Las infecciones fúngicas también se ven favorecidas por el síndrome inflamatorio de respuesta inmune, que se debe a una respuesta inflamatoria intensa y exacerbada asociada con la reconstitución inmune causada por la terapia antirretroviral altamente efectiva.

La carga viral y la institución de terapia antirretroviral altamente efectiva durante el primer mes de tratamiento, reduce las infecciones oportunistas, factores de riesgo fuertemente asociados con el síndrome inflamatorio de respuesta inmune. Se caracterizan por un deterioro clínico paradójico, cuando el paciente desarrolla un empeoramiento de la infección en tratamiento, o desarrolla nuevas infecciones oportunistas. ⁽⁶⁾ La incidencia real de las enfermedades fúngicas en personas que viven con VIH/ SIDA es desconocida pues se trata de enfermedades cuya notificación no es obligada y la mayor parte de los datos proviene de publicaciones o de la experiencia personal de expertos.

La escasez de publicaciones en el tema de infecciones micóticas y VIH-SIDA es un problema y debería de estar en vigilancia epidemiológica continua, por los sistemas de salud pues no tener ningún dato no significa que no exista, y las personas que viven con VIH/SIDA continúan falleciendo de una enfermedad tratable

El número de casos de infecciones fúngicas sistémicas ha ido en aumento directamente proporcional al incremento de personas con supresión inmunológica ya sea por enfermedades que atacan el sistema inmune como las afecciones por VIH /SIDA o por el uso de fármacos inmunosupresores en pacientes tales como los trasplantados de órganos .Puesto que en los últimos 30 años el fármaco de primera línea para infecciones fúngicas sistémicas ha sido la anfotericina B, pese a la gran cantidad de reacciones adversas que está puede producir , se le utiliza debido al gran riesgo de mortalidad que puede llegar si estas enfermedades fúngicas no se tratan a tiempo

La anfotericina B fue introducida en los años 50 aislada en 1995 de la cepa Actinomicetos *Streptomyces nodosus* provenientes del suelo en el país de Venezuela en la región de Rio Orinoco, es un útil fúngico lipofílico activo frente a las levaduras actúa a nivel de los esteroides que se hallan localizados en la pared celular del hongo así alteran su permeabilidad debido a la expulsión de iones sodio , potasio e hidrogeniones del hongo terminando en su muerte

La anfotericina B sigue siendo el fármaco de referencia para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, principalmente debido a su amplio espectro de acción. A pesar de su larga historia de uso como uno de los antifúngicos más potentes, la resistencia adquirida a la anfotericina B no es común. Sin embargo, la formulación convencional (desoxicolato de anfotericina B) se asocia con varios eventos adversos, incluida la relacionada con la toxicidad (por ejemplo, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos), así como la nefrotoxicidad, que puede provocar la muerte. ⁽⁷⁾

No es necesario monitorizar sus niveles séricos, se puede dar con seguridad en pacientes con daño hepático y no presenta riesgo de interacciones farmacológicas, salvo con otros fármacos que produzcan daño renal.

Se ha demostrado que es un fármaco bastante seguro, incluso en pacientes con la función renal alterada o en tratamiento con otros nefrotóxicos. La nefrotoxicidad no parece ser un factor limitante de la utilización de la anfotericina B deoxicolato en la práctica clínica. ⁽⁸⁾

Aun cuando se dispone de nuevos fármacos antimicóticos con mejores características farmacológicas, el pronóstico de los pacientes con infecciones fúngicas invasivas continúa siendo desalentador, debido al diagnóstico tardío y a la demora en el inicio del tratamiento antifúngico. Estas entidades tienen la capacidad de afectar diferentes órganos como pulmón, sistema nervioso central, vías respiratorias altas y bajas, piel, hígado y bazo, lo cual condiciona un compromiso grave en el paciente, que requiere por lo general manejo en unidades de cuidado intensivo y genera altos costos para el sistema de salud. ⁽⁹⁾

No debe impresionarnos que las reacciones adversas a los fármacos sean frecuentes. La mayoría de ellas son relativamente leves y muchas desaparecen cuando se suspende el fármaco, o se modifica la dosis. Algunas remiten paulatinamente cuando el cuerpo se va adaptando al fármaco. Sin embargo, otras reacciones adversas son más graves y de mayor duración.

En Estados Unidos de Norteamérica, entre el 3 y el 7% de las hospitalizaciones tienen como causa el tratamiento de reacciones adversas a los fármacos. De un 10 % a un 20% de las personas hospitalizadas producen reacciones adversas, y entre un 10% y un 20% de estas reacciones son graves.

Aunque no se sabe con certeza el número exacto de reacciones adversas a los medicamentos, representan claramente un problema de salud pública importante que a menudo se puede prevenir.

Tomando en cuenta la respuesta inmune normal tanto celulares como humorales que nos permiten el reconocimiento de lo propio y la eliminación de patógenos cuando estas respuestas son exageradas o se producen frente a sustancias normalmente inocuas gatillan enfermedades provocando mecanismo de hipersensibilidad

En este trabajo tomaremos en cuenta la hipersensibilidad tipo I de la clasificación de Gell y Coombs mediada por IgE, que durante la fase de sensibilización sintetiza IgE contra alérgenos la cual se unirá a sus receptores en la superficie de los mastocitos, alcanzando un nivel crítico por lo que la siguiente exposición al alérgeno, originará un entrecruzamiento de los receptores IgE que llevará a su desgranulación, sustancias liberadas durante este proceso y las responsables de los

signos y síntomas desencadenando el daño inmunológico y la sintomatología clínica ante la aplicación de anfotericina B

Las reacciones adversas de tipo A que son el resultado de un aumento en la acción farmacológica del medicamento, cuando se administra a la dosis terapéutica habitual incluyendo aquellos que no están directamente relacionados con la acción farmacológica deseada las cuales pueden ser predecibles, normalmente dosis – dependiente, con una alta morbilidad y baja mortalidad que responden a la reducción de las dosis

Las reacciones tipo B son aquellas que no se esperan de las conocidas acciones farmacológicas del fármaco las cuales no son predecibles, raramente son dosis – dependiente y tienen baja morbilidad y alta mortalidad respondiendo de forma favorable al retiro del fármaco

Criterios a incluir en la notificación

Medicamento(s) sospechoso(s) El nombre del medicamento(s) que se sospecha que ha provocado la reacción:

- La vía de administración.
- Dosis diaria, frecuencia de dosis y posología.
- Fechas de administración.
- Si se trata de una vacuna u otro medicamento biológico, el nombre de la marca comercial con la denominación completa y su número de lote y fecha de caducidad.

1.2.- ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:

La histoplasmosis es una infección fúngica endémica y oportunista descrita en personas que viven con infección por VIH, tanto la morbilidad como la mortalidad continúan siendo un problema de salud pública en ciertas áreas consideradas endémicas de Sudamérica, alcanzando una mortalidad entre 19% y 39%, principalmente en la forma clínica de histoplasmosis diseminada. Asimismo, el problema engloba la dificultad para la sospecha clínica, tratamientos previos empíricos como tuberculosis, diagnóstico tardío por la falta de laboratorios implementados, diagnóstico tardío de la infección por VIH, retraso en el inicio del tratamiento antifúngico y no disponibilidad de formulaciones lipídicas de anfotericina B. ⁽¹⁰⁾

La histoplasmosis es una enfermedad causada por *Histoplasma Capsulatum*, un hongo dimorfo, saprofítico, no encapsulado. Se transmite por inhalación de esporas en suelos ricos con nitrógeno orgánico contaminados por excremento de aves y murciélagos. La enfermedad cutánea es causada por dos variedades de este microorganismo: *H. Capsulatum* var. *Capsulatum* e *H. Capsulatum* var. *duboisii*. El primero es endémico de EE.UU. y América Latina; el segundo, menos común, de África Central. Es una infección oportunista frecuente en personas infectadas con VIH, que se presenta con un conteo de linfocitos T CD4 inferior a 250 células/mm³. ⁽¹¹⁾

El microorganismo crece en suelos húmedos y en climas templados. La presencia de excrementos de pájaros y murciélagos acelera la esporulación y las corrientes de aire dispersan los conidios distancias importantes. De esta forma, aumenta la exposición a los mismos en poblaciones distantes ⁴. Actualmente, la frecuente migración, el turismo y las actividades laborales hacen de esta enfermedad la micosis respiratoria más frecuente del mundo. ⁽¹²⁾

Se debe sospechar cuando hay recuentos de CD4 < 200 células/ul. Alrededor de la tercera semana de infección, pasa por pulmón, con la forma de levadura y cuando se ha diseminado en sangre, el hongo estimula a los linfocitos T. Estos activan a los macrófagos mediante la producción de citoquinas como IFN- γ , TNF- α , IL-2 e IL-12 y la estimulación de linfocitos CD4 y NK para generar granulomas epitelioides y así controlar la infección. En su ausencia, la infección no se controla y se disemina a otros órganos. Como infección oportunista, la histoplasmosis puede seguir dos cursos clínicos: pulmonar crónica o diseminada.

La forma diseminada puede a su vez dividirse en aguda, subaguda como en el caso de las personas que viven con VIH/ SIDA presentados en este trabajo, o crónica. La forma aguda es generalmente fatal y se presenta como una falla multiorgánica o shock séptico. La histoplasmosis diseminada subaguda, es la forma más frecuente en el SIDA, generalmente visceral, se asocia con astenia, pérdida de peso, adenomegalias, hepatoesplenomegalia, anemia o pancitopenia e insuficiencia renal que en algunos casos progresan a la cronicidad. Puede asociarse con manifestaciones respiratorias como disnea, tos e imágenes

con infiltrados intersticiales. La forma crónica se caracteriza por granulomas o úlceras generalmente localizados en mucosas. ⁽¹⁴⁾

La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) permite la amplificación de una pequeña parte de ADN, ya que es un proceso completamente enzimático realizado in vitro y presenta una gran especificidad y sensibilidad, debido a que es capaz de detectar estas biomoléculas a pesar de que exista una mínima cantidad de muestra a analizar

Criptococosis

La criptococosis es causada por dos variedades de un hongo encapsulado llamado *Cryptococcus Neoformans*: *C. Neoformans* var. *neoformans* y *C. neoformans* var. *Gatti*. El primero se presenta de manera frecuente en personas que viven con VIH / SIDA, siendo éste el factor predisponente en el 80% de los casos, mientras que el segundo afecta a personas inmunocompetentes. La infección ocurre en el 10% de las personas que viven con VIH/ SIDA, y un 90% de ellos presentará afectación del sistema nervioso central. Se transmite por inhalación de heces de palomas y gallinas, así como de tierra contaminada. ⁽¹¹⁾

La criptococosis es causa de neumonía en la mayoría de los casos, pero también se informan criptococosis diseminados por vía hematológica (10%) a otros órganos, principalmente al SNC. Es frecuente que cuando se diagnostica ya se encuentre diseminada y además se presenten datos de meningitis hasta en el 60-70% de los pacientes. La meningitis se inicia insidiosamente; hay disminución de la audición, alteración de las funciones mentales superiores, cefalea, fatiga, mareo, irritabilidad y/o alteraciones en la coordinación de movimientos. Otros órganos que pueden estar implicados son el riñón, el hígado y el tracto genitourinario. También puede haber afectación del sistema óseo. ⁽¹⁵⁾

Patogénesis

Después de inhalar *C. neoformans*, los macrófagos alveolares y las células dendríticas que patrullan el tejido pulmonar son el primer desafío inmunológico que enfrenta el hongo. Sin embargo, el *Cryptococcus* está particularmente bien adaptado para sobrevivir y replicarse dentro de los fagocitos.

Las propiedades fúngicas que permiten esta supervivencia son rasgos potencialmente accidentales desarrollados a partir de interacciones a largo plazo con la ameba del suelo. Los microbios engullidos por los fagocitos generalmente se destruyen mediante una serie de pasos que hacen que el fagosoma sea cada vez más inhóspito, en un proceso conocido como maduración del fagosoma.

Sin embargo, se cree que *C. neoformans* es capaz de modular sutilmente este proceso de maduración, lo que resulta en fagosomas neutralizados que permiten la proliferación intracelular. Los mecanismos involucrados en esta modulación son actualmente desconocidos. No obstante, la capacidad de los criptococos para sobrevivir dentro de los macrófagos tiene una gran influencia en la gravedad de la infección. ⁽²⁴⁾

Formas clínicas

Las levaduras y esporas inhaladas alcanzan los espacios alveolares. El desarrollo posterior de la enfermedad dependerá de la eficacia fagocítica de los macrófagos y de la respuesta inmune del hospedero. Las formas clínicas involucran los pulmones, el sistema nervioso central o las estructuras mucocutáneas, y también pueden diseminarse. La afectación pulmonar tiende a ser asintomática, inespecífica o similar a la tuberculosis aguda. La criptococosis del Sistema Nervioso Central es la forma clínica más común y se presenta como meningitis crónica, meningoencefalitis o granuloma criptocócico cerebral. La forma mucocutánea es el resultado de la propagación de la infección de otros focos en pacientes con enfermedad diseminada. Se presenta como pápulas y nódulos subcutáneos en la cara y el cuello, principalmente en personas que viven con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la etapa avanzada del SIDA. El diagnóstico puede ser desafiante dada la amplia gama de posibles lesiones. Los diagnósticos alternativos más comunes contemplados a nivel cutáneo son las infecciones por molusco contagioso y herpes. ⁽¹³⁾

Tratamiento

En general el tratamiento implica la infusión con anfotericina B en combinación con flucitosina o fluconazol en casos de afectación del SNC, seguido de consolidación y mantenimiento con fluconazol o itraconazol; generalmente hasta un año de duración del tratamiento. Para las infecciones que no son del SNC, el tratamiento se describe principalmente para las infecciones pulmonares e implica el tratamiento con azoles, como fluconazol o itraconazol. ⁽²²⁾

La terapia antimicótica estándar de oro para la meningitis criptocócica es la combinación de desoxicolato de anfotericina B (0.7–1.0 mg / kg por día) y flucitosina (100 mg / kg por día en cuatro dosis divididas) para las 2 semanas iniciales, seguidas de fluconazol (400–800 mg por día durante 8 semanas, y 200 mg por día a partir de entonces) durante un mínimo de 1 año y hasta la reconstitución inmune. La adición de flucitosina se asoció con una reducción del 40% en la mortalidad en comparación con desoxicolato de anfotericina B sola.

Se recomienda la rehidratación con solución salina y el reemplazo preventivo de potasio y magnesio para mitigar las toxicidades de desoxicolato de anfotericina, pero la anemia sigue siendo un problema importante donde la capacidad de transfusión es limitada. La anfotericina B liposómica a dosis de 3–6 mg/ kg por día es tan efectiva y mejor tolerada que desoxicolato de anfotericina B. ⁽²⁶⁾

En base a los resultados obtenidos y a estudios realizados en grupos homogéneos de personas que viven con VIH que fueron atendidos con dos esquemas terapéuticos divididos entre anfotericina B combinada con fluconazol y monoterapia de anfotericina B, se evidencian efectos similares, afianzando la hipótesis que postula que la terapia combinada presenta un mayor éxito al momento de tratar la

criptococosis en personas que viven con VIH, y que ayuda a reducir notablemente el desarrollo de complicaciones indeseadas, tomando en cuenta que la mayoría de los casos de infecciones criptocócicas se presenta en personas que viven con infección por VIH/SIDA o con inmunosupresión avanzada. ⁽²⁷⁾

Anfotericina B

La Anfotericina B (AmB) es un antifúngico de amplio espectro de acción, su actual administración se encuentra limitada por su toxicidad relacionada con su auto agregación al ser una molécula anfílica. El uso de micelas poliméricas constituye una alternativa promisoría como vehículo de AmB con toxicidad reducida. Sin embargo, los sistemas micelares reportados en la literatura muestran interacciones débiles con la AmB, originando bajos porcentajes de encapsulación y altas velocidades de liberación.

Los sistemas de entrega micelar bioinspirados para AmB basados en polietilenglicol (PEG), Policaprolactona (PCL) y 5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxan-2-ona (MCP), modificados con biomoléculas como colesterol, ácido oleico y 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE). La molécula de Anfotericina B (AmB) pertenece a la clase de antibióticos poliénicos. Es un producto natural de color amarillo a naranja que se extrae de cultivos de *Streptomyces nodosus* a escala industrial. La molécula de AmB consiste en una macro lactona β -glicosilada con un grupo micosamida en el carbono 19.

En las posiciones de los carbonos 13 y 17, esta macro lactona tiene un anillo hemiacetal. La presencia de un grupo carboxilo en el C 16 y un grupo amino en el anillo de micosamida determina el carácter anfotérico de esta molécula. El carácter anfílico de la AmB se explica por poseer siete enlaces dobles conjugados en conformación trans, responsables de su carácter hidrofóbico y cinco grupos hidroxilo del carbono 3 al 11 que le confieren hidrofiliidad. Dado su carácter anfílico, la AmB tiende a agregarse a concentraciones superiores a $0.1\mu\text{M}$. Este proceso es espontáneo y presenta un comportamiento micelar similar al observado para surfactantes, en donde los agregados coexisten con la forma monomérica de la sustancia

La anfotericina B es un medicamento que salva vidas en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas graves, con una eficacia efectiva de hasta el 60% después de la administración intravenosa. Debido a su poderosa actividad, la anfotericina B sigue siendo el antifúngico más utilizado en los hospitales a pesar del desarrollo de una serie de nuevos agentes antimicóticos. Sin embargo, anfotericina B no se recomienda como la primera opción para el tratamiento de personas que viven con infecciones fúngicas progresivas y potencialmente mortales. Esto es probable debido a la nefrotoxicidad dependiente de la dosis asociada con las formulaciones parenterales de anfotericina B. ⁽²⁸⁾

A pesar de casi medio siglo de investigación sobre el modo de acción de anfotericina B, este tema parece estar abierto y es objeto de estudios intensivos llevados a cabo en varios laboratorios. Según un modelo generalmente aceptado, la anfotericina B se asocia a sí misma en el entorno de la membrana lipídica en una estructura similar a los poros (en realidad, dos estructuras compatibles y alineadas, una en cada monocapa lipídica que forma la membrana lipídica bicapa). Estas estructuras pueden actuar como canales transmembrana que afectan el transporte fisiológico de iones que conducen a la muerte celular. (29)

En los últimos años, el arsenal terapéutico para tratar las enfermedades fúngicas invasivas se ha expandido considerablemente, y la anfotericina B deoxicolato ha sido reemplazada progresivamente por alternativas más nuevas y más seguras, incluidas las formulaciones lipídicas de anfotericina B: La Anfotericina B liposomal, de dispersión coloidal y complejo lipídico de anfotericina B. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B han demostrado una eficacia igual o superior en comparación con su compuesto parental, en diferentes escenarios clínicos. Sin embargo, pocos estudios han comparado directamente las formulaciones lipídicas, en términos de la frecuencia de toxicidad orgánica. En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego fundamental, Wingard y sus colegas compararon el perfil de seguridad de anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B. La frecuencia de nefrotoxicidad fue notablemente menor en el brazo anfotericina B liposomal. Recientemente se publicó un metaanálisis sobre el tema, con el objetivo de determinar si había alguna diferencia entre las formulaciones lipídicas de anfotericina B, con respecto al daño renal. Este estudio agregó controversia al tema, al concluir que las dos formulaciones de lípidos, anfotericina B liposomal y complejo lipídico de anfotericina B tenían la misma frecuencia de nefrotoxicidad. (30)

Farmacocinética

Su absorción es gastrointestinal de Anfotericina B y, en consecuencia, su biodisponibilidad es mínima. Algunos datos detallados sobre el metabolismo de Anfotericina B aún no se conocen por completo. Incluso después de 40 años de uso clínico, el régimen de dosificación de Anfotericina B deoxicolato aún no está completamente definido, con una infusión diaria de 2 a 6 horas indicada por el fabricante. Cuando se administra Anfotericina B deoxicolato y entra al torrente sanguíneo, el desoxicolato se separa fácilmente de la Anfotericina B. Las moléculas de Anfotericina B se unen a las lipoproteínas plasmáticas (por encima del 95%), divididas entre HDL y LDL. Inicialmente, una proporción se une al HDL, con una compensación posterior para el LDL a través de la acción de la proteína de transferencia de colesterol esterificada o la proteína de transferencia de lípidos. La mayor parte de la droga abandona la circulación sistémica y se desplaza hacia el hígado y otros órganos. Las concentraciones de Anfotericina B en áreas inflamadas, como el peritoneo, la pleura y las articulaciones son aproximadamente dos tercios del nivel sérico. La Anfotericina B penetra poco en las meninges en su estado normal o con inflamación, así como en el

cerebro, la saliva, las secreciones bronquiales, el humor vítreo, el líquido amniótico, los músculos y los huesos.

Aproximadamente el 20-30% de Anfotericina B se metaboliza en el hígado y se excreta con bilis en las heces. Alrededor del 2-5% de Anfotericina B encontrada en la orina el resto no ha sido metabolizado y permanece biológicamente activo. Bekersky et al. encontraron que hasta dos tercios de Anfotericina B deoxicolato se excretan sin cambios en la orina (20.6%) y las heces (42.5%), lo que sugiere que no existe un metabolismo farmacológico extenso. ⁽³¹⁾

Reacciones adversas

Los eventos adversos más comunes incluyen nefrotoxicidad, hipokalemia, hipomagnesemia, anemia, reacciones febriles y flebitis química. Un estudio observacional de Kenia informó nefrotoxicidad en 59%, hipokalemia en 93% e hipomagnesemia en 80% de 70 pacientes con meningitis criptocócica tratados con Anfotericina B deoxicolato. En entornos de ensayos clínicos con regímenes estandarizados de rehidratación y suplementación de electrolitos, el 10% de los pacientes aún desarrollan nefrotoxicidad y el 6% desarrollan hipokalemia. ⁽³²⁾

La nefrotoxicidad de Anfotericina B deoxicolato resulta de una disminución del flujo sanguíneo renal que resulta en una tasa de filtración glomerular reducida y toxicidad tubular renal directa, causando pérdidas de potasio y magnesio. La nefrotoxicidad es acumulativa y dependiente de la dosis, aunque reversible y se reduce mediante la precarga con solución salina, hidratación adecuada y reemplazo de electrolitos. La anemia se debe principalmente a la inhibición de la producción de eritropoyetina renal, aunque se ha informado de hemólisis. ⁽³³⁾

Mecanismos de toxicidad

La toxicidad aguda está relacionada principalmente a la infusión y se da como resultado de la producción de citoquinas proinflamatorias. Se presenta por lo menos en la mitad de los pacientes. Los síntomas principales son náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, alteraciones en la presión arterial e hipoxia. Otra reacción adversa importante es la hipokalemia secundaria a pérdida citoplasmática de potasio, lo que aumenta el riesgo de arritmias cardíacas. La hipokalemia se produce en relación a la lesión de la membrana.

Esta lesión, medida en ensayos de hemólisis in vitro, es más frecuente con la formulación de dispersión coloidal, seguida de aquella en complejo lipídico. Se requieren concentraciones 1,000 veces mayores de anfotericina B liposomal para producir el mismo nivel de daño celular. También puede producir cardiotoxicidad con dosis superiores al rango terapéutico, que se manifiesta como arritmias ventriculares y bradicardia, lo cual se ha observado incluso con anfotericina B liposomal. ⁽³⁴⁾

La hipoxia y la isquemia en las células del túbulo endotelial y epitelial conducen a un aumento de los mediadores inflamatorios y a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Los ROS están representados por el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxil. fisiológicamente, los ROS se forman continuamente como producto del metabolismo celular y actúan como captadores de enzimas antioxidantes endógenas como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa. El mecanismo de nefrotoxicidad de la anfotericina B conduce a una producción excesiva de ROS y a una reducción de la capacidad antioxidante, lo que lleva a un predominio de radicales libres que estimulan la peroxidación lipídica en la membrana celular, proteínas y oxidación del ADN, caracterizando el proceso de lesión oxidativa y muerte celular. ⁽³⁵⁾

II.- JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, la cantidad de personas que viven con infecciones fúngicas invasivas aumentó de manera significativa. La anfotericina B continúa siendo la terapia de primera elección para las infecciones fúngicas invasivas, debido a su amplio espectro de acción y a que la resistencia a esta es rara. No obstante, la anfotericina B convencional está vinculada con diversos efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser letales.

En lo que respecta a la prevención de las reacciones adversas asociadas con la anfotericina B, el uso de premedicación o aporte complementario para evitar la aparición de reacciones adversas no sería eficaz. El control terapéutico para la identificación rápida de reacciones adversas sería insuficiente para prevenirlos; de hecho, puede ocurrir nefrotoxicidad a pesar del control adecuado del tratamiento. Además, diversas normas no recomiendan el uso de la anfotericina B convencional. La reacción adversa más temida de la anfotericina B sería la nefrotoxicidad, ya que puede ser mortal y podría aparecer aun después de finalizado el tratamiento. Algunas recomendaciones de expertos recomiendan la infusión continua durante 24 horas con el fin de disminuir la nefrotoxicidad del fármaco

El propósito e importancia de este estudio es valorar la frecuencia, repercusión, características clínicas y epidemiológicas de las personas que viven con VIH / SIDA que fueron tratados con anfotericina B y desarrollaron complicaciones durante el periodo de Enero 2019 a Diciembre 2021 en el Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro en el servicio de infectología ya que la información local sobre este tipo de reacciones adversas es relativamente escasa, se realizó este estudio para correlacionar las cifras estadísticas en dicha institución, con el fin de enfocarse a la prevención y disminución de su frecuencia

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones fúngicas sistémicas se han convertido en un problema en incremento en personas que viven con VIH/SIDA. Los agentes involucrados, dependiendo del tipo de paciente, incluyen histoplasmosis y criptococosis. Una infección fúngica sistémica en esta población es grave, por lo que requiere un tratamiento oportuno y eficaz para combatirla. En las últimas tres décadas, el agente de elección para iniciar el tratamiento de la mayoría de las micosis sistémicas ha sido la anfotericina B deoxicolato, la que a pesar de las reacciones adversas descritas en la literatura mundial, continúa teniendo una alta tasa de efectividad, no obstante, sigue siendo un fármaco socorrido por su amplio espectro hacia levaduras y hongos filamentosos, a pesar de su perfil de toxicidad conocido, el que es posible de ser monitorizado a un costo relativamente bajo

La administración de anfotericina B deoxicolato se puede asociar a reacciones adversas inmediatas, tales como fiebre, calosfríos, náuseas, vómitos, cefalea, shock anafiláctico, arritmias y falla hepática, pero también reacciones adversas que se presentan después de administraciones repetidas del medicamento, incluyendo en estas últimas hipokalemia, hipomagnesemia y toxicidad medular. Sin embargo, la toxicidad más preocupante y en la cual se ha centrado la mayoría de los estudios sigue siendo la nefrotoxicidad importante en el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas.

En nuestra institución no se ha realizado un estudio en el cual se haya determinado las reacciones adversas por anfotericina B, por lo que se propuso averiguar cómo se utiliza, que reacciones adversas se observan, el desenlace bioquímico en un grupo de personas que vive con VIH/SIDA, se planteó realizar un estudio retrospectivo descriptivo con el universo de personas que viven con VIH hospitalizados en el servicio de infectología con tratamiento de anfotericina B por enfermedades fúngicas sistémicas. se realizaron las respectivas variables de investigación con el propósito de interpretar y determinar cuáles fueron las reacciones adversas de este tipo de pacientes independientemente del resultado al tratamiento al que cada individuo llegó

Pregunta:

¿CUALES SON LAS REACCIONES ADVERSAS DE LA ANFOTERICINA B EN ENFERMEDADES FUNGICAS EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA DEL HOSPITAL GENERAL DR EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO DEL PERIODO COMPRENDIDO ENERO 2019 A DICIEMBRE 2021?

IV.- OBJETIVOS

IV.1.- OBJETIVO GENERAL:

IDENTIFICAR LAS REACCIONES ADVERSAS DE LA ANFOTERICINA B EN ENFERMEDADES FUNGICAS EN PERSONAS QUE VIVE CON VIH/SIDA DEL HOSPITAL GENERAL DR EDUARDO VAZQUEZ NAVARRO DEL PERIODO COMPRENDIDO ENERO 2019 A DICIEMBRE 2021

IV.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

DESCRIBIR LA FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS DE LA ANFOTERICINA B EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES FÚNGICAS EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA

IDENTIFICAR LAS REACCIONES ADVERSAS DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO 1-A ASOCIADAS A ANFOTERICINA B EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES FÚNGICAS EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/ SIDA

ANALIZAR LA TRASENDENCIA BIOQUIMICA DE USO DE ANFOTERICINA B EN PERSONAS QUE VIVEN CON VIH /SIDA DEL HOSPITAL DR. EDUARDO VÁZQUEZ NAVARRO

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

V.1. TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo, Descriptivo, Transversal.

5.A- CARACTERÍSTICAS O DISEÑO DEL ESTUDIO:

Por el objetivo del estudio:	Observacional.
Por la medición del evento en el tiempo:	Trasversal.
Por el momento de la medición del evento:	Retrospectivo
Por la ubicación de la población de estudio:	Unicéntrico
Por el tipo de población:	Homodémico
Por el propósito del estudio:	Descriptivo

5.B. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:

Tiempo: en el periodo de Enero de 2019 a Diciembre de 2021.

Espacio: Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro". Servicio Infectología

5.C. ESTRATEGIA DE TRABAJO:

Se selecciono la población en estudio en función de los criterios de inclusión

5.C.1.-

Se conformo la muestra de expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedades fúngicas que recibieron tratamiento con anfotericina B y que tuvieron reacciones adversas por su administración.

5.C.2.-

Se recopilo la información recolectada en una hoja de datos de las variables en estudio.

Se realizo análisis estadístico para la determinación de resultados.

5.C.3 MUESTREO:

5.C.4. DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN.

La unidad de población del presente estudio estará conformada de expedientes de pacientes con micosis en personas que viven con VIH/SIDA que recibieron anfotericina B.

5.C.5. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se seleccionará de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

5.C.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO.

5.C.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las personas con diagnóstico de enfermedades fúngicas y VIH/SIDA que recibieron tratamiento con anfotericina b y presentaron reacciones adversas.

Pacientes con expediente clínico completo.

Pacientes de ambos sexos, adultos hospitalizados en el servicio de infectología del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro enero 2019 a diciembre 2021.

V.C.8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Expedientes de Pacientes que presentaron errores de medicación

Expedientes de pacientes que presentaron reacciones adversas a más de 1 fármaco

V.C.9 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Expedientes de pacientes que presentaron reacción adversa durante su internamiento a otro fármaco

V.C.10 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.

El muestreo será por conveniencia

V.C.11 ESTRATEGIA DE MUESTREO

El tamaño de la muestra se calculará con la fórmula de población finita, con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, la fórmula se muestra a continuación:

Tamaño de Muestra para estudios epidemiológicos:

Fórmula para el cálculo de muestra con una prevalencia del 93%

$$T^2 \times p(1-P) \frac{1.96^2 \times 0.93(1-0.93)}{0.05^2} = 100 \text{ pacientes}$$

(m²)

0.05²

Tamaño de Muestra: 100 expedientes de pacientes que cumplan los criterios de inclusión

VI.- LOGISTICA

Análisis Estadístico:

Estadística descriptiva: promedios, desviación estándar, porcentajes, frecuencias

VI.1 RECURSOS HUMANOS:

a) El responsable de esta investigación. Un asesor experto y Un asesor metodológico.

B) Asesores: experto y metodológico, médicos Titulares del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro

VI.2 RECURSOS MATERIALES:

- a) Plumas, lápices, hojas
- b) Computadora y equipo de impresión
- c) Expedientes clínicos

VI.3- RECURSOS FINANCIEROS:

Los gastos del presente estudio serán propios de la tesista

VI.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	escala	Medición
Histoplasmosis	<p>Infección pulmonar y / o en SNC causada por el hongo Histoplasma.</p> <p>En las personas con inmunodeficiencia, como la causada por el VIH, la histoplasmosis puede propagarse a otras partes del cuerpo, incluso al cerebro o al tubo gastrointestinal.</p>	<p>Información obtenida de las Historias Clínicas</p>	Cualitativa	Nominal	Sí/no
Criptococosis	<p>La criptococosis es una infección pulmonar o generalizada que se adquiere a través de la inhalación de tierra contaminada con las levaduras encapsuladas Cryptococcus neoformans Por C. Gatti. Los síntomas que produce son los de la neumonía, la meningitis o el compromiso de la piel, los huesos o las vísceras.</p>	<p>Información obtenida de las Historias clínicas</p>	Cualitativa	Nominal	Sí/no
Edad	<p>Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha en que fue su última atención médica</p>	<p>Información obtenida de las Historias clínicas, que permite agrupar al paciente según edad cronológica.</p>	Numérica	De razón	En años cumplidos

Sexo	Condición orgánica que distingue a los pacientes según sexo masculino o femenino.	Información obtenida de las Historias clínicas, que permite diferenciar a los pacientes según sexo. Para términos de categorización, se asigna valores: 2=Mujeres 1=Varones.	Cualitativa	Nominal	Masculino/femenino
Desequilibrio hidroelectrolítico	Son alteraciones del contenido de agua o electrolitos en el cuerpo humano cuando la cantidad de estas sustancias baja o aumenta considerando Potasio, Magnesio, Calcio	Información obtenida de historias clínicas y estudios paraclínicos que muestren valores fuera de rangos normales	Numérica	Nominal	Si/ No
Termorregulación (fiebre)	Evento fisiológico dependiente de temperatura desarrollada por reacciones bioquímicas	Información obtenida del registro diario de enfermería asociado a alzas terminas durante el tiempo de administración del fármaco	Numérica	Nominal	Si/no

Lesión renal aguda	Se define como la disminución en la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurada en horas o días quienes desempeñan un papel imprescindible en la regulación del medio interno manteniendo el equilibrio electrolítico y la volemia en unos márgenes muy estrechos	Información obtenida de historias clínicas y paraclínicos de acuerdo a valores fuera de rangos normales	Numérico	Nominal	Si/No
Anemia	Afección en la cual se carece de glóbulos rojos sanos para transportar un nivel adecuado de oxígeno a los tejidos del cuerpo	Información obtenida de historias clínicas y paraclínicos de acuerdo a valores fuera de rangos normales	Numérico	Nominal	Si/No
Nivel socioeconómico	Medida total económica y sociológica que combina la preparación laboral y social individual o familiar en relación a otras personas basada en ingresos educación y empleo	Información obtenida de fichas de trabajo social documentando nivel socioeconómico	Numérico	Nominal	Alto Media alto Media Media baja Baja alta Baja baja

VI.1 – GRAFICA DE GRANT:

	2019				2021			
	Dic, Ene, Feb, marzo, abril, May.				Jun, Jul, agosto, Sep., Oct, Nov Dic, Enero			
Elaboración Y aceptación de protocolo	XX	XX						
Recolección de información				XX				
Organización de información							XX	
Análisis de información								XX
Procesamiento de información								XX
Elaboración de documento preliminar							XX	XX
Presentación final.								XX

VII. BIOÉTICA

Se tendrá confidencialidad en el manejo de los datos y se respetarán los principios establecidos por la Ley General de Salud.

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México, promulgada en 1986, y las convenciones de Helsinki y Tokio respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio.

VIII.- RESULTADOS

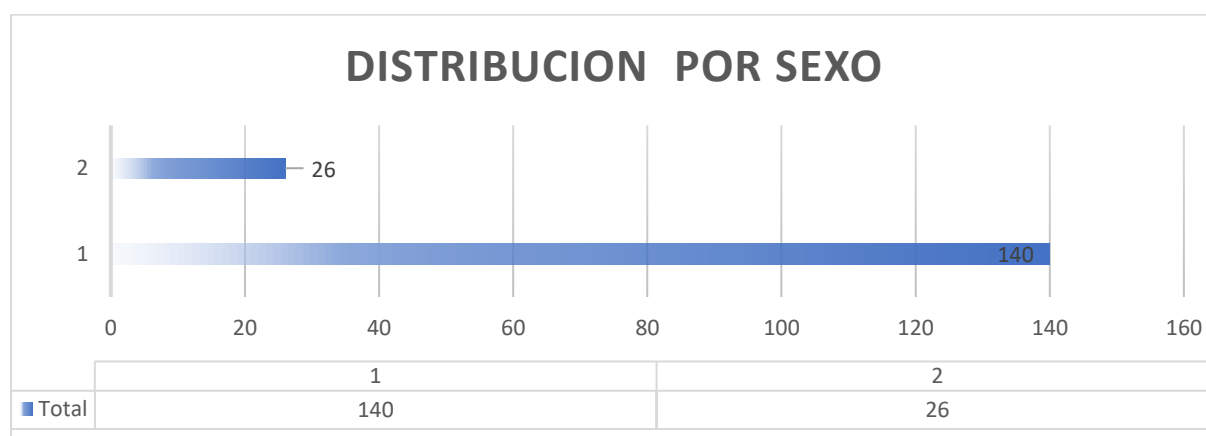
En el presente estudio se llevó a cabo el análisis de personas que viven con VIH, hospitalizados en el servicio de infectología del Hospital Dr. Eduardo Vázquez Navarro encontrando resultados similares a los reportados en otros estudios describiéndose de la siguiente manera

Se analizó la información de 166 pacientes, de los cuales el 84.3% (140) eran hombres y el 15.7% (26) eran mujeres (Tabla 1).

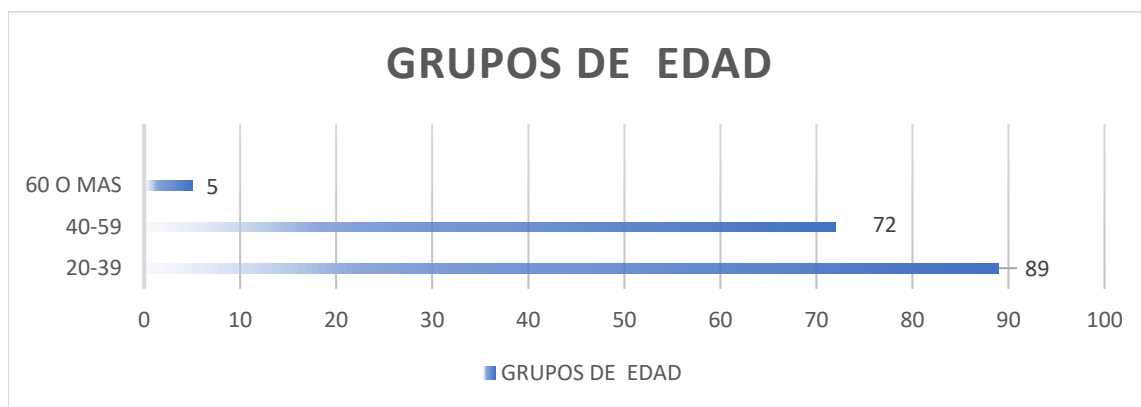
Tabla 1. Sexo de los pacientes.

	n	%	
Sexo	Hombre	140	84.3
	Mujer	26	15.7
Total	166	100.0	

n: conteo, %: porcentaje.



La edad mínima fue de 20 años, la edad máxima fue de 75 años, la media de la edad fue de 39.8 años con una desviación estándar de 10.8 años; el grupo de edad más frecuente fue el de 20 a 39 años con el 53.6% (89) de los casos, seguido del grupo de 40 a 59 años con el 43.4% (72) siendo que la menor frecuencia se presentó en el grupo de 60 años o más con el 3.0% (5) de los casos (Tabla 2).

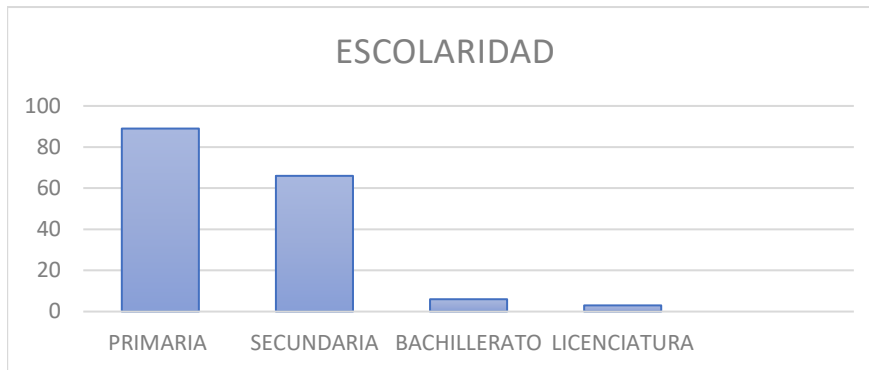


		n	%
Grupos de edad*	20 a 39 años	89	53.6
	40 a 59 años	72	43.4
	60 años o más	5	3.0
Total		166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

* *Mínimo=20, máximo=75, media=39.8, desviación estándar=10.8*

Del total de la muestra la escolaridad más frecuente fue primaria con el 54.3% (89) de los pacientes seguida de secundaria con el 40.2% (66) de los casos, no se reportaron pacientes con posgrado. Respecto al estado civil el más frecuente fue la unión libre con el 59.6% (99) de los casos seguido de los solteros con el 30.1% (50) (Tabla 3).



		n	%
Escolaridad	Primaria	89	54.3
	Secundaria	66	40.2
	Bachillerato	6	3.7
	Licenciatura	3	1.8
Estado civil	Soltero	50	30.1
	Casado	17	10.2
	Unión libre	99	59.6
	Total	166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

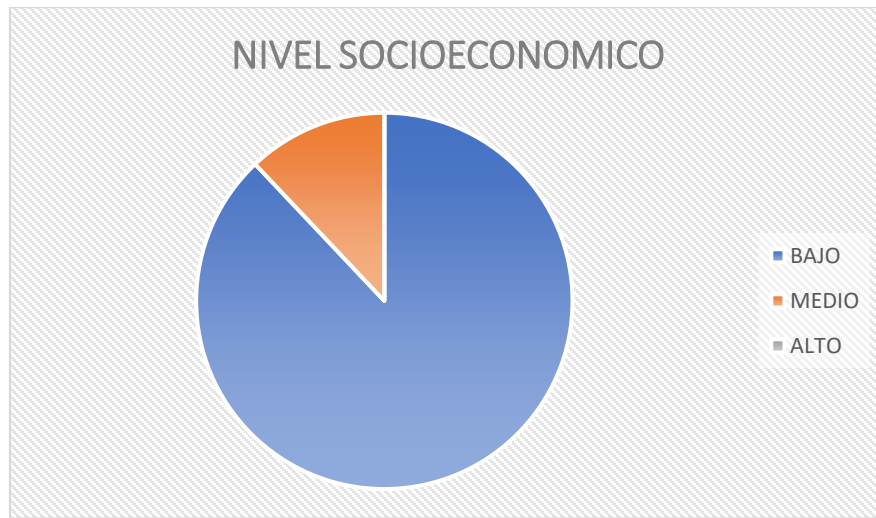
Del total de la muestra el 74.1% (123) de los pacientes se reportaron como creyentes mientras que el 21.7% (36) eran católicos, no se presentaron pacientes cristianos. El 89.2% (148) de los pacientes se encontraban desempleados (Tabla 4).

Tabla 4. Religión y ocupación de los pacientes.

		n	%
Religión	Católico	36	21.7
	Testigo de Jehová	7	4.2
	Cristiano	0	0.0
	Creyente	123	74.1
Ocupación	Desempleado	148	89.2
	Empleado	18	10.8
	Total	166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

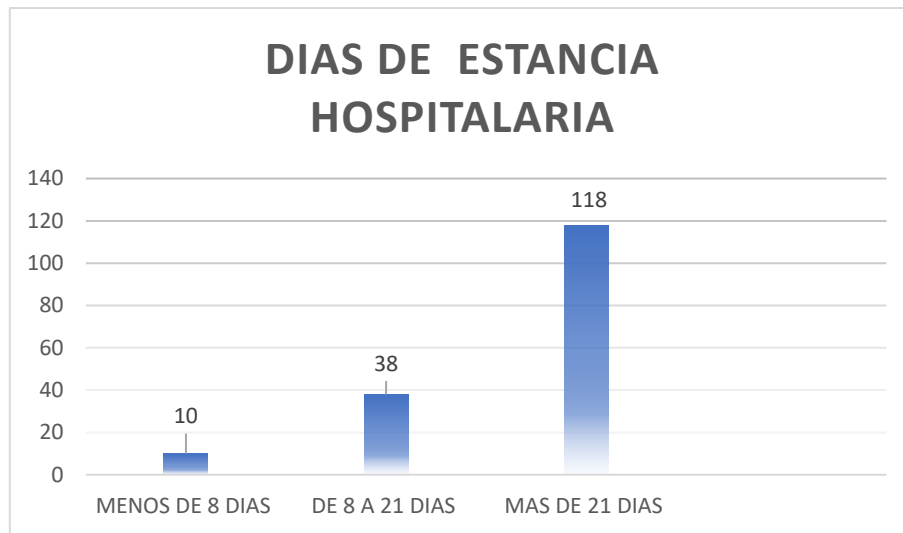
Con base a la revisión de fichas técnicas de trabajo social el 88.0% (146) de los pacientes se encontraban en el nivel socioeconómico bajo, no se reportaron casos de pacientes en el nivel socioeconómico alto (Tabla 5).



		n	%
Nivel socioeconómico	Bajo	146	88.0
	Medio	20	12.0
	Alto	0	0.0
Total		166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

Durante la hospitalización la estancia hospitalaria mínima fue de 2 días, la máxima fue de 54 días, la media fue de 27.5 días con una desviación estándar de 11.7 días, además, el 71.1% (118) de los pacientes tuvo una estancia hospitalaria mayor a los 21 días (Tabla 6).



		n	%
Estancia hospitalaria*	< 8 días	10	6.0
	8 a 21 días	38	22.9
	> 21 días	118	71.1
	Total	166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

* Mínimo=2, máximo=54, media=27.5, desviación estándar=11.7

Del total de la muestra el 58.4% (97) de las personas que viven VIH se diagnosticaron en esta hospitalización mientras que el 41.6% (69) de los pacientes se clasificaron como personas que viven con VIH previamente diagnosticada a esta hospitalización. La hepatitis B fue positiva para el 9.0% (15) de los pacientes y la hepatitis C fue positiva para el 4.8% (8) de los pacientes (Tabla 7).

Tabla 7. Detección de VIH en esta hospitalización, toxicomanías, hepatitis B y C de los pacientes.

		n	%
Detección de VIH	Diagnosticada en esta hospitalización	97	58.4
	Previamente diagnosticada	69	41.6
Hepatitis B	Positivo	15	9.0
	Negativo/No realizado	151	91.0
Hepatitis C	Positivo	8	4.8
	Negativo	158	95.2
Total		166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

Como dato adjunto encontrado en las historias clínicas se mencionan las toxicomanías que fueron positivas para el 43.3% (72) de los pacientes (Tabla 8).

Tabla 8. Toxicomanías de los pacientes.

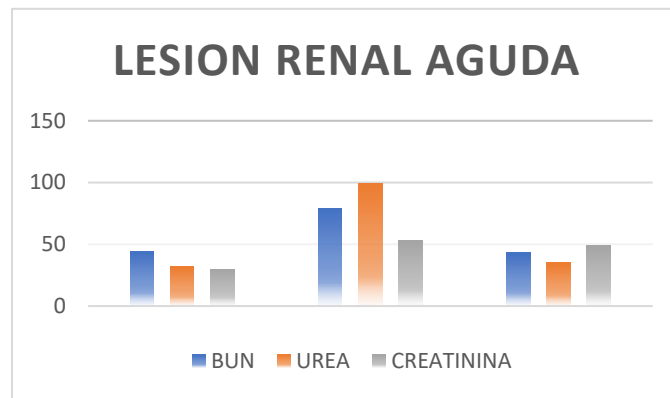
		N	%
Toxicomanías	Positivas	72	43.4
	Negativas	94	56.6
Total		166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

N: conteo, %: porcentaje.

Respecto a los indicadores de lesión renal aguda, los valores de BUN fueron mayores a 20 en el 73.5% (122) de los pacientes. Los valores de urea mayores a 44 se presentaron en el 80.7% (134) de los pacientes

mientras que los valores de creatinina (Figura 2) fueron mayores a 1.2 en el 81.9% (136) de los pacientes siendo en este último indicador en el que se presentó el mayor porcentaje de alteraciones lo que representa nefrotoxicidad secundaria a la administración de anfotericina B (Tabla 11).



		n	%
BUN	7-20	44	26.5
	21-30	79	47.6
	31-60	43	25.9
Urea	14.0-44.0	32	19.3
	45.0-80.0	99	59.6
	81.0-120.0	35	21.1
Creatinina	0.50-1.2	30	18.1
	1.3-2.1	53	31.9
	2.2-3.1	49	29.5
	Más de 5	34	20.5
Total		166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

Respecto a los indicadores del hemograma se observó que los niveles de hemoglobina (Figura 1) las alteraciones se encontraron en el 94% (156) de los pacientes siendo este último el indicador que presentó un mayor porcentaje de alteraciones (Tabla 10). Sin embargo cabe mencionar que las condiciones

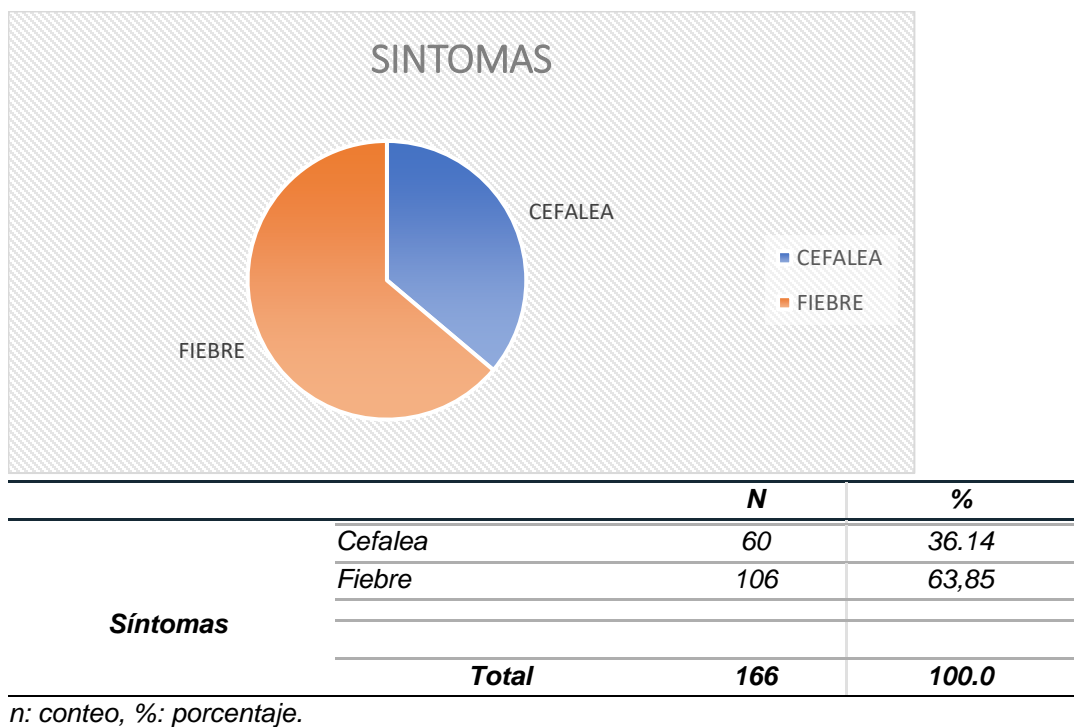
basales de los paciente se encontró fuera de rangos normales incluso antes de la administración de Anfotericina B por lo que el sesgo en los resultados no es valorable

Tabla 10. Indicadores del hemograma.

		n	%
Hemoglobina	15-12 (Normal)	10	6.0
	12-10	45	27.1
	10-8	59	35.5
	7-6	37	22.3
	Menor de 6	15	9.0
	Total	166	100.0

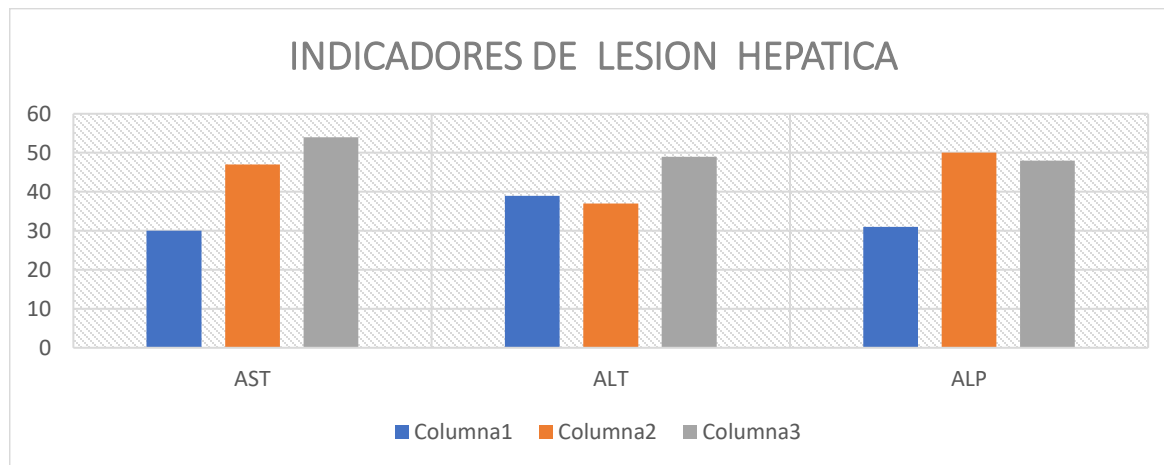
n: conteo, %: porcentaje.

Con respecto a los síntomas presentados por la velocidad infusión durante y posterior a su administración El síntoma más frecuente fue la fiebre en un 63,85 % (106), seguido de la cefalea con el 36,14 % (60) (Tabla 9).



Para los indicadores de lesión hepática se observó la presencia de alteraciones en más del 75% de los pacientes, en el caso de AST (Figura 3) las alteraciones se presentaron en el 81.9% (136) de los pacientes, siendo el indicador con mayor porcentaje de alteraciones, mientras que para ALT las alteraciones se presentaron en el 76.5% (127) de los pacientes y para ALP las alteraciones se observaron en el 81.3%

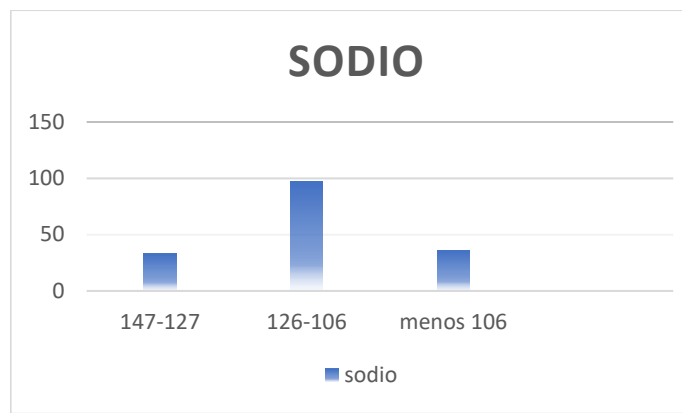
(135) de los casos (Tabla 13). Valores que disminuyeron de forma paulatina posterior al terminado del tratamiento



		n	%
AST	10.0-42.0	30	18.1
	42.1-60.1	47	28.3
	61.0-80.1	54	32.5
	Más de 80	35	21.1
ALT	5.0-40.0	39	23.5
	40.1-60.0	37	22.3
	60.1-80.0	49	29.5
	Más de 80	41	24.7
ALP	32.0-92.0	31	18.7
	92.1-120.0	50	30.1
	120.1-160.0	48	28.9
	Más de 160.1	37	22.3
Total		166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

En cuanto a los indicadores de desequilibrio hidroelectrolítico, se encontraron alteraciones en menos del 50% para todos los indicadores, en el caso del sodio las alteraciones se presentaron en el 21,7% (36) de los pacientes, siendo que este indicador fue el que presentó mayor porcentaje de alteración (Tabla 14, Figura 4).



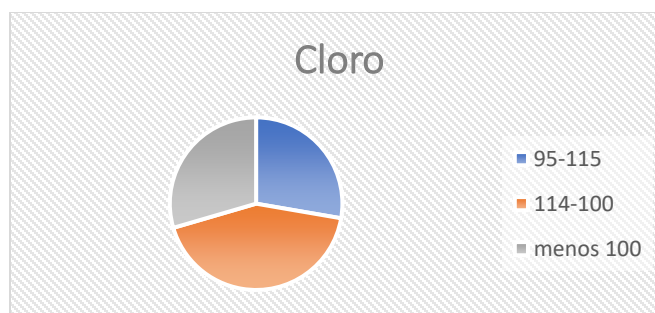
		n	%
Sodio	147-127	33	19,8
	126-106	97	58,4
	Menos de 105	36	21,7
	Total	166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

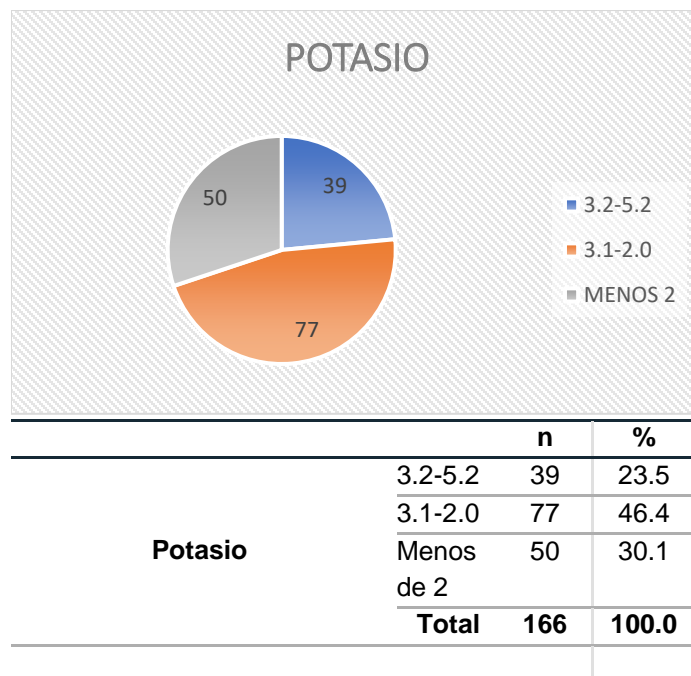
Las alteraciones con respecto a los valores fuera de rangos normales de cloro se presentaron en el 72.3% (120) de los pacientes (Tabla 15).

		n	%
Cloro	95-115	46	27.7
	114-100	71	42.8
	Menos de 100	49	29.5
	Total	166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

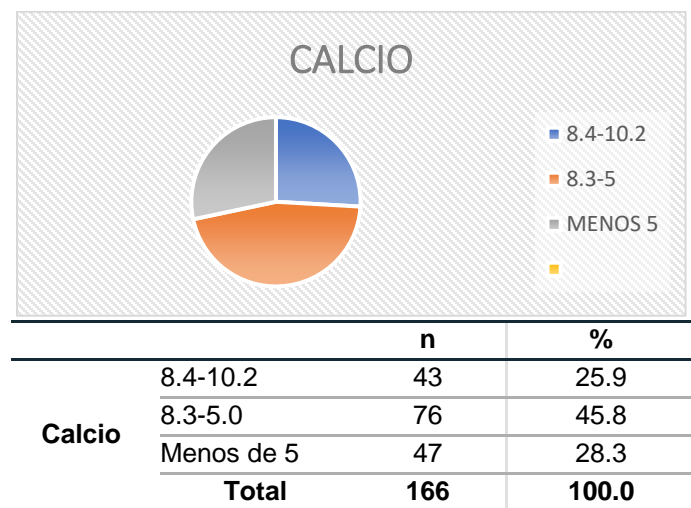


Con respecto a los valores alterados de potasio, se presentó un 76.5% (127) de pacientes (Tabla 16). Presentándose en determinantes moderados a graves que pueden ocasionar sintomatología cardíaca, neuromuscular y renal por lo que se requirió de reposiciones a requerimientos en agudo en cada aplicación, así como de aporte permanente en soluciones de base



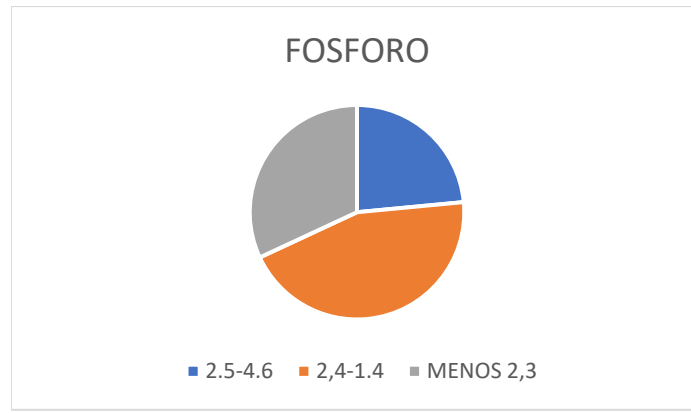
n: conteo, %: porcentaje.

Los valores fuera de rango respecto al calcio corregido por albumina el 74.1% (123) de los pacientes presentaron alteraciones, indicador de desnutrición que no se ve afectado con la administración de anfotericina B (Tabla 17).



n: conteo, %: porcentaje.

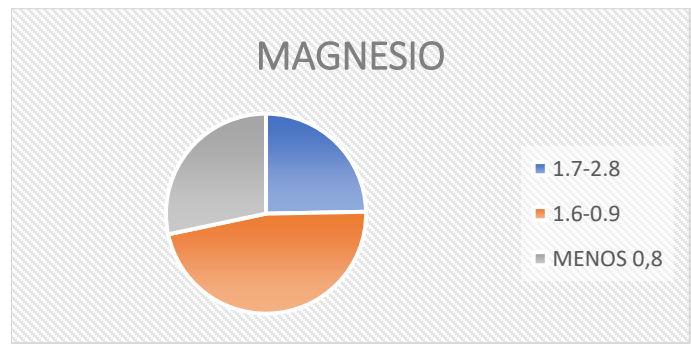
Las alteraciones en los niveles de fósforo el porcentaje fue de 76.5% (127) mismas que no tienen correlación con la administración de anfotericina B (Tabla 18).



	n	%	
Fósforo	2.5-4.6	39	23.5
	2.4-1.4	74	44.6
	Menos de 2.3	53	31.9
	Total	166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

Finalmente, los valores fuera de rango normal para el magnesio el porcentaje de alteraciones fue de 75.3% (125) (Tabla 19). manifestándose como debilidades generalizadas y nauseas en este porcentaje de paciente s



	n	%	
Magnesio	1.7-2.8	41	24.7
	1.6-0.9	78	47.0
	Menos de 0.8	47	28.3
	Total	166	100.0

n: conteo, %: porcentaje.

DISCUSION

En el presente estudio se encontró que, de las 166 personas que viven con el VIH, con diagnóstico de micosis sistémica, el 94 % recibió tratamiento con anfotericina B; estos resultados difieren a lo reportado en 2012 por Bayona et al. quienes encontraron que, el 77,4% de las micosis sistémicas fueron tratadas con anfotericina B, y por Quinteros et al. quienes, en 2014, reportaron que, el 76,8% de los pacientes infectados con VIH recibió tratamiento con anfotericina B

En el presente estudio se encontró que, el 95,2% presentó alguna reacción adversa generada por anfotericina B, estos resultados son similares a lo reportado en 2014 por Quinteros et al. quienes encontraron que, el 93,2% de los pacientes de su estudio presentó alguna reacción adversa generada por anfotericina B; pero difiere a lo reportado en 2014 por Barrientos y Arias, quienes encontraron cifras de 86,4% de reacciones adversas generadas por anfotericina B.

En este estudio se demostró que la Anemia y la lesión renal aguda se presenta con mayor prevalencia en personas portadoras de VIH / SIDA, misma que se ha demostrado en otras publicaciones a pesar de seguir las recomendaciones del fabricante para su administración, y los aportes a soluciones de requerimientos basales

En el presente estudio, el primer lugar de las reacciones adversas más frecuente fueron las hematológicas generadas por anfotericina B, (91%), de las cuales la anemia con 94 % fue la reacción adversa a medicamentos más frecuente y la leucopenia con 3,8 % fue la menos frecuente; estos resultados son similares a los reportados en 2012 por Bayona et al. quienes encontraron que, el 13,7% presentó reacciones secundarias hematológicas, siendo la anemia (84.9 %) la RAM hematológica más frecuente, seguido por leucopenia (3,4%); también son similares los reportados en 2013 por García et al. quienes encontraron que, las reacciones adversas hematológicas atribuidas a anfotericina B, fueron 13,6%, de las cuales, anemia representó 5,1%, trombocitopenia 4,8% y leucopenia 3,7%; también son similares los reportados en 2014 por Yen Kaisek et al. quienes encontraron que, el 9,6% presentó RAM hematológicas: 5,8% presentó anemia hipocrómica, 2,1% presentó leucopenia y 1,7% plaquetopenia. Sin embargo tenemos que tomar en cuenta que la población de estudio se encontraba en valores basales por debajo de parámetros normales por lo que el sesgo en la información podría ser variable con respecto a los estudios previamente mencionados

Respecto a los indicadores de lesión renal generadas por anfotericina B, fueron la segunda reacción adversa a medicamentos más frecuente (73.5 %) en el presente estudio, de las cuales tanto la Creatinina > 1,5 m/dL como el Potasio sérico < 3,5 mEq/L tuvieron frecuencia similar (81.9 % y 76.5 %, respectivamente); estos resultados difieren a los reportados en 2014 por Cabral et al. quienes encontraron que las reacciones adversas renales tuvieron 73.5 % de incidencia, hipokalemia 76.5 % y la hipercreatinemia con 81.9 % fue la segunda reacción adversa a medicamentos; también difieren de los reportados en 2012 por Bayona et al, que reportaron 33,8% de RAMS renales, siendo la hipokalemia

(16,9%) la RAM renal más frecuente; y la creatinina sérica incrementada (16,9%); también difieren de los reportados en 2014 por Yen Kaisek et al. quienes encontraron que, el 24,1% de pacientes desarrolló nefrotoxicidad, siendo hipokalemia (17,4%).

En el presente estudio se encontró que, las reacciones adversas generadas por anfotericina B las hepáticas con 77.7 %, de las cuales las transaminasas TGO/TGP > 40 UI/L, fueron las más frecuentes (19,9%) y la reacción adversa hepática menos frecuente generada anfotericina B fue la elevación de ALT en un 76.5 % de todos los casos del presente estudio; estos resultados son similares a lo reportado en 2013 por García et al. quienes encontraron que, las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes atribuidas a anfotericina B fueron las hepáticas 32,4%: transaminitis 21,6% y nivel altos de fosfatasa 10,8%; también son similares los resultados reportados por Cabral et al. quienes encontraron reacciones adversas a medicamentos hepáticas 28,4% siendo la transaminitis a predominio de TGP la más frecuente con 21,6%, y los reportados por Bayona et al. quienes reportaron que, el 28,6% presentó reacciones adversas a medicamentos hepáticas, siendo la transaminitis (15,3%) la más frecuente, seguido por tiempo incrementado de protrombina (10,2%).

En el presente estudio, las reacciones adversas neurológicas generadas por anfotericina B, fueron la cuarta RAM más frecuente (59 %), de las cuales la cefalea con 30,7 % fue la reacción adversa a medicamento más frecuente y la fiebre en el 28,3 % fue la menos frecuente; estos resultados, son similares a los reportados en 2012 por Bayona et al, quienes encontraron 6,3% de RAM neurológicas generadas por anfotericina B, siendo confusión mental y cefalea (3,4% y 1,9%) fueron las más frecuentes; Los resultados del presente estudio difieren de los reportados en 2014 por Cabral et al, quienes encontraron 9,6% de RAM neurológicas: 5,8% cefalea , 3,6% desorientación y 0,4% convulsiones; también difieren con lo reportado en 2013 por García et al quienes encontraron 9,4% de reacciones adversas a medicamentosa neurológicas 39 tributarias de anfotericina B: desorientación 4,9%, alucinaciones 3,1% y convulsiones 1,2%. generada por la infusión de anfotericina B; estos resultados difieren de los reportados en 2013 por Mesía y Rese, quienes encontraron que el 57,6% de los pacientes presentaron RAM generados por la infusión intravenosa de anfotericina B: náuseas 27,6%, vómito 13,5%, fiebre 9,4% y mareo 7,2%; sin embargo nuestros resultados son similares a los reportados en 2012 por Restrepo et al. quienes encontraron 67,5% de pacientes con RAM relacionadas con la infusión de anfotericina B: fiebre 11,8%; náuseas 27,4%; escalofríos 19,6% y vómito en el 8,7% de los sujetos de estudio. (15)

Se deberá de tomar en cuenta que el 58,7 % de la población en estudio fue diagnosticada de primera vez en esta hospitalización, debutando con manifestaciones de enfermedades fúngicas lo que advirtió un deterioro generalizado en las personas que viven con VIH de esta muestra , las condiciones de estado nutricional basal eran precarias y no se pudieron determinar en esta

investigación, los niveles del hemograma se encontraron con valores fuera de rangos normales desde su estado basal y posterior descenso a la administración de Anfotericina B ocasionando aumento en la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos lo que ensombreció el pronóstico. Cabe mencionar que derivado del estado basal a su ingreso las personas que formaron parte de este estudio presentaron otras comorbilidades asociadas a enfermedades fúngicas tales como asociación de coinfecciones, desnutrición calórico proteica, miopatías del enfermo crítico, postración prolongada y estados de choque lo que aumento el riesgo de presentar reacciones adversas derivado del uso de diferentes fármacos, así como de apoyo de inotrópicos y en ocasiones de trasfusión de hemoderivados lo que genera sesgos en los resultados del presente estudio

Se prescribió el fármaco con dosis adecuadas según el peso de las personas que viven con VIH y con una velocidad de infusión adecuada. Se priorizo un manejo general, el cual incluye suspender el fármaco causante siempre que la condición clínica del paciente lo permitió, se ajustaron dosis de medicaciones, se manejaron electrolitos con reposiciones en agudo de Potasio y Magnesio electrolitos que presentaron cambios significativos durante su administración, así como el aporte a soluciones de base y manejo interdisciplinario con el equipo de nutrición enteral parenteral de acuerdo a los requerimientos de cada paciente

Los participantes presentaron función renal previa normal, quienes desarrollaron lesión renal aguda posterior al uso de anfotericina B desoxicolato presentándose en el 80.7 % de la muestra, como reacción secundaria sugerido por hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con el tiempo transcurrido tras la administración y posterior recuperación de la función renal de las personas que viven con VIH una vez terminado el tratamiento independientemente del desenlace de su enfermedad

CONCLUSIONES

1. El 63,7% de las personas que viven con el VIH, tuvo diagnóstico de micosis sistémica 94.6 % de todos los casos del presente estudio.

2. El 98,9% de las personas que viven con el VIH recibió tratamiento con anfotericina B, para el tratamiento de micosis sistémica y el 1,1% de todos los casos no recibió tratamiento con anfotericina B o su administración fue interrumpida por el fallecimiento de los pacientes

3. El 95,2% de las personas que viven con el VIH, con diagnóstico de micosis sistémica que recibió tratamiento con anfotericina B, presentó alguna reacción adversa generada por anfotericina B, mientras que, el 4,6% no presentó reacción adversa alguna.

4. El 94 %de Las personas que viven con el VIH, con diagnóstico de micosis sistémica que recibió tratamiento con anfotericina B, presentó alguna reacción adversa generada por la infusión de anfotericina B, mientras que, el 6 % no presentó reacción adversa generada por la infusión a anfotericina B.

5. Las reacciones adversas a medicamentos hepáticas generada por anfotericina B, con 37,1% fueron las más frecuentes, de las cuales los niveles de transaminasas AST /ALT en más de 40 UI/L, fueron las más frecuentes (81.9 %); las reacciones adversas renales, fueron la segunda RAM más frecuente con 81.9 %, de las cuales, tanto la Creatinina > 1,5 mg/dL como el Potasio sérico < 3,5 mEq/L tuvieron casi similar frecuencia (81.9 % y 30,1 %, respectivamente); las reacciones adversas hematológicas, fueron la tercera RAM más frecuente con 94 %, siendo la anemia con 93.9 % fue la RAM hematológica más frecuente; las reacciones adversas neurológicas fueron la cuarta RAM más frecuente con 59% siendo la cefalea con 30.7 % la RAM neurológica más frecuente

6. De las RAM generada por la infusión de anfotericina B, la fiebre con el 28,3 % fueron la RAM más frecuentes; pero el 6 % de los pacientes no presentó ninguna RAM generada por la infusión de anfotericina B; la RAM generada por la infusión de anfotericina B menos frecuente fue el vómito con 4,9% de todos los casos de este estudio, sin embargo se tendrá que considerar que la cefalea es un signo que se presento como bandera roja para neuroinfeccion por lo que no se descarta sea un dato de hipertensión intracraneana no asociada a la administración de anfotericina B

RECOMENDACIONES

Que se realicen otros trabajos de investigación similar en el Hospital General Dr. Eduardo Vázquez Navarro a fin de comparar los resultados y al mismo tiempo evaluar, analizar y tomar decisiones, respecto a la frecuencia de las reacciones adversas atribuidas tanto a la anfotericina B persé, como al procedimiento de la infusión de este medicamento, de tal manera que, permita plantear la utilización de otras alternativas de tratamiento.

Que, el presente estudio, sea un estímulo, para desarrollar nuevos proyectos relacionados con reacciones adversas a medicamentos atribuidos a otros fármacos, que también generan no sólo un mayor riesgo de morbimortalidad, sino también, un mayor costo del tratamiento.

Se requiere de manejo interdisciplinario por parte de las áreas de nutrición, epidemiología, e infectología para mejorar las condiciones basales al ingreso al servicio de infectología, así como la identificación temprana de enfermedades fúngicas y comorbilidades asociadas que ensombrecen el pronóstico de morbi - mortalidad de este grupo

La forma liposomal, que en diversos estudios ha demostrado menor nefrotoxicidad, debido a su alto costo sigue siendo relegada a segunda línea en América Latina. El liposoma de la anfotericina B liposomal evita que se metabolice el fármaco antes de llegar al tejido diana, y así se libera de forma gradual según se disocia del liposoma. Por este mecanismo hay menor cantidad de fármaco libre y, con ello, menor toxicidad de estos compuestos por lo que se debería de tomar en cuenta integrar al cuadro básico de medicamentos de esta unidad para mejorar las condiciones generales de las personas que viven con VIH

Considerar el uso con mayor frecuencia de soluciones lisosomales que presentan menores alteraciones metabólicas y bioquímicas así como aumento de la sobrevivencia de personas que viven con VIH / SIDA

. IX.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Navarrete C, Ortega R, et al. Manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por VIH/SIDA. *Rev. chil. infectol* 2015; 32(Suppl.1):57-71
- 2.- Agudelo S, Murcia F, et al. Infecciones oportunistas en pacientes con VIH en el hospital universitario de Neiva, Colombia. 2007-2012. *Infectio* 2015; 19(2):52-59
- 3.- Kim J. Human fungal pathogens: Why should we learn? *Journal of Microbiology* 2016; 54(3):145–148
- 4.- Armstrong D, Bicanic T, et al. AIDS-Related Mycoses: Current Progress in the Field and Future Priorities. *Trends Microbiol* 2017; 25(6):428-430
- 5.- Arias D, Alzate J, et al. Cryptococcal fungemia and probable histoplasmosis in a patient infected with HIV. Case report. *BMC Infectious Diseases* 2018; 18:704
- 6.- Almeida F, Serra L, et al. Multiple opportunistic fungal infections in an individual with severe HIV disease: A case report. *Rev Iberoam Micol* 2016; 33(2):118-121
- 7.- Steimbach L, Tonin F, et al. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations—A systematic review and meta-analysis. *Mycoses* 2016; 1–9
- 8.- González M, Mariño C, et al. Análisis de la utilización de anfotericina B liposomal. *Rev Iberoam Micol.* 2014; 31(2):109–113
- 9.- Rey D, Bernal L, et al. Infección fúngica invasiva en pacientes inmunosuprimidos atendidos en un hospital de tercer nivel. *Revista Colombiana de Neumología* 2016; 28(1):10-16
- 10.- Pérez G, Maquera J, et al. Histoplasmosis diseminada e infección por VIH: serie de casos en un hospital peruano. *Rev chilena Infectol* 2017; 34(4):365-369
- 11.- Garza R, González S, et al. Manifestaciones cutáneas del VIH. *Gaceta Médica de México.* 2014; 150(Suppl 2):194-221
- 12.- Francini B, Cánepa M, et al. Histoplasmosis diseminada. Una infección oportunista en pacientes con infección por VIH. Experiencia en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas, 2011-2017. *Rev chilena Infectol* 2018; 35(6):671-679
- 13.- Carrasco J, Navarrete C, et al. Cutaneous involvement in the Deep Mycoses: A Review. Part II----Systemic Mycoses. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(10):816-822
- 14.- López V, Blanzari M, et al. HISTOPLASMOSIS DISEMINADA SUBAGUDA EN PACIENTES VIH. *Revista de la Facultad de Ciencias Mèdicas* 2015; 72(3):175-179
- 15.- Rodríguez C, Arenas R, et al. Micosis sistémicas en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(1):5-17
- 16.- Landaeta M, Colella M, et al. Presentaciones atípicas de histoplasmosis. *Acta Médica Colombiana* 2015; 40(3):254-259

- 17.- Ruiz A, Vicenti C, et al. Formas de presentación de la histoplasmosis en pacientes con SIDA. *Rev. Inst. Med. Trop.* 2014; 4(1):28-33
- 18.- López A, Arechavala A, et al. HISTOPLASMOSIS DISEMINADA EN PACIENTES HIV/SIDA. BUENOS AIRES, 2009-2014. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2016; 76:332-337
- 19.- Azar M, Hage C. Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2017; 55(6):1612-1620
- 20.- Vaca E, Martínez G, et al. Diagnóstico molecular de histoplasmosis diseminada en pacientes cubanos con sida. *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 2014; 66(1):120-131
- 21.- Guarner J. Human Immunodeficiency Virus and fungal infections. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34(4):325-331
- 22.- Asif S, Bennett J, et al. A Unique Case of Cryptococcus and Histoplasmosis Co-infection in an HIVnegative Male on Chronic Steroid Therapy. *Cureus* 2019; 11(5): e4654
- 23.- Chastain D, Henao A, et al. Opportunistic Invasive Mycoses in AIDS: Cryptococcosis, Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, and Talaromycosis. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19:36
- 24.- Taylor L, May R. New weapons in the Cryptococcus infection toolkit. *Current Opinion in Microbiology* 2016; 34:67–74
- 25.- Corti M, Boschi A, et al. CRIPTOCOCOSIS E HISTOPLASMOSIS DISEMINADAS Y SIMULTÁNEAS COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE SIDA. *Rev Patol Trop* 2013; 42(4):459-467
- 26.- Limper A, Adenis A, et al. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(11): e334-e343
- 27.- Velástegui M, Valero N, et al. Monoterapia VS terapia combinada de Criptococosis en pacientes con VIH: Una experiencia para analizar. *Pol Con* 2019; 4(7):271-287
- 28.- Liu M, Chen M, et al. Design of amphotericin B oral formulation for antifungal therapy. *Drug Deliv*, 2017; 24(1):1–9
- 29.- Starzyk J, Gruszecki M, et al. Self-Association of Amphotericin B: Spontaneous Formation of Molecular Structures Responsible for the Toxic Side Effects of the Antibiotic. *J. Phys. Chem. B* 2014; 118:13821–13832
- 30.- Falci D, da Rosa F, et al. Comparison of nephrotoxicity associated to different lipid formulations of amphotericin B: a real-life study. *Mycoses* 2015; 58(2):104-112
- 31.- Rodrigues D, Comarú A. Anfotericina B: uma revisão sobre suas diferentes formulações, efeitos adversos e toxicidade. *Clin Biomed Res* 2015; 35(2):65-82
- 32.- Meiring S, Fortuin M, et al. Prevalence and Hospital Management of Amphotericin B Deoxycholate-Related Toxicities during Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis in South Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(7): e0004865
- 33.- Bicanic T, Bottomley C, et al. Toxicity of Amphotericin B Deoxycholate-Based Induction Therapy in Patients with HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:7224–7231

34.- Botero M, Puentes M, et al. Formas lipídicas de anfotericina. Rev Chilena Infectol 2014; 31(5):518-527

35.- Schlottfeldt F, Fernandes S, et al. Prevention of amphotericin B nephrotoxicity through use of phytotherapeutic medication. Rev Esc Enferm USP 2015; 49(Esp):73-78

35.- Mittal, J., Ponce, M. G., Gendlina, I., & Nosanchuk, J. D. (2018). *Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. Current Topics in Microbiology and Immunology*. doi:10.1007/82_2018_114

36.- Histoplasma Capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis Jamie Mittal, Maria G. Ponce, Inessa Gendlina and Joshua D. Nosanchuk

37.- Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas en un hospital universitario en Chile Roxanna Quinteros A., Alberto Fica C., Nancy Abusada A., Lorena Muñoz C., Catalina Novoa M. y Carlos Gallardo A.

38.- Denis G. Relevancia de los criterios EORTC para el diagnóstico de la Aspergilosis Invasiva en Pacientes Infeccionados con VIH, y tendencias de supervivencia en un Periodo de 20 años en Francia. Clin Infect Dis. 2015;(p 46:183).

39.- Catalán M. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y Farmacocinética. Rev Iberoam Micol. 2015.

40.- Calderon C. Nefrotoxicidad inducida por medicamentos. Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander. 2017;; p. (8) 45-51.

41.- Schaffner E. La administración de anfotericina B en infusión en 24 horas comparada con la administración en 4 horas reduce la nefrotoxicidad y otros efectos adversos sin disminuir la eficacia. Elsevier. 2015;; p. 15.

42.- Cox G. Manifestaciones Clínicas y diagnóstico de la meningoencefalitis por Cryptococcus neoformas en pacientes VIH. www.uptodate.com. 2017;; p. 134 - 146.

43.- Fortún J. Formas clínicas y tratamiento de la aspergilosis. Elsevier. 2012; 3(34-46).