



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



**TRABAJO DE GRADO**

**MEDICINA INTERNA**

**EFFECTOS ADVERSOS DE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL EN EL TRATAMIENTO  
DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

**AUTORES:**

**DR. CARLOS ALBERTO MORALES PERTUZ**

**DRA. ANA MARÍA ARREDONDO GONZÁLEZ**

**DR. JAIME ANDRÉS ECHENIQUE MARTINEZ**

**ASESOR TEMÁTICO**

**DR. CARLOS ALBERTO MORALES PERTUZ**

**2011**



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## CONTENIDO

1. RESUMEN .....	7
2. INTRODUCCIÓN .....	8
3. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
3.1 PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE LA MEDICACIÓN .....	16
3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	17
4. JUSTIFICACIÓN.....	18
5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	19
5.1 GENERAL .....	19
5.2 ESPECÍFICOS .....	19
5.3 HIPÓTESIS.....	19
6. METODOLOGÍA.....	20
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
6.2 LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN.....	20
6.3 POBLACIÓN BLANCO .....	20
6.4 POBLACIÓN ACCESIBLE .....	20
6.5 POBLACIÓN ELEGIBLE .....	20
6.6 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	20
6.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	20
6.8 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES .....	21
Tabla1. <i>Definición de las variables</i> .....	22
6.9 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	28
6.10 MEDICIONES E INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	28
6.11 MÉTODOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	28
7. PLAN DE ANÁLISIS .....	29
7.1 PROCESAMIENTO DE DATOS .....	29
8. ASPECTOS ÉTICOS .....	32



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



9.	RESULTADOS .....	33
9.1	EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA INFUSIÓN .....	34
9.2	EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL MEDICAMENTO.....	35
9.3	OTROS EFFECTOS ADVERSOS .....	37
10.	DISCUSIÓN.....	39
11.	CONCLUSIONES .....	42
12.	ANEXOS.....	43
13.	BIBLIOGRAFÍA .....	44



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Definición de las variables	15
<b>Tabla 2.</b> Definición de las variables	16
<b>Tabla 3.</b> Definición de las variables	17
<b>Tabla 4.</b> Definición de las variables	18
<b>Tabla 5.</b> Definición de las variables	19
<b>Tabla 6.</b> Definición de las variables	20
<b>Tabla 7.</b> Características sociodemográficas de los pacientes con leishmaniasis	26
<b>Tabla 8.</b> Tratamientos previos al uso de Anfotericina B liposomal	27
<b>Tabla 9.</b> Comportamiento de los niveles de creatinina y potasio durante el tratamiento con Anfotericina B liposomal	29
<b>Tabla 10.</b> Otros efectos adversos	31



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Úlcera típica de Leishmaniasis cutánea	3
<b>Figura 2.</b> Lutzomya	4
<b>Figura 3.</b> Estructura química de la Anfotericina B liposomal	6
<b>Figura 4.</b> Mecanismo de acción de la Anfotericina B	6



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Grafico 1.</b> Distribución de pacientes con leishmaniasis de acuerdo a la ocurrencia de efectos adversos posterior al tratamiento con Anfotericina B liposomal	28
<b>Grafico 2.</b> Distribución de pacientes de acuerdo a los grados de hipocalemia	30
<b>Grafico 3.</b> Otros efectos adversos	31



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## 1. RESUMEN

La leishmaniasis cutánea es una enfermedad de alta prevalencia en la población militar, es por esto que el sistema de salud de las fuerzas militares de Colombia tienen una cantidad importante de casos de leishmaniasis, de estos un porcentaje significativo no tienen una adecuada respuesta al tratamiento de primera y segunda línea, siendo necesario en algunos casos el uso de medicamentos de tercera línea como la Anfotericina B, la cual en su presentación como deoxicolato se asocia con múltiples efectos adversos, para lo cual se ha implementado el uso de Anfotericina B en su forma liposomal, la cual en la literatura se describe como menos tóxica por sus características farmacocinéticas (1). En el presente estudio se describe la frecuencia de los efectos adversos asociados a la administración de Anfotericina B liposomal en el hospital militar central; para tal fin se realizó un estudio descriptivo en donde se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes a quienes se les administro dicho medicamento durante el primer semestre del año 2011, utilizando como instrumento de recolección de la información una base de datos que incluyó características sociodemográficas y los efectos adversos asociados a la infusión (grupos 1, 2 y 3) y asociados al medicamento (tempranos y tardíos). Se revisaron 53 historias clínicas, de pacientes de sexo masculino, con un promedio de edad de 26 años, procedentes principalmente de los departamentos de Guaviare y Caquetá, que habían recibido tratamiento de primera línea con Glucantime y Pentamidina en un 66%, con un tiempo de estancia hospitalaria promedio de 8.49 días. Se encontraron efectos adversos asociados a la infusión de los grupos 1, 2 y 3 (rash, urticaria, dolor abdominal, dolor en miembros inferiores, dolor torácico e hipoxemia) en 5.7-9.4%. En cuanto a los efectos adversos asociados al medicamento el más frecuente fue la combinación de cefalea y náuseas (42.47%), seguido por flebitis y fiebre (35.91% y 34.02% respectivamente), la hipocalcemia se presentó en un 41.5% y la lesión renal aguda en un 1.9%. Como conclusión se requieren estudios adicionales para determinar la seguridad y costoefectividad de la Anfotericina b liposomal en el tratamiento de leishmaniasis cutánea.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## **2. INTRODUCCIÓN**

La leishmaniasis cutánea es una zoonosis causada por un parásito del género *Leishmania*, que se transmite al hombre a través de la picadura de un insecto que se encuentra en ambientes selváticos previamente no colonizados por el hombre, hay ciertos oficios que hacen que las personas tengan que ingresar en estos ambientes y por consiguiente sean propensos a esta infección (2). La población militar en Colombia es un ejemplo de esto, razón por la cual el número de pacientes con leishmaniasis en el sistema de salud de las fuerzas militares es muy alto (5). Según las guías vigentes en Colombia para el tratamiento de la Leishmaniasis, el tratamiento de primera y segunda línea se basa en los antimoniales y la pentamidina respectivamente, sin embargo un buen número de pacientes han resultado ser resistentes a dichos tratamientos por lo cual es necesario el uso de Anfotericina B para la erradicación del parásito. De este medicamento existen dos formas en Colombia, la primera es la forma conocida como deoxicolato, medicamento que requiere no solo más recursos asistenciales para su aplicación intrahospitalaria, sino que se reconoce por su alta toxicidad predominantemente hepática y renal; y la segunda es la forma liposomal que por sus características farmacológicas tiene un mejor perfil de seguridad y aunque se aplica intrahospitalariamente requiere menos recursos para su uso (1).

En el momento en las fuerzas militares existen un número importante de pacientes en tratamiento de tercera línea, con el uso actual de Anfotericina B en su forma liposomal, que por extrapolación de datos de estudios extranjeros se asume es mejor tolerada que la forma deoxicolato y adicionalmente por su forma de administración que requiere menos días de hospitalización disminuiría el costo del tratamiento. Sin embargo esto no ha sido probado en nuestra población Colombiana por lo cual se diseñó este estudio con el fin de describir los efectos adversos asociados a la administración de este medicamento en nuestra población, datos que son de gran utilidad para el sistema de salud de las fuerzas



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



militares, dado que se pueden comparar con los datos que arrojen investigaciones que se están llevando a cabo concomitantemente sobre la seguridad del tratamiento en nuestra población con Anfotericina B en forma deoxicolato, con miras a determinar cuál es el tratamiento más costoefectivo para nuestra población de pacientes con leishmaniasis.

### 3. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La leishmaniasis es una zoonosis producida por protozoos del género *Leishmania*, que se transmite a través de un vector flebótomo, produciendo manifestaciones clínicas que van desde úlceras cutáneas que cicatrizan espontáneamente, hasta formas fatales con compromiso visceral severo especialmente hepatoesplénico. La forma cutánea de la enfermedad se caracteriza por la aparición de úlceras cutáneas indoloras en el sitio de la picadura, esta forma es la más frecuente en Colombia, con una incidencia que va en aumento progresivo, con casos a lo largo de todos los departamentos del país excepto en San Andrés y Providencia, siendo los departamentos más afectados Guaviare, Tolima, Caquetá y Putumayo. (2)

**Figura 1.** *Úlcera típica de Leishmaniasis cutánea*



*Fuente: ejercito.mil.co*

El vector del parásito en Colombia se trata del flebótomo perteneciente a la especie *Lutzomya* de la cual en Colombia se encuentran hasta 130 especies, cada especie se encuentra en sitios diferentes de la geografía nacional y según el género del insecto se

transmiten diferentes géneros del parásito. El vector se encuentra desde el nivel del mar hasta los 3500 msnm, pero la transmisión del parásito será únicamente hasta los 1750 msnm. En general el hábitat del vector determina las características del huésped, dado que se encuentran principalmente en vegetación selvática y plantaciones de café y en áreas peridomiciliarias en troncos de árboles huecos. (2)

**Figura 2.** *Lutzomya*



*Fuente: TropIKA.net*

Según datos de la OMS, se calculaba para el año 2000 que habían en el mundo aproximadamente 3 millones de personas con manifestaciones clínicas de leishmaniasis, así como 12 millones de personas infectadas y 350 millones de personas viviendo en áreas de riesgo para contraer la enfermedad; en Colombia se han calculado unos 6500 casos nuevos al año además de unos 2000 casos dentro de los miembros de las Fuerzas Militares, que según datos del ministerio de protección social e encuentran con un importante subregistro. (3, 4). Datos extraídos del registro de enfermedades de reporte obligatorio por las fuerzas militares, en 2009 se reportaron 10333 casos nuevos de leishmaniasis cutánea en miembros de las fuerzas militares, de los cuales 9648 son miembros del ejército nacional y procedentes principalmente de los departamentos del Meta, Antioquia, Caquetá y Guaviare. (5)



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica

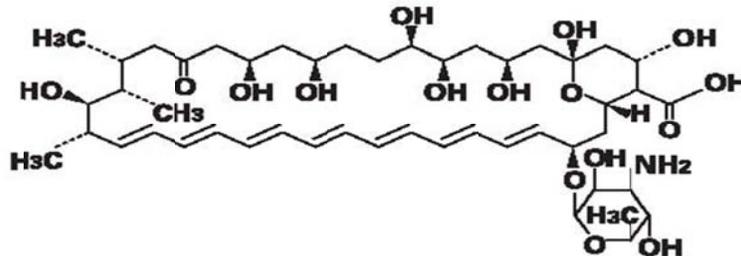


La resolución de la enfermedad puede presentarse después de un tratamiento sistémico (6), en Colombia el ministerio de protección social recomienda como primera línea el uso de sales antimoniales (N-metil glucamina o estibogluconato de sodio), que se administran por vía intramuscular; en caso de falla terapéutica se recomienda el uso de pentamidina. Sin embargo en Colombia existe resistencia a estos tratamientos, con una tasa no establecida oficialmente, en cuyo caso la recomendación es el tratamiento en tercer nivel de complejidad con Anfotericina B intravenosa. (2, 7, 8, 9, 10)

La Anfotericina B es un macrólido polienico, se une a la fracción esterol de la pared de la membrana del parásito, formando poros en esta, aumentando la permeabilidad de la membrana, favoreciendo así la destrucción del parásito. Su administración es intravenosa, y sus principales efectos adversos son la fiebre y los escalofríos. En caso de reacción anafiláctica se encuentran el estridor, el broncoespasmo y la hipotensión. En el 80% de los casos se ha descrito la hiperazoemia, la anemia hipocrómica normocítica se describe en el 27% de los pacientes e hipocalcemia en el 33% de los pacientes. Por último la flebitis en el sitio de aplicación se describe con relativa frecuencia. (11)

La Anfotericina B liposomal es un liposoma unilamelar de 55-75 nm de diámetro que contiene 1 molécula de Anfotericina por cada 9 de lípidos; siendo estos últimos una mezcla de lecitina de soya, colesterol y fosfatidilglicerol hidrogenados en una proporción de 10:5:4 respectivamente. La asociación de este componente a esta forma farmacéutica le confiere la característica particular de alcanzar altos niveles tisulares de manera comparativa a la Anfotericina B deoxicolato, así pues cuando se compara en base a dosis similares la una de la otra la formulación liposomal alcanza concentraciones tisulares que están en el rango de 90 a 500% más que la deoxicolato con la particularidad de que existe una reducción relativa de la misma a nivel renal alrededor del 90%. (12)

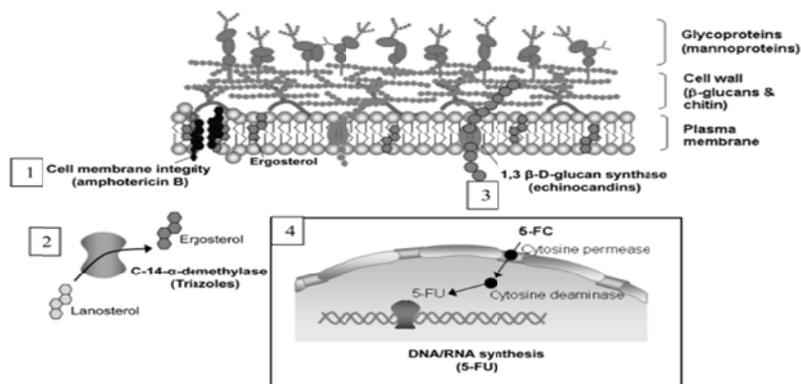
Figura 3. Estructura química de la Anfotericina B



Fuente: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (11)

El mecanismo de acción de la medicación se encuentra en relación principalmente, a su acción sobre la pared del microorganismo produciendo en esta alteración en la permeabilidad de la misma provocando la pérdida de iones, sin embargo no solo se restringe a la misma se han postulado acciones oxidativas coadyudantes, además se produce modulación inmunológica por la expresión de receptores Toll like tipo 2 y 4; junto con la expresión génica de citoquinas proinflamatorias y óxido nítrico, todos estos contribuyentes a la eliminación del microorganismos.(13)

Figura 4. Mecanismo de acción de la Anfotericina B



Fuente: Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals (13)



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



La leishmaniasis cutánea es un problema prevalente en la población militar adscrita a las entidades de las fuerzas militares encargadas de su tratamiento; más aún si toma como subconjunto el grupo de pacientes que se encuentran en el área de despliegue de las fuerzas; históricamente se realiza tratamiento con medicaciones de primera línea tales como sales de antimonio parenterales (glucantime); con una tasa de éxito variable que se encuentra reportada entre el 58-78%; sin embargo es atribuible al mismo una tasa de complicaciones variables entre las cuales se cuentan toxicidad cardiovascular; renal y hepática. Reportándose en este grupo de pacientes la elevación de enzimas pancreáticas en > 90%, en las enzimas hepáticas > 50% y síntomas osteomusculares en más del 50% (14, 15). El grupo de pacientes que fallan durante el tratamiento prescrito es considerable; conllevando a el uso de medicaciones alternativas, como pentamidina, la cual tiene evidencia fuerte sobre tasas de curación en la variedad de *L. guyanensis* y la cual no se encuentra exenta de toxicidad, dentro de los casos documentados se encuentra aparición de diabetes de novo hasta en el 4%. Existe como alternativa el uso de la Anfotericina b; sin embargo los costos relacionados con las complicaciones y la hospitalización incluso en estudios realizando dentro de nuestra institución reportan altas tasas de complicación con incidencia de muerte reportada en el transcurso del tratamiento cercanos al 1% (datos aún no publicados J Pérez y cols.), por tal razón y ante la evidencia creciente del éxito terapéutico similar y mucha menor incidencia de complicaciones y muerte a nivel mundial existe evidencia creciente del uso de Anfotericina b liposomal como alternativa en tales casos (16, 17,.18, 19)

La aparición de efectos adversos relacionados con el uso de la medicación son notablemente menores que con su alternativa; pueden describirse como aquellos que se relacionan con la infusión de la medicación y otros de aparición tardía tales como nefrotoxicidad y desequilibrios hidroelectrolíticos que requieran reposición endovenosa del mismo.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



A pesar de que las reacciones anteriormente descritas son significativamente menores en el grupo de pacientes con Anfotericina B liposomal; se describe en la literatura médica tres síndromes clínicos relacionados con toxicidad por la infusión que se agrupan así: (1) Dolor torácico e hipoxemia, (2) Dolor Abdominal severo en flaco y/o en Miembros inferiores (3) Rash y urticaria.

La presentación clínica de dichos efectos varían con respecto a la Anfotericina B deoxicolato; en esta última se encuentran, la cefalea, eméisis y el malestar general, aparecen alrededor de 1 a 3 horas posterior al inicio a la infusión.; mientras que el grupo sindromático anteriormente descrito se presenta alrededor de 5 minutos luego del inicio de la misma, y se encontraron alrededor del 5 al 9%, siendo más frecuentes los del grupo 1 y de manera decreciente hasta el grupo 3 (20). La fisiopatología que subyace a la aparición de dichos síntomas no está claramente dilucidado y los datos existentes se derivan de sintomatología similar descrito de otras medicaciones con componente liposomal (siendo este componente clave en el desarrollo de la sintomatología) tal como la doxorubicina liposomal (21).

La activación del complemento parece ser un componente fundamental en el desarrollo de dicha sintomatología; referida como pseudoalérgica debido a que no se encuentra activación de la reacción tipo 1 mediada por IgE. Datos derivados de estudios animales realizados por el Sbelzeni demostró que la dosis de liposomas administrados a cerdos, produjeron vasoconstricción pulmonar, taquicardia y cambios en la presión arterial sistémica. Siendo efectos reproducibles en los mismos sin aparición de taquifilaxia; Dichos efectos fueron mediados por el factor plasmático sensible al calor y se redujeron tras la administración de anticuerpos monoclonales anti C5a, desapareciendo totalmente luego de la administración de receptor tipo1 soluble del complemento (s CR1), lo cual demuestra el papel preponderante del complemento en la aparición de la sintomatología (22).



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



La aparición de dicha sintomatología se redujo luego de la administración de antihistamínicos, analgésicos y en ocasiones corticoesteroides sistémicos, (17) y en ocasiones en algunos reportes con la disminución de la velocidad de infusión, sin embargo este dato no se encuentra consistentemente reportado en la literatura. Al igual de manera comparativa la menor incidencia de efectos adversos como disfunción renal o desequilibrios hidroelectrolíticos hacen de esta medicación una alternativa plausible para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en nuestra población militar.

### 3.1 PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE LA MEDICACIÓN

Existen pocos estudios en la literatura médica que toquen este tópico en lo que concierne de manera específica a la leishmaniasis cutánea; sin embargo datos extractados de una publicación en particular reúne las condiciones para ser tomados como base para la implementación de esta misma en lo que concierne a nuestro medio (17). Por ser este un estudio realizado en personal militar cuyo porcentaje significativo contrajo leishmaniasis en nuestro medio.

- La Ampolla de Anfotericina B liposomal 50 mg debe ser reconstituida y la dosis administrada corresponderá al valor del cálculo de 3mg/k dosis. por 7 dosis (dosis total 20 mg/k)
- Debe mezclarse en DAD 5% 500 cc para administrarse en un tiempo de 6 horas
- Se administrará por acceso venoso periférico (no requiere administración por vía central)
- No requiere ser protegida de la luz ya que no es fotosensible.
- Previo a la administración de cada dosis se coloca bolo de cristaloides isotónicos de 1.000 cc.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



- Previo a la administración de la primera dosis de la medicación se realiza premedicación con clemastina 2 mg e hidrocortisona 100 mg para minimizar la aparición de efectos adversos relacionados con la infusión.
- El protocolo de administración es llevado a cabo en 7dosis, siendo las 5 primeras aplicaciones continuas del día 1 al 5, siendo el paciente dado de alta para su reingreso al día 14 y posteriormente al día 21.
- El seguimiento paraclínico será llevado a cabo con paraclínicos iniciales que consistirán en: cuadro hemático, BUN, creatinina, AST, ALT, Bilirrubinas , Na, K, Cl y EKG de doce derivaciones. Realizando seguimiento de función renal y electrolitos cada 48 horas durante los primeros 5 días de tratamiento intrahospitalarios y luego BUN, Creatinina y electrolitos referidos para los días 14 y 21.
- Se realizará valoración clínica inicial y de seguimiento por parte del servicio de dermatología durante el tratamiento y al alta del mismo para definir la necesidad de retratamiento.

### **3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

Cuál es la frecuencia de los efectos adversos asociados a la administración de anfotericina B liposomal en los pacientes usuarios del sistema de salud de las fuerzas militares tratados en el Hospital Militar Central con diagnóstico de leishmaniasis cutánea en el primer semestre del año 2011.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



#### **4. JUSTIFICACIÓN**

El presente estudio describe la frecuencia de aparición de eventos adversos asociados a la administración de Anfotericina B liposomal en un grupo específico de pacientes con leishmaniasis cutánea resistente a otras líneas de tratamiento en el hospital militar central, en la literatura existen pocos datos publicados en este tema, en general derivados de estudios con pocos pacientes, dada la baja prevalencia de esta enfermedad en algunos lugares del mundo y en sitios de mayor incidencia por la dificultad de juntar los casos en un solo centro, actualmente las fuerzas militares de Colombia cuentan con un gran número de pacientes con esta enfermedad por lo cual es necesario crear datos propios a cerca de una preocupación creciente como es la toxicidad de la Anfotericina B que se ha venido usando en el tratamiento de la leishmaniasis resistente a otras líneas de tratamiento. Previamente se venía utilizando la forma deoxicolato de la Anfotericina B con tasas de efectos adversos que son objeto de otras investigaciones en curso, y en el momento se encuentra en uso la forma liposomal del medicamento para la cual hay descritos menos efectos adversos y con menos frecuencia que para su otra forma farmacológica, datos que se extrapolan de la literatura mundial, no comprobados en nuestro medio. Dada la posibilidad de estudiar lo referente a la seguridad de este tratamiento en nuestra población, consideramos nuestra investigación es de máxima importancia para el sistema de salud de las fuerzas militares, dado que con estos datos a futuro se podrán adelantar estudios que comprueben la costoefectividad de la Anfotericina B liposomal para continuar en forma segura su uso en los pacientes pertenecientes a las fuerzas militares colombianas basados en datos locales.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## **5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **5.1 GENERAL**

Describir la frecuencia de aparición de eventos adversos asociados a la administración de Anfotericina B liposomal en pacientes con leishmaniasis cutánea resistente a otras líneas de tratamiento tratados en el hospital Militar Central en el primer semestre de 2011

### **5.2 ESPECÍFICOS**

- Describir la frecuencia de aparición de efectos adversos del grupo 1 (hipoxemia y dolor torácico) en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con Anfotericina B liposomal
- Describir la frecuencia de aparición de efectos adversos del grupo 2 (Dolor abdominal y dolor en miembros inferiores) en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con Anfotericina B liposomal
- Describir la frecuencia de aparición de efectos adversos del grupo 3 (Rash y urticaria) en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con Anfotericina B liposomal
- Describir la frecuencia de aparición de lesión renal aguda en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con Anfotericina B liposomal
- Describir la frecuencia de aparición de hipocalcemia en pacientes con leishmaniasis cutánea tratados con Anfotericina B liposomal
- Calcular la estancia hospitalaria promedio de los pacientes tratados con Anfotericina B liposomal por leishmaniasis cutánea en el Hospital Militar central

### **5.3 HIPÓTESIS**

NO APLICA



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, descriptivo, serie de casos. (23)

### 6.2 LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN

Hospital Militar Central Bogotá

### 6.3 POBLACIÓN BLANCO

Pacientes Mayores de 18 años, usuarios del sistema de salud de las fuerzas militares, en tratamiento en el Hospital Militar Central con Anfotericina B liposomal por leishmaniasis cutánea resistente a otras líneas de tratamiento

### 6.4 POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes Mayores de 18 años, usuarios del sistema de salud de las fuerzas militares, en tratamiento en el Hospital Militar Central con Anfotericina B liposomal por leishmaniasis cutánea resistente a otras líneas de tratamiento en el primer semestre de 2011.

### 6.5 POBLACIÓN ELEGIBLE

Según criterios de inclusión y exclusión

### 6.6 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Por conveniencia.

### 6.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



- Diagnóstico de Leishmaniasis cutánea con criterios para iniciar tratamiento con Anfotericina B (Por toxicidad o falta de efectividad de tratamientos previos de primera y segunda línea)
- Usuarios del sistema de salud de las Fuerzas Militares
- Que reciban tratamiento en el Hospital Militar central en el primer semestre de el año 2011

#### Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con alteraciones previas de la función renal
- Pacientes a quienes no se les haya administrado la Anfotericina B según el protocolo descrito para el Hospital Militar central

#### **6.8 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**



Tabla1. Definición de las variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA DE MEDICION	PLAN DE ANALISIS
EDAD	CUANTITATIVA	AÑOS CUMPLIDOS POR EL PACIENTE	CONTINUA	LA EDAD SE DESCRIBE EN TÉRMINO DE EDAD MÁXIMA, MÍNIMA Y PROMEDIO EN AÑOS
FUERZA	CUALITATIVA	CORRESPONDE A CADA UNA DE LAS TRES SUBDIVISIONES DE LAS FFMM (EJERCITO,ARC,FAC)	NOMINAL	SE CALCULÓ LA FRECUENCIA Y LA PROPORCIÓN PARA CADA UNA DE ELLAS
PROCEDENCIA	CUALITATIVA	DEPARTAMENTO DEL COLOMBIA EN DONDE CONTRAJO LA LEISHMANIASIS	NOMINAL	SE PRESENTÓ EL NÚMERO ABSOLUTO Y SE CALCULÓ LA FRECUENCIA PARA CADA DEPARTAMENTO Y MUNICIPIO DE COLOMBIA
TIEMPO DE DIAGNOSTICO	CUANTITATIVA	MESES CUMPLIDOS DESDE QUE SE HIZO EL DIAGNOSTICO DE LEISHMANIASIS	CONTINUA	SE PRESENTÓ EL TIEMPO MÁS LARGO Y MÁS CORTO DEL DIAGNÓSTICO Y SE CALCULÓ LA MEDIA DE LOS MESES DEL DIAGNÓSTICO.
TRAMIENTOS PREVIOS	CUALITATIVA	MEDICAMENTOS QUE HA RECIBIDO EL PACIENTE ANTES DE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 1. ANTIMONIALES 2. PENTAMIDINA 3. ANFOTERICINA B DEOXICOLATO COMBINACIONES DE LAS ANTERIORES	NOMINAL	SE MOSTRARON FRECUENCIAS DE USO PREVIO DE ANTIMONIALES, PENTAMIDINA, ANFOTERICINA B DEOXICOLATO Y SUS COMBINACIONES



**TABLA 2.** *Definición de las variables*

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA DE MEDICION	PLAN DE ANALISIS
GENERO	CUALITATIVA	1. FEMENINO 2. MASCULINO	NOMINAL DICOTOMICA	SE CALCULARON FRECUENCIAS
DIAS DE HOSPITALIZACION	CUANTITATIVA	DÍAS QUE EL PACIENTE DURA HOSPITALIZADO SUMANDO LAS TRES HOSPITALIZACIONES NECESARIAS PARA LA APLICACIÓN DE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL	DISCRETA	SE CALCULARON LA MEDIA Y SE PRESENTARON EL TIEMPO MÁS LARGO Y MÁS CORTO DE HOSPITALIZACIÓN
OTROS	CUALITATIVA	OTROS EFECTOS ADVERSOS QUE EN LA HISTORIA CLÍNICA SE HAYAN ATRIBUIDO A LA APLICACIÓN DE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL Y QUE NO ESTÉN DESCRITOS EN LA LITERATURA Y POR ENDE NO SE HAYAN TENIDO EN CUENTA EN LAS OTRAS VARIABLES DEL ESTUDIO	NOMINAL	SE CALCULARON FRECUENCIAS DE APARICIÓN



**TABLA 3.** Definición de las variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA DE MEDICION	PLAN DE ANALISIS
DOLOR ABDOMINAL		LA PRESENCIA DE DOLOR EN EL ABDOMEN DURANTE LOS DÍAS QUE SE ADMINISTRE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 1. SI 2. NO		
DOLOR EN MIEMBROS INFERIORES	CUALITATIVA	LA PRESENCIA DE DOLOR EN LOS MUSLOS, LAS PIERNAS Y LOS PIES DURANTE LOS DÍAS QUE SE ADMINISTRE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 1. SI 2. NO	NOMINAL DICOTOMICA	SE CALCULARON FRECUENCIAS DE APARICIÓN
HIPOXEMIA		QUE SE DOCUMENTE SATURACIÓN DE OXÍGENO MENOR A 90 % O UN ÍNDICE DE OXIGENACIÓN PAO2/FIO2 MENOR A 300 DURANTE LA ADMINISTRACIÓ DE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 1. SI 2. NO		



**TABLA 4.** *Definición de las variables*

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA DE MEDICION	PLAN DE ANALISIS
DOLOR TORACICO		PRESENCIA DE DOLOR EN EL TÓRAX ANTERIOR DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE L ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 1. SI 2. NO		
URTICARIA	CUALITATIVA	APARICIÓN DE LESIONES CUTÁNEAS DESCRITAS COMO HABONES EN CUALQUIER LOCALIZACIÓN CON O SIN PRURITO DURANTE EL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 1. SI 2. NO	NOMINAL DICOTOMICA	SE CALCULARON FRECUENCIAS DE APARICIÓN
RASH		APARICIÓN DE LESIONES CUTÁNEAS DESCRITAS COMO PÁPULAS, MÁCULAS O PLACAS EN CUALQUIER LOCALIZACIÓN, ASOCIADAS O NO A PRURITO DURANTE EL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE LA ANFOTERICINA B LIPOSOMAL 1. SI 2. NO		



**TABLA 5.** *Definición de las variables*

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA DE MEDICION	PLAN DE ANALISIS
CREATININA INICIAL		VALOR DE CREATININA SÉRICA AL INICIAR EL TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B EN MG/DL		
CREATININA (48HRS)		VALOR DE CREATININA SÉRICA A LAS 48 HORAS DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B EN MG/DL		
CREATININA (DIA 14)	CUANTITATIVA	VALOR DE CREATININA SÉRICA A LOS 14 DÍAS DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B, MEDIDA EN MG/DL	CONTINUA	SE REALIZARON CÁLCULOS DE MEDIAS PARA CADA UNA, Y PARA CADA SUJETO E ANALIZARÁ LA APARICIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN AKIN
CREATININA (DIA 21)		VALOR DE CREATININA SÉRICA A LOS 21 DÍAS DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B, MEDIDA EN MG/DL		



**TABLA 6.** *Definición de las variables*

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA	ESCALA DE MEDICION	PLAN DE ANALISIS
POTASIO INICIAL	CUANTITATIVA	VALOR DE POTASIO SÉRICO AL INICIAR EL TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B LIPOSOMAL, MEDIDO EN MEQ/L	CONTINUA	SE CALCULARON MEDIAS Y PARA CADA SUJETO SE ANALIZARÁ LA APARICIÓN DE HIPOCALEMIA
POTASIO (48 HRS)		VALOR DE POTASIO SÉRICO A LAS 48 HORAS DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B LIPOSOMAL, MEDIDO EN MEQ/L		
POTASIO (DIA 14)		VALOR DE POTASIO SÉRICO A LOS 14 DÍAS DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B LIPOSOMAL, MEDIDO EN MEQ/L		
POTASIO (DIA 21)		VALOR DE POTASIO SÉRICO A LOS 21 DÍAS DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ANFOTERICINA B LIPOSOMAL, MEDIDO EN MEQ/L		



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## **6.9 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

En el presente estudio no aplica el cálculo de la muestra ya que se estudiaron la totalidad de pacientes que ingresaron al hospital militar central en el primer semestre del año 2011 para tratamiento de Leishmaniasis cutánea con Anfotericina B liposomal.

## **6.10 MEDICIONES E INSTRUMENTOS UTILIZADOS**

Se utilizó un instrumento para la recolección de datos que se encuentra en el anexo 1, se trata de una tabla en Excel en donde se tabularon las características sociodemográficas y las variables de los efectos adversos para cada paciente.

## **6.11 MÉTODOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La información se recogió en el instrumento diseñado para tal fin por los investigadores que se encuentra en el ANEXO 1 de este documento. Se realizó la revisión de las historias clínicas en físico y en el sistema de historias clínicas del Hospital Militar Central, así como los datos de los exámenes de laboratorio en el sistema de laboratorio clínico del hospital y se consignaron en una base de datos en Excel.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## **7. PLAN DE ANÁLISIS**

### **7.1 PROCESAMIENTO DE DATOS**

Para recolectar los datos del estudio se realizó en primer lugar el listado de pacientes hospitalizados para tratamiento de Leishmaniasis cutánea en el Hospital Militar Central durante el primer semestre del año 2011, con actualización semanal del listado de acuerdo a la estadística de hospitalización del servicio de medicina interna. Con el listado de pacientes se solicitó el permiso respectivo a la oficina de estadística para que nos fueran prestadas las historias clínicas en físico, las cuales se revisaron haciendo simultáneamente revisión de los resultados de laboratorio clínico del paciente en el sistema y con revisiones adicionales de las historias clínicas en el sistema de historias clínicas del Hospital Militar Central, mediante el uso de un computador del hospital con acceso a dicho sistema.

Se excluyeron de la lista aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión descritos en el protocolo.

Se llenó el formato de recolección de datos que se encuentra en el anexo (ANEXO 1), para evitar sesgos en este proceso se revisó la información por un segundo investigador. Los datos extraídos de la revisión de historias clínicas se trasladaron a una base de datos en una hoja de cálculo de Excel donde posteriormente fueron trasladados al programa de análisis estadístico SPSS.

La edad se describe en términos de edad máxima, mínima y promedio en años.

Fuerza: se describe por cada una de las subdivisiones de las fuerzas militares (ej. Ejército, Armada, FAC), se sacaron la frecuencia y la proporción para cada una de ellas.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



Para la variable procedencia se presentaron el número absoluto y se calcularon la frecuencia para cada departamento y municipio de Colombia.

Para la variable tiempo del diagnóstico se presentaron los tiempos más largo y más corto del diagnóstico y se calcularon la media de los meses del diagnóstico.

Para la variable tratamientos previos se mostraron las frecuencias y porcentajes de uso previo de antimoniales, pentamidina, Anfotericina B deoxicolato y sus combinaciones.

Para la variable género se calcularon frecuencias y porcentajes.

Para la variable días de hospitalización se calcularon la media y se presentaron el tiempo más largo y más corto de hospitalización.

Para las variables dolor torácico, dolor abdominal, dolor en miembros inferiores, hipoxemia, urticaria y rash se calcularon frecuencias y porcentajes de aparición.

Para las variables correspondientes a la creatinina sérica inicial, a las 48 hr, 14 y 21 días se calcularon medias para cada una, y para cada sujeto se analizaron la aparición de lesión renal aguda según la clasificación AKIN (Acute Kidney Injury Network): (24)

- AKIN 1: aumento de la creatinina sérica igual o más de 0.3 mg/dl o 1.5 a 2 veces respecto a la línea de base
- AKIN 2: aumento de la creatinina sérica 2 a 3 veces respecto a la línea de base
- AKIN 3: aumento de la creatinina sérica igual o más de 0.5 mg/dl o más de 3 veces respecto a la línea de base o una creatinina mayor a 4 mg/dl.

Para cada tipo de lesión renal se calcularon frecuencias de aparición respecto al número total de pacientes y al número de pacientes que presenten lesión renal aguda y en general la frecuencia de aparición de cualquier tipo de lesión renal aguda respecto al total de los pacientes.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



Para las variables potasio inicial, a las 48 horas, 14 y 21 días se calcularon medias y para cada sujeto se analizó la aparición de hipocalemia según la siguiente clasificación (25):

- Hipocalemia leve 3.5 a 3 meq/L
- Hipocalemia moderada 2.5 a 2.9 meq/L
- Hipocalemia severa menos de 2.4 meq/L

Para cada grado de hipocalemia se calcularon frecuencias y porcentajes respecto al número total de pacientes y al número de pacientes que presentaron hipocalemia, así como frecuencia de aparición de hipocalemia en general respecto al número total de pacientes.

Finalmente se realizó un análisis bivariado, comparando los promedios de potasio y creatinina en los diferentes tiempos con la severidad de los mismos aplicando el test de chi cuadrado para determinar la significancia estadística de estos valores.



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## 8. ASPECTOS ÉTICOS

En el marco de la ley 23 de 1981, ley de ética médica, este trabajo se rige bajo los preceptos de respeto a los pacientes sujetos del estudio, protegiendo su integridad y la confidencialidad de los datos que fueron extraídos de sus historias clínicas, así como se respetaron los derechos de propiedad intelectual de sus autores, y según lo estipulado en la norma este trabajo se ciñe estrictamente a hechos científicos comprobados actuales.  
(26)

Bajo lo reglamentado en la resolución 008430 de 1993 (27), que regula en Colombia lo relacionado a la investigación científica, este estudio fue aprobado por el comité de ética médica del hospital Militar Central según lo establece la norma. Adicionalmente se cumplió con respetar la dignidad de los pacientes sujetos del estudio, protegiendo sus derechos y bienestar.

El tipo de riesgo según esta resolución clasifica a este estudio en “investigación sin riesgo” ya que se trata de revisión de historias clínicas, no realizamos intervenciones que modificaran variables biológicas, físicas, psicológicas ni sociales de los individuos, dada esta clasificación el estudio no requiere el consentimiento informado de los sujetos a investigar. Cabe anotar que se trata de un estudio en sujetos pertenecientes a las Fuerzas armadas de Colombia, considerados por esta norma como “sujetos subordinados”, sin embargo no hay uso indebido de la autoridad para el ingreso de los pacientes en el estudio y los resultados no se utilizaran en ningún caso para perjuicio de los participantes. Por último se trata de una investigación a cerca de un medicamento que esta previamente autorizado por el INVIMA para su uso en Colombia con esta indicación, con estudios clínicos que soportan su efectividad y seguridad en este contexto.



## 9. RESULTADOS

Se analizaron un total de 53 pacientes de género masculino con un promedio de edad de 26,53 años y una desviación estándar de 3,91 años, la mayor parte de los cuales pertenecía al Ejército (98,1%) (Tabla 7).

Los departamentos de procedencia en los que se encontraron más casos fueron Guaviare (28,3%) (Principalmente San José del Guaviare n=10), Caquetá (24,5%) (Principalmente Florencia n=6) y Meta (20,8%) (Vista Hermosa, La Uribe. La Macarena y la Julia n=2 respectivamente). Por otra parte los departamentos de procedencia en los que se observaron menos casos fueron Chocó, Santander, Norte de Santander, Putumayo y Valle del Cauca con un (1) caso en cada uno (Tabla 7).

**Tabla 7.** Características Sociodemográficas De Los Pacientes Con Leishmaniasis

<b>Sexo</b>	
Masculino	53 (100%)
Femenino	0
<b>Edad</b>	
Promedio $\pm$ ds	26,53 $\pm$ 3,91
Mínimo – Máximo	20 - 37
<b>Fuerza militar</b>	
Ejército	52 (98,1%)
ARC	1 (1,9%)
FAC	0
<b>Departamento de Procedencia</b>	
Guaviare	15 (28,3%)
Caquetá	13 (24,5%)
Meta	11 (20,8%)
Vaupés	5 (9,4%)
Córdoba	4 (7,5%)
Chocó	1 (1,9%)
Norte de Santander	1 (1,9%)
Santander	1 (1,9%)
Putumayo	1 (1,9%)
Valle del Cauca	1 (1,9%)



En cuanto al tiempo de diagnóstico no fue posible calcular el promedio ya que no se encontraron datos disponibles en las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Con relación a los tratamientos previos cerca de dos terceras partes de los casos había recibido manejo con Glucantime y Pentamidina (66,1%) seguido por un 24.6% que únicamente había sido tratados con Glucantime (Tabla 8). Solamente dos pacientes habían recibido tratamiento con Anfotericina B deoxicolato.

**Tabla 8.** *Tratamientos previos al uso de Anfotericina B liposomal*

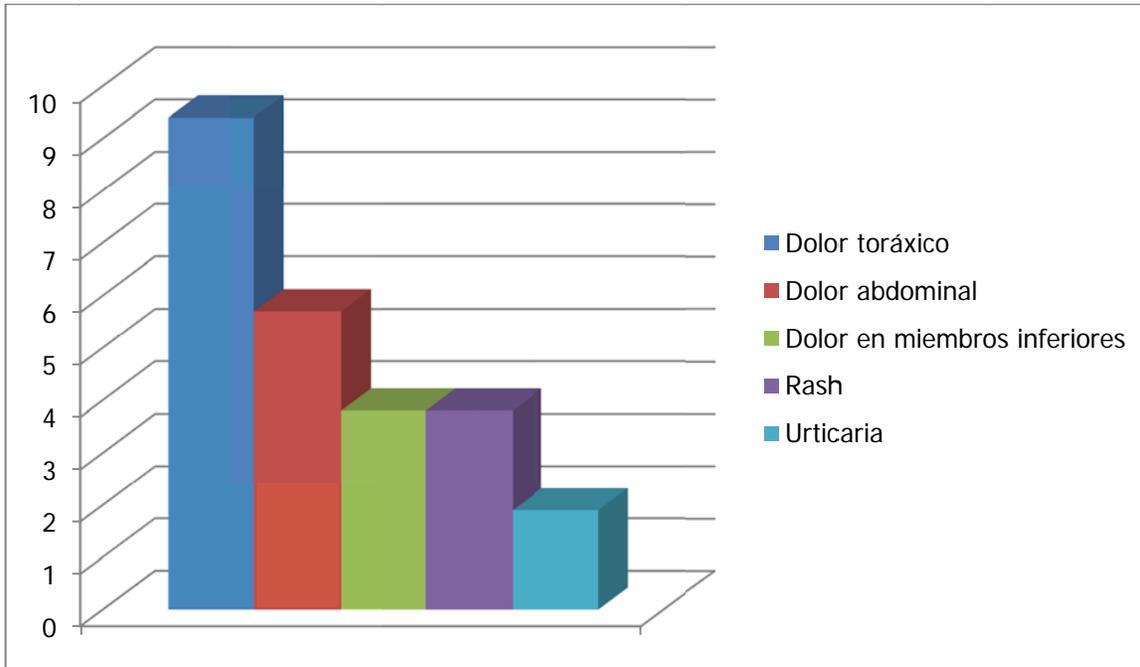
<b>Tratamiento previo</b>	
Glucantime – Pentamidina	35 (66.1%)
Glucantime	13 (24,6%)
Glucantime – Pentamidina – Anfotericina B – Deoxicolato	2 (3,8%)
Glucantime – Pentamidina - Crioterapia	2 (3,8%)
Miltefosine	1 (1,9%)
<b>Estancia</b>	
Promedio $\pm$ ds	8,49 $\pm$ 3,78
Mínimo – Máximo	5 - 28

El tiempo de estancia promedio fue 8,49 días con una desviación estándar de 3,78 días.

### 9.1 EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA INFUSIÓN

Con relación a la presentación de efectos adversos del grupo 1 no se encontró ningún caso con hipoxemia mientras que hubo 5 pacientes que manifestaron la ocurrencia de dolor torácico (9,4%). Por otra parte, entre los efectos adversos del grupo 2 hubo 3 pacientes con dolor abdominal (5,7%) y 2 pacientes con dolor en miembros inferiores (3,8%). Finalmente, entre los efectos del grupo 3 se presentaron 2 casos con rash (3,8%) y 1 caso con urticaria (1,9%) (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** *Distribución de Pacientes con Leishmaniasis de Acuerdo a La Ocurrencia de Eventos Adversos Posterior a Tratamiento con Anfotericina B Liposomal*



## 9.2 EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL MEDICAMENTO

Con respecto a los efectos sobre la función renal los pacientes iniciaron con una creatinina sérica promedio de  $0,98 \pm 0,38$  mg/dl la cual se redujo ligeramente a  $0,89 \pm 0,38$  mg/dl a las 48 horas; posteriormente retornaron a un promedio de  $0,97 \pm 0,45$  mg/dl a los 14 días el cual se redujo nuevamente a  $0,93 \pm 0,11$  mg/dl a los 21 días. Las diferencias observadas entre el promedio inicial de creatinina y el promedio final no fueron significativas ( $p > 0,005$ ) (Tabla 8).

Según la clasificación AKIN (Acute Kidney Injury Network) a las 48 horas y a los 14 días de haber iniciado el tratamiento solamente un paciente alcanzó un AKIN 1 (1,9%); el resto de los casos no presentaron aumento significativo de sus niveles de creatinina. Al momento de los 21 días de tratamiento no se encontró ningún paciente con aumento de la creatinina.

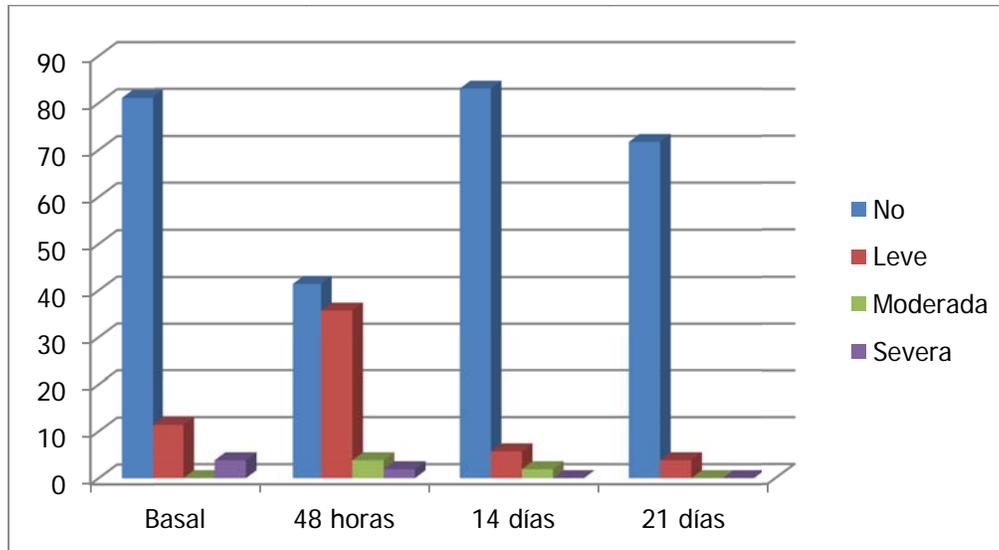


**Tabla 9** Comportamiento de los Niveles de Creatinina y Potasio durante el Tratamiento con Anfotericina B Liposomal

	Basal (n=51)	48 horas (n=46)	14 días (n=51)	21 días (n=43)	Valor de p		
					Basal - 48h	Basal - 14d	Basal - 21d
<b><i>Creatinina</i></b>							
<b><i>sérica</i></b>							
<b>Promedio ± ds</b>	0,98 ± 0,38	0,89 ± 0,38	0,97 ± 0,45	0,93 ± 0,11	0,001	0,559	0,473
<b>Mínimo</b>	-	0,62 - 3,2	0,52 - 3,9	0,65 - 1,15			
<b>Máximo</b>							
<b><i>Potasio sérico</i></b>							
<b>Promedio ± ds</b>	3,91 ± 0,73	3,5 ± 0,59	4,09 ± 0,45	4,22 ± 0,37	0,001	0,197	0,017
<b>Mínimo</b>	-	0,7 - 4,6	0,45 - 5,1	0,37 - 5,5			
<b>Máximo</b>							

En cuanto a los niveles de potasio sérico los pacientes iniciaron con un valor promedio de  $3,91 \pm 0,73$  mg/dl la cual se redujo a  $3,5 \pm 0,59$  mg/dl a las 48 horas; posteriormente dichos niveles aumentaron a un promedio de  $4,09 \pm 0,45$  mg/dl a los 14 días y a  $4,22 \pm 0,37$  mg/dl a los 21 días. Las diferencias observadas entre los niveles basales y los niveles a las 48 horas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) (Tabla 8). No se encontraron diferencias significativas entre los valores de potasio basal respecto a los controles de los días 14 y 21.

**Gráfico 2.** *Distribución de Pacientes de Acuerdo a los Grados de Hipocalcemia*

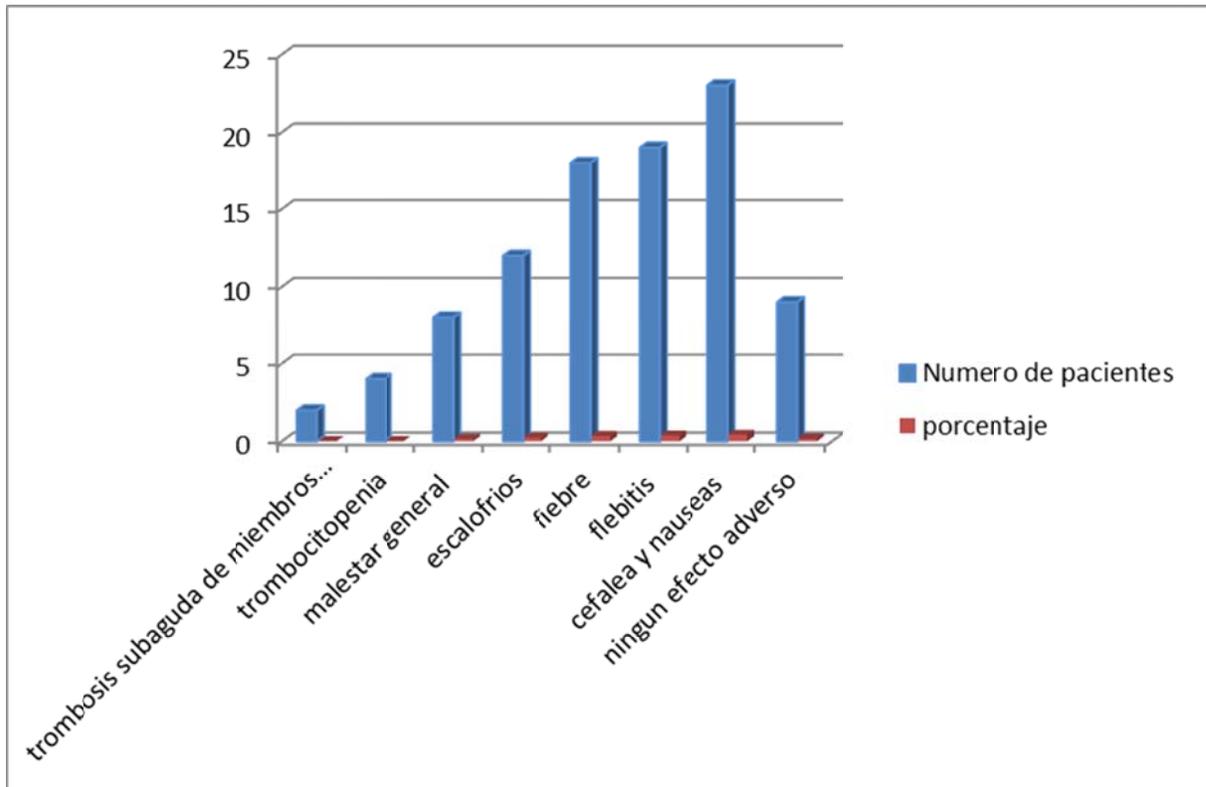


Según dichos niveles al inicio del tratamiento 15,1% de los casos presentaban hipocalcemia en algún grado, porcentaje que aumento a las 48 horas a 41,5% (35,8% leve, 3,8% moderada y 1,9% severa). Sin embargo, al día 14 la proporción de pacientes con hipocalcemia se redujo a 7.5% y al día 21 a 3,8% (Gráfico 2).

### 9.3 OTROS EFECTOS ADVERSOS

En cuanto a los otros efectos adversos encontrados, el más frecuente fue la combinación de cefalea y nauseas que estuvo presente en 23 pacientes (42,47%), seguido por flebitis y fiebre en un 35,91% y 34.02% respectivamente. Es de resaltar que casi un 20% de los pacientes analizados no presentaron ningún efecto adverso asociado a la administración del medicamento. (Gráfico 3, tabla 9).

**Gráfico 3. Otros efectos adversos**



**Tabla 10. Otros efectos adversos**

Efecto adverso	Número de pacientes	Porcentaje
<b>Trombosis subaguda de miembros superiores</b>	2	3.78%
<b>Trombocitopenia</b>	4	7.56%
<b>Malestar general</b>	8	15.12%
<b>Escalofrío</b>	12	22.68%
<b>Fiebre</b>	18	34.02%
<b>Flebitis</b>	19	35.91%
<b>Cefalea y nauseas</b>	23	42.47%
<b>Ningún efecto adverso</b>	9	17.01%



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## 10. DISCUSIÓN

En el presente estudio se describieron las características demográficas generales de los pacientes tratados con Anfotericina B liposomal por leishmaniasis cutánea resistente a otras líneas de tratamiento en el Hospital Militar Central durante el primer semestre de 2011. Dentro de los resultados se encontró un promedio de edad de 26 años y una población totalmente compuesta por pacientes de género masculino, dado que el estudio se realizó únicamente con población perteneciente a las Fuerzas Militares, consideramos existe un sesgo de selección, en el cual no tenemos datos de pacientes de género femenino, por lo cual la información que se extrae de este estudio no puede ser extrapolada a la población general.

Los Departamentos en Colombia en donde según la guía del ministerio de protección social para atención de la Leishmaniasis en Colombia (2), se encuentran la mayor cantidad de casos de esta enfermedad son Guaviare, Tolima, Caquetá y Putumayo, mientras que según los registros de las Fuerzas Militares los departamentos en los que se presentan la mayoría de casos de leishmaniasis son Meta, Antioquia, Caquetá y Guaviare (5). En el presente estudio se encontramos que la mayoría de pacientes fueron provenientes del Guaviare, Caquetá y Meta; lo cual está de acuerdo con las estadísticas nacionales y de las Fuerzas militares.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio en su mayoría habían recibido tratamiento con un antimonial como el glucantime y Pentamidina, antes de ser llevados a tratamiento con Anfotericina B liposomal, consideramos que esto se debe a el cumplimiento del protocolo establecido por el Ministerio de protección social por parte del sistema de salud de las fuerzas Militares. En los casos en los que se usaron tratamientos diferentes, esto podría ser explicado por la aparición de efectos adversos a los medicamentos de primera línea u otras características particulares de los pacientes.

En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria para la administración de la Anfotericina B Liposomal, es importante resaltar que la estancia promedio encontrada en este estudio de 8.49 días, es mucho menor a la que se necesita para la administración de Anfotericina B



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



Deoxicolato (11), lo cual podría impactar en el costo del tratamiento de estos pacientes para el sistema de salud de las Fuerzas militares. Sin embargo se necesitan estudios farmacoeconómicos al respecto para determinar la costoefectividad de este tratamiento.

Los efectos adversos de la Anfotericina B Liposomal se dividen en aquellos asociados a la infusión y asociados al medicamento. En cuanto a los primeros, que se han asociado en tres grupos sindrómicos principales, encontramos un porcentaje de aparición que va del 5.7% al 9.4%, siendo más frecuentes los de los grupos 1 y 2. Estos porcentajes están de acuerdo con lo reportado en la literatura mundial en donde se describen del 5 al 9% con mayor frecuencia para los del grupo 1(20).

En cuanto a los efectos adversos asociados al medicamento, la hiperazoemia esta descrita en un 80% de los pacientes tratados con Anfotericina B deoxicolato (11), sin embargo no se encontró en la literatura que se utilizara un sistema clasificatorio para definir la lesión renal aguda. En nuestro estudio encontramos un porcentaje mucho menor de pacientes con lesión renal aguda (1.9%), la cual se definió por la clasificación AKIN (24), siendo la lesión renal aguda encontrada leve (AKIN 1). Esta complicación se encontró a las 48 hr de tratamiento y no en forma tardía como se describe en la literatura (20). En general no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de creatinina sérica al inicio y al final del tratamiento.

Las alteraciones electrolíticas, de las cuales la principal es la hipocalemia, se ha reportado en un 33% de los pacientes tratados con Anfotericina B deoxicolato, sin encontrarse clasificado por la severidad de la misma. En el presente estudio encontramos un porcentaje mayor de pacientes con algún grado de hipocalemia (41.5%), siendo la hipocalemia leve la de mayor aparición (35.8%), con una importante reducción de la misma al día 14 y al día 21; a pesar de que la Anfotericina B liposomal en nuestro estudio produjo un mayor porcentaje de pacientes con hipocalemia, esta fue de poca severidad y con el tratamiento instaurado no hubo complicaciones mayores asociadas. Llama la atención que tratándose de una población de hombres jóvenes, al inicio del tratamiento los niveles de potasio se encontraban bajos en el 15.1% de los pacientes, esto podría estar en relación con el estado nutricional de la población militar en nuestro país.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



Por último en el estudio se tuvieron en cuenta otros efectos adversos asociados a la administración de la Anfotericina B liposomal, reportados en la literatura mundial, en donde el más frecuente se describe como la combinación de cefalea, náuseas y malestar general (7, 17). En nuestro estudio encontramos una frecuencia de 42.47% para esta combinación, siendo también el efecto adverso más frecuente. Llama la atención la alta frecuencia de flebitis en nuestro estudio, dado que en la literatura no se describe la flebitis como un efecto adverso importante asociado a la forma liposomal de la Anfotericina B. es de resaltar que casi un 20% de los pacientes no presento ningún efecto adverso asociado al medicamento.

Los resultados encontrados en nuestro estudio sugieren que la Anfotericina B Liposomal podría ser más segura y costoefectiva que la Anfotericina B deoxicolato para el tratamiento de pacientes con leishmaniasis cutánea; sin embargo se necesitan estudios clínicos aleatorizados adicionales que confirmen esta hipótesis.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



## **11. CONCLUSIONES**

1. La procedencia de los pacientes con leishmaniasis cutánea en las fuerzas militares es principalmente el departamento del Guaviare
2. La estancia hospitalaria de los pacientes tratados con Anfotericina B en forma Liposomal en este estudio fue inferior a la reportada para los pacientes tratados con Anfotericina B deoxicolato
3. Los efectos adversos asociados a la infusión de Anfotericina B Liposomal se presentaron en un porcentaje similar a los reportados por la literatura mundial.
4. Los efectos adversos tempranos asociados al medicamento se presentaron en un porcentaje similar al reportado por la literatura, siendo el más frecuente la combinación de cefalea y náuseas, seguido por malestar general y flebitis.
5. La lesión renal aguda asociada a la administración de Anfotericina B liposomal fue menos frecuente a la reportada para la forma de Anfotericina B deoxicolato, no siendo así para la hipocalcemia en donde el porcentaje encontrado en nuestro estudio fue mayor que el reportado en la literatura para dicha molécula.
6. Se requieren estudios adicionales para confirmar la seguridad y costoefectividad de la Anfotericina B liposomal sobre la Anfotericina B deoxicolato en el tratamiento de pacientes con leishmaniasis cutánea resistente a otras líneas de tratamiento.



## 12. ANEXOS

### Anexo 1. Instrumento de recolección

Estructura en Excel, tipo base de datos con los siguientes encabezados:

INICIALES	CEDULA	FECHA INGRESO	PROCEDENCIA		SEXO: 1 (M): 2 (F)	EDAD(ANOS)	FECHA NACIMIENTO
		DD/MM/YYYY	DEPTO	MUNICIPIO			DD/MM/YYYY

FUERZA			FECHA INICIO SINTOMAS	FECHA DX	TRATAMIENTO PREVIO	INICIO ANFOB	DIAS DE HOSPITALIZACIÓN
EJERCITO	ARMADA	FAC	DD/MM/YYYY	DD/MM/YYYY			

EFECTOS ADVERSOS INFUSION: 1 (SI): 2 (NO)					
HIPOXEMIA	DOLOR TORACICO	DOLOR ABDOMINAL	DOLOR EN M. INF.	RASH	URTICARIA

EFECTOS ADVERSOS MEDICAMENTO								OTROS EFECTOS
CREATININA (Vr en mg/dl)				POTASIO (Vr en mmol/l)				
INICIAL	48 HR	14 DÍAS	21 DÍAS	INICIAL	48 HR	14 DÍAS	21 DÍAS	



### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". Clin Infect Dis. 2003; 37(3):415
2. Ministerio de protección social. Guía de atención de la leishmaniasis. Guías de promoción de la salud y prevención de la enfermedad en salud pública. 2008
3. Velez I, Hendrickx E, Robledo S, Agudelo S. leishmaniosis cutánea en Colombia y género. Cad Saúde Pública. 2001; 7(1):171
4. Ampuero J, Urdaneta M, oliveira V. factores de riesgo para la transmisión de leishmaniasis cutánea en niños de 0 a 5 años en un área endémica de *Leishmania (viannia) brasiliensis*. Cad Saúde Pública. 2001; 21(1):161
5. Fuerzas militares de Colombia. Dirección general de sanidad militar. Informe eventos de notificación obligatoria SIVIGILA 2009.
6. Sabbaga Amato V, Tuon FF, Machado A, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007; 77(2):266
7. Lambertucci JR, Do Santos LC. Mucocutaneous leishmaniasis treated with liposomal amphotericin B. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2008; 41(1):87
8. Motta JOC, Sampaio RNR. A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. Journal Eur Acad Dermatol Veneorol. 2011; Epub por publicar.



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



9. Del Rpsal Rabes T, Baquero Atiago F, Gomez Fernandez C, García MJ, De Lucas Laguna R. tratamiento de la leishmaniasis cutánea con anfoterocona B liposomal. An Pediatr. 2010; 73:101
10. Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of Leishmania braziliensis cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol. 2005;153(1):203
11. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: Mc Graw-Hill; 2006
12. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". Clin Infect Dis. 2003; 37(3):415
13. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Immunocompromised hosts: immunopharmacology of modern antifungals. Clin Infect Dis. 2008;47(2):226
14. Aronson NE , Wortmann GW , Johnson SC , Jackson JE , Gasser, RA , Magill AJ , et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: Recent U.S. military experience . ClinInfect Dis. 1998;27(6): 1457
15. Wortmann G , Miller RS , Oster C , Jackson J , Aronson N. A randomized, double-blind study of the efficacy of a 10 or 20 day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. Clin Infect Dis. 2002;35(3):261
16. Torre-Cisneros J, Prada JL, Villanueva JL, Valverde F, Sanchez- Guijo P. Successful treatment of antimony-resistant cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B. Clin Infect Dis. 1994;18(6):1024



Universidad Militar Nueva Granada  
Facultad de Medicina

Ministerio de Defensa Nacional  
Hospital Militar Central  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



17. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, et al. Liposomal Amphotericin B for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(5):1028
18. Gunduz K, Afsar S, Ayhan S, Kandiloglu AR, Turel A, Fliz EE, et al. Recidivans cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal Amphotericin B (Ambisome). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(1):11
19. Adedoyin A, Bernardo J, Swenson E, Bolsack L, Horwith G, deWit S, et al. Pharmacokinetic profile of ABELCET (Amphotericin B lipid complex injection): combined experience from phase I and phase II studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41(10):2201
20. Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA, Jarosinski PF, Starling JM, Shiflett SE, et al. Triad of Acute Infusion-Related Reactions Associated with Liposomal Amphotericin B: Analysis of Clinical and Epidemiological Characteristics. *Clin Infect Dis.* 2003;36(10):1213
21. Gabizon A, Isacson R, Libson E, Kaufman E, Uziely B, Catane R, et al. Clinical studies of liposome encapsulated doxorubicin. *Acta Oncol.* 1994;33(7):779
22. Szebeni J, Fontana JL, Wassef NM, Mongan PD, Morse DS, Dobbins DE, et al. Hemodynamic changes induced by liposomes and liposome-encapsulated hemoglobin in pigs: a model for pseudoallergic cardiopulmonary reactions to liposomes: role of complement and inhibition by soluble CR1 and anti-C5a antibody. *Circulation.* 1999;99(17):2302



**Universidad Militar Nueva Granada**  
Facultad de Medicina

**Ministerio de Defensa Nacional**  
**Hospital Militar Central**  
Dirección General  
Subdirección de Docencia e Investigación Científica



23. Fernandez P. Tipos de estudios clínico epidemiológicos. Alicante (España). Atención primaria en la red. 1995 [actualizado 2001; citado 2011]. Disponible en: [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com)
24. Ravindra LM, Kellum J. Saha SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31.
25. Rose BD, Post TW. Electrolitos y equilibrio acido base. Madrid (España): Marban libros S.L; 2007
26. Ley 23 de 1981, por la cual se dictan normas en materia de ética médica. Diario oficial. 1981 Febrero 18
27. Resolución No 008430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Diario oficial. 1993 octubre 4