



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

11237



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

60

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

*Infusión Rápida de Anfotericina B, en Pacientes Pediátricos con diagnóstico de Candidiasis Sistémica en las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Infantil del Estado de Sonora*

T E S I S

Que para obtener el grado de Especialidad en Pediatría

Presenta:

2907/11

*Dra. Nelida García Flores*

Hermosillo, Sonora, Febrero del 2006.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

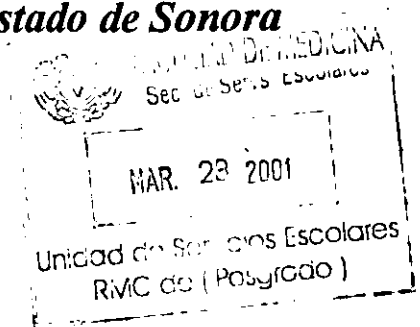
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

***Infusión Rápida de Anfotericina B, en Pacientes Pediátricos con diagnóstico de Candidiasis Sistémica en las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital Infantil del Estado de Sonora***



**TESIS**

**Que para obtener el Grado de Especialidad en Pediatría  
Presenta:**

***Dra. Nelida García Flores***

**Dr. Ramiro García Alvarez  
Profesor Titular y Director de  
Enseñanza, Capacitación e Investigación**



**ENSEÑANZA**

**Dr. Carlos Arturo Ramirez Rodriguez  
ASESOR**

**Dr. Norberto Sotelo Cruz  
Director General del Hospital  
del Estado de Sonora.**

Hermosillo, Sonora, Febrero del 2000.

## RESUMEN

**Introducción.** La participación de origen micótico en el desarrollo de infecciones nosocomiales se ha incrementado en un 6 a 10.4% en los últimos años y con ello el empleo de anfotericina B, se ha visto más favorecido, nosotros realizamos un estudio sobre los beneficios de la administración rápida (en una hora) de anfotericina B.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 13 pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos del Hospital, diagnóstico de candidiasis sistémica que recibieron tratamiento a base de anfotericina B. Se formaron 2 grupos: Grupo A (infusión de 6 horas) y Grupo B (infusión de una hora). A todos los pacientes se les tomaron los vitales durante y al final de la infusión. Así como, controles de laboratorio y la presencia de manifestaciones clínicas al momento de la infusión.

**Resultados.** Encontramos que el sexo predominante fue el masculino en un 53.8% y el femenino en el 46.2%. La edad promedio en el grupo A fue de 62.2% días y grupo B de 3 años. La estancia intrahospitalaria fue de 46.5 días en promedio con inicio de tratamiento a partir de la tercera semana de hospitalizados, en ambos grupos. El síntoma principal asociado fue la hipertermia, seguido de hipokalemia, predominó en el grupo B, además de la presencia de anemia. Las pruebas de funcionamiento hepático (TGO) mostró incremento en el grupo A, el grupo B, se mantuvo dentro de límites normales. Las pruebas de función renal también se encontraron elevadas, mostrándose dentro de límite normales, con respecto a la basal y predominando en el grupo A.

**Conclusiones.** En base a los resultados en nuestro estudio encontramos que la administración de anfotericina B, en un tiempo menor (una hora); nos ofrece mayores riesgos que los ya conocidos; por lo que deberemos considerar la posibilidad de su empleo en un tiempo menor (una hora); en pacientes con candidiasis sistémica.

# INDICE

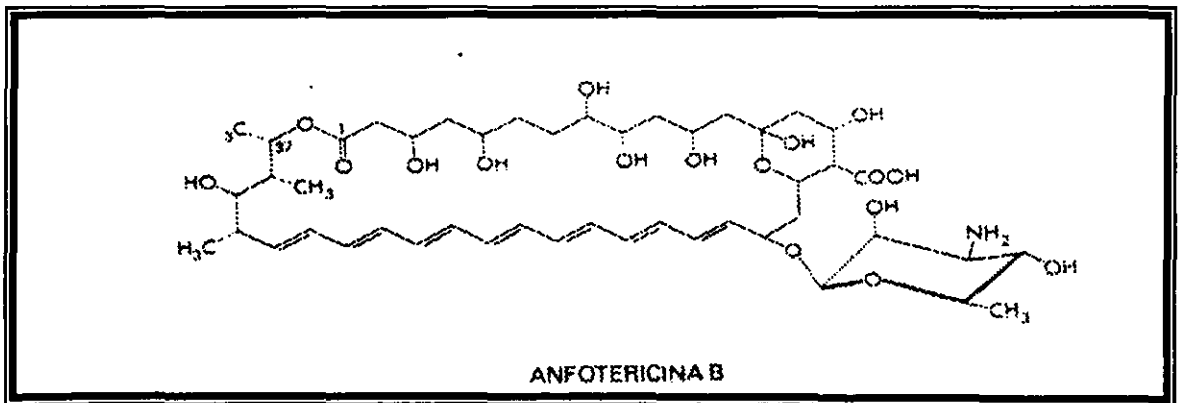
	<b>Página</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>1</b>
<b>JUSTIFICACION</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>12</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>14</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>26</b>

## ANTECEDENTES

La anfotericina B hasta fechas recientes es la piedra angular en el tratamiento de micosis sistémicas y aunque muchos son sus efectos colaterales su resistencia es muy baja; se refiere ser mejor tolerada en el neonato que en el niño mayor o en el adulto. <sup>(4,5,17)</sup>

Gold y Col. Descubrieron la Anfotericina B, al estudiar una cepa de *Streptomyces nodosus*, (actinomiceto aerobio) Obtenido del Río Orinoco en Venezuela. <sup>(13)</sup> Es miembro de una familia de casi 200 antibioticos macrolidos, polienicos ".

La anfotericina B es un macrolido heptaenico contiene 7 dobles ligaduras conjugadas en su posición Tras y es 3 amino-6, 6,dideoximanoso, unida al anillo principal por un enlace glicosido. <sup>(13,16)</sup>



El comportamiento anfoterico del que a tomado su nombre, depende de la presencia de un grupo carboxilo en el anillo principal y otro amino primario en el micosamino, los cuales confieren hidrosolubilidad en los extremos de pH.

Su utilidad clínica se a demostrado contra especies de Cándida, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum, Cándida glabrata, coccidoides immitis, Paracoccidoides brasiliensis, especies de Aspergillus, Penicillium marneffeii y agentes de mucormicosis. No posee ninguna actividad antimicrobiana.

Su actividad antimicrobiana depende su unión con la fracción esterol, en particular el ergosterol, que esta en la membrana de los hongos sensibles. Interactua con esteroides de membranas en los microorganismos, los polienos forman poros o conductos, resultando un incremento en la permeabilidad de membrana que permite la salida de diversas moléculas pequeñas. <sup>(12,13,16)</sup>

Su absorción gastrointestinal es insuficiente. El fármaco es separado de su complejo con el desoxicolato en el torrente sanguíneo y la anfotericina B que persiste en el plasma esta ligada en más del 90% a las proteínas, en particular a la Beta lipoproteína. <sup>(13,16)</sup> Del 2 al 5% de cada dosis administrada es eliminada en la orina diariamente. La eliminación no cambia en individuos anefrenicos y en pacientes sometidos a hemodiálisis.

Dentro de sus aplicaciones terapéuticas se encuentra la Candidiasis sistémica, la cual no era considerada como patógenos importantes para desarrollar infección sistémica. Dos mil años después de que Hipocrates descubriera el algodoncillo en las bocas de los bebes, la infección se considera una afección superficial, molesta e insignificante. Así en la actualidad estas levaduras ubicuas han ganado importancia como patógenos de primer orden con la capacidad de producir enfermedad letal <sup>(3,15,16,20)</sup>

Vargas Origel. Señala la incidencia de candidiasis sistémica, con respecto a sépsis neonatal, en 1986 Baley y Col. Descubren que el recién nacido de muy bajo peso al nacimiento representa un factor de riesgo para desarrollar candidiasis sistémica, 1987 Weese-Mayer y Col. Mencionan otros factores de riesgo como los catéteres venosos centrales, la ventilación mecánica y la nutrición parenteral. <sup>(2,14,15)</sup>

La candidiasis sistémica se ha convertido en un problema grave debido a que ha mejorado la atención y supervivencia de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso que permanecen en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), por largos periodos de tiempo y que en décadas anteriores fallecían. <sup>(15,18)</sup>

Su incidencia se ha elevado con el advenimiento de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, que permiten una mayor sobrevida observándose hasta en un 3 a 4 % en recién nacidos pretermino de muy bajo peso y con menor peso de 1500gr.(15). De un 10-15% se presenta en las infecciones intrahospitalarias, <sup>(12)</sup> pero estas tasas pueden variar aun más, de acuerdo a cada servicio, aun dentro de la misma institución, como áreas de cirugía, urología, hematología, oncología y especialmente en los servicios de cuidados intensivos. <sup>(19)</sup> Se presenta en un 5-10 % de todos los pacientes con presencia de septicemia en los recién nacidos; y el 30-35 % el diagnóstico es post-mortem.

En términos generales, la tasa de infección, oscila entre 3 a 4 casos por cada 100 pacientes hospitalizados, pero pueden elevarse a tasas mucho mayores si son malas las condiciones de aseo, de aislamiento o las técnicas de asépsia y antisépsia, particularmente en pacientes de alto riesgo. <sup>(14,19,20)</sup>

En el Hospital Infantil de México, se ha reportado una tasa de candidiasis sistémica 8.8% por cada 100 egresos y en el Hospital de Pediatría del Centro Medico, 9.1 % por cada 100



egresos. El programa nacional de vigilancia de infecciones nosocomiales reportó que las Unidades de Cuidados Intensivos tenían una tasa de 10 veces más alta que otros servicios. <sup>(19)</sup>

Los factores de riesgo principales para el desarrollo de enfermedad son: Sexo, edad siendo más frecuente en los extremos de la vida; días de estancia intrahospitalaria prolongadas, uso de antimicrobianos de amplio espectro, alimentación parenteral prolongada, ventilación mecánica asistida y otros métodos invasivos; que alteran las barreras naturales del organismo y permiten la colonización. <sup>(14, 21)</sup>

El 10 % de todas las infecciones sanguíneas causadas por catéteres intravasculares; se colonizan por especies de *Candida*. Un 29% de las candidemias lleva el riesgo de metástasis al sistema nervioso central, parenquima renal, articulaciones e infección fatal. <sup>(2)</sup>

Dentro de algunas definiciones importantes a considerar se encuentran:

- A) **CANDIDURIA**: Presencia de *Candida* en orina, con alteraciones en el examen general de orina.
- B) **CANDIDEMIA**: Al menos, presencia de un hemocultivo positivo.
- C) **EPISODIO DE CANDIDEMIA**: Candidemia y cuadro clínico compatible.
- D) **CANDIDEMIA TRANSITORIA**: Menos de 24 horas de evolución sin pruebas de invasión histica.
- E) **CANDIDEMIA PERSISTENTE**: Más de 24 horas de evolución.
- F) **CANDIDIASIS SISTEMICA**: *Candida* persistente y/o datos de invasión histica.

El aislamiento de *Cándida* predomina en orina, sin embargo debe de descartarse que su presencia no sea contaminación de la piel y se ha sugerido que para considerarlo una verdadera candiduria deben existir alteraciones en el examen general de orina. Se cree que el exámen microscópico de orina y su cultivo son útiles para el diagnóstico de candidiasis sistémica

incluso superiores al hemocultivo, por lo que se ha pensado que la sola presencia de hifas en orina puede justificar el tratamiento antimicótico. <sup>(21)</sup> La candiduria es considerada un indicador temprano o predictor de enfermedad invasiva fungica. <sup>(14)</sup> Sin embargo se opina que para indicar tratamiento es necesario tener un cultivo positivo en sangre en un paciente con signología. Por otra parte; aun que en el adulto un cultivo positivo puede indicar candidemia transitoria no es necesario tratamiento; sin embargo en el recién nacido un cultivo positivo y signos clínicos deberán indicarse tratamiento por las consecuencias de la candidiasis sistemicas y la dificultad para localizarla sobre todo en el recién nacido pretermino. <sup>(15)</sup>

Se recomienda en la literatura que la infusión de administración intravenosa de anfotericina B puede ser de 4 a 6 horas tentativamente para minimizar la incidencia y severidad de reacciones tóxicas, aunque la administración de anfotericina B durante algunas horas interfieren con las de otras drogas intravenosas, con productos sanguíneos y con la hiperalimentación, y lleva a problemas de logística en pacientes de unidades de cuidados intensivos, <sup>(3)</sup> actualmente se sugiere en estudios recientes que la infusión rápida de anfotericina B puede ser administrada en una hora o hasta en un tiempo menor, (45 minutos) así como puede disminuir su toxicidad. <sup>(4, 3,5,6)</sup>

El tiempo de infusión de una hora de la anfotericina B puede ser utilizado en la terapia de pacientes no hospitalizados, mucho más convenientemente con menor interferencia en las actividades diarias. Esto puede ser beneficioso para pacientes inmunocomprometidos quienes requieren de muchos otros medicamentos intravenosos con un número limitado de sitios de infusión. <sup>(5)</sup>

El tiempo de infusión prolongada consume excesivamente el tiempo del paciente y del personal médico y enfermería; aunque se ha justificado su aplicación lenta (4 horas), para

minimizar los efectos adversos y toxicidad. En estudios recientes controversial a lo referido, se menciona que no incrementa la toxicidad ni los efectos adversos si la anfotericina B es administrada en un periodo mucho más corto. <sup>(4,5)</sup>

Se sugiere la toma de controles de laboratorio previos a la administración de anfotericina B, durante su aplicación y posterior al termino de tratamiento, los cuales comprenden Biometria hemática completa, electrólitos sericos, incluyendo calcio y magnesio, pruebas de funcionamiento renal y hepático, así como cultivos y exámenes generales de orina. <sup>(10, 13)</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS

Dentro de los efectos adversos presentes en la administración de anfotericina B, la principal reacción adversa intravenosa comprende fiebre y escalofríos, a veces hipernea y estridor respiratorio, hipotensión leve; pero rara vez broncoespasmo o anafilaxia reales <sup>(5,7)</sup>

La administración previa de acetaminofen oral o el empleo de hemisuccinato de hidrocortisona por vía intravenosa a razón de 0.7 mg/kg/dosis al comenzar la venoclisis, reduce las respuestas. Se piensa que el mecanismo de reacción febril es la liberación de interluekina I y factor de necrosis tumoral de monocitos y macrofagos. <sup>(16)</sup>

Se observo en un estudio en cuanto a la presencia de fiebre, que no existía diferencia significativa en cuanto al tiempo de infusión y los efectos adversos en una hora de aplicación, comparativamente con la infusión de 4 horas, sugiriéndose que las dos infusiones son igualmente pirogenas.

La toxicidad de infusión notada se presenta en el 79% de las infusiones, estas incluyen a las reacciones agudas como son: fiebre, escalofríos, hipotensión, anorexia, vómito, náusea cefalea, taquicardia y es común su presencia durante las primeras 3 horas posterior a la aplicación

intravenosa. Estas reacciones son más severas con la primera dosis de anfotericina B y usualmente disminuye con las dosis subsecuentes. <sup>(3,5,7,13,16)</sup>

Carlson y Condon. En 1994, refieren que las micosis profundas y la utilización de anfotericina B en el 80% presentan hiperazoemia. La toxicidad depende de la dosis y es transitoria, aumenta por la administración concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos. Son infrecuentes los déficit funcionales en individuos cuya función renal era normal antes del tratamiento salvo que la dosis total rebase los 3 a 4 gr.

También se observa acidosis tubular renal y pérdida de potasio y magnesio varias semanas después del inicio del tratamiento. <sup>(8)</sup>

La anemia hipocromica microcitica es común y el hematócrito disminuye también. El mecanismo probable es la menor producción de eritropoyetina.

Otros efectos adversos no menos frecuentes se encuentran la cefalea, malestar general, pérdida ponderal y flebitis en sitios de venoclisis periférica, en raras ocasiones surgen trombocitopenia o leucopenia.

Cabe mencionar que la disponibilidad de la anfotericina B es sistémica por lo que podemos encontrar alteraciones en diversos órganos, tales como el sistema respiratorio: (falla respiratoria neumonía), metabólico; funcional, hiperbilirrubinemia, incremento de la creatinina serica), renal (hipokalemia, azotemia, hipostenuria, nefrocalsinosis, falla renal, acidosis tubular renal), gastrointestinales: (náuseas, vómito, dispepsia, diarrea, dolor epigástrico, dolor abdominal), hematológicos: (anemia normocitica normocromica), miscelaneos: (disminución de peso, falla orgánica múltiple, sépsis, infección y rash). <sup>(8,9,13,15)</sup> Otros efectos poco frecuentes encontrados son: Hipersensibilidad (broncoespasmo), cardiovasculares (aritmias, fibrilación ventricular, hipotensión, falla cardiaca, edema pulmonar, cardiopatía), hematógeno (déficit de la

coagulación, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, leucositosis), sistema nervioso central (neuropatía periférica, convulsiones, encefalopatía, síndrome extrapiramidal), sentidos escenciales (tinnitus, vértigo, visión borrosa, diplopía), gastrointestinales (melena, hemorragia gastrointestinal, falla hepática aguda).<sup>(3,5,7-9,11,13,15)</sup>

Se recomienda la premedicación intravenosa previa a la aplicación de anfotericina B para disminuir los efectos adversos agudos, a base de antihistamínicos, corticoesteroides y antipiréticos.<sup>(1,3-5,10,13)</sup>

## JUSTIFICACION

No se cuenta en nuestro hospital con una unificación de criterios para el inicio o suspensión del tratamiento en pacientes con diagnóstico o sospecha de Candidiasis Sistémica.

Hasta el momento no se cuenta con ningún estudio sobre los efectos adversos producidos por el empleo de la anfotericina B ni en su administración habitual (4 a 6 horas), ni en ningún otro tipo de infusión dentro del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Además es importante determinar alteraciones clínicas, laboratoriales que puedan predecir la suspensión oportuna del tratamiento.

## **OBJETIVO**

### **GENERAL**

Demostrar el beneficio de la infusión rápida (una hora) de anfotericina B, en comparación con la infusión de uso habitual (4 a 6 horas).

### **PARTICULARES**

Determinar el beneficio de la administración de anfotericina B.

Determinar criterios para el inicio de tratamiento en pacientes con diagnóstico o sospecha de Candidiasis sistémica en las Unidades de Cuidados Intensivos y determinar su suspensión oportuna.

Determinar comparativamente los efectos adversos que se presentan durante la administración entre la aplicación rápida (una hora) y la aplicación habitual (4 a 6 horas) de anfoterinina B.

Determinar la morbilidad y mortalidad presente en el estudio.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

Todo paciente con diagnóstico confirmado o de sospecha de Candidiasis Sistémica

Pacientes entre las edades de 0 a 18 años de edad.

Que se encuentren dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales y Pediátricas.

Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo de Anfotericina B.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Que no se cuente con el expediente clínico completo

Que no hayan recibido el tratamiento completo basándose en anfotericina B.



## MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio prospectivo, comparativo y observacional, el cual se llevo a cabo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo comprendido de Enero a Septiembre de 1999.

Se incluyeron en el estudio un total de 13 pacientes, los cuales se encontraban en las Unidades de Cuidados Intensivos tanto pediátrica como neonatal, con diagnóstico de certeza o sospecha de Candidiasis Sistémica, quienes recibieron tratamiento intravenoso a base de anfotericina B en el servicio de Neonatología iniciando con una dosis de impregnación de 0.25 mg/k/dosis con incremento 0.25 mg c/6 horas completando hasta 1 mg/k día de mantenimiento, recibiendo además medicación a base de hidrocortisona a razón de 0.7mg/k/día y heparina a 1 U por mililitro de anfotericina administrada. Se seleccionaron en forma arbitraria, de las edades comprendidas de 0 a 18 años, se formaron 2 grupos; GRUPO A (quienes recibieron la administración de anfotericina B en forma lenta de 4 a 6 horas), siendo un total de 4 pacientes correspondiendo al 30.7%, siendo mas frecuente en el sexo masculino en el 75% y 50% correspondiente ala UCIN Y UCIP. GRUPO B (quienes recibieron la infusión rápida en 1 hora), siendo total de 9 pacientes correspondientes al 69.2%, predominando el sexo femenino (5 pacientes), y masculinos (4 pacientes), correspondiendo al 55.5% a la UCIN y 44.4% a la UCIP.

Los pacientes fueron captados directamente en los servicios con forme se realizaba el diagnóstico.

Se excluyeron todos los pacientes los cuales no acompletaron tratamiento o que la información fuera incompleta.

Las variables a determinar fueron servicio, edad, sexo, estancia intrahospitalaria, fecha de inicio de tratamiento de la anfotericina B con relación a la estancia intrahospitalaria, tipo de infusión, causa de morbilidad, variaciones en los signos vitales y modificaciones en los exámenes de laboratorio.

A todos los pacientes se les tomaron los vitales previos a la administración, durante y posterior a la aplicación, utilizándose para su medición: temperatura, termómetro axilar, considerando temperatura normal de 36 C-37.5 C. La tensión arterial se tomo mediante criticón, con el brazalete correspondiente al peso; considerándose normal (adolescentes 110/70mmHg, lactantes: 90/60 mmHg, neonatos: 80/40 +/-10 mmHg. La frecuencia respiratoria y la frecuencia cardiaca fueron medidas mediante pulsaciones o latidos por minuto con estetoscopio, tomándose como valores normales: Frecuencia respiratoria adolescentes: 14-16 respiraciones por minuto, Lactantes de 20-40 respiraciones por minuto y neonatos de 40-60 respiraciones por minuto. Así la frecuencia cardiaca de adolescentes 80 latidos por minuto, lactantes de 90/110 latidos por minuto y neonatos de 120 –160 latidos por minuto.

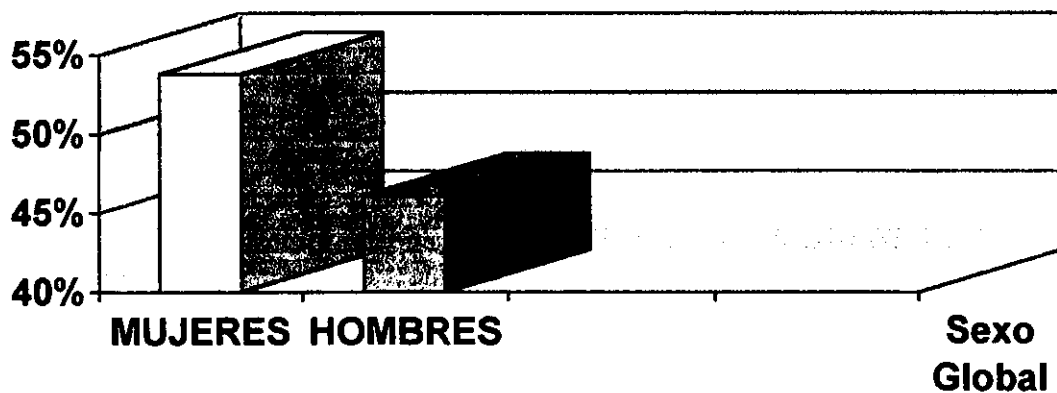
También se tomaron controles de laboratorio básicos y al final del tratamiento, los cuales incluyeron biometria hemática completa, electrólitos sericos, incluyendo calcio y magnesio sericos, pruebas de funcionamiento hepático (transaminasa glutámico oxaloacetica (TGO), transaminasa glutamico piruvica (TGP)), y pruebas de funcionamiento renal (Urea y Creatinina sericas).

Se recabaron todas las manifestaciones clínicas presentes durante la infusión, así como la presencia de signos clínicos presentes posterior al inicio de la medicación.

## RESULTADOS

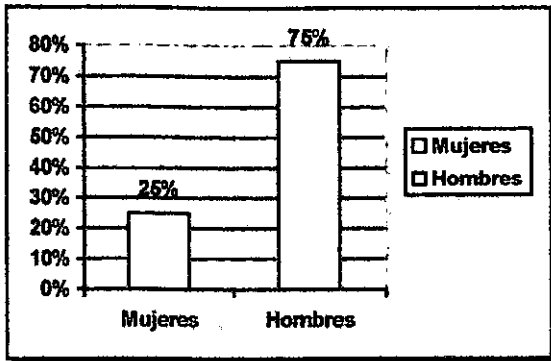
Durante el periodo de captación ingresaron 13 pacientes 4 al grupo A y 9 al grupo. B. Con Diagnóstico de Candidiasis Sistémica.

Solo en 2 pacientes se confirmó el Diagnóstico de Candidiasis Sistémica por hemocultivo positivo (15. 38%), el resto 62.2% (9 pacientes) se trataron empíricamente como sospechosa de Candidiasis Sistémica. Predomino el Sexo masculino en un 53.8% y en un 46.2% el Femenino. En el grupo A, predominó el Sexo masculino (3 hombres y 1 mujer); Mientras en el grupo. B discretamente predomina el Sexo femenino.

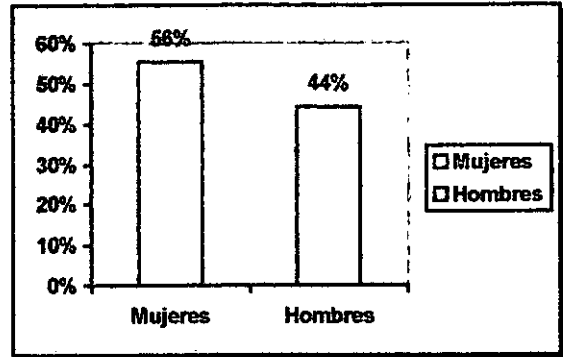


**Fig. 1 Porcentaje de Sexo Global**

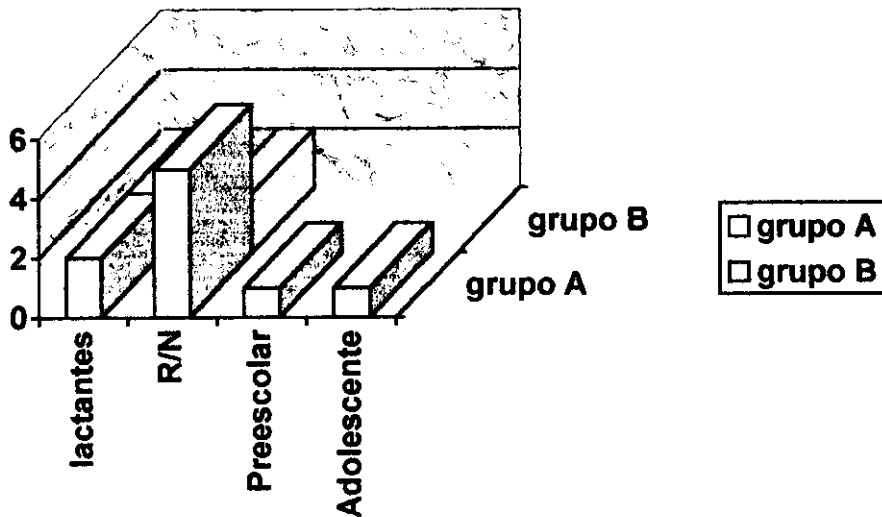
**Fig: 2 Grupo A**



**Fig: 3 Grupo B**



La edad promedio en el grupo A fue de 62.2 días; mientras que en el grupo B la edad promedio fue de 3 años.



La estancia intrahospitalaria fue prolongada la media fue de 47.5 días iniciándose tratamiento a base de Anfotericina B a los pacientes con relación a la estancia intrahospitalaria en el grupo A con promedio de 23.7 días y para el grupo B en promedio de

27.4 días corroborándose el inicio del tratamiento después de la 3ra. Semana, tal y como se describe en la literatura.

### **ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA**

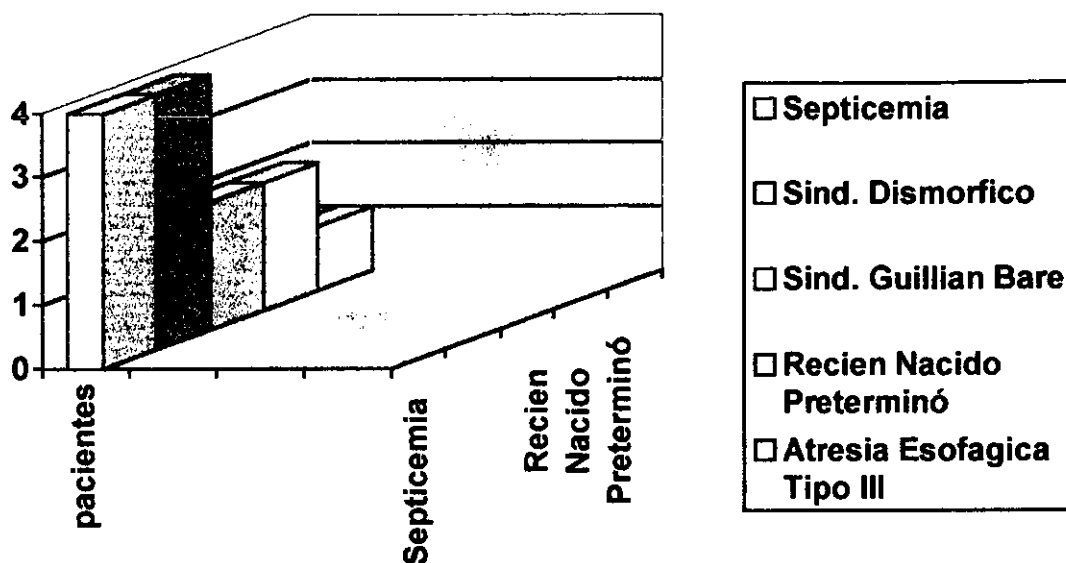
	<b>GRUPO A</b>	<b>GRUPO B</b>
<b>PROMEDIO</b>	42.2 días	44.5 días
<b>RANGO</b>	27 – 70 días	15 –80 días
<b>MEDIANA</b>	36 días	56 días

Durante la Administración de Anfotericina B, en ambos tipos de infusión el síntoma más frecuente reportado fue la hipertermia, siendo más frecuente en el grupo B (infusión rápida 1 hora), en un 29.2% y solo el 9% para el grupo A. (infusión habitual 4-6hrs.)

### **Fecha Inicio del Tratamiento con relación a la estancia intrahospitalaria.**

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
<b>PROMEDIO</b>	23.7 días	27.4 días
<b>RANGO</b>	12 –40 días	8 –59 días
<b>MEDIANA</b>	36 días	24 días

### Diagnostico a su ingreso



Cabe mencionar que de los pacientes admitidos 2 fueron excluidos, ambos por no haber recibido tratamiento completo de los cuales uno contaba con Hemocultivo positivo, falleciendo a las 24 horas de realizado el diagnóstico en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Durante la administración de Anfotericina B, en ambos tipos de infusión el síntoma más frecuente reportado fue la hipertermia, siendo más frecuente en el grupo B (infusión rápida 1 hora), en un 29.2% y solo el 9% para el grupo A.

Posteriormente se encontró la Hipokalemia nuevamente siendo más frecuente en el grupo B en el 27.2%, contra el 9% para el grupo A.

La presencia de anemia y acidosis metabólica también fue más frecuente en el grupo B. seguido de hepatomegalia. Solo un paciente del grupo A presentó vómito.

En los vitales encontramos con referencia a la tensión arterial un incremento en las cifras sistólicas de 10mmHg con disminución de 10mmHg, en 3 pacientes del grupo B. Un paciente no presento modificaciones y en 2 no se tomo rutinariamente.

En el grupo A se presento una disminución de 20mmHg para la sistólica y 20mmHg en la diastólica. La temperatura solo en 3 pacientes se presentará un incremento de 1° C del valor basal; (2 pacientes correspondieron al grupo B y uno al grupo A), 5 pacientes presentaron disminución aproximada de 0 – 5° C, correspondiendo para el grupo A 2 pacientes, y 3 para el grupo B.

La frecuencia cardiaca se encontró en el grupo A con promedio de 131 latidos por minuto, con un rango 125 – 140 latidos por minuto, para el grupo B fue de 126.7 latidos por minuto, con un rango de 81 – 137 latidos por minuto.

Referimos aparte la frecuencia cardiaca del único paciente adolescente, la cual se mantuvo en promedio con frecuencia cardiaca de 79 latidos por minuto presentando modificación de 2 a 4 latidos por minuto durante la infusión. No se encontró variaciones importantes de ningún tipo de infusión.

La frecuencia respiratoria no fue valorada ya que la mayoría de los pacientes se encontraban bajo ventilación mecánica asistida.

La presencia de anemia se encontró previa en el control de los pacientes del grupo A, con una hemoglobina promedio de 10.6 mgr/dl con un rango de 9 –12.3 mgr/dl, los pacientes del grupo B no mostraron anemia; manejando una hemoglobina promedio de 13.1 posterior al tratamiento; el grupo A presentó una elevación de la hemoglobina de 1 gramo en el control,

mientras que en el grupo B se encontró una disminución de 1.1 gramo en promedio. Paradójicamente encontramos elevación en el grupo A; Esto es poco esperado, ya que esta descrito en la literatura que la administración de anfotericina B induce anemia, ignoramos el motivo de ese comportamiento. Los leucocitos en el grupo A el promedio basal fue 12,300 mm<sup>3</sup> y el control de 12,475 mm<sup>3</sup>; en el grupo B fue de 16,385 mm<sup>3</sup> y el control de 16,000 mm<sup>3</sup>, no existiendo variación importante aparente. La diferencial inicialmente en el grupo A mostró un predominio segmentario en el control basal, tendiendo hacia el predominio linfocitario al termino del tratamiento. En el grupo B se presento inversamente.

Con respecto a los electrólitos séricos, el sodio en el grupo A se encontró en promedio basal de 139 mEq, con un control a la terminación del tratamiento de 141 mEq. Además se presento disminución de 1 a 2 mEq correspondiendo al 18.1%. En el grupo B el promedio basal fue de 136.3 mEq, con un control de a su terminación de 136.5mEq. En este grupo en un paciente correspondiendo al 9% presento disminución del sodio de 12 mEq, y en 2 pacientes incremento 6 y 9 mEq correspondiendo al 18.1%. El resto de los pacientes el 18.5 % no presentó modificaciones. El potasio se incremento 1.2 mEq en 3 pacientes correspondiendo al 27.2% y disminuyo 1.4 mEq en 4 pacientes en el grupo B. El promedio fue de 4.3 mEq para ese grupo. En el grupo A, 2 pacientes presentaron disminución de 1.4 mEq correspondiendo al 18.1 % así como dos pacientes presentaron incremento de 1.1 mEq (18.1%). El promedio fue de 4.5 mEq. En ambos grupos se presento disminución corroborándose así que el empleo intravenoso de anfotericina B induce hipokalemia, sin embargo, no se demuestra que el empleo en menor tiempo de la anfotericina B induce un efecto mayor que el ya descrito.

El calcio serico en el grupo A; un paciente presenta aumento de 3 mg/dl sobre el valor normal correspondiendo al 9% y otra disminución mínima de 0.1 mg/dl, mientras que en el



grupo B 2 pacientes presentaron incremento de 0.8 mg/dl correspondiente al 18.1% y 3 pacientes no hubo modificación correspondiendo al 27.2%, los pacientes restantes el 36.3% no se corroboró por falta de reactivo (4 pacientes). El magnesio no fue posible correlacionar ya que en ningún paciente fue reportado por falta de reactivo.

Las pruebas de funcionamiento hepático; transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) en el grupo A fue en promedio basal de 38.2 mg/dl con un control al finalizar de 56.2mg/dl mostrándose un incremento en todos los pacientes, así mismo en el grupo B, el promedio basal fue de 32 mg/dl y el control al final de 41.8 mg/dl no reportándose un incremento. La transaminasa glutámico piruvica (TGP) para el grupo A no fue valorable ya que no en todos los pacientes fue reportado, en el grupo B se encontró en el promedio basal de 123 mg/dl mostrándose una disminución importante al final del tratamiento de 44.6 mg/dl el control.

La urea se encontró en el grupo A en promedio de 55 mg/dl la basal y el control de 18.7 mg/dl; solo 3 pacientes presentaron incremento correspondiendo al 27.3%. En el grupo B el promedio basal fue de 29.7 mg/dl y el control de 46 mg/dl y en 5 pacientes presentaron incremento correspondiente al 45.4%. La creatinina sérica, nunca se incrementó por arriba de los valores normales; pero sí presentó elevación con respecto al control basal. En el grupo A incremento 1.5 mg/dl y en el grupo B el incremento fue de 0.3 mg/dl, con una disminución de 0.1 mg/dl. El valor promedio basal para el grupo A fue de 0.8 mg/dl y el control de 0.4 mg/dl y para el grupo B el promedio basal de 0.4 mg/dl y el control de 0.6 mg/dl.

En cuanto al motivo de alta de nuestros pacientes encontramos que la mortalidad se presentó en un 53.8% ( 7 pacientes) correspondiendo al 38.4 % para la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y en un 15.37% para la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. La causa de Muerte en el 46.7 % fue la septicemia y solo un paciente presentó hemorragia

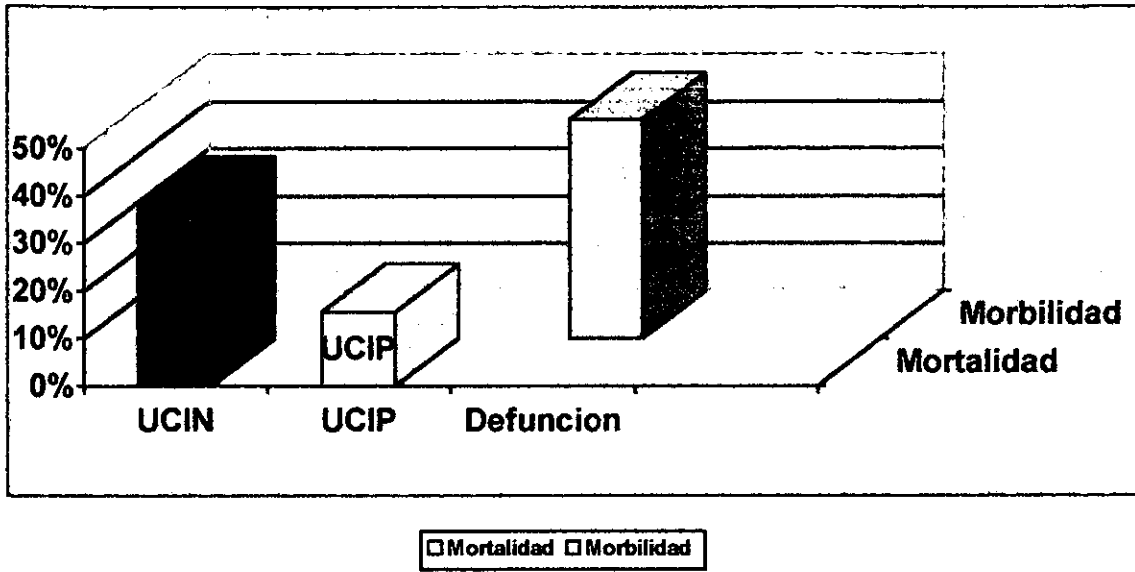
pulmonar masiva. Ninguna de las defunciones tuvo relación con la administración del medicamento. La morbilidad fue del 46.2%.

<b>Cuadro I. Evaluación laboratorio</b>				
	<b>Grupo A</b>		<b>Grupo B</b>	
<b>Parámetro</b>	<b>Basal</b>	<b>Final</b>	<b>Basal</b>	<b>Final</b>
<b>Hemoglobina</b>	<b>10.6</b>	<b>11.6</b>	<b>13.1</b>	<b>12</b>
<b>LEUCOCITOS</b>	<b>12 300</b>	<b>12 475</b>	<b>16 385</b>	<b>16 000</b>
<b>TGO</b>	<b>38.2</b>	<b>56.2</b>	<b>32</b>	<b>41.8</b>
<b>TGP</b>	<b>28.5</b>	<b>N.V.</b>	<b>123</b>	<b>44.6</b>
<b>Creatinina</b>	<b>0.8</b>	<b>0.4</b>	<b>0.4</b>	<b>0.6</b>
<b>Urea</b>	<b>55</b>	<b>18.7</b>	<b>29.7</b>	<b>46</b>
<b>Na+</b>	<b>139</b>	<b>141</b>	<b>136.3</b>	<b>136.5</b>
<b>K</b>	<b>4.5</b>	<b>4.7</b>	<b>4.3</b>	<b>4.3</b>

**\*TGO: Transaminasa Glutamico Oxaloacetica**

**\*TGP: Transaminasa Glutamico Piruvica**

# TASA DE MORTALIDAD Y MORBILIDAD



## CONCLUSIONES

En nuestro hospital los pacientes reciben tratamiento para candidiasis sistémica en forma empírica, debido a que son pacientes que cuentan con factores de riesgo, como: multinvadidos, con larga estancia intrahospitalaria, bajo ventilación mecánica asistida, con tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y con nutrición parenteral además de presentarse clínicamente con una evolución tórpida, por lo que se ha venido considerando ya la posibilidad de desarrollo de infección sistémica fungica. Este reporte coincide con la publicado actualmente en la literatura en donde se hace referencia que los métodos invasivos utilizados por tiempo prolongado son los principales factores de riesgo para el desarrollo de infección fungica.

El sexo masculino, predominó con relación al femenino, siendo acorde con la literatura; la edad promedio se encontró en el extremo de la vida en recién nacidos correspondiendo al 53.8% y de estos predominaron los recién nacidos pretermino de 33 semanas de edad gestacional, seguidos de lactantes menores en el 30.7 %.

La estancia intrahospitalaria prolongada en promedio fue de 47.5 días, considerándose un factor determinante para la decisión del inicio de tratamiento, independientemente de si se contaba con cultivos positivos para *Cándida* sp. Cabe mencionar que de los pacientes en los cuales se realizo el diagnóstico de certeza de Candidiasis sistémica por hemocultivo positivo, fue tardío; ya que falleció un paciente a las 24 horas de realizado el diagnóstico.

En cuanto a la presencia de síntomas asociados a la aplicación de Anfotericina B , encontramos que predomino la hipertermia y la hipokalemia, presentándose en ambos grupos, sin embargo; Existió mayor predominio en el grupo B. Otras manifestaciones presentes fueron

la anemia, aun a pesar de tratarse de pacientes críticos y en constante catabolismo, seguido de acidosis y hepatomegalia.

Dentro de las alteraciones en los signos vitales tenemos que la tensión arterial tendió a incrementarse de 10 a 20 mmHg, tanto para la diastólica como para la sistólica sin importar el tipo de infusión empleada. Así mismo encontramos que la temperatura tiende a disminuir 0.5 grados centígrados o a elevarse 1 grado centígrado, principalmente en el grupo de infusión rápida; sin embargo; ningún paciente presento temperatura mayor de 38.5 C.la frecuencia cardiaca se modifico en los pacientes de 2 a 4 latidos por minuto del valor de referencia; la frecuencia respiratoria no fue posible valorar ya que la mayoría de los pacientes se encontraban bajo ventilación mecánica asistida o bajo sedación.

Debido al estado critico, de los pacientes mostraban algún grado de anemia, por lo que requirieron de múltiples transfusiones, sin embargo se observo que en el grupo B (infusión rápida) presentaron efectivamente una disminución de aproximadamente 1.1 gramo de la hemoglobina, por lo que consideramos que la administración de anfotericina B en un tiempo menor acelera la presencia de anemia. En los leucocitos no existió una diferencia significativa.

Dentro de las alteraciones electrolíticas, corroboramos lo descrito en la literatura, la anfotericina B , si causo depleción del potasio, pero muy independientemente del tipo de infusión no existiendo diferencia alguna en ambos grupos. El magnesio no se corrobora su disminución debido a que no contamos con reactivo para su realización.

El daño hepático esperado se observo durante las primeras administraciones del tratamiento, recuperándose a valores normales posterior a la terminación del tratamiento. Las pruebas de funcionamiento renal, en el caso de la urea se encontró una importante elevación en ambos grupos, existiendo mayor incremento en el grupo de infusión habitual, por lo que se

deberá considerar la posibilidad de daño renal en todo paciente que recibe tratamiento a base de anfotericina B y darle un seguimiento posterior a su egreso.

En conclusión el paciente de la Unidad de Cuidados Intensivos se encuentra en condiciones críticas por el proceso que lo llevó a dicha Unidad. Con sus sistemas de defensa alteradas por la patología subyacente o bien por el empleo de dispositivos de sostén (catéteres venosos, cánulas endotraqueales, sondas nasogástricas, catéteres urinarios) que transgreden las barreras anatómicas primarias, favoreciendo el desarrollo de infecciones nosocomiales que promueven el deterioro de sus precarias condiciones, es un huésped idóneo para las infecciones por hongos.

Consideramos que la aplicación de Anfotericina B en una infusión menor a la habitual (de 1 Hora), no ofrece mayores riesgos que los ya descritos en la literatura; y habrá que considerar la posibilidad de su empleo en aquellos pacientes en quienes se encuentran con una limitación para el número de venopunciones, así como para evitar interferencias con otros medicamentos.

Por lo tanto en todo paciente con una evolución tórpida deberá iniciarse tratamiento para infección fungica, ya que observamos que el inicio del tratamiento posterior a la presencia de cultivos positivos para candida son obtenidos tardíamente.

Consideramos a este estudio preliminar, y esperamos despierte el interés sobre que esta pasando con los pacientes que sometemos a estos tratamiento, así como iniciamos las bases para poder dar seguimiento y llegar a ser concluyentes en un futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. - David J. Drutz. Rápida infusión of amphotericin B. Is it safe, effective, and wise?. Newark, New Jersey. Agust 1992, The American Journal of Medicine. Vol.93, pag 119-121.
2. - Leigh G. Donowitz, MB and J. OWEN Hendley. Short course Amphotericin B therapy for candidemia in pediatric patients.. Pediatrics Vol 95, No 6, June 1995 pag 888.
- 3.- M Arning B. Dresen, C. Aul and W. Schneider Influence of Infusion time on the Acute toxicity of Amphotericin B. Results of a randomized double-blind study. Recent results in cancer research vol 121.
- 4.- Michael E. Ellis y Col Doble blind randomized study of the Effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B. Antimicrobial Agents and chemotherapy Jan 1992, pag. 172-79.
- 5.- Edward C. Oldfield III, Paul D. Garst, Charles Hoslettler, Martin White, and Dwayne Samuelson. Randomized, Double-Blind Trial of 1 versus 4 hour amphotericin B infusion durations. Antimicrobial Agents and chemotherapy, July 1990 pag: 1402-1406.
- 6.- H. Dele Davies, Susan M. King, John Doyle, Anne Mat Low, Gideon Koren, Robert Halmilton, Carol Portwine Controlled pilot study of rapid amphotericin B infusions.. Archives of Disease in childhood. 1997. No 76, 165-166.
- 7.- Murice Levy M.D. Jeanette Domaratzki, B.Sc, Pharm. Gideon Koren. Amphotericin Induced Heart- rate decrease in children. Clinical Pediatrics. July 1995.
- 8.- M. Narita, O Itakura, N. Ishiguro, T. Togashi Hipomagnesaemia-associated tetany due to intravenous administration of amphotericin B.
- 9.- Ben Z. Kat Z. M.D. Richard A. Cohn, M.D. Amphotericin B and hypertension. The pediatrics Infectious Disease Journal . Vol 13, No 9 Sep

- 10.- Karina M. Butler, M.B. MRCPI, DCH, Marcia A. Rench, BS, RN and Carol J. Baker, Amphotericin B as a single agent in the treatment of systemic Candidiasis in neonates. *Pediatrics Infect Dis J.* 9: 51-56 1990.
- 11.- Amphotericin B therapy in children. James D. Cherry, M.D., Corrine A. Lloyd, B S, James F. Quilty, MD. And Leonard F. Laskowski, Ph D. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics.* Vol 75 No 6 part 1 pag: 1063-69.
- 12.- Management of Candidemia. *The New England Journal of Medicine.* Vol. 33, No 20.
- 13.- Fármacos antimicóticos de acción sistémica. *Farmacología de Godman y Gillman.*
- 14.- Risk Factors for Candidemia in Children, Hospital. Laurie MacDonald, Carol Baker, and Carol Chenoweth. *Clinical Infections Diseases* 1998, No 26, pag 642-45.
- 15.- Candidiasis sistémica. Arturo Vargas Origel, Alfonso Rdez, Camara, Carlos Alda Valenzuela, Gabriel Manjarez, Gtez, Felix Abdo Basol, *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* Vol. 42, No 7. Julio 85.
- 16.- Agentes Antifúngicos, *Drugs*, 1998. Pag 2271-75.
- 17.- Antimicrobianos, antivirales, antiparasitarios y antimicóticos. N. Gonzalez Saldaña, P. Saltigeral Simental 4ta edición, Interamericana.
- 18.- Colonización en infección por *Candida* en recién nacidos de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- 19.- Jesús Kumate, Onofre Nuñez, Gonzalo Gtez, Jose Ignacio Santos. *Manuel de Infectología. Infecciones intrahospitalarias.* Decimo cuarta Edición, 1994, Pag 685-695.
- 20.- Nelson. *Candidiasis En: Tratado de Pediatría.* 13 Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 1997:1185-1187.



21.- Estudio comparativo entre Fluconazol vía oral y Anfotericina B en irrigación. Tratamiento de la Candiduria en pacientes en estado crítico. Bol. Med. IMSS 1995, Vol 33. Pag 457 – 461.